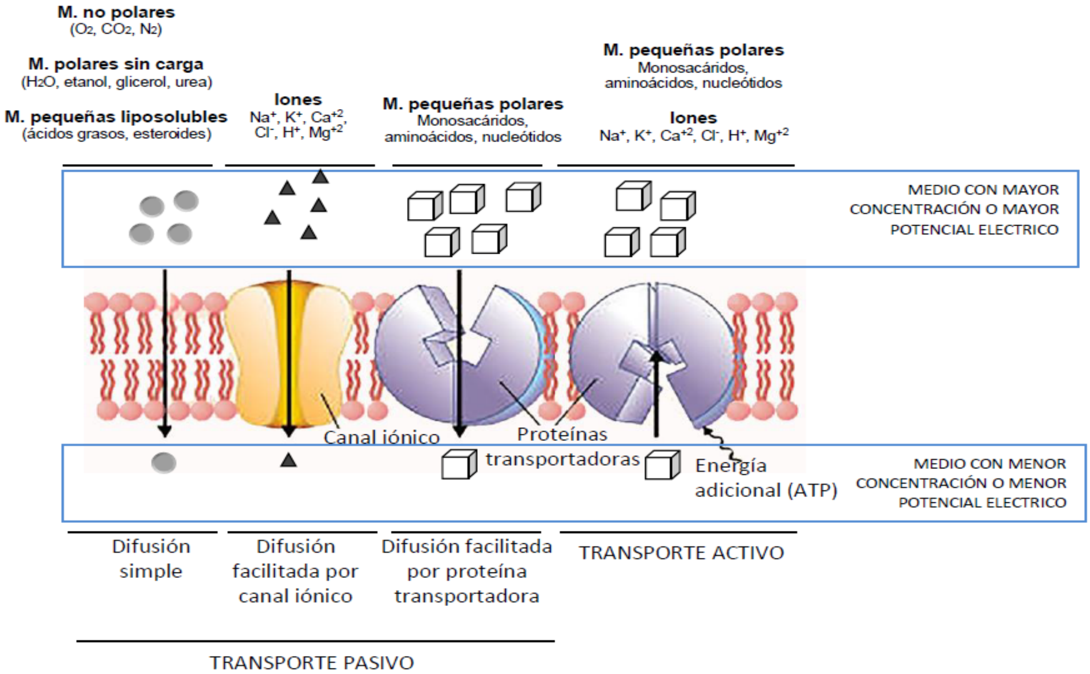
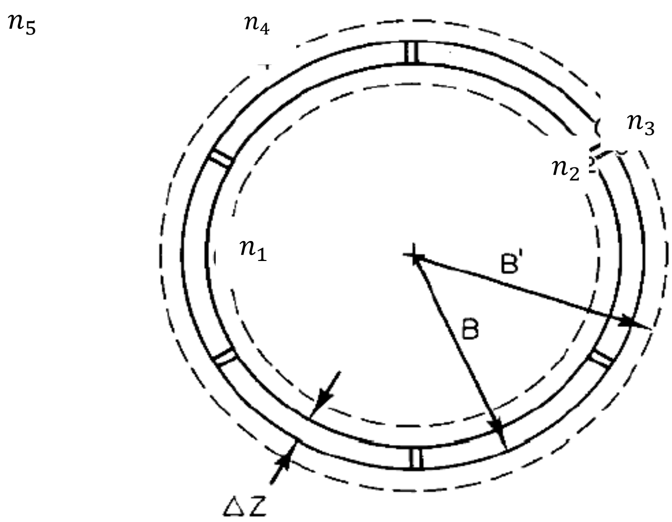
Clase 20 Modelo de transporte pasivo a través de poros en una membrana celular:

Según el tipo de ion o molécula el pasaje a través de la membrana se produce sin gasto de energía extra (la energía proviene de la propia sustancia y de su concentración) o por mecanismos que requieren de ella. Cuando el proceso no consume energía adicional el proceso se denomina transporte pasivo, mientras que el proceso dependiente de energía adicional (consume ATP) transporte activo. El transporte pasivo puede tener lugar a través de la bicapa lipídica o a través de proteínas de la membrana. En cambio, el transporte activo solo puede darse a través de las proteínas.



Centraremos la atención en el transporte pasivo por difusión simple. Obtuvimos soluciones para los casos donde ocurre difusión en condiciones estacionarias y con simetrías específicas. Usemos estos resultados. Primero plantearemos el modelo de transporte a través de poros. Sea B el radio de la célula, aproximada como esférica, Δz el espesor de la membrana que es atravesada por N_p poros cada uno de radio R_p.



Supongamos que a un radio r_1 dentro de la célula y distante del poro la concentración de la molécula considerada es n_1, en la cara interior del poro cilíndrico $(r = B)$ es n_2 y exterior $(r = B + \Delta z)$ es n_3, sobre una superficie esférica exterior pero cercana a la célula $(r = B')$ es n_4, y finalmente muy lejos n_5. Tenemos entonces cuatro regiones:

$$r_1 < r < B, \quad B < r < B + \Delta z, \quad B + \Delta z < r < B', \quad B' < r < r_5$$

En la región que pasa a través de poro, $B < r < B + \Delta z$, *la aproximamos al* caso unidimensional:

$$i_{23} = AD\ \frac{n_2 - n_3}{\Delta z} = \pi R_p^2 D\ \frac{n_2 - n_3}{\Delta z}$$

En la región $B' < r < r_5$ corresponde al caso tridimensional de difusión radial hacia un r lejano:

$$i_{45} = 4\pi D\ B'(n_4 - n_5)$$

En las regiones restantes, $r_1 < r < B$ y $B + \Delta z < r < B'$, no hemos hallado una solución en la clase pasada dado que es la difusión desde la superficie del poro que es un disco circular a las correspondientes esferas. Sin embargo, dado que consideramos al $R_p \ll r_1\ y\ B'$ podemos aproximar esas superficies como planas y entonces utilizar la solución correspondiente al caso de la difusión desde un plano con concentración n_1 hacia un disco con concentración n_2 o desde un disco con n_3 hacia un plano con concentración (n_4). Estos casos implican solucionar la ecuación de difusión con condiciones de contorno, cuyo resultado es:

$$i_{12} = 4D\ R_p(n_1 - n_2) \quad y \quad i_{34} = 4D\ R_p(n_3 - n_4)$$

Como estamos en condiciones estacionarias, las corrientes que atraviesan las 3 primeras regiones deben ser iguales debido a que no hay acumulación de partículas.

$$i_{12} = i_{23} = i_{34} = i$$

Sumando i_{12} e i_{34} y usando la relación anterior:

$$2i = 4D\ R_p(n_1 - n_2 + n_3 - n_4) = 4D\ R_p(n_1 - n_4 + n_3 - n_2)$$

Reemplazando $i_{23} = i = \pi R_p^2 D\ \frac{n_2 - n_3}{\Delta z}$

$$2i = 4D\ R_p(n_1 - n_4) - 4DR_p \frac{i\Delta z}{\pi R_p^2 D}$$

$$i + 2\frac{i\Delta z}{\pi R_p} = 2DR_p(n_1 - n_4)$$

$$i = \frac{2DR_p(n_1 - n_4)}{1 + \frac{2\Delta z}{\pi R_p}} = \frac{2DR_p(n_1 - n_4)}{\frac{2}{\pi R_p}\left(\frac{\pi R_p}{2} + \Delta z\right)} = \frac{D\pi R_p^2(n_1 - n_4)}{\left(\frac{\pi R_p}{2} + \Delta z\right)}$$

Esta ultima expresión se puede pensar como una difusión unidimensional a través del poro con un factor de corrección tal que $\Delta z' = \frac{\pi R_p}{2} + \Delta z$ y:

$$i = \frac{D\pi R_p^2(n_1 - n_4)}{\Delta z'}$$

Esta corrección es importante para el caso de que el espesor de la membrana sea mucho menor al radio del poro. Como tenemos N_p poros la corriente total será:

$$i_{cel} = N_p i = \frac{N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_4)}{\Delta z'}$$

A partir de la expresión para la región 4 ($B' < r < r_5$): $n_4 = \frac{i_{cel}}{4\pi D\ B'} + n_5$

$$i_{cel} = \frac{N_p D\pi R_p^2\left(n_1 - n_5 - \frac{i_{cel}}{4\pi D\ B'}\right)}{\Delta z'} = \frac{N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_5)}{\Delta z'} - \frac{i_{cel} N_p\ R_p^2}{4B'\Delta z'}$$

$$i_{cel}\left(1 + \frac{N_p R_p^2}{4B'\Delta z'}\right) = I_{cel}\left(\frac{4B'\Delta z' + N_p R_p^2}{4B'\Delta z'}\right) = \frac{N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_5)}{\Delta z'}$$

$$i_{cel} = \frac{4B'\ N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_5)}{4B'\Delta z' + N_p R_p^2} = \frac{N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_5)}{\Delta z' + \frac{N_p R_p^2}{4B'}}$$

$$i_{cel} = \frac{N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_5)}{\Delta z_{eff}}\ (*)$$

Con $\Delta z_{eff} = \Delta z' + \frac{N_p R_p^2}{4B'} = \Delta z + \frac{\pi R_p}{2} + \frac{N_p R_p^2}{4B'}$ donde se tienen en cuenta la difusión a través de cada poro con la primera corrección y al medio circundante con la segunda. En esta fórmula sencilla el énfasis está en que la difusión unidimensional a través de los poros es corregida por lo que ocurre en su entorno.

Si una fracción f de la superficie corresponde a los poros esta es dada por: $f = \frac{N_p \pi R_p^2}{4\pi B^2} = \frac{N_p R_p^2}{4B^2}$

$$\Delta z_{eff} = \Delta z + \frac{\pi R_p}{2} + \frac{fB^2}{B'}$$

La expresión (*) puede reescribirse usando $f4B^2 = N_p R_p^2$: $\quad i_{cel} = \frac{4B' N_p D\pi R_p^2(n_1 - n_5)}{4B'\Delta z' + N_p R_p^2} = \frac{4B' D\pi (n_1 - n_5) 4fB^2}{4B'\Delta z' + 4fB^2}$

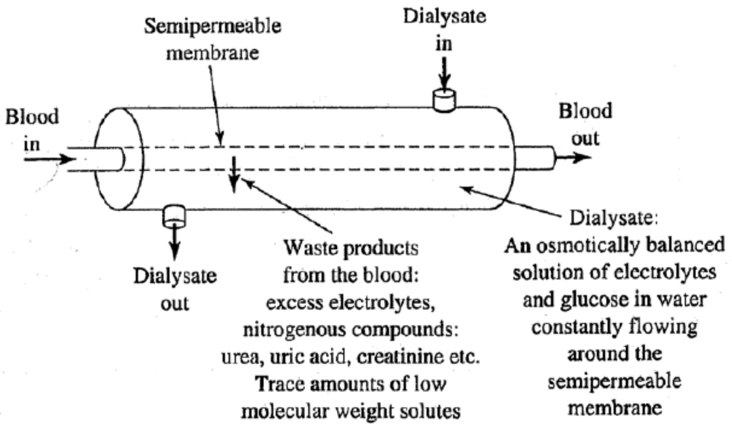
$$i_{cel} = 4\pi DB(n_1 - n_5)\left\{\frac{fB'B}{B'\Delta z' + fB^2}\right\} = 4\pi DB(n_1 - n_5)\left\{\frac{B'}{B}\frac{f}{\frac{B'}{B}\frac{\Delta z'}{B} + f}\right\}$$

Si $\frac{B'}{B} \sim 1 \quad i_{cel} = 4\pi DB(n_1 - n_5)\left\{\frac{f}{\frac{\Delta z'}{B} + f}\right\}$

Estas últimas formulas tienen la forma de la que corresponde a difusión desde una esfera de radio B multiplicada por un factor de corrección. Además, se verifica que si $f = 0 \Rightarrow i_{cel} = 0$.

Diálisis Renal

La diálisis es un procedimiento artificial al que se somete a un paciente con problemas de funcionamiento de sus riñones. El procedimiento busca eliminar del fluido corporal sustancias que en condiciones normales son eliminadas por el riñón. Entre estas sustancias se encuentran básicamente la urea y el ácido úrico que son generados por el cuerpo humano como residuos metabólicos de la actividad celular. Proponemos un modelo básico de dializador para realizar una estimación del tiempo que deberá aplicarse el procedimiento para "limpiar" la sangre.



La urea, el ácido úrico y otros solutos se encuentran disueltos en el fluido corporal del paciente (no solo en la sangre) que ocupa un volumen de aproximadamente 40 litros. La idea del proceso de diálisis se muestra en la figura, la sangre entra en el aparato y pasa por un tubo realizado con una membrana semipermeable. Así, los solutos difunden a través de una membrana desde la sangre al líquido dializante que es contenido en el resto del dializador y que es renovado permanentemente de manera mantener la concentración de iones correspondiente al organismo y concentración nula de urea y ácido úrico.

La sangre entra en el aparato (dializador) a una velocidad v y a diferencia del esquema se separa en muchos tubitos finitos para maximizar la superficie de contacto sangre-membrana. Si bien el dializador es un aparato pequeño, de una longitud $L \approx 40cm$, el área de membrana, A_l, sumada para todos los tubitos puede ser de $2m^2$. La permeabilidad de la membrana, p_s (que puede ser diferente para cada soluto) se regula básicamente con el tamaño de los poros de la membrana que permiten el pasaje de la urea, ácido úrico y algunos aminoácidos, pero no de las proteínas y glóbulos rojos. Para estimar el tiempo de diálisis debemos estimar la variación de la concentración de solutos a eliminar con el tiempo, para esto suponemos:

• Los solutos están disueltos en el volumen de fluido corporal V en forma uniforme.

• El aparato es un cilindro de área de entrada del fluido A_n y largo L (área lateral A_l=2πrL). En rigor, son muchos tubitos, pero la cuenta es idéntica si asumimos que A_n y A_l son el área normal y lateral sumada a todos los tubitos.

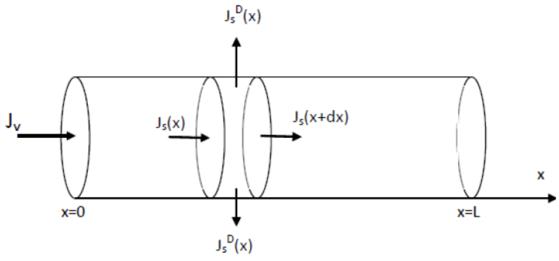
• La concentración de un dado soluto dentro del dializador es $c_s(x,t)$. La coordenada x=0 corresponde a la entrada de la sangre al dializador así, $c_s(0,t) = c_{s0}(t)$ que es igual a la concentración del soluto en el fluido corporal del paciente. En $x = L$ es la concentración a la salida de la sangre del dializador que será nuevamente inyectada al paciente, en forma simplificada supondremos que se mezcla instantáneamente con el resto del fluido corporal.

En estas condiciones el flujo de entrada, dentro y de salida del dializador es $J_v = Q/A_n$ y del flujo de soluto en particular es $J_s(x,t) = c_s(x,t)J_v$. A medida que la sangre avanza en el dializador, parte del soluto pasa por difusión al líquido dializante y su concentración disminuye pudiendo eventualmente anularse: $c_s(L,t) = 0$, pero, en general, tomará un valor $c_s(L,t) < c_s(0,t)$ a determinar.

La concentración de soluto debe cumplir la ecuación de continuidad, es decir, el soluto que entra a una región comprendida entre x y x *+dx* cumple:

$$J_s(x,t)A_n - J_s(x+dx,t)A_n - \frac{J_{sD}(x,t)A_L}{L}dx = 0$$

donde $J_{sD}(x,t)$, es el flujo difusivo del soluto al fluido dializante en el que asumimos una concentración de soluto $c_s(D)=0$ y $\frac{A_l}{l}$ en lugar de n2πr (r: radio de c/tubito, n: número de tubitos). Además, despreciamos el término $\frac{\partial(C_s(x,t)A_N dx)}{\partial t}$ que representa la variación con el tiempo del soluto en la región considerada debido a que el volumen del dializador es mucho menor que el del fluido corporal.



Reemplazando: $J_s(x,t)=c_s(x,t)J_v=\frac{c_s(x,t)Q}{A_n}$ y $J_{sD}(x,t)=p_s c_s(x,t)$

$$\frac{c_s(x,t)Q}{A_n}A_n-\frac{c_s(x+dx,t)Q}{A_n}A_n-\frac{p_s C_s(x,t)A_l}{L}dx$$

$$c_s(x,t)-c_s(x+dx,t)=\frac{p_s c_s(x,t)A_l}{QL}dx$$

$$\frac{c_s(x,t)-c_s(x+dx,t)}{dx}=\frac{p_s c_s(x,t)A_l}{QL}$$

$$\frac{dc_s(x,t)}{c_s(x,t)}=-\frac{p_s A_l}{QL}dx$$

$\ln\left(c_s(x,t)/c_s(0,t)\right)=-\frac{p_s A_l}{QL}x \quad o \quad c_s(x,t)=c_0(0,t)e^{-\frac{ax}{L}}$,

donde definimos al parámetro $a=\frac{p_s A_L}{Q}$ que adimensional y da cuenta de la razón entre la magnitud de la corriente difusiva de soluto de salida y la corriente de arrastre de entrada al dializador. Según la expresión la concentración en el fluido cae exponencialmente en una distancia del orden L/a. Si a<<1 (poco permeable al soluto) la concentración es casi constante en el dializador, mientras que si a>>1 (muy permeable al soluto) la concentración cae abruptamente a la salida será cero.

Cálculo de la evolución temporal de la concentración de soluto: La masa de soluto eliminada por unidad de tiempo viene dada por:

$$Q_M=\int_0^L \frac{J_{SD}(x,t)A_L}{L}dx=\int_0^L \frac{p_S c_S(x,t)A_L}{L}dx=Qc_S(0,t)(1-e^{-a})$$

Si $a \gg 1$, $Q_M(t)\approx c_s(0,t)$, la masa de soluto eliminada por unidad de tiempo es toda la entrante al dializador.
Si $a \ll 1$, desarrollando en serie la exponencial: $e^{-a}\approx 1-a$,

$$Q_M(t)\approx Qc_s(0,t)(1-1+a)=c_s(0,t)p_s A_L$$

Por otra parte, $c_S(0,t)=\frac{M_s(t)}{V}$, donde $M_s(t)$ es la masa total de soluto en el organismo. Como el cambio de $M_s(t)$ con el tiempo es la masa eliminada:

$$\frac{dM_s}{dt}=-Q_M(t)=-Qc_s(0,t)(1-e^{-a}) \quad \Longrightarrow \quad \frac{dM_s}{M_s}=-\frac{Q}{V}(1-e^{-a})dt$$

$$M_s(t)=M_s(0)e^{-\frac{t}{\tau}} \quad \Rightarrow \quad \tau=\frac{V}{Q(1-e^{-a})}$$

donde τ es el tiempo característico del proceso de diálisis en el cuál la masa (y concentración) de solutos se reduce a 1/e de su valor original.
En el límite $a \gg 1$: $\tau=\frac{V}{Q}$ independiente de a y todo el soluto que entra al dializador es eliminado y el tiempo característico es directamente el volumen total sobre el caudal de entrada.
En el límite: $a \ll 1$, y podemos escribir $\tau=\frac{V}{p_s A_L}$ indicando que τ es independiente de Q. De esta forma, no importa cuán rápido pase el soluto por el dializador, la permeabilidad es suficientemente baja como para que la concentración sea prácticamente constante dentro del dializador y el tiempo de diálisis viene dado por el tiempo que le lleve al soluto difundir a través de la membrana.