

EL AZAROSO CAMINO DE LOS MICROORGANISMOS

THE RANDOM PATH OF MICROORGANISMS

Dr. Braulio Gutiérrez Medina*

Resumen

El azar juega un papel determinante para los seres vivos. En el caso de los microorganismos sujetos a lo inesperado, es posible emplear modelos matemáticos para describir y predecir el comportamiento promedio; es decir, a nivel de una colonia o al observar un individuo durante mucho tiempo. En este texto nos enfocamos en describir las caminatas que organismos tales como bacterias y diatomeas llevan a cabo en la microescala, un mundo en donde el azar se encuentra a la vuelta de cualquier esquina.

Abstract

Chance plays a decisive role for living beings. In the case of microorganisms subject to the unexpected, it is possible to use mathematical models to describe and predict the average behavior; that is, at the level of a colony or when observing an individual over a long time. In this text we focus on describing the walks that organisms such as bacteria and diatoms carry out at the microscale, a world where chance can be found around every corner.

* Investigador Titular B en la División de Materiales Avanzados y Biología Molecular del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica (Ipcyt). Doctor en Física por la Universidad de Texas (Austin).
bgutierrez@ipicyt.edu.mx

Palabras clave: azar, microorganismos, difusión, modelo matemático.

Keywords: chance, microorganisms, diffusion, mathematical model.

En el número correspondiente a enero de 1934 de la revista mexicana *FUTURO* se encuentra el artículo de Pablo Picasso “La pintura contemporánea”. En el texto, Picasso enuncia su conocida frase: “Me llaman buscador, pero yo no busco: encuentro” (Picasso, 1934, p. 8). Si bien la afirmación está aplicada al mundo del artista, podemos retomar de ella un aspecto general que es implícito al encuentro, al hallazgo, al descubrimiento: el azar. En la experiencia de cualquier persona lo inesperado es común y aparece a pesar de (o complementando a) lo que creemos planeado. La rutina es repetir acciones en constante cambio. A medida que transcurre nuestro día las cosas que vamos encontrando modifican nuestro comportamiento. En esta dinámica, sin embargo, no resulta sencillo saber cómo será nuestra respuesta ante lo accidental. Un tanto diferente es el caso de los microorganismos.

En el mundo microscópico (escala espacial: $\sim 1 \mu m$) los organismos de una sola célula desarrollan su ciclo de vida también en presencia de un azar permanente que, de hecho, define su conducta. Resulta admirable que en este caso no solo es posible identificar patrones de comportamiento sino además realizar una descripción matemática de los mismos. Una de estas características cuantificables es la motilidad, es decir, la capacidad de movimiento. Células de gran diversidad tienen la facultad de trasladarse, ya sea nadando en medio líquido o migrando sobre superficies; esta habilidad les permite explorar el medio que habitan, situarse en regiones propicias para su desarrollo o alejarse de daño inminente. Parece similar a las personas... con una importante diferencia: en el mundo celular (acuoso y en la escala micrométrica) las fuerzas térmicas, imperceptibles para nosotros, son importantes.

Antes de abundar sobre la motilidad celular, consideremos lo siguiente: cualquier objeto microscópico (animado o no) inmerso en un medio líquido presenta movimiento. Un líquido está conformado por moléculas que se encuentran siempre en traslación y rotación, modificando frecuentemente sus direcciones y velocidades debido a las interacciones (choques) con otras moléculas. En la escala macroscópica ($\sim 10^{23}$ moléculas) a este movimiento lo conocemos como temperatura (mayor movimiento corresponde a temperaturas mayores). Las moléculas del líquido siguen trayectorias que resultan completamente aleatorias debido a la acción simultánea de enorme cantidad de ellas: sus posiciones futuras son impredecibles con certeza. Aún más, cualquier objeto microscópico inmerso en el líquido estará sujeto a los choques constantes de las moléculas de agua, por lo que dicho objeto presentará movimiento (llamado térmico o Browniano) y la trayectoria que describirá será también aleatoria. La energía asociada a esta danza molecular es $E = k_B T$, en donde k_B es la constante de Boltzmann y T la temperatura. A la temperatura ambiente ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) $E = 4.1 \times 10^{-21} \text{ J}$, que es la energía cinética de una bacteria con velocidad $v = 1 \text{ mm/s}$ o de una persona con $v = 10^{-8} \text{ mm/s}$. Se aprecia porque la energía térmica está fuera de nuestra percepción ordinaria pero dentro de la de una célula.

Debido al carácter azaroso del movimiento no es posible anticipar o predecir la posición de una partícula individual después de cierto tiempo. Sin embargo, sí es posible contestar una pregunta muy relacionada: ¿cómo es la distribución del grupo de partículas después de cierto tiempo?

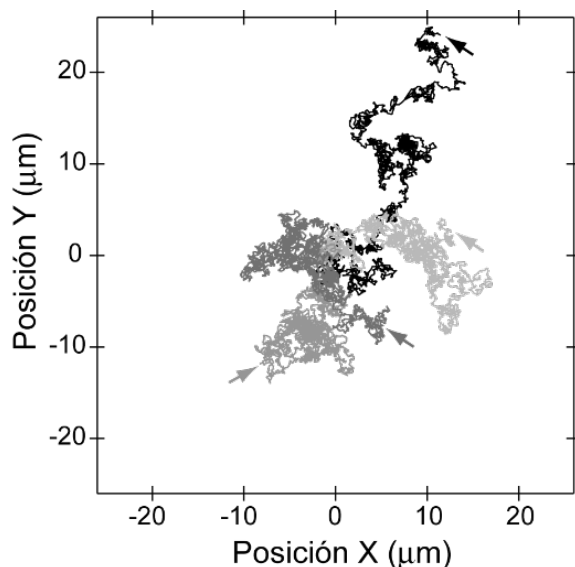


Figura 1. Cuatro trayectorias (líneas en diferente tono de gris) correspondientes a esferas de poliestireno de 450 nm de diámetro dispersas en agua. Al inicio de la observación todas las partículas estaban en la posición central ($X = 0, Y = 0$); en cada caso la posición final al término del tiempo de observación (1 minuto) se indica por una flecha.

En la figura 1 se muestran las trayectorias experimentales de partículas que efectúan movimiento Browniano, obtenidas en el Ipcyt mediante el seguimiento de la posición de partículas visualizadas por microscopía óptica. Partiendo de una posición original común las trayectorias divergen entre sí y, conforme pasa el tiempo, el conjunto de partículas se vuelve más disperso. Debido al carácter azaroso del movimiento no es posible anticipar o predecir la posición de una partícula individual después de cierto tiempo. Sin embargo, sí es posible contestar una pregunta muy relacionada: ¿cómo es la *distribución* del *grupo* de partículas después de cierto tiempo? En otras palabras, nos cuestionamos si es posible obtener información cuantitativa acerca del comportamiento de la comunidad.

Para calcular la distribución de las posiciones de las partículas (en otras palabras el histograma de las posiciones) sujetas a movimiento térmico, consideremos un modelo simplificado conocido como “caminante aleatorio”. Una partícula se mueve aleatoriamente en una dimensión, avanzando a pasos; y nos interesa seguir su posición x conforme avanza. En cada paso la partícula se desplaza una distancia $+d$ (a la derecha) o $-d$ (a la izquierda) con igual probabilidad ($p = 0.5$ para ambos eventos). Podemos generar una de estas trayectorias tirando una moneda varias veces. Si la moneda cae en sol o águila realizamos un movimiento por una distancia $+d$ o $-d$, respectivamente. Por ejemplo, la secuencia de seis pasos (sol, sol, águila, sol, águila, águila) producirá la trayectoria $x = (0, d, 2d, d, 2d, d, 0)$. Siguiendo estas reglas, podemos hacer una primera pregunta: ¿cuál es la posición *promedio* de N de estas partículas después de efectuar n pasos? Siguiendo la metodología de Berg (1983), la respuesta se obtiene empleando un método de trabajo matemático iterativo. Llamando $x_i(n)$ a la posición de la i -ésima partícula después de n pasos y tomando la posición inicial $x_i(n=0) = 0$ para toda i , la posición promedio de las N partículas después de n pasos se encuentra sumando las posiciones individuales de todas las partículas y dividiendo entre N :

$$\langle x(n) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(n).$$

Notamos que la posición actual de las partículas, $x(n)$, se alcanzó sumando o restando a la posición anterior, $x(n-1)$, la distancia d , es decir: $x(n) = x(n-1) \pm d$, en donde el signo \pm indica que la suma o resta se realiza con igual probabilidad. De este modo:

$$\langle x(n) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(n) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [x_i(n-1) \pm d] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(n-1) \pm \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d.$$

En la última expresión, el primer término corresponde a la posición promedio después de $n-1$ pasos. En cambio, el segundo término es cero, ya que debido a la probabilidad idéntica de dar un paso a derecha o izquierda se aplica la suma de la distancia d tantas veces como la resta. Queda entonces:

$$\langle x(n) \rangle = \langle x(n-1) \rangle.$$

Aplicando este razonamiento de manera iterativa se llega a la conclusión:

$$\langle x(n) \rangle = \langle x(n-1) \rangle = \langle x(n-2) \rangle = \dots = \langle x(0) \rangle = 0,$$

en donde en la última igualdad usamos el hecho de que todas las partículas comienzan en la posición $x_i(0) = 0$, por lo que la posición promedio es $\langle x(0) \rangle = 0$. De este modo, se concluye que la posición promedio de un grupo de partículas brownianas después de n pasos es cero. Es decir, la distribución de las partículas es simétrica respecto al punto de partida.

Se puede saber más, en particular cuál es la dispersión de las N partículas después de efectuar n pasos. Una medida de esta anchura es la raíz cuadrada del desplazamiento cuadrático medio:

$$\langle x(n)^2 \rangle^{1/2} = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [x_i(n)]^2 \right)^{1/2}.$$

Siguiendo una estrategia similar al caso anterior, primero reescribimos:

$$\langle x(n)^2 \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [x_i(n-1) \pm d]^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [[x_i(n-1)]^2 \pm 2dx_i(n-1) + d^2].$$

El primer término de la última sumatoria corresponde al promedio del cuadrado de la posición después de $n-1$ pasos. El segundo término es cero debido a la probabilidad idéntica, avanzar a derecha o izquierda. El tercer término es constante. De modo que:

$$\langle x(n)^2 \rangle = \langle x(n-1)^2 \rangle + d^2.$$

E iterando el análisis:

$$\langle x(n)^2 \rangle = \langle x(n-1)^2 \rangle + d^2 = \langle x(n-2)^2 \rangle + 2d^2 \dots = \langle x(0)^2 \rangle + nd^2 = nd^2,$$

en donde hemos usado el hecho de que la posición inicial es cero, por lo que $\langle x(0)^2 \rangle = 0$. Finalmente, llegamos a que:

$$\langle x(n)^2 \rangle^{1/2} = \sqrt{nd}.$$

Encontramos que la dispersión de las partículas (el ancho característico de la distribución de las posiciones) incrementa proporcional a la raíz cuadrada del número de pasos.

Considerando que en nuestro análisis cada paso tiene una duración τ , el tiempo transcurrido después de N pasos es $t = N\tau$, por lo que $\langle x(N)^2 \rangle = Nd^2 = (d^2/\tau)t$. Reescribiendo $(d^2/\tau) = 2D$, tenemos que:

$$\langle x(n)^2 \rangle = 2Dt.$$

Esta ecuación describe procesos de difusión tales como una gota de colorante que cae en un recipiente con agua y poco a poco colorea todo el volumen del líquido; a la cantidad D se le conoce como el coeficiente de difusión. Resumiendo nuestros hallazgos: si a un tiempo dado soltamos muchas partículas en un punto inicial y seguimos las posiciones correspondientes conforme avanza el tiempo, la distribución (el histograma) de las posiciones será simétrica respecto al punto inicial y el ancho de la distribución incrementará proporcional a la raíz del tiempo transcurrido.

Para un caminante aleatorio existen consecuencias prácticas cuando el tiempo característico de avance del caminante es proporcional al cuadrado de la distancia recorrida. En un ejemplo dramático de viaje debido a difusión, el virus de la rabia (de tamaño ~ 100 nm y coeficiente de difusión $D \sim 10^{-12}$ m s⁻¹) le toma ~ 1 minuto ir de un extremo a otro de una célula pero $\sim 100,000$ años recorrer la extremidad de una persona. La conclusión es que para moléculas y partículas pequeñas la difusión constituye una manera eficiente de viajar distancias celulares, pero es completamente impráctica para efectuar viajes a nivel de un organismo multicelular. Cabe notar que, como alternativa de transporte, organismos tales como plantas, hongos y animales cuentan con moléculas especializadas que se encargan de llevar cargamento de manera dirigida a velocidades

Para moléculas y partículas pequeñas la difusión constituye una manera eficiente de viajar distancias celulares, pero es completamente impráctica para efectuar viajes a nivel de un organismo multicelular.

de $\sim 1 \mu m s^{-1}$, con lo cual el viaje del virus a través del brazo de una persona se completaría en solo ~ 2 semanas, comparable al tiempo de la infección por este virus.

Hasta aquí hemos visto que al aplicar un razonamiento sencillo se ha obtenido un resultado poderoso y general. Por cierto, que los análisis de procesos aleatorios se emplean de manera cotidiana para estudiar sistemas tan diversos como redes sociales, operaciones financieras, cadenas de polímeros, etc.

Regresando al contexto de lo vivo, es hora de encender los motores. Consideremos el caso de *Escherichia coli* (*E. coli*), una bacteria que habita en nuestro sistema digestivo. *E. coli* tiene un tamaño de $\sim 1 \mu m$, por lo que presenta movimiento Browniano que la lleva de un sitio a otro de forma azarosa. Si esto fuese todo serían malas noticias para *E. coli*, ya que tendría una probabilidad máxima de 0.5 de acercarse a una fuente de comida y podría tardar mucho tiempo difundiendo para llegar a la misma. Sin embargo, esta bacteria posee motores moleculares sobre su superficie que hacen girar filamentos parecidos a un sacacorchos, permitiendo a la bacteria nadar (Berg, 2004). Los motores, que se cuentan entre las maquinarias conocidas más pequeñas y exquisitas, son complejos moleculares (de tamaño nanométrico) que convierten la energía química liberada en la hidrólisis de la molécula de trifosfato de adenosina (ATP) en trabajo mecánico. Empleando su habilidad de nado, *E. coli* puede avanzar en direcciones preferenciales en respuesta a estímulos externos.

De manera simplificada se ha encontrado que esta bacteria alterna dos tipos de eventos (Berg, 2004): 1) con los motores en coordinación avanza a velocidad aproximadamente constante (con magnitud de $\sim 10 \mu m s^{-1}$ o diez longitudes de cuerpo bacteriano por segundo) durante un tiempo que es variable pero que cumple con una distribución (histograma) exponencial (con valor promedio de 1 s); y 2) con los motores en descoordinación, para y gira (durante $\sim 0.1 s$), definiendo al azar una nueva dirección para el avance subsecuente. El resultado es una caminata aleatoria (promovida esta vez por la motilidad del organismo), con la cual *E. coli* explora el medio en que vive (figura 2). ¿Y en presencia de algún atrayente químico localizado? La bacteria usa sensores especializados para identificar gradientes de concentración y, como respuesta, continúa la caminata aleatoria, pero ahora extiende los tiempos de avance cuando nada en dirección a la fuente del gradiente, resultando en un eficiente acercamiento al atrayente químico. En sintonía con Picasso, podemos decir que explotando el azar la bacteria encuentra.

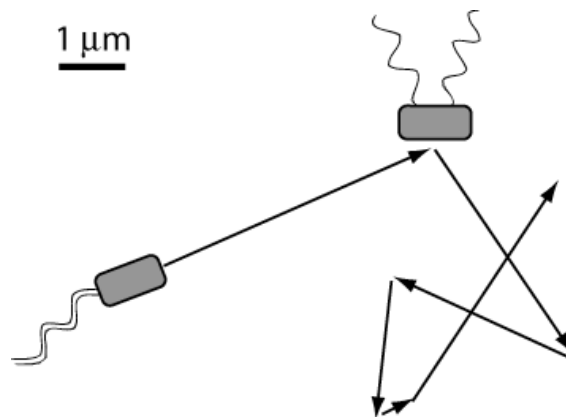


Figura 2. Esquema de la trayectoria seguida por una bacteria, en donde se alterna un movimiento dirigido (flechas negras) con pausas en donde la célula reorienta la siguiente dirección de avance de manera aleatoria. El movimiento dirigido resulta de la acción coordinada de motores moleculares actuando sobre los flagelos.

Entre los múltiples microorganismos que exhiben motilidad, las diatomeas resultan de interés. Las diatomeas constituyen un grupo de algas unicelulares que habitan en prácticamente todos los cuerpos de agua conocidos; debido a su abundancia se estima que participan en ~20% de la producción primaria a nivel global. Estos microorganismos (miden ~10-100 μm) poseen la peculiar característica de tener una pared celular de dióxido de silicio (el principal componente del vidrio), rígida y transparente. Bajo el agua las diatomeas se adhieren a superficies y se deslizan sobre ellas.

En el Laboratorio de Biofísica del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica (Ipcyt) realizamos un sencillo experimento: colocamos diatomeas (*Nitzschia communis*; figura 3A) sobre un portaobjetos y con una cámara digital capturamos videos del movimiento de las células bajo el microscopio. Posteriormente, empleando metodologías de procesamiento digital de imágenes obtuvimos las trayectorias de las diatomeas como función del tiempo (figura 3B). Encontramos que, a semejanza de *E. coli*, las diatomeas presentan eventos de avance a rapidez constante (en este caso a $\sim 7 \mu\text{m s}^{-1}$ o una longitud de cuerpo de diatomea cada cuatro segundos) alternados con eventos de paro en donde la diatomea establece una nueva y aleatoria dirección de avance (Gutiérrez-Medina et al., 2014). Sin embargo, las trayectorias tienen dos características distintivas. En primer lugar, los eventos de avance describen segmentos circulares. Esto es así ya que el contacto de la forma curva del cuerpo de la diatomea con la superficie obliga a la célula a seguir un camino con esa misma curvatura. En segundo lugar, el avance que sigue a un evento de paro ocurre prácticamente en reversa respecto al avance inmediato anterior. El resultado neto de este modo de andar es que la diatomea no se aleja mucho de su lugar de inicio.¹

Un análisis estadístico del desplazamiento cuadrático medio de las trayectorias (a tiempos largos, $t \geq 100 \text{ s}$) muestra que las diatomeas efectúan una caminata aleatoria que cumple esencialmente con el proceso de difusión descrito anteriormente. Esta caminata está caracterizada por un coeficiente de difusión de traslación $D \sim 20 \mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$. Este valor contrasta con el caso de *E. coli*, en donde $D \sim 100 \mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$, a pesar de que la bacteria es ~30 veces más pequeña que la diatomea. ¿Trae algún beneficio a la diatomea el invertir energía en moverse continuamente sin alejarse de la posición de origen? Al deslizarse las diatomeas secretan un biopolímero que queda en la superficie a manera de rastro de la trayectoria visitada. Con la participación de varias diatomeas el biopolímero se acumula hasta formar una capa llamada biopelícula que le permite a las diatomeas y otros microorganismos formar comunidades. Nuestra hipótesis es que el movimiento aleatorio de las diatomeas con difusión limitada permite visitar múltiples veces una región limitada de superficie y recubrirla de manera efectiva con el biopolímero (figuras 3C y 3D). Con esta idea podemos decir que mientras la bacteria es especialista en explorar el espacio, la diatomea es experta en pintar o decorar superficies.

¹ El video de una trayectoria típica: <http://sites.google.com/site/laboratoriodebiofisica/videos>

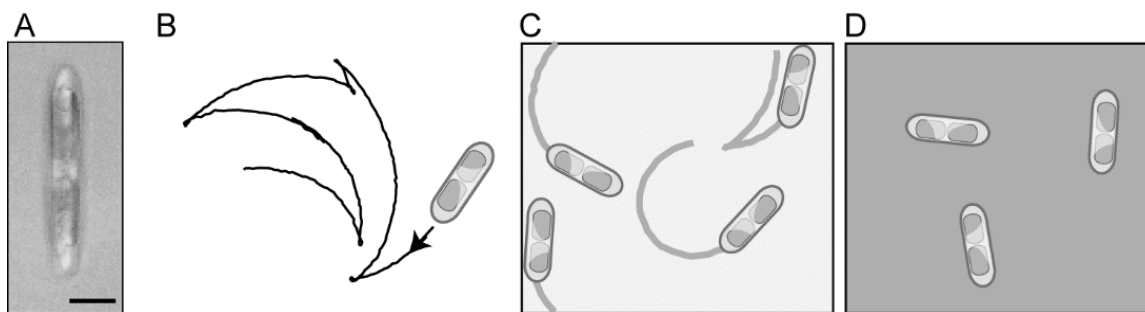


Figura 3. Diatomeas y aspectos de su motilidad. (A) Micrografía de una diatomea *N. communis* obtenida con un microscopio óptico. Barra de escala: 6 μm . (B) Trayectoria seguida por una diatomea obtenida mediante microscopía óptica digital. (C) Participación de varias diatomeas deslizándose sobre una superficie y dejando un rastro de biopolímero (líneas grises). (D) El movimiento circular y aleatorio de las diatomeas resulta en un recubrimiento efectivo de la superficie con el biopolímero, estableciendo una biopelícula.

Conclusiones

Como conclusión general diremos que la matemática es fundamental para la biología, ya que permite establecer modelos cuantitativos de funcionamiento de los sistemas bajo estudio, dando coherencia a las observaciones experimentales y permitiendo hacer predicciones factibles de ser verificadas. Los sistemas biológicos son altamente complejos, lo que trae enormes desafíos durante su investigación. Aceptando el reto, la afortunada combinación del razonamiento analítico, crítico y creativo con la labor artesanal, observadora y paciente en el laboratorio constituye una estrategia que nos permite no solamente encontrar, como quería Picasso, sino también comprender.

Referencias

- Berg, H. C. (1983). *Random walks in biology*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Berg, H. C. (2004). *E. coli in motion*. Cambridge, Massachusetts: Springer-Verlag.
- Gutiérrez-Medina, B., Jiménez Guerra, A., Peña Maldonado, A. I., Covarrubias Rubio, Y. y García Meza, J. V. (2014). Circular random motion in diatom gliding under isotropic conditions. *Physical Biology*, 11(6). doi: 10.1088/1478-3975/11/6/066006.
- Picasso, P. (enero de 1934). La pintura contemporánea. *FUTURO*, 3, 8-15.

Artículo recibido: 30-04-18
Aceptado: 15-06-18