

Problema de Kramers aplicado al plegamiento del ARN

Giuseppe O. Hernández Aquino¹, Norma Sánchez Salas¹, José Inés Jiménez Aquino²

¹ Departamento de Física, Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional- Edif. 9 UP Zacatenco, CP 07738, Ciudad de México, México

² Departamento de Física, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa – Apartado Postal 55-534, CP 09340, Ciudad de México, México.

E-mail: ghernandez1501@alumno.ipn.mx, nsanchez@ipn.mx, ines@xanum.uam.mx

Resumen — En este trabajo estudiamos el problema de Kramers, que consiste en calcular la tasa o razón de transición, también conocida como velocidad de escape, de un conjunto de partículas brownianas localizadas en el mínimo de un potencial metaestable. El proceso de transición se lleva a cabo debido a las fluctuaciones térmicas inherentes en el sistema que son capaces de proporcionar la energía necesaria para vencer la barrera del potencial. La razón de transición se calcula en el régimen sobreamortiguado (fricción grande) de la ecuación de Langevin asociada a una partícula browniana. Como una aplicación del problema de Kramers, estudiamos la razón de transición que experimenta una molécula de ARN en su proceso de plegamiento y desplegamiento.

Palabras Clave – ARN, Kramers, Movimiento Browniano, Proceso Estocástico, Razón de Transición

Abstract — In this work we study the Kramers problem, which consists of calculating the transition-rate, also known as the scape-rate, of a set of Brownian particles located at the minimum of a metastable potential. The transition process is carried out due to the thermal fluctuations of the system, which are capable of providing the necessary energy to overcome the potential barrier. The scape-rate is calculated in the overdamped regime (large friction) of the Langevin equation associated with a Brownian particle. As an application of the Kramers problem, we study the transition-rate experienced by an RNA molecule in its folding and unfolding process.

Keywords — RNA, Kramers, Brownian Motion, Stochastic Process, Transition rate

I. INTRODUCCIÓN

El estudio de las velocidades de reacciones químicas tiene sus orígenes a finales del siglo XIX e inicios del XX.

Las principales contribuciones a la solución de este problema se enuncian a continuación de forma cronológica:

- Arrhenius (1889) mediante un análisis empírico concluyó que la velocidad de escape (k) satisface la siguiente relación

$$k = v \exp\left(-\frac{E_b}{k_B T}\right). \quad (1)$$

Donde E_b es el valor de la barrera (altura) de potencial.

- Farkas (1927) considera el flujo de partículas a través de un “cuello de botella”. Con esta propuesta,

Farkas logra establecer una expresión aproximada de la constante de proporcionalidad v de (1).

- Kramers (1940) considera la difusión de partículas brownianas en un estado metaestable de un potencial, como se muestra en la Fig. (1). Con este planteamiento obtuvo la forma explícita del coeficiente v .

Por otro lado, una de las biomoléculas más importantes para la transferencia de información genética es la molécula de ácido ribonucleico (ARN) [1,2,5], el ARN es un ácido presente en todas las células vivas, tanto en las procariontas como en las eucariotas y a diferencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), el ARN está formado por una única cadena. El ARN se enlaza consigo misma, formando pares de bases entre nucleótidos compatibles. En general, la formación de enlaces es favorable para mantener un estado de energía mínima [1,2,6], generando una estructura molecular tridimensional que tiene propiedades físicas y químicas distintas a la secuencia sin plegar, poseyendo funciones biológicas muy bien definidas en el entorno celular. En consecuencia, el plegamiento de la molécula de ARN es uno de los procesos más relevantes en este contexto y la predicción fiable de una estructura de ARN partiendo de su secuencia es el llamado *folding problem*.

En este trabajo se presenta la teoría desarrollada por Kramers para obtener la velocidad de escape y se aplicará al problema del plegamiento de la molécula de ARN. El trabajo está organizado del siguiente modo: en la Sección II se introducen algunos conceptos e ideas para la solución del problema. En la Sección III se desarrolla la solución al problema de Kramers para el caso límite de fricción fuerte. Finalmente, en la Sección IV se obtienen los resultados para un modelo de molécula de ARN como un sistema metaestable que puede realizar transiciones entre dos estados; el estado plegado y desplegado.

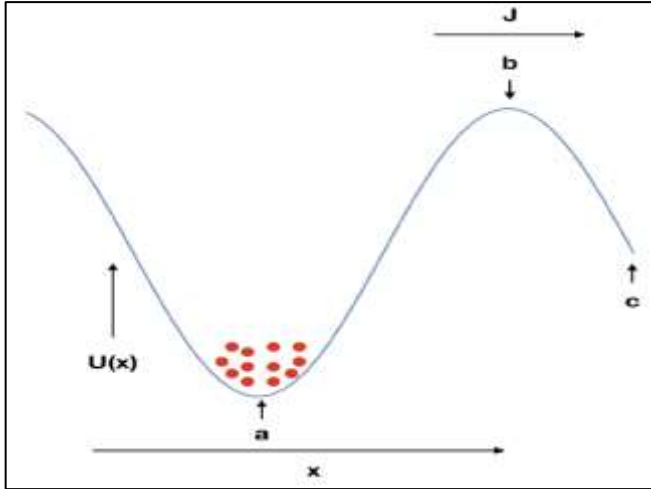


Fig. 1: Potencial metaestable de un único pozo.

II. MARCO TEÓRICO

Como se mencionó anteriormente, en este trabajo se usará el planteamiento propuesto por Kramers para resolver el problema de las velocidades de escape, en el que considera la difusión de una partícula browniana en un potencial metaestable. El movimiento browniano es el movimiento que efectúan partículas de tamaño micro o nanométricas que se encuentran inmersas en un fluido (fig.2). El movimiento errático de la partícula browniana (PB) (en forma de zig-zag) es debido a las constantes colisiones que experimenta con las moléculas del fluido (del orden de 10^{23} moléculas por segundo), y el factor probabilístico intrínseco del problema.

Este fenómeno fue observado de forma rigurosa por Robert Brown a principios del siglo XIX y explicado hasta 1905 [1,3,5,7]. El nombre es en honor a R. Brown, botánico escocés que en 1827 reportó observaciones meticulosas del fenómeno, pero no fue hasta 1905 cuando A. Einstein dio una explicación cuantitativa del fenómeno y en la que obtuvo el siguiente resultado para el desplazamiento cuadrático promedio de la PB, es decir $\langle (x(t) - x(0))^2 \rangle = 2Dt$, donde $D = k_B T / \alpha$ se conoce como el coeficiente de difusión, observamos la dependencia con la temperatura T y el coeficiente de fricción α , así como con la constante de Boltzmann k_B . Es importante mencionar que para resolver el problema Einstein pudo establecer la ecuación de difusión para la densidad de probabilidad $P(x, t)$, siendo x la posición y t el tiempo. Dicha ecuación de difusión es un caso particular de una ecuación conocida como ecuación de Fokker-Planck [6].

Por otra parte, en 1908 el físico francés Paul Langevin [3,4], fue capaz de obtener el mismo resultado reportado por Einstein, partiendo de la segunda ley de Newton, cuya fuerza

neta es de naturaleza aleatoria y dependiente del

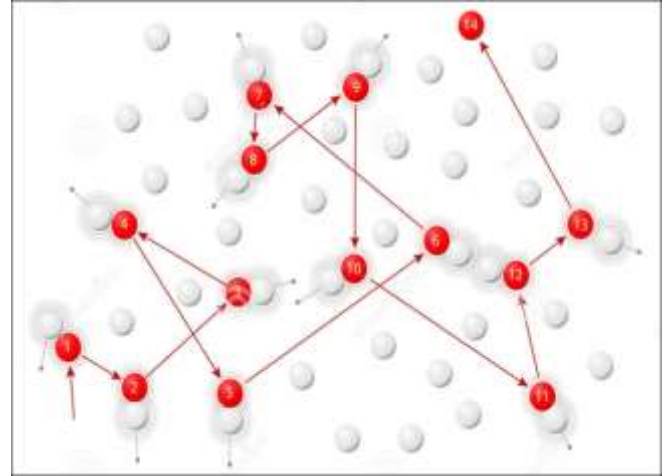


Fig. 2: Representación no a escala del Movimiento Browniano, la Partícula Browniana es representada en rojo.

tiempo. La ecuación de Langevin que describe la dinámica aleatoria o estocástica de la PB, se puede escribir como

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = -\alpha \frac{dx}{dt} + \xi(t). \quad (2)$$

En esta ecuación $\alpha \frac{dx}{dt}$ es la fuerza de fricción de Stokes y $\xi(t)$ la fuerza aleatoria o estocástica o simplemente ruido. Esta ecuación de Langevin es una ecuación diferencial estocástica cuya solución explícita no es posible obtener. Su solución solamente es posible en promedio.

El estudio del movimiento browniano dió pie al surgimiento de una teoría matemática más general conocida como procesos estocásticos, para abordar sistemas más generales donde la presencia de fluctuaciones es importante.

A. Ecuación diferencial estocástica y la ecuación de Fokker-Planck.

En general, dada una ecuación de Langevin es posible obtener su correspondiente ecuación de Fokker-Planck (EFP) y las soluciones de ambas proporcionan las mismas propiedades estadísticas del problema a resolver [6]. Una ecuación tipo Langevin más general para cualquier variable estocástica y se puede escribir como:

$$\frac{dy}{dt} = A(y, t) + B(y, t)\xi(t), \quad (3)$$

$A(y, t)$ se conoce como el término de arrastre y $B(y, t)$ es el término difusivo. Si $\xi(t)$ satisface las propiedades estadísticas de un ruido blanco gaussiano, es decir, su promedio es cero y su función de correlación es una función delta de Dirac, es decir,

$$\langle \xi(t) \rangle \geq 0 \quad (4)$$

$$\langle \xi(t)\xi(t') \rangle \geq 2\lambda\delta(t-t') \quad (5)$$

donde λ es la intensidad del ruido, entonces la EFP para la densidad de probabilidad condicional $P(y, t|y_0, t_0)$, asociada a la ecuación diferencial estocástica (3), está dada por

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(y, t|y_0)}{\partial t} = & -\frac{\partial}{\partial y} [a_1(y, t)P(y, t|y_0)] \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [a_2(y, t)P(y, t|y_0)], \end{aligned} \quad (6)$$

donde ahora $a_1(y, t)$ y $a_2(y, t)$ se conocen como coeficiente de arrastre y coeficiente de difusión respectivamente, de la forma

$$a_1(y, t) = A(y, t) + \lambda B(y, t) \frac{\partial B}{\partial y} \quad (7)$$

$$a_2(y, t) = 2\lambda B^2(y, t) \quad (8)$$

III. RAZÓN DE TRANSICIÓN O VELOCIDAD DE ESCAPE

A continuación, se presenta el procedimiento para obtener la razón de escape de un conjunto de partículas brownianas localizadas en un pozo de potencial $U(x)$, como el que se muestra en la (fig. 1), siendo x la variable de activación. Las partículas localizadas en el mínimo del potencial adquieren, por efecto de las fluctuaciones estocásticas, la energía de activación necesaria para saltar y vencer la barrera de potencial. Partimos de la ecuación de Langevin para la PB ligada a un potencial $U(x)$, dada por

$$m\dot{v} = -\alpha v - \frac{dU(x)}{dx} + \xi(t), \quad (9)$$

donde $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2\alpha k_B T \delta(t-t')$.

En el régimen sobreamortiguado esta ecuación se reduce a

$$\dot{x} = -\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} + \frac{1}{\alpha} \xi(t), \quad (10)$$

y de acuerdo con la descripción anterior se puede mostrar que su correspondiente EFP será

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} P(x, t) \right] + D \frac{\partial^2 P(x, t)}{\partial x^2}, \quad (11)$$

donde $D = \frac{k_B T}{\alpha}$. Esta EFP se puede escribir como una ecuación de continuidad de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = & -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} P(x, t) - D \frac{\partial P(x, t)}{\partial x} \right] \\ = & -\frac{\partial J}{\partial x}, \end{aligned} \quad (12)$$

donde J es el flujo de corriente de probabilidad dada por

$$J = -\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} P(x, t) - D \frac{\partial P(x, t)}{\partial x}. \quad (13)$$

En el caso estacionario el flujo de corriente debe ser una constante y la densidad de probabilidad es estacionaria que depende solo de la posición, es decir

$$\begin{aligned} J = & -\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} P(x) - D \frac{\partial P(x)}{\partial x} \\ = & -D e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} \frac{\partial}{\partial x} \left(e^{\frac{U(x)}{k_B T}} P(x) \right). \end{aligned} \quad (14)$$

La propuesta de Kramers es la siguiente: en ausencia de corriente, $J=0$, las partículas se encuentran en equilibrio en la posición $x = a$ del mínimo del potencial, luego entonces mediante (14) podemos calcular la distribución equilibrio que tiene la forma

$$P(x) = P_0 e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}. \quad (15)$$

donde P_0 es una constante de normalización que puede determinarse mediante la condición $P(a) = P_0 e^{-\frac{U(a)}{k_B T}}$, y, por tanto,

$$P(x) = P(a) e^{-\frac{U(x)-U(a)}{k_B T}}. \quad (16)$$

Por otra parte, debido a las fluctuaciones estocásticas presentes en el sistema, en algún momento habrá un flujo de corriente de partículas que tratarán de cruzar la barrera de potencial. Supongamos que el flujo es estacionario tal que $J = \text{cte} \neq 0$ en el intervalo $[a, c]$ como se muestra en el potencial de la figura (1), donde $P(c) = 0$ dado que en $x = c$ lo consideramos como un sumidero. En este caso, la solución de (14) conduce a

$$J = \frac{D e^{-\frac{U(a)}{k_B T}} P(a)}{\int_a^c e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} dx}. \quad (17)$$

La velocidad de escape o razón de transición k , se define como la probabilidad de escape dado que inicialmente la partícula está en el mínimo de potencial (alrededor de $x = a$), es decir $J = pk$, donde p es la probabilidad de encontrar a la partícula en $x = a$ o en su vecindad, la cual está dada por

$$p = P(a)e^{\frac{U(a)}{k_B T}} \int_{a-\Delta}^{a+\Delta} e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} dx, \quad (18)$$

siendo Δ la anchura (muy angosta) del pozo de potencial y la altura de la barrera muy alta, de forma tal que la integración se realiza sobre una función potencial muy picuda alrededor de $x = a$. Mediante un desarrollo en serie de Taylor alrededor de a , podemos concluir que

$$p = P(a)e^{\frac{U(a)}{k_B T}} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} = P(a) \sqrt{\frac{2\pi k_B T}{|U''(a)|}}. \quad (19)$$

De forma análoga, la integral del denominador de (17), que definimos como I_d , se obtiene la igualdad

$$I_d = \sqrt{\frac{2\pi k_B T}{|U''(b)|}} e^{\frac{U(b)}{k_B T}}. \quad (20)$$

Finalmente, de las ecs. (17), (19) y (20), se concluye que la velocidad de escape tiene la siguiente estructura

$$k = \frac{\sqrt{|U''(a)||U''(b)|}}{2\pi\alpha} e^{-\frac{E_b}{k_B T}}, \quad (21)$$

y que coincide perfectamente con lo previsto en la ec. (1).

IV. APLICACIÓN A MOLÉCULAS DE ARN.

Como una aplicación de la metodología expuesta en la sección anterior, vamos a determinar la razón de transición en el plegamiento y desplegamiento de una molécula de ARN. El modelo matemático que describe la dinámica de una molécula de ARN [6] puede escribirse como

$$\frac{dx}{dt} = \gamma[\tau - \tau_{int}] + \xi(t), \quad (22)$$

donde $\xi(t)$ es el término de ruido que satisface las propiedades de un ruido blanco gaussiano, con valor medio cero y función de correlación $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2\gamma k_B T \delta(t - t')$; el parámetro τ hace referencia a las fuerzas de tensión, γ es el coeficiente de Onsager [4], y $\tau_{int} = \frac{\partial F(x)}{\partial x}$ es la tensión interna que depende de la energía libre de Helmholtz $F(x)$. La EFP asociada a la ecuación de Langevin anterior será

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \gamma \frac{\partial}{\partial x} \left[(\tau_{int} - \tau) P(x, t) + k_B T \frac{\partial P(x, t)}{\partial x} \right] = -\gamma \frac{\partial j}{\partial x}. \quad (23)$$

Similarmente a lo mostrado en (13) tenemos la corriente de probabilidad

$$j = -(\tau_{int} - \tau)P(x) - k_B T \frac{\partial P(x)}{\partial x}. \quad (24)$$

Considerando tensiones externas constantes. En el caso de equilibrio estacionario $j = 0$, se debe cumplir que

$$(\tau_{int} - \tau)P_{eq}(x) + k_B T \frac{\partial P_{eq}(x)}{\partial x} = 0, \quad (25)$$

cuya solución de equilibrio será

$$P_{eq}(x) = Q^{-1} e^{-\frac{(\tau_{int} - \tau)x}{k_B T}}. \quad (26)$$

Siendo Q^{-1} el término de normalización. Considerando una expansión para la energía libre ($F(x)$) hasta el término lineal tenemos que $\frac{\partial F(x)}{\partial x} = \frac{F(x)}{x}$, de tal forma que

$$P_{eq}(x) = Q^{-1} e^{-\frac{(F(x) - \tau x)}{k_B T}} = \frac{e^{-\frac{F_e(x)}{k_B T}}}{\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{F_e(x)}{k_B T}} dx}, \quad (27)$$

donde $F_e(x) = F(x) - \tau x$ es la fuerza efectiva. Para calcular la razón de transición partimos de la EFP (23), de donde obtenemos la corriente de probabilidad (24) en términos de la fuerza efectiva

$$j = -\left[\frac{D}{k_B T} \frac{dF_e}{dx} P + D \frac{\partial P}{\partial x} \right], \quad (28)$$

siendo en este caso $D = \gamma k_B T$. Para $j = \text{cte}$, calculamos $P(x)$, tomando en cuenta que x_f el valor correspondiente al estado plegado (*folding*). Así que la solución para $P(x)$ en el intervalo $[x_f, x]$, será

$$P(x) = P(x_f) e^{\frac{[F_e(x) - F_e(x_f)]}{k_B T}} - \frac{j}{D} e^{-\frac{F_e(x)}{k_B T}} \int_{x_f}^x e^{\frac{F_e(z)}{k_B T}} dz. \quad (29)$$

De (29) podemos despejar la corriente j y evaluar en $x = x_u$ que corresponde al estado desplegado (*unfolding*), tenemos entonces

$$\frac{j}{D} = \frac{j_f - j_u}{D} = \frac{P(x_f) \exp[F_e(x_f)/k_B T]}{\int_{x_f}^{x_u} \exp[F_e(z)/k_B T] dz} - \frac{P(x_u) \exp[F_e(x_u)/k_B T]}{\int_{x_f}^{x_u} \exp[F_e(z)/k_B T] dz}. \quad (30)$$

Considerando barreras con un valor máximo suficientemente alto, $F_{e, \max} \gg k_B T$, podemos suponer equilibrio local en cada pozo y escribir las densidades de

probabilidad $P(x_f)$ y $P(x_u)$ como las distribuciones de equilibrio (26). Entonces para las corrientes de probabilidad hacia “adelante” y “atrás”, se tiene respectivamente lo siguiente:

$$j_f = DQ_f^{-1} \left[\frac{F''_{e,c}}{2\pi k_B T} \right]^{1/2} \exp\left(-\frac{F_e(x_c)}{k_B T}\right) \quad (31)$$

$$j_u = DQ_u^{-1} \left[\frac{F''_{e,c}}{2\pi k_B T} \right]^{1/2} \exp\left(-\frac{F_e(x_c)}{k_B T}\right) \quad (32)$$

Conociendo la distribución de probabilidad en el equilibrio (27), calculamos el número de partículas que se encuentran en cada estado:

$$n_f = Q_f^{-1} \left[\frac{F''_{e,f}}{2\pi k_B T} \right]^{-1/2} \exp\left(-\frac{F_e(x_f)}{k_B T}\right) \quad (33)$$

$$n_u = Q_u^{-1} \left[\frac{F''_{e,u}}{2\pi k_B T} \right]^{-1/2} \exp\left(-\frac{F_e(x_u)}{k_B T}\right) \quad (34)$$

Finalmente, al conocer el número de partículas y las corrientes podemos calcular las velocidades de transición $k = j/n$:

$$k_f = \gamma \left[\frac{\sqrt{F''_{e,c} F''_{e,f}}}{2\pi} \right] \exp\left(-\frac{F_e(x_c) - F_e(x_f)}{k_B T}\right) \quad (35)$$

$$k_u = \gamma \left[\frac{\sqrt{F''_{e,c} F''_{e,u}}}{2\pi} \right] \exp\left(-\frac{F_e(x_c) - F_e(x_u)}{k_B T}\right) \quad (36)$$

Comparando con (21) vemos que se respeta la teoría desarrollada para el caso sobreamortiguado.

IV. CONCLUSIONES

Como se puede observar en este trabajo, el uso de la teoría de MB fue útil y eficaz para resolver el problema de la razón de escape de un conjunto de partículas en una barrera de potencial. La idea ha sido útil para explicar la razón de transición para el plegamiento y desplegamiento de proteínas (Moléculas de ARN). El inverso de esta razón de transición proporciona el tiempo que ocurren dichas transiciones. Es importante mencionar que en presencia de una señal externa débil. La partícula browniana en un potencial biestable experimenta otro fenómeno muy interesante conocido como *resonancia estocástica*, tema que no ha sido abordado en este trabajo, pero que consideramos importante mencionar debido a la enorme cantidad de trabajos publicados en esta área de investigación.

AGRADECIMIENTOS

GOHA agradecen el apoyo de CONACyT-México. GOHA y NSS agradecen a SIP-IPN (México).

REFERENCIAS

- [1] Díaz-Segura, M.(2021). “El Problema de Kramers y Algunas Aplicaciones” [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa]. <http://tesiuami.izt.uam.mx/uam/aspum/presentatesis.php?reco=23656&docs=UAMII23656.pdf>
- [2] Becker, W. M., Kleinsmith, L. J., Hardin, J., Bertoni, G. P., Elías, I. A., & Céspedes, A. M. (2007). El mundo de la célula (No. 571.6 B4M8). Pearson Educación.
- [3] Garcia-Palacios, J. L. (2007). Introduction to the theory of stochastic processes and Brownian motion problems. arXiv preprint cond-mat/0701242.
- [4] Martín Sierra, F. J. (2017). Introducción a las descripciones de Langevin y Fokker-Planck: Movimiento browniano.
- [5] Nelson, P. (2004). Biological physics (pp. 315-332). New York: WH Freeman.
- [6] Santamaría-Holek, I., López-Alamilla, N. J., Hidalgo-Soria, M., & Pérez-Madrid, A. (2015). Nonlinear irreversible thermodynamics of single-molecule experiments. Physical Review E, 91(6), 062714.
- [7] Toral, R. (2006). Últimos avances en el movimiento browniano: orden a partir del desorden.