

Problema de Kramers aplicado al plegamiento del ARN



Giuseppe O. Hernández Aquino¹, Norma Sánchez Salas¹, José I. 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.

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 despleamiento.

INTRODUCCIÓN.

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

-Arrhenius en 1889, mediante un análisis empírico concluyó que la velocidad de escape (k) dado una barrera de potencial de altura E_b , satisface la relación:

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

-Kramers en 1940, considera la difusión de partículas brownianas en un potencial metaestable, similar al de la **Figura 1**. Con este planteamiento se obtuvo la forma explícita del coeficiente ν , determinando la expresión de k .

El movimiento browniano (MB) es el movimiento que efectúan partículas de tamaño micro/nano-métrico que se encuentran inmersas en un fluido (**figura 2**). El movimiento errático de la partícula browniana se debe al factor probabilístico intrínseco del problema debido al enorme número de colisiones con las moléculas del medio.

Por otro lado, una de las biomoléculas más importantes para la transferencia de información es el ARN. El ARN esta presente en todas las células vivas. Forma pares de bases entre nucleótidos compatibles de su secuencia, generando una estructura molecular tridimensional que tiene propiedades físico-químicas distintas a la secuencia sin plegar, dotando de funciones biológicas muy bien definidas en el entorno celular. Por lo que el plegamiento de la molécula de ARN es uno de los procesos más relevantes 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 en el régimen sobreamortiguado y se aplicará al problema del plegamiento de la molécula de ARN.

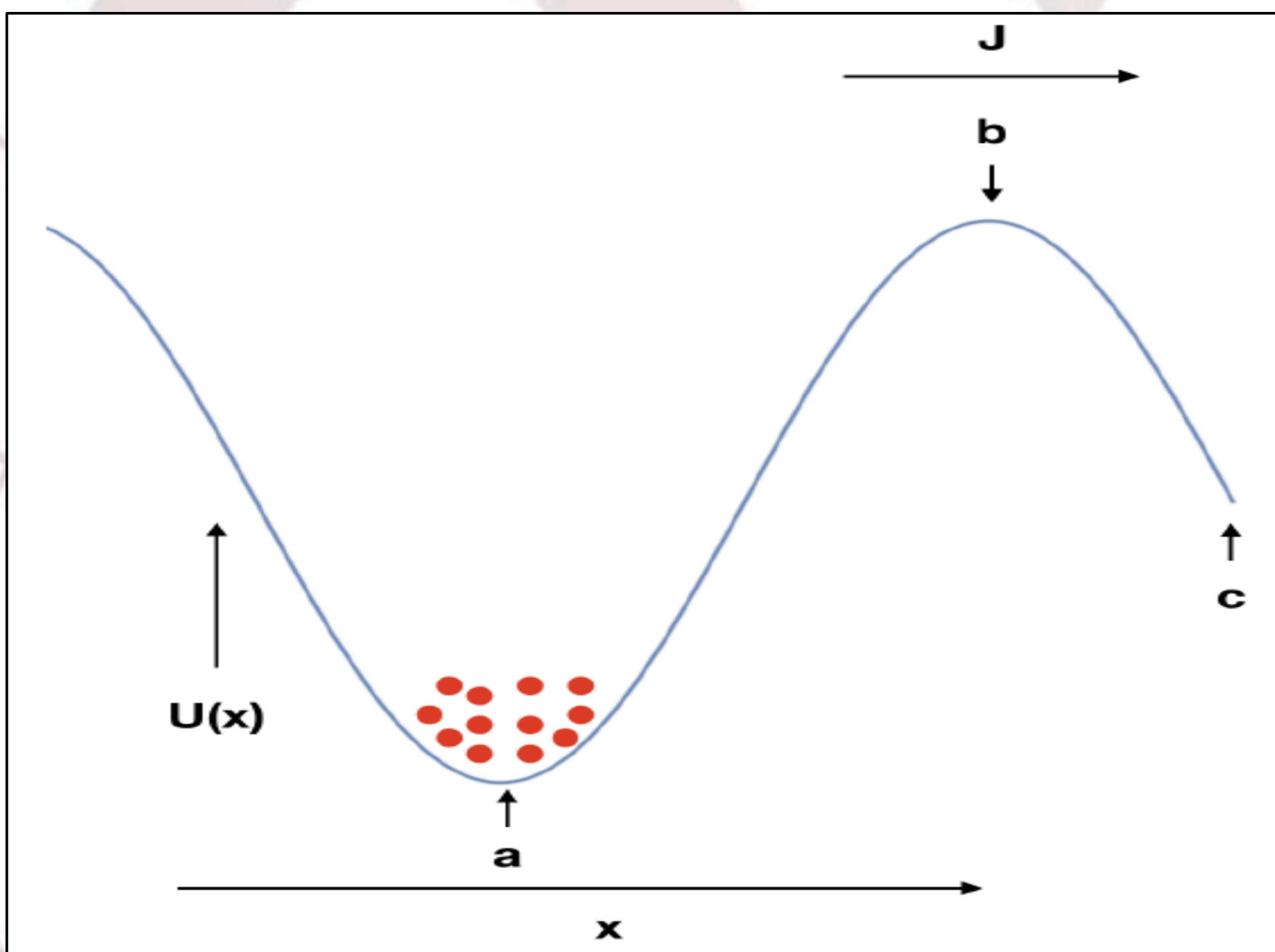


Figura 1. Potencial metaestable de un único pozo.

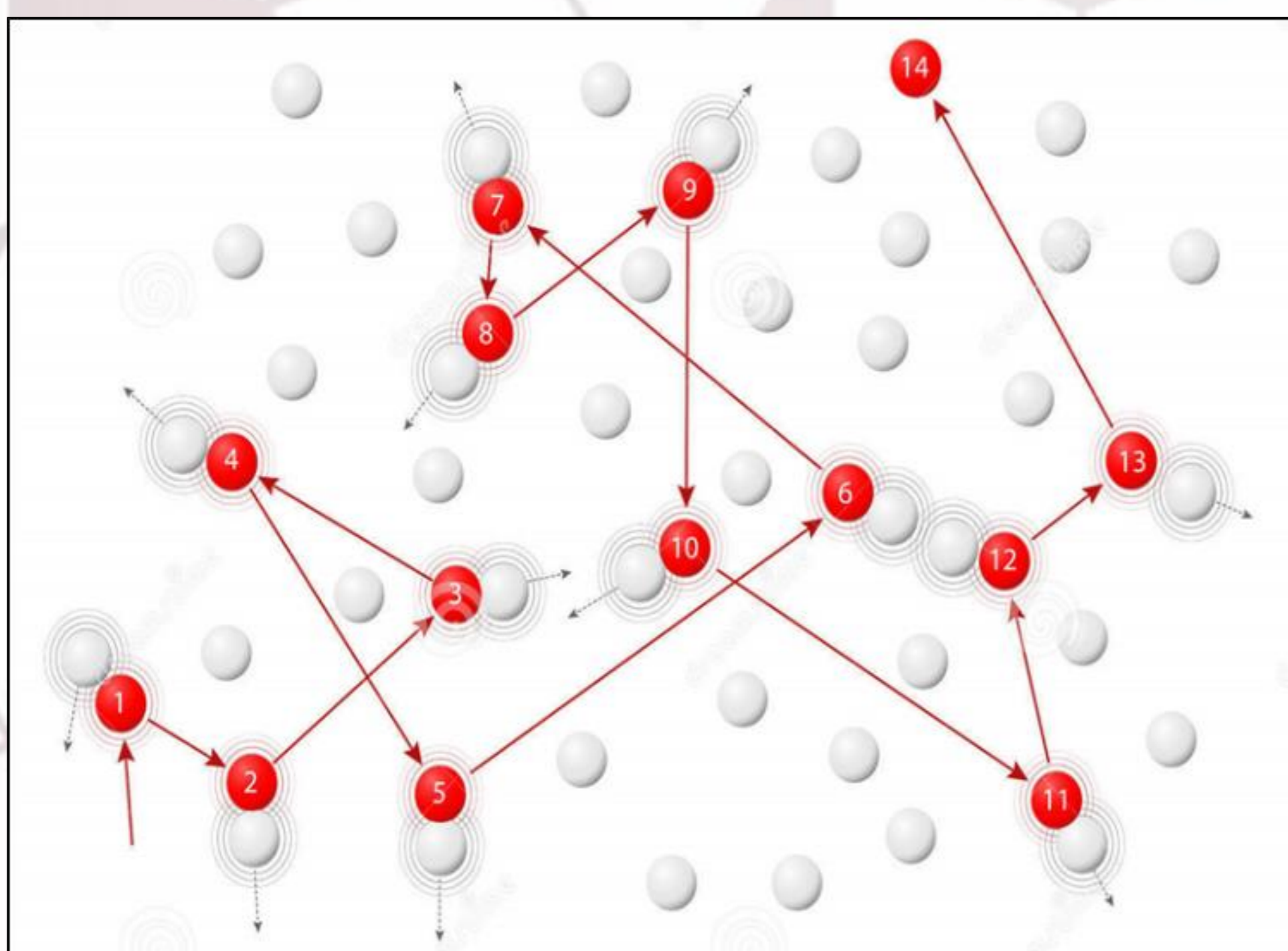


Figura 2. Representación no a escala del Movimiento Browniano, la Partícula Browniana es representada en rojo.

DESARROLLO.

Se presenta el procedimiento para obtener la razón de escape. Partimos de la ecuación de Langevin para la PB ligada a un potencial $U(x)$,

$$m \frac{dv}{dx} = -\alpha v - \frac{dU(x)}{dx} + \xi(t), \quad (2)$$

donde la $\xi(t)$ es la fuerza de carácter aleatorio, también llamado ruido.

En el caso sobreamortiguado, obtenemos la correspondiente Ecuación de Fokker Planck (EFP) para la densidad de probabilidad $P(x, t)$:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} P(x, t) - D \frac{\partial P(x, t)}{\partial x} \right], \quad (3)$$

donde definimos a J como el flujo de corriente de probabilidad cuya expresión es:

$$J = -\frac{1}{\alpha} \frac{dU(x)}{dx} P(x, t) - D \frac{\partial P(x, t)}{\partial x}. \quad (4)$$

En el caso estacionario, Kramers propuso lo siguiente: en ausencia de corriente, $J=0$, las partículas se encuentran en equilibrio en la alrededor de la posición $x=a$, calculando la distribución equilibrio tenemos

$$P(x) = P_0 e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}. \quad (5)$$

Debido a las fluctuaciones en el sistema, existirá un flujo neto. Supongamos $J = cte \neq 0$ en el intervalo $[a, c]$ (**figura 1**), donde $P(c) = 0$, $x = c$ lo consideramos como un sumidero para las partículas, entonces

$$J = \frac{D e^{-\frac{U(a)}{k_B T}} P(a)}{\int_a^c e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} dx} \quad (6)$$

La velocidad de escape k , se define como la probabilidad de escape dado que inicialmente la partícula está en el mínimo de potencial. Podemos definir entonces $J = pk$, donde p es la probabilidad de encontrar a la partícula en una vecindad alrededor de $x = a$, está dada por:

$$p = P(a) e^{-\frac{U(a)}{k_B T}} \int_{a-\Delta}^{a+\Delta} e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} dx \quad (7)$$

Mediante un desarrollo en serie de Taylor y realizando los cálculos intermedios llegamos hasta despejar la expresión de la velocidad de escape $k = J/p$ obteniendo:

$$k = \frac{\sqrt{U''(a)|U''(b)|}}{2\pi\alpha} e^{-\frac{E_b}{k_B T}} \quad (8)$$

Resultado consistente con lo planteado por Arrhenius. la razón de escape decae exponencialmente con la altura de la barrera y depende que tan puntiagudo es el máximo y mínimo.

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 despleamiento 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.

APLICACIÓN Y RESULTADOS.

Como una aplicación de la metodología expuesta en la sección anterior, obtendremos la razón de transición en el plegamiento y despleamiento de una molécula de ARN visto como un sistema biestable, se cumple:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma[\tau - \tau_{int}] + \xi(t), \quad (9)$$

el parámetro τ hace referencia a las fuerzas de tensión, γ es el coeficiente de Onsager asociado y $\tau_{int} = \frac{\partial F(x)}{\partial x}$ es la tensión interna que depende de la energía libre de Helmholtz $F(x)$.

Definimos $j = [-(\tau_{int} - \tau)P(x) - k_B T \frac{\partial P(x)}{\partial x}]$, tenemos la EFP asociada :

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = -\gamma \frac{\partial j}{\partial x}. \quad (10)$$

En el caso de equilibrio estacionario $j = 0$, la solución es:

$$P_{eq}(x) = Q e^{-\frac{(\tau_{int}-\tau)x}{k_B T}}. \quad (11)$$

Normalizando y considerando una expansión para la energía libre hasta el término lineal tenemos que $\frac{\partial F(x)}{\partial x} \approx \frac{F(x)}{x}$

$$P_{eq}(x) = \frac{e^{-\frac{F_e(x)}{k_B T}}}{\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{F_e(x)}{k_B T}} dx}, \quad (12)$$

donde $F_e(x) = F(x) - \tau x$. Una vez definido esto obtenemos la corriente de probabilidad:

$$j = -\left[\frac{D}{k_B T} \frac{dF_e}{dx} P + D \frac{\partial P}{\partial x} \right] \quad (13)$$

Para $j = cte$, calculamos $P(x)$ en el intervalo $[x_f, x_u]$, x_f es el estado plegado (*folding*), entonces:

$$P(x) = P(x_f) e^{-\frac{[F_e(x)-F_e(x_f)]}{k_B T}} - \frac{j}{D} e^{-\frac{F_e(x)}{k_B T}} \int_{x_f}^x e^{\frac{F_e(z)}{k_B T}} dz. \quad (14)$$

Podemos despejar la corriente j y evaluar en $x = x_u$ que corresponde al estado despleado (*unfolding*), tenemos entonces

$$\frac{j}{D} = \frac{j_f - j_u}{D} = \frac{P(x_f) \exp\left[\frac{F_e(x_f)}{k_B T}\right]}{\int_{x_f}^{x_u} \exp\left[\frac{F_e(z)}{k_B T}\right] dz} - \frac{P(x_u) \exp\left[\frac{F_e(x_u)}{k_B T}\right]}{\int_{x_f}^{x_u} \exp\left[\frac{F_e(z)}{k_B T}\right] dz} \quad (15)$$

$P(x_f)$ y $P(x_u)$ son las distribuciones de probabilidad en el equilibrio con la estructura de (12). Entonces para las corrientes de probabilidad j_f y j_u se hace el despeje y similarmente al desarrollo hecho en (4). Calculamos el número de partículas n_f y n_u .

Podemos determinar las velocidades de transición k_f y k_u usando $k = j/n$ similarmente que en (6), obteniendo:

$$k_f = \gamma \left[\frac{\sqrt{F''_{e,c} F''_{e,f}}}{2\pi} \right] \exp\left(-\frac{F_e(x_c) - F_e(x_f)}{k_B T}\right) \quad (16)$$

$$k_u = \gamma \left[\frac{\sqrt{F''_{e,c} F''_{e,u}}}{2\pi} \right] \exp\left(-\frac{F_e(x_c) - F_e(x_u)}{k_B T}\right) \quad (17)$$

Se cumple la teoría desarrollada por kramers para la molécula de ARN con dos posibles estados.

REFERENCIAS

- Díaz-Segura, M.(2021). "El Problema de Kramers y Algunas Aplicaciones" [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa]. <http://tesiuami.izt.uam.mx/uam/asp/maestría/presentat/tesis.php?recno=23656&docs=UAMI23656.pdf>
- 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.
- García-Palacios, J. L. (2007). Introduction to the theory of stochastic processes and Brownian motion problems. arXiv preprint cond-mat/0701242.
- Martín Sierra, F. J. (2017). Introducción a las descripciones de Langevin y Fokker-Planck: Movimiento browniano.
- Nelson, P. (2004). Biological physics (pp. 315-332). New York: WH Freeman.
- 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.
- Toral, R. (2006). Últimos avances en el movimiento browniano: orden a partir del desorden.