



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

División de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Investigación en Física

**Formación de vesículas y dinámica de
membranas en el espacio de Fourier**

T E S I S

Que para obtener el grado académico de:

Maestro en Ciencias
(Física)

Presenta:

Luciano Martínez Balbuena

Director de Tesis: Ernesto Hernández Zapata
Co-director: Guillermo Arreaga García

Hermosillo, Sonora, México, Otoño de 2010.

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Formación de vesículas y dinámica de membranas en el espacio de Fourier

Luciano Martínez Balbuena

Agradecimientos

Hay trabajos difíciles que se convierten en un estilo de vida gracias a las personas que uno encuentra a lo largo de su desarrollo. Personas para las que el aprendizaje es más que adquirir un oficio que será remunerado. Durante este periodo me ha tocado convivir con un equipo de gigantes a los cuales, yo tan enano, sólo alcanzo a expresar mis más sinceros agradecimientos.

Al Dr. Iván Santamaría Holek por todas las discusiones, ideas, sugerencias y buen humor durante el desarrollo del modelo de tazón presentado en la segunda parte de este trabajo.

A la Dra. Laura Lorenia Yeomans Reyna y al Dr. Heriberto Acuña Campa por sus puntos de vista únicos y la ayuda invaluable en la implementación del algoritmo de simulación FSBD, y en general la última parte de esta tesis.

Al Dr. Ernesto Hernández Zapata por su inagotable paciencia, trabajo inhumano y optimismo diario durante estos tres últimos años. Porque tres años no sólo son muchos días. Gracias por la confianza y la amistad.

A Araceli Arteaga Jiménez por las discusiones y abundantes charlas sobre el contenido de esta tesis. Así, como por los ánimos y sugerencias en tiempos fáciles como difíciles.

El mérito de este trabajo es de este fenomenal equipo, los errores sin duda son míos.

... Y como para despreocuparse de todo y sólo dedicarse a “coser y cantar” es necesario dinero e infraestructura, también agradezco a Conacyt y al Centro de Investigación en Física de la Universidad de Sonora, México.

Introducción

Poco falta para que se cuente medio siglo desde la aparición de los primeros modelos que intentaron describir la estructura de las membranas biológicas. Más aún, en algunos años, el concepto de “bicapa lipídica” cumplirá un siglo de haberse acuñado (con los experimentos de Gorter & Grendel en 1925). Ha pasado tanto tiempo desde que Davson-Danielli-Robertson en 1964, Benson en 1966 y Singer en 1971 dieron a conocer sus ideas sobre la estructura de las membranas biológicas que hoy en día, debido a la gran cantidad de material experimental y teórico, se vuelve muy complicado escribir sobre este tema.

Hoy en día, por ejemplo, sabemos que las membranas son una de las características más comunes del mundo biológico y que si exceptuamos algunos virus, es posible afirmar que todos los seres vivos dependen en un modo u otro de las membranas. Es de conocimiento popular que ellas rodean a las células y separan su contenido celular del medio externo, que forman espacios específicos en los compartimientos dentro del citoplasma que separan a diversos procesos celulares. Sin membranas, leemos en la literatura, la vida como la conocemos, probablemente no existe.

El verano del año 2010 se va consumiendo poco a poco... y las primeras teorías sobre la estructura de las membranas biológicas parecen ideas encanecidas y remotas, se muestran parecidas a un “viejo sombrero” escribe Singer en su “some early history of membrane molecular biology” del 2004. Sin embargo, esa gran cantidad de trabajo experimental, teórico y de simulación por computadora realizado durante los años intermedios ha servido para confirmar en gran medida lo acertado de los primeros modelos y más aún la importancia de las membranas biológicas. Es muy cierto que gran parte de este primer período ha sido olvidado. Sin embargo, debemos reconocer que explícita o implícitamente las ideas concebidas en este período son la vértebra principal de todas las nuevas teorías y, por lo tanto, esta tesis no está exenta de ello.

Espero que sea suficiente con decir que ha pasado más de medio siglo de intensa investigación sobre el tema para estar de acuerdo en que el avance en el conocimiento sobre las funciones principales de las membranas biológicas es enorme. Tan amplio, que una mirada superficial engañosamente nos hace pensar

que todo está comprendido. Sin embargo, a medida que la mirada se agudiza es posible observar que las investigaciones hechas hasta hoy son un conjunto de modelos y experimentos poco unificados (similar a un rompecabezas al cual le faltan piezas y que por tal razón no es posible descifrar el retrato que esconde) que es necesario seguir incrementando, analizando y uniendo de forma adecuada hasta volver un continuo de información. Esto nos crea la necesidad de buscar nuevos enfoques, sobre recientes y antiguos estudios, que sirvan para observar los detalles no vistos o consideraciones no hechas y con ello adjuntar un eslabón más a este inmenso mundo de las membranas biológicas.

Muy cierto es que nuestro acercamiento a los laboratorios donde se estudian las membranas biológicas es pobre. Sin embargo, el escaso contacto con colegas que día con día viven en estos lugares llenos de tubos de vidrios, sustancias que huelen mal y bajas temperaturas, incluso a mitad del desierto, nos han permitido notar que las vesículas de fosfolípido están siendo ampliamente utilizadas como sistemas modelo. Y que son excelentes prototipos para estudiar las características dinámicas y estructurales de muchos procesos celulares. Por lo tanto, nos hemos dedicado a estudiar las membranas biológicas desde este marco de referencia.

Las razones expuestas anteriormente han sido una motivación para concentrar nuestros esfuerzos en un estudio teórico acerca de dos procesos dinámicos en las membranas modelo: la formación de vesículas de fosfolípidos y las funciones de correlación temporal y espacial de los desplazamientos en una membrana fluctuante.

El primer tema que hemos abordado está inspirado en el hecho de que, hasta donde sabemos, no existe algún modelo teórico sistemático que describa la dinámica de formación de una vesícula esférica unilamelar a partir de una pequeña membrana plana. En este sentido, hemos implementado un modelo teórico simple para la formación de vesículas esféricas a partir de una membrana.

En la otra parte de nuestro estudio, inspirados en un reciente algoritmo de dinámica browniana en el espacio de Fourier, hemos implementado simulaciones para cuatro modelos sencillos de membranas fluctuantes planas. En este estudio se ha cuantificado el comportamiento de las correlaciones espacio-temporales de la altura de la membrana respecto a un plano de referencia.

Índice general

Agradecimientos	xiii
Introducción	xv
I Antecedentes	1
1. Moléculas anfífilas y agregados	3
1.1. Moléculas anfífilas	3
1.2. Formación de agregados	5
2. Teoría de Helfrich	9
2.1. Conceptos matemáticos previos	10
2.2. Energía libre de Helfrich	11
2.3. Parámetros en la energía de Helfrich	13
2.4. Fluctuaciones de forma en una bicapa	15
3. P. estocásticos y T. de no-equilibrio	19
3.1. Ecuación de Langevin	20
3.2. Ecuación Tipo Fokker-Planck	22
3.3. Procesos activados	26
4. Resumen de la Parte I	31
II Formación espontánea de vesículas	33
5. Formación de vesículas esféricas	35
5.1. Modelo	36
5.2. Dinámica de la formación	39
5.2.1. Formación de vesículas en presencia de barreras de energía	40

5.2.2. Formación de vesículas como un proceso de transporte .	45
6. Conclusiones	49
III Simulación de membranas fluidas	51
7. Aspectos teóricos del algoritmo FSBD	53
7.1. Energía en el espacio de Fourier	54
7.2. Ecuación de Langevin para la bicapa	62
7.3. Funciones de correlación	68
7.3.1. Correlaciones espaciales	68
7.3.2. Correlaciones temporales	69
8. Simulación en el espacio de Fourier	71
8.1. Modos independientes de Fourier	72
8.2. Ecuaciones dinámicas adimensionales	73
8.3. Algoritmo FSBD	77
8.4. Resultados	78
9. Conclusiones	87
A. Termodinámica irreversible lineal	89
B. Deducción alternativa de la ecuación de Fokker-Planck	93
C. Tensor de Oseen	97
Referencias	101

Parte I

Antecedentes

Capítulo 1

Moléculas anfifílicas y agregados

Las membranas biológicas son estructuras muy complejas formadas por una gran variedad de moléculas: fosfolípidos, proteínas, etc. [1]. Estudios basados en microscopía electrónica y en el análisis de la composición química de biomembranas, así como estudios de propiedades físicas tales como la permeabilidad y la difusión de proteínas y de moléculas lipídicas en membranas, condujeron al desarrollo del llamado modelo del mosaico fluido [2]. Este modelo, propuesto por S. J. Singer y G. Nicolson en 1972, es el más aceptado para describir a las membranas biológicas. La estructura base de la membrana es una bicapa lipídica donde las moléculas individuales pueden moverse como en un líquido bidimensional. En el modelo, la bicapa lipídica es una mezcla de varias clases de moléculas, en particular fosfolípidos y glicolípidos más otras moléculas pequeñas como colesterol. Las proteínas de membrana se encuentran incrustadas en la bicapa lipídica.

Como se habrá intuido ya, en el presente trabajo estudiaremos a las membranas biológicas usando de base el modelo del mosaico fluido. Más aún, de aquí en adelante el término de membrana, bicapa lipídica o membrana modelo representa una doble capa de moléculas anfifílicas. Esta burda simplificación es justificada debido a que el presente trabajo está enfocado al estudio de membranas artificiales que se producen en el laboratorio, las cuales son fabricadas con moléculas anfifílicas. Así, el capítulo de inicio contiene una pequeña introducción sobre éstas moléculas y sobre los agregados que forman.

1.1. Moléculas anfifílicas

La estructura de las membranas biológicas es posible debido a que los fosfolípidos pertenecen a un tipo especial de moléculas, llamadas “anfifílicas”, al cual también pertenecen los surfactantes. Este nombre se debe a que una parte de la

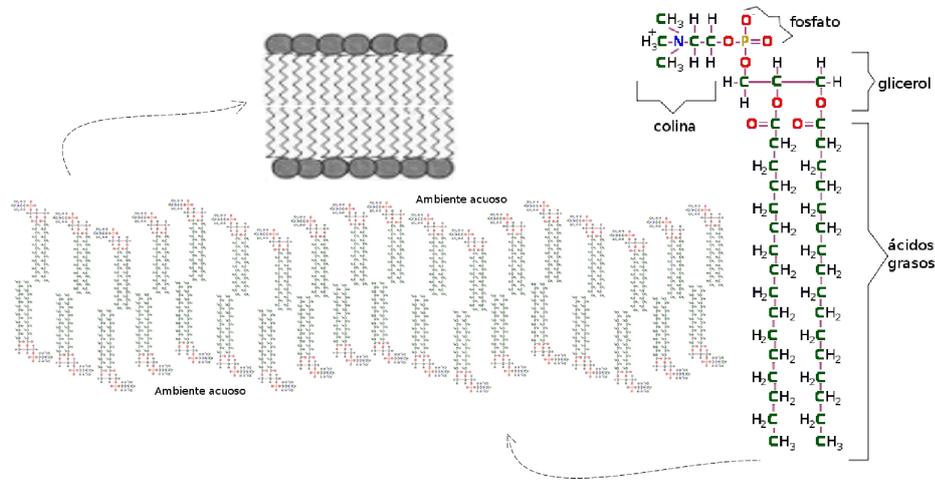


Figura 1.1: Un componente principal de una membrana biológica es la matriz lipídica, en la cual, las colas hidrofóbicas de las moléculas de fosfolípido evitan el contacto con el agua. En la figura mostramos también la molécula de uno de los fosfolípidos más comunes en la familia de la fosfatidilcolina.

molécula (la cabeza polar) es soluble en el solvente que las contiene (comúnmente agua), mientras que la otra parte (la cola hidrofóbica) es insoluble en dicho solvente. Así, cuando estas moléculas están inmersas en agua, las partes hidrofóbicas tienden a asociarse para evitar el contacto con el solvente, donde son insolubles, lo cual da lugar a la estructura en forma de bicapas (recordemos que el medio celular es esencialmente acuoso). Las proteínas que se pueden insertar en dicha bicapa tienen segmentos hidrofóbicos que tampoco pueden solubilizarse en agua, los cuales se asocian con el centro hidrofóbico de la membrana. En la Figura 1.1 se muestra de forma esquemática la estructura de una bicapa lipídica así como la fórmula molecular de uno de los fosfolípidos más conocidos en la familia de la fosfatidilcolina.

Mediante diferentes técnicas experimentales, tales como la dispersión de radiación [3, 4, 5] y la microscopía electrónica [1], se ha podido determinar el espesor de una membrana formada por moléculas anfífilas (alrededor de 50Å). Dicho espesor experimental coincide bastante bien con lo esperado a partir de la longitud de las moléculas que forman las membranas. Más aún, hoy es posible medir muchas propiedades de las bicapas de fosfolípido con distintas técnicas experimentales y con ayuda de modelos, por ejemplo, determinar el grosor mediante distintas técnicas de simulación por computadora.

Es importante subrayar que algunas propiedades físicas (mecánicas y termodinámicas) de las membranas de fosfolípido dependen crucialmente del tipo de

lípidos. Esto se refleja principalmente en la denominada temperatura de transición, T_m , de los fosfolípidos. Por debajo de esta temperatura, las moléculas del fosfolípido adquieren una estructura tipo gel (sólido amorfo bidimensional). Para temperaturas mayores que T_m , la membrana es fluida. Experimentos de calorimetría han mostrado cómo T_m depende de las características químicas de los lípidos [6]. Por ejemplo, para una cabeza polar dada (como fosfatidilcolina), T_m se incrementa conforme se incrementa el número de átomos de carbono en la cadena hidrofóbica. Esto se debe a que las cadenas de longitud grande magnifican el efecto hidrofóbico, dando como resultado mayor cohesión entre las moléculas que forman la membrana. De manera similar, la presencia de insaturaciones (dobles enlaces químicos) en las colas hidrofóbicas hace que T_m disminuya, efecto que depende también de la posición en que se presenta la insaturación [6]. Se ha observado también que la presencia de cierta asimetría entre las dos cadenas que forman la cola hidrofóbica de la molécula hacen que T_m disminuya [6]. Esto tiene como consecuencia que los fosfolípidos más utilizados para preparar modelos experimentales de membranas biológicas sean aquellos con una cadena saturada y otra insaturada, como es el caso del 1-estearoil-2-oleoil-glicerol-3-fosfolina (SOPC), o de mezclas como la lecitina de soya o huevo. Esto asegura que la temperatura de transición, T_m , esté siempre por debajo de la temperatura a la cual se llevan a cabo los experimentos.

1.2. Formación de agregados

Cabe señalar que las moléculas anfífilas no sólo forman estructuras tipo membranas biológicas sino también otro tipo de estructuras. Cuando estas moléculas (ya sean fosfolípidos o surfactantes) se disuelven en agua su característica dual, en cuanto a la solubilidad, hace que se puedan formar diferentes estructuras como las micelas (agregados individuales que pueden ser esféricos o cilíndricos) o las bicapas. A su vez, las bicapas, que son la estructura básica de una membrana pueden adoptar configuraciones en forma de vesículas (agregado esférico), fase lamelar (membranas paralelas), fase cúbica (membranas en arreglo periódico) o fases esponja (bicapas desordenadas pero conectadas). Una representación esquemática de algunas de estas fases se muestra en la Figura 1.2.

Cada molécula particular presenta algunas de estas fases en diferentes condiciones fisicoquímicas: concentración, temperatura, aditivos, etc. Por otra parte, se han desarrollado algunos modelos teóricos que predicen la topología de los agregados. El más sencillo de dichos modelos, propuesto por Israelachvili [7], estipula que la forma del agregado está determinada por el llamado “parámetro de empaquetamiento”, el cual se relaciona con la geometría de la molécula. Según

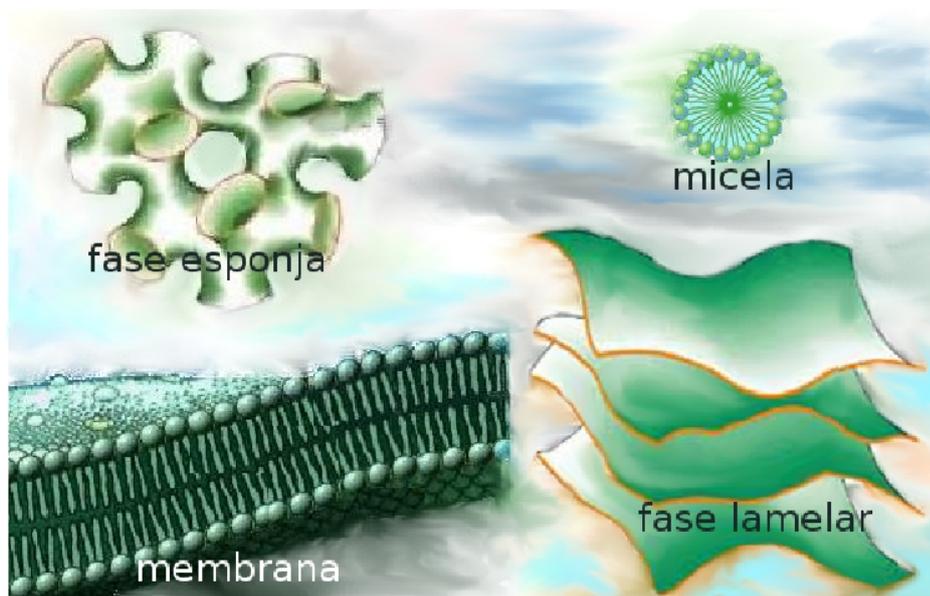


Figura 1.2: Representación de la estructura de algunas fases típicas formadas por moléculas anfifílicas. La estructura más sencilla es la micela. Por su parte, las membranas pueden ordenarse de maneras diferentes tal como en la fase lamelar, en la esponja o en la vesicular.

este modelo simple, la asociación de moléculas de forma cónica da lugar a un agregado con gran curvatura, como las micelas. En cambio, la asociación de moléculas relativamente cilíndricas da lugar a agregados con poca curvatura, como las membranas. Este modelo permite explicar algunas transiciones observadas en las fases de moléculas anfifílicas. Por ejemplo, si se tiene un surfactante cargado que forme micelas esféricas, es debido a la forma efectivamente cónica de la molécula magnificada por la repulsión electrostática entre las cabezas polares.

Al agregar sal al sistema las interacciones electrostáticas se apantallan, lo cual tiene el efecto de disminuir el tamaño efectivo lateral de las cabezas polares, por lo que la molécula se asemeja más a un cilindro que a un cono. En estas condiciones, la teoría del parámetro de empaquetamiento predice que la estructura que forman dichas moléculas evoluciona de la forma micelar hacia la forma de membrana con el sólo hecho de agregar sal al sistema. Este efecto ha sido observado experimentalmente. Sin embargo, hay otras transiciones que no han podido ser explicadas completamente mediante modelos geométricos tan sencillos. Una de ellas es la transición de la fase lamelar a la fase esponja (Figura 1.2), donde membranas que tienen una configuración relativamente plana adquieren una topología local en forma de silla de montar. Se trata de una transformación topológica de las membranas. Lo mismo puede decirse en cambios donde se pasa de una fase lamelar a una fase vesicular, mediante la adición de un polímero

por ejemplo, lo cual también implica un cambio topológico.

Hoy día existen numerosos estudios enfocados no solo a observar la forma del agregado que adoptan las distintas moléculas anfífilas, sino también a medir las distintas propiedades físicas de estos agregados. La naturaleza de estos estudios es principalmente de tipo experimental, seguidos de cerca por los estudios de simulación por computadora y los trabajos teóricos. Uno de los principales objetivos de todo este enjambre de trabajos es la reproducción y el entendimiento de las funciones que los organismos vivos realizan. En este sentido, los trabajos experimentales intentan reproducir funciones y estructuras que se presentan en la naturaleza. Los trabajos teóricos, inspirados en su mayoría en los resultados experimentales, intentan construir modelos matemáticos que permitan explicar estas funciones, estructuras y procesos. El gran avance tecnológico que hoy en día vivimos ha permitido que los estudios de simulación por computadora sean una herramienta que no sólo permite aproximar muchos estudios experimentales, sino que además los resultados de estos estudios se convierten en herramientas útiles para validar los modelos matemáticos.

En particular, los estudios enfocados a las propiedades elásticas, estructurales y dinámicas de las membranas biológicas tienen, en su mayoría, como base un modelo formulado en 1973 por W. Helfrich. El modelo considera que las bicapas lipídicas son la unidad estructural básica de las membranas celulares, siendo los fosfolípidos las principales moléculas que forman las bicapas. Además estipula que algunas propiedades físicas pueden obtenerse calculando la energía libre asociada a la bicapa y sus deformaciones. Este modelo, desde su aparición, no ha dejado de ser explotado en todas sus formas posibles: experimental, teórico y mediante simulación por computadora. Como el lector habrá intuido, el presente trabajo también tiene como base este modelo. Por tal motivo y dada la importancia en este trabajo le hemos dedicado el siguiente capítulo.

Capítulo 2

Teoría de Helfrich

Algunas propiedades geométricas de las bicapas anfífilas pueden ser entendidas desde un punto de vista unificado considerando la energía libre asociada a la bicapa y sus deformaciones. El espesor tan pequeño de una membrana (50\AA), al menos comparado con las dimensiones de una célula (del orden de micras), permite aproximar a la bicapa como una superficie bidimensional inmersa en el solvente [8].

Debido a que la membrana se encuentra inmersa en el solvente es válido suponer que se encuentra en equilibrio con la solución acuosa; y entonces, caracterizar su energía mediante las deformaciones que la membrana puede sufrir: a) la compresión o expansión de la bicapa en la dirección lateral y b) las deformaciones en la dirección normal a la superficie (esto es, por la curvatura local de la superficie) [8]. Bajo estas condiciones, la energía libre (por molécula) asociada a la membrana puede ser expresada como una función del área promedio de cada molécula, Σ , y de las curvaturas locales asociadas a la superficie.

Los conceptos matemáticos necesarios para expresar la energía elástica de las membranas pertenecen a la Geometría Diferencial de Superficies, por lo que conviene repasar algunos conceptos básicos de este campo de las matemáticas antes de continuar con nuestro estudio. Posteriormente, aplicaremos los conceptos geométricos antes mencionados a la descripción física de las bicapas lipídicas. Esto permitirá arribar a una expresión para la energía libre de la bicapa como una función de sus curvaturas principales. Finalmente, analizaremos el caso de una membrana que en promedio se encuentra horizontal respecto a un plano de referencia, pero que presenta pequeñas fluctuaciones térmicas en la dirección perpendicular al plano. Uno de los objetivos de este último análisis es transformar la energía de la bicapa del espacio real al espacio de Fourier. Ésta transformación será retomada en la última parte de este trabajo.

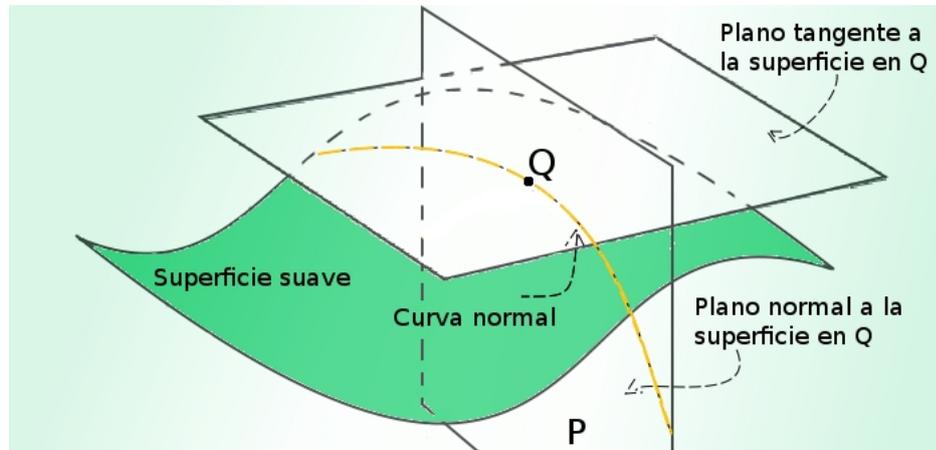


Figura 2.1: Ilustración de la curvatura normal de una superficie en el punto Q .

2.1. Conceptos matemáticos previos

Considérese un plano P perpendicular al plano tangente (en un punto cualquiera) a la superficie que representa a la membrana. A la intersección de la superficie con el plano P se le llama una “curva normal”, la cual puede ser una línea recta o en general poseer cierta curvatura que denotaremos con la letra c . Estos conceptos se ilustran en la Figura 2.1. Para asociar un valor a la curvatura normal notemos que una línea recta (por definición con curvatura normal cero) puede verse como la circunferencia de un círculo con radio infinito. Esto sugiere definir a la curvatura como el inverso del radio de curvatura: $c = 1/R$. Como es de esperarse, para una línea recta, c es igual a cero puesto que R es infinito. A la curvatura así definida se le asocia un signo para distinguir las dos posibles orientaciones de la curva: concavidad hacia un lado o concavidad hacia el otro, direcciones a las cuales se asigna arbitrariamente el signo positivo o negativo.

Notemos que, dado que el plano P se definió simplemente como perpendicular al plano tangente, existe una infinidad de posibles orientaciones para P . Dependiendo de dicha orientación las diferentes curvas normales posibles tienen diferentes curvaturas. Sin embargo, puede demostrarse que hay dos direcciones particulares, perpendiculares entre sí, para las cuales la curvatura normal es un extremo (en un caso máximo y en el otro mínimo). Dichas curvaturas normales extremas son llamadas las “curvaturas principales” de la superficie y se denotan mediante los símbolos c_1 y c_2 . Todas las demás curvaturas normales en el mismo punto (así como la curvatura local de cualquier curva contenida en la superficie y que pase por dicho punto) pueden ser expresadas en términos de las dos curvaturas principales. En otras palabras, todas las deformaciones locales de la superficie en la dirección normal al plano tangente pueden ser caracterizadas a

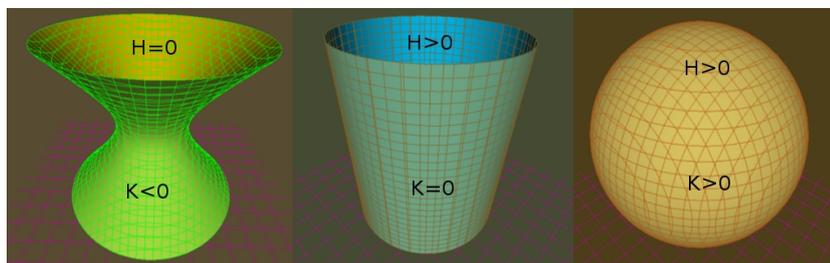


Figura 2.2: Superficies con distinta curvatura media y gaussiana.

primer orden por las curvaturas principales c_1 y c_2 . Estos son los dos parámetros necesarios para caracterizar la curvatura de una membrana fluctuante.

Sin embargo, matemáticamente es más conveniente realizar un cambio de variable de c_1 y c_2 a dos combinaciones de ellas, las llamadas “curvatura media”: $H = (c_1 + c_2)/2$ y “curvatura gaussiana”: $K = c_1 c_2$. De hecho, a segundo orden en las curvaturas principales, $|H|$ y K son las únicas cantidades invariantes ante cualquier parametrización de la superficie [9]. Es importante señalar que como c_1 y c_2 tienen asociado un signo, el signo de H depende de la orientación elegida como positiva para la curvatura (cambiar la convención de signos cambia el signo de H). El signo de K , por su parte, es independiente de esta elección. La Figura 2.2 muestra algunas superficies con valores diferentes de las curvaturas media y gaussiana.

2.2. Energía libre de Helfrich

Apliquemos ahora los conceptos geométricos antes mencionados a la descripción física de las bicapas lipídicas. La energía libre de la bicapa (por unidad de área), f , debe ser invariante bajo cualquier parametrización de la superficie, dado que es un concepto físico que no depende de la descripción matemática utilizada. Luego entonces, dicha energía debe ser una función de H y K .

En equilibrio las bicapas pueden considerarse aproximadamente planas, al menos localmente; las deformaciones respecto a dicho estado están caracterizadas por curvaturas muy pequeñas; es decir, el radio de curvatura correspondiente es mucho mayor que el espesor de la bicapa. Esto permite desarrollar la función $f = f(H, K)$ mediante una serie de Taylor (a segundo orden en las curvaturas c_1 y c_2):

$$f(H, K) \approx f_0 + f_1 H + f_2 H^2 + f_3 K \quad (2.1)$$

donde los parámetros f_0 , f_1 , f_2 y f_3 dependen en principio del área promedio por molécula; en particular f_0 corresponde a la energía libre (por unidad de área) de una bicapa plana.

Nótese que el término lineal en H depende de la orientación de la superficie, pues $H = 1/2(c_1 + c_2)$. Cuando las monocapas que forman la bicapa tienen la misma composición, no hay razón alguna para dicha dependencia en la orientación y, en tal caso, la constante f_1 debe ser cero. En general, sin embargo, existe la posibilidad de una asimetría entre las monocapas y es precisamente el término lineal en H el que toma en cuenta este efecto.

Completando el binomio cuadrado respecto a H , la ecuación (2.1) puede reescribirse como:

$$f = f_2 \left(H + \frac{f_1}{2f_2} \right)^2 + \left(f_0 - \frac{f_1^2}{4f_2} \right) + f_3 K.$$

Si entonces definimos las cantidades:

$$\begin{aligned} \sigma &\equiv f_0 - \frac{f_1^2}{4f_2}, \\ \kappa &\equiv 2f_2, \\ c_0 &\equiv -\frac{f_1}{2f_2} \quad \text{y} \\ \bar{\kappa} &\equiv f_3 \end{aligned}$$

la energía libre, por unidad de área, de la bicapa toma la forma

$$f = \frac{1}{2} \kappa (H - c_0)^2 + \bar{\kappa} K + \sigma, \quad (2.2)$$

donde σ , κ , $\bar{\kappa}$ y c_0 son la tensión superficial, el módulo de curvatura media, el módulo de curvatura gaussiana y la curvatura espontánea de la membrana, respectivamente. Colectivamente esas variables son conocidas como los “parámetros de Helfrich”. Dichos parámetros son independientes de la forma geométrica de la membrana pero dependen en principio de su composición química.

La energía total de la bicapa (conocida como la energía de Helfrich) puede ser calculada integrando sobre el área total de la misma:

$$F = \int \left[\frac{1}{2} \kappa (H - c_0)^2 + \bar{\kappa} K + \sigma \right] dA. \quad (2.3)$$

Wolfgang Helfrich llegó a estas ecuaciones en 1973 en un afán de describir la elasticidad de las membranas biológicas [10]. La derivación original publicada ese año, se basa en una analogía con la energía libre para cristales líquidos propuesta por Frank [11]. Sin embargo, la forma en que aquí arribamos a tal relación fue desarrollada por Safran en 1994 [12, 13]. Hemos elegido esta última derivación debido a la sencillez y elegancia.

Es importante notar que si no hay fuerzas externas que tensen la membrana, el área de la bicapa puede considerarse constante. Esto es así porque las colas hidrofóbicas de las moléculas de fosfolípido son casi totalmente insolubles en agua y están agrupadas de manera que el área por molécula se mantiene prácticamente constante. Modificar dicha área requiere de energías mayores a la necesaria para simplemente reacomodar las moléculas de la bicapa de modo que ésta se curve. Por esta razón, en ausencia de fuerzas externas, el término de la energía de Helfrich que contiene la tensión superficial, σ , es una constante sin relevancia al momento de minimizar la energía respecto a las posibles deformaciones de la superficie. En la discusión subsiguiente ignoraremos este término, excepto cuando se mencione explícitamente lo contrario.

2.3. Significado físico de los parámetros en la energía de Helfrich

Para comentar la física que se desprende del módulo de curvatura media, κ , es conveniente empezar haciendo algunas observaciones acerca del término de la curvatura gaussiana, el segundo de la ecuación (2.2). El llamado teorema de Gauss-Bonnet [9] muestra que este término es una constante si la topología de la membrana no cambia. En efecto, este teorema estipula que para una superficie cerrada de topología fija, la integral de la curvatura gaussiana es una constante,

$$\int K dA = 4\pi (1 - p), \quad (2.4)$$

donde p denota el género de la superficie, concepto topológico que está relacionado con la cantidad de poros o perforaciones que tiene la superficie. Algunos ejemplos de superficies con distinto género se muestran en la Figura 2.3. La conclusión principal del teorema de Gauss-Bonnet es que, al estudiar la estructura de mínima energía de membranas de topología fija, el término que involucra la curvatura gaussiana puede ser ignorado pues es constante mientras la topología no cambie. En otras palabras, la energía de curvatura asociada al módulo gaussiano no cambia mientras la topología de la membrana sea la misma.

En esas condiciones, la energía elástica de Helfrich toma la forma de un potencial armónico $F = \frac{1}{2}\kappa \int (H - c_0)^2 dA$ que depende de la curvatura media H en forma análoga a como la energía potencial de un resorte depende de su deformación. Entonces, el módulo de curvatura media, κ , es análogo a la constante de rigidez de un resorte, y puede interpretarse como una constante de rigidez (ante deformaciones de curvatura) de la membrana. Cuando κ tiene valores pequeños, la membrana es flexible; cuando κ asume valores grandes, la membrana es rígida.

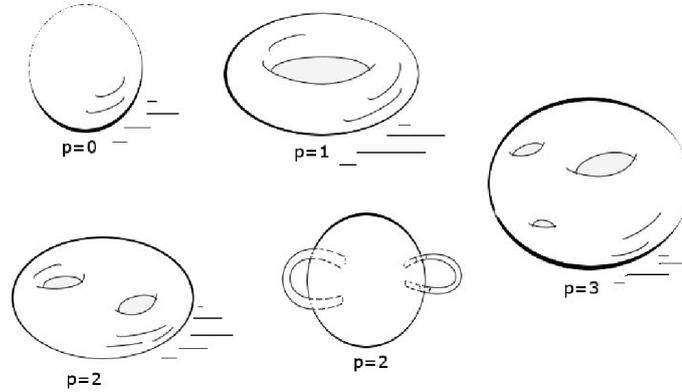


Figura 2.3: Superficies con distinta topología.

Luego, el término de curvatura media está relacionado con las fluctuaciones de forma u ondulaciones (sin cambio topológico) que experimenta la membrana por efectos de la energía térmica del solvente.

Por su parte, la curvatura espontánea c_0 es la curvatura media que adquiere la bicapa cuando está libre de tensión, jugando un papel análogo al de la longitud de equilibrio en el caso del resorte. Hicimos notar anteriormente que para monocapas idénticas la constante f_1 de la ecuación (2.1) debe ser cero y, por tanto, c_0 debe ser nula también. Es claro entonces que la curvatura espontánea está asociada a la asimetría de las monocapas que forman la bicapa. Esta curvatura es debida al hecho de que en general las monocapas se forman por distintas moléculas anfífilas ocasionando que las bicapas tiendan a curvarse espontáneamente hacia alguno de sus lados cuando dos de estas monocapas se superponen. Por supuesto que cuando la bicapa está formada por un solo tipo de moléculas, no existe curvatura espontánea y el estado de equilibrio tiende a ser el de una membrana plana. En resumen podemos decir que la ecuación (2.2) establece que cuando no hay cambios de topología en el sistema la curvatura media que minimiza la energía libre corresponde a la curvatura espontánea. Por lo tanto, el radio de equilibrio de la membrana es $R_0 = 1/c_0$.

Finalmente, para tener una idea del significado físico del módulo de curvatura gaussiana, $\bar{\kappa}$, imaginemos una bicapa formada por monocapas idénticas ($c_0 = 0$) que puede cambiar de topología. El término de la curvatura media, $F = \frac{1}{2}\kappa \int H^2 dA$, es mínimo para una superficie con $H = 0$, que puede ser un plano pero también una superficie localmente de tipo “silla de montar” (ver Figura 2.2).

Puede ahora notarse que el término de la curvatura gaussiana, $\int \bar{\kappa} K dA$, favorece superficies con distintas topologías, dependiendo del valor del módulo

elástico gaussiano. En efecto, cuando $\bar{\kappa} \geq 0$, la energía relacionada con el término gaussiano se minimiza si los radios de las curvaturas principales tienen diferente signo, es decir, si la curvatura gaussiana es negativa, como en el caso de superficies tipo “silla de montar”, prevalcientes en las fases esponja y cúbicas. Por otra parte, cuando $\bar{\kappa} \leq 0$, el término gaussiano favorece superficies de curvatura gaussiana positiva (radios de curvatura en la misma dirección), contribuyendo a la estabilidad de agregados cerrados tales como vesículas.

Esta breve discusión nos permite vislumbrar el tipo de fenómenos físicos que afectan a una membrana y que pueden ser descritos con la ecuación (2.2): forma de equilibrio, fluctuaciones térmicas y cambios de topología. Por esta razón, la energía de Helfrich ha sido utilizada en una gran cantidad de trabajos que describen algunas propiedades físicas de las membranas. De hecho, la posibilidad de calcular la energía libre de una bicapa ha permitido modelar sistemas biológicos reales como el aparato de Golgi [14] o la forma discoidal de los glóbulos rojos [15, 16]. La forma en que se usa la relación (2.2) en los distintos modelos consiste en sumar las diferentes contribuciones energéticas para después minimizar la energía total a fin de obtener información sobre la forma o las fluctuaciones del sistema. En la siguiente sección veremos una forma matemáticamente conveniente de expresar las fluctuaciones de una membrana.

2.4. Fluctuaciones de forma en una bicapa

Por simplicidad, vamos a analizar el caso de una membrana que en promedio se encuentra horizontal respecto a un plano de referencia pero que presenta pequeñas fluctuaciones en la dirección perpendicular al plano. La posición sobre el plano de referencia se describe con un vector de posición bidimensional $\vec{r} = (x, y)$. A un tiempo dado, la conformación de la bicapa puede caracterizarse mediante la altura en cada punto $z = h(\vec{r})$ (Ver Figura 2.4). A la descripción matemática de la membrana realizada así, se le llama “parametrización de Monge” y es una de las maneras más simples de parametrizar una superficie. Supondremos que la membrana tiene dimensiones $L \times L$ en el plano de referencia y, además, consideramos una bicapa formada por dos monocapas idénticas de modo que $c_0 = 0$. En la parametrización de Monge la energía de Helfrich para membranas débilmente curvadas puede escribirse en forma aproximada como [13]:

$$F = \frac{1}{2} \int \left\{ \kappa (\nabla^2 h)^2 + \sigma (\nabla h)^2 \right\} dA. \quad (2.5)$$

Esta ecuación supone además que las fluctuaciones térmicas son tan pequeñas que son capaces de afectar la forma de la membrana pero no provocan cambios en su topología, por lo cual se ha ignorado el término gaussiano, que como vimos

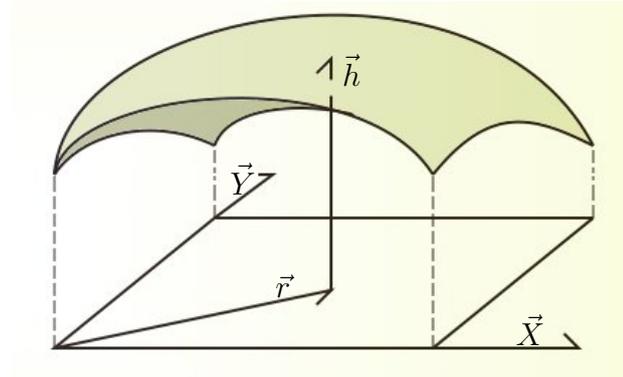


Figura 2.4: Representación esquemática de la parametrización de una membrana con pequeñas fluctuaciones térmicas.

permanece constante mientras no cambie la topología. Esta manera de escribir la energía elástica de Helfrich es matemáticamente conveniente para describir las fluctuaciones de forma en la membrana, lo cual ha llevado a concebir métodos experimentales para medir la constante elástica κ .

Para estudiar las fluctuaciones de una membrana vamos a considerar sus diversos modos de deformación. Para ello, haremos una expansión en serie de Fourier de la función que describe la forma de la membrana en la parametrización de Monge, $h(\vec{r})$. Esta expansión queda de la siguiente forma:

$$h(\vec{r}) = \sum_{\vec{q}} h_{\vec{q}} \cdot \exp \{i\vec{q} \cdot \vec{r}\} \quad (2.6)$$

donde $\vec{q} = \frac{2\pi}{L} (n_x, n_y)$ y n_x, n_y son números enteros. Los coeficientes $h_{\vec{q}}$ pueden verse como “coordenadas” en el espacio de Fourier y representan la contribución a las fluctuaciones de cada modo de deformación.

Para utilizar esta expansión en la energía de Helfrich derivamos la relación anterior, con lo cual obtenemos el gradiente y el laplaciano de $h(\vec{r})$:

$$(\nabla h)^2 = - \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} (\vec{q}_1 \cdot \vec{q}_2) h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \exp \{i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\}, \quad (2.7)$$

$$(\nabla^2 h)^2 = \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} q_1^2 q_2^2 h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \exp \{i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\}. \quad (2.8)$$

Con estas ecuaciones la energía libre de Helfrich, (2.5), se transforma en

$$F = \frac{1}{2} \int_{L \times L} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} [\kappa q_1^2 q_2^2 - \sigma (\vec{q}_1 \cdot \vec{q}_2)] \exp \{i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\} d^2 \vec{r}. \quad (2.9)$$

Esta última expresión puede escribirse en una forma más simple intercambiando la integral con la sumatoria y usando la representación de Fourier de la delta de Kronecker:

$$\int_{L \times L} \exp\{-i\vec{q} \cdot \vec{v}\} d^2\vec{v} = L^2 \delta_{\vec{q},0}. \quad (2.10)$$

Con lo que se tiene, al considerar $\vec{q}_1 = \vec{q}$ y $\vec{q}_2 = -\vec{q}$,

$$F = \frac{L^2}{2} \sum_{\vec{q}} h_{\vec{q}} h_{-\vec{q}} (\kappa q^4 + \sigma q^2).$$

Por otra parte, el hecho que $h(\vec{r})$ sea real y la ecuación (2.6) nos llevan a que los modos complejos de Fourier son tales que $h_{-\vec{q}} = h_{\vec{q}}^*$. Todo esto finalmente nos lleva a que la energía de Helfrich es:

$$F = \frac{L^2}{2} \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 (\kappa q^4 + \sigma q^2). \quad (2.11)$$

Observemos ahora que la energía obtenida es armónica en estas nuevas “coordenadas” $|h_{\vec{q}}|$. Si ahora se aplica el teorema de equipartición de la energía, las amplitudes cuadráticas medias de los diferentes modos de oscilación en la membrana están dadas por:

$$\langle h_{\vec{q}}^2 \rangle = \frac{K_B T}{L^2 (\kappa q^4 + \sigma q^2)}. \quad (2.12)$$

Comúnmente a esta función se le da el nombre de espectro de fluctuaciones o factor de estructura. Vemos en esta ecuación que, como era de esperarse, la amplitud de las fluctuaciones de la membrana aumenta proporcional a la temperatura. Igualmente, dado que la amplitud de cada modo es inversamente proporcional al módulo elástico de curvatura media, κ , vemos que las fluctuaciones son más grandes mientras más pequeño sea este módulo y viceversa.

Por otra parte, dos modos diferentes están desacoplados y por tanto

$$\langle h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \rangle = 0 \quad \text{si} \quad \vec{q}_1 \neq -\vec{q}_2. \quad (2.13)$$

Utilizando este hecho es posible observar que la amplitud total de la fluctuación de la membrana en el espacio real es simplemente la suma sobre todos los modos individuales, es decir,

$$\langle h^2 \rangle = \sum_{\vec{q}} \langle h_{\vec{q}}^2 \rangle.$$

Esta relación es muy importante pues su evaluación permite tener una idea sobre los parámetros de los que depende la amplitud de las fluctuaciones de forma en

la membrana. Para calcular la amplitud total, en forma aproximada, la suma se puede transformar en una integral de la siguiente manera:

$$\sum_q \rightarrow 2\pi \int_{q_{min}}^{q_{max}} \left(\frac{L}{2\pi}\right)^2 q dq.$$

Cabe hacer notar que en esta ecuación los límites de integración se deben elegir de tal manera que se sumen las fluctuaciones que tienen sentido físico. Por ejemplo, no tiene sentido considerar fluctuaciones cuya longitud de onda sea mayor que la dimensión máxima de la membrana (L). De igual forma, no tiene sentido considerar fluctuaciones más pequeñas que la escala molecular. Para esta última escala espacial, como distancia de corte se puede tomar una distancia del orden del espesor de la membrana, pues este tamaño está determinado por la longitud de las moléculas anfífilas. Con estos razonamientos, una buena aproximación es proponer los límites de integración dados por: $q_{max} = 2\pi/a$ y $q_{min} = 2\pi/L$, donde a es del orden del grosor de la membrana y L es la longitud total de ésta.

Tomando en cuenta las consideraciones expuestas y en particular, cuando $q_{min}^2 \ll q_{max}^2$ y $\sigma \rightarrow 0$, la amplitud total toma la forma:

$$\langle h^2 \rangle = 2\pi \left(\frac{L}{2\pi}\right)^2 \int_{q_{min}}^{q_{max}} \frac{K_B T}{L^2 (\kappa q^4 + \sigma q^2)} q dq,$$

es decir,

$$\langle h^2 \rangle = \frac{K_B T}{4\pi\sigma} \ln \frac{q_{max}^2 (q_{min}^2 \kappa + \sigma)}{q_{min}^2 (q_{max}^2 \kappa + \sigma)}. \quad (2.14)$$

$$\langle h^2 \rangle \approx \frac{K_B T}{16\pi^3 \kappa} L^2. \quad (2.15)$$

Vemos entonces que el cuadrado de la amplitud total de las fluctuaciones es (en promedio) proporcional a la temperatura e inversamente proporcional al módulo elástico de curvatura media, κ , lo cual corrobora la idea intuitiva de que mientras más flexible es la membrana mayores son sus fluctuaciones.

Capítulo 3

Teoría de procesos estocásticos y termodinámica mesoscópica de no-equilibrio

Consideremos el siguiente problema: Deseamos conocer la ecuación que gobierna el movimiento, en una dimensión, de una partícula inmersa en un fluido viscoso a cierta temperatura, algo similar a lo observado en la Figura 3.1. La solución del problema es $\vec{F} = m\vec{a}$ si uno considera a la partícula puntual y si además dejamos de lado la influencia de la temperatura del medio viscoso sobre el objeto de estudio. Sin embargo, ¿qué sucede cuando la partícula tiene tamaño y forma? ¿cómo influye la temperatura del medio sobre el movimiento de la partícula? Sin duda estas preguntas ya no son tan obvias.

Sabemos que una partícula suficientemente pequeña como un grano de polen, inmersa en un líquido, presenta un movimiento aleatorio. Dicho movimiento, conocido como movimiento browniano, pone de manifiesto las fluctuaciones estadísticas que ocurren en un sistema en equilibrio térmico. El movimiento browniano puede explicarse a escala molecular por una serie de colisiones en la cual, pequeñas partículas experimentan choques con una partícula mayor (partícula browniana).

En base a estas hipótesis presentamos dos enfoques que describen el movimiento browniano de una partícula. El objetivo es plantear las ecuaciones de movimiento generales. Para iniciar, introducimos el formalismo de Langevin mediante el cual se describe el movimiento de una partícula esférica inmersa en un fluido viscoso. En base a esto, se deduce la ecuación de Fokker-Planck (mostrada en los Apéndices A y B). Posteriormente, la ecuación de Fokker-Planck se emplea para examinar los ritmos de transición entre dos pozos de potencial. Los resultados generales obtenidos a lo largo de este capítulo son aplicados en el Capítulo 5 para estudiar la dinámica de transición entre membranas planas y vesículas esféricas. Por otro lado, el enfoque de la ecuación de Langevin también se aplicará en la Parte 3 donde se estudian fluctuaciones de una membrana mediante

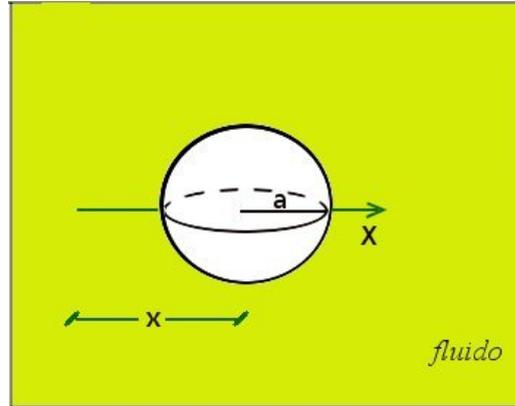


Figura 3.1: Esquema de una partícula browniana de masa m y radio a inmersa en un fluido con viscosidad η y temperatura T . La partícula se mueve con velocidad v sobre el eje X .

el método de simulación de dinámica browniana en el espacio de Fourier.

3.1. Ecuación de Langevin

La ecuación de Langevin para una partícula en suspensión [17, 18]

$$m \frac{dv}{dt} = -\zeta v + \delta F(t) \quad (3.1)$$

es una ecuación fenomenológica y estocástica de tipo newtoniano que contiene dos fuerzas características, una fuerza de fricción y una fuerza aleatoria. Aquí, m y $v = \dot{x}(t)$ son la masa y la velocidad de la partícula browniana respectivamente, $-\zeta v$ es la fuerza de fricción, proporcional a la velocidad y el coeficiente de fricción puede estar dado por la ley de Stokes $\zeta = 6\pi\eta a$, si la partícula tiene forma esférica con radio a como la ilustrada en la Figura 3.1 [19].

El término $\delta F(t)$ en la ecuación (3.1) representa una fuerza aleatoria fluctuante originada por los impactos de la partícula browniana con las moléculas del solvente. Por hipótesis, dicha fuerza está sujeta a dos condiciones,

$$\langle \delta F(t) \rangle = 0 \quad \text{y} \quad \langle \delta F(t) \delta F(s) \rangle = 2B \delta(t - s) \quad (3.2)$$

donde B mide la intensidad de los impactos o la magnitud de la fuerza fluctuante y es función de la temperatura del medio. La primera condición en esta hipótesis (ecuación 3.2) indica que la fuerza fluctuante no empuja hacia algún lado de manera preferente, lo cual es consecuencia de suponer que el baño térmico está en equilibrio termodinámico. El resto de la hipótesis expresa que los impactos varían con extrema rapidez. De hecho, la función delta en el tiempo indica que no hay correlación entre impactos para un intervalo de tiempo finito $t - s$.

Para resolver formalmente la ecuación (3.1) basta observar que ésta tiene la forma general:

$$\dot{v}(t) = av(t) + b(t) \quad (3.3)$$

donde $a = -\zeta/m$, $b = \delta F(t)/m$ y el símbolo \dot{v} significa la primera derivada de v respecto a t . Entonces, si $v(t)$ tiene la forma

$$v(t) = y(t) \exp(at), \quad (3.4)$$

$$\dot{v}(t) = ay(t) \exp(at) + \dot{y}(t) \exp(at). \quad (3.5)$$

Esto inmediatamente nos lleva, al igualar (3.3) con (3.5) y considerar (3.4), a que:

$$y(t) = y(0) + \int_0^t b(s) \exp(-as) ds$$

o equivalentemente de (3.4), como la condición inicial $y(0)$ es igual a v_0 ,

$$v(t) = v_0 \exp(at) + \int_0^t b(s) \exp[a(t-s)] ds.$$

Por lo tanto, la solución de (3.1) es

$$v(t) = v_0 e^{-\zeta t/m} + \frac{1}{m} \int_0^t \exp[-\zeta(t-s)/m] \delta F(s) ds. \quad (3.6)$$

Con esta ecuación uno puede calcular la velocidad de la partícula. Observe que el primer término en (3.6) expresa el decaimiento exponencial de v impuesto por la fricción, mientras que el segundo término predice cómo es la velocidad producida por el ruido térmico.

A pesar de que no es posible dar una expresión para $v(t)$ que excluya la fuerza fluctuante, si es posible dar una expresión para la velocidad cuadrática media $\langle [v(t)]^2 \rangle$. Veamos una forma de llegar a esta relación.

Multiplicando por si misma a la ecuación (3.6), tomando el promedio de la cantidad obtenida y usando las propiedades de la fuerza fluctuante dadas en (3.2), tenemos que

$$\langle [v(t)]^2 \rangle = v_0^2 e^{-2\zeta t/m} + \frac{2B}{m^2} \int_0^t \int_0^t \delta(s-r) e^{-\zeta(t-s)/m} e^{-\zeta(t-r)/m} dr ds.$$

Considerando que t es mayor que s y r , y además usando la equivalencia

$$\int_0^y f(x') \delta(x-x') dx' \equiv f(x),$$

$$\langle [v(t)]^2 \rangle = v_0^2 \exp[-2\zeta t/m] + \frac{2B}{m^2} \int_0^t \exp[-2\zeta(t-s)/m] ds.$$

Finalmente se tiene que

$$\langle [v(t)]^2 \rangle = v_0^2 \exp[-2\zeta t/m] + \frac{B}{\zeta m} (1 - \exp[-2\zeta t/m]). \quad (3.7)$$

Para determinar el parámetro B observemos que cuando $t \rightarrow \infty$

$$\langle [v(t)]^2 \rangle = \frac{B}{\zeta m}.$$

Por otra parte, del Teorema de equipartición de la energía, la energía cinética media (por grado de libertad) es igual a $\langle k \rangle = \frac{1}{2} k_B T$ donde k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura del baño térmico. Entonces, como

$$\langle k \rangle = \left\langle \frac{m[v(t)]^2}{2} \right\rangle = \frac{m}{2} \langle [v(t)]^2 \rangle$$

se sigue que

$$\langle [v(t)]^2 \rangle = \frac{k_B T}{m}$$

y por lo tanto,

$$B = k_B T \zeta. \quad (3.8)$$

La ecuación (3.8) se conoce como el Teorema de Fluctuación-Disipación. Este relaciona la intensidad B del ruido aleatorio o la fuerza de fluctuación con la magnitud ζ de la disipación o fricción. En otras palabras, esta relación expresa el balance entre la fricción, que tiende a llevar al sistema a un estado “muerto”, y el ruido, que tiende a mantener al sistema “vivo”. Este balance es necesario para tener un estado de equilibrio termodinámico a tiempos largos. Como caso particular, cuando el coeficiente de fricción ζ está dado por la ley de Stokes [20], la ecuación (3.8) tiene la forma particular $B = 6\pi\eta a k_B T$.

3.2. Ecuación Tipo Fokker-Planck

En esta sección presentamos la deducción de una ecuación tipo Fokker-Planck basada en la teoría conocida como termodinámica mesoscópica de no equilibrio (MNET). Esta deducción es de manera similar a como se deriva la ecuación de difusión en la termodinámica irreversible lineal (ver Apéndices A y B).

Consideremos un sistema en el cual los grados de libertad están denotados por $\underline{\gamma} \equiv (\{\gamma_i\})$ y pueden, por ejemplo, representar la velocidad de una partícula

como en el caso anterior, la orientación de un espin, el tamaño de una molécula, un ángulo, o alguna otra coordenada o parámetro cuyo valor defina el estado del sistema en el espacio fase. Puesto que un estado del sistema a nivel mesoscópico queda bien caracterizado por la densidad de probabilidad, $\rho(\underline{\gamma}, t)$, de encontrar al sistema en el estado $\underline{\gamma}$ en el intervalo $(\underline{\gamma}, \underline{\gamma} + \delta\underline{\gamma})$ al tiempo t , definimos la entropía del sistema en términos de su probabilidad, en función del postulado de la entropía de Gibbs [17, 21], como:

$$S(\underline{\gamma}, t) = S_{eq} - k_B \int \rho(\underline{\gamma}, t) \ln \frac{\rho(\underline{\gamma}, t)}{\rho_{eq}(\underline{\gamma})} d\underline{\gamma} \quad (3.9)$$

donde $S(\underline{\gamma}, t)$ y $\rho(\underline{\gamma}, t)$ representan la entropía y la distribución de probabilidad en el instante t las cuales cumplen con $\lim_{t \rightarrow \infty} \rho(\underline{\gamma}, t) \rightarrow \rho_{eq}$ y $\lim_{t \rightarrow \infty} S(\underline{\gamma}, t) \rightarrow S_{eq}$. Por su parte, S_{eq} y ρ_{eq} son la entropía y la distribución de probabilidad de referencia, correspondientes usualmente al estado de equilibrio térmico. Cuando no hay equilibrio térmico, existe una contribución de la entropía que viene de la desviación de la densidad de probabilidad $\rho(\underline{\gamma}, t)$ respecto a su valor de equilibrio $\rho_{eq}(\underline{\gamma})$ dado por

$$\rho_{eq}(\underline{\gamma}) \sim \exp\left(\frac{-\Delta E}{k_B T}\right) \exp\left(\frac{\Delta S}{k_B}\right). \quad (3.10)$$

Tomando la variación de la entropía, de la ecuación (3.9),

$$\delta\Delta S = -k_B \int \delta\rho(\underline{\gamma}, t) \ln \frac{\rho(\underline{\gamma}, t)}{\rho_{eq}(\underline{\gamma})} d\underline{\gamma} - k_B \int \delta\rho(\underline{\gamma}, t) d\underline{\gamma}, \quad (3.11)$$

donde $\Delta S \equiv S(\underline{\gamma}, t) - S_{eq}$; observamos que la segunda integral del lado derecho es cero porque la densidad de probabilidad está normalizada.

Por otro lado, la evolución de la probabilidad en el espacio $\underline{\gamma}$ está gobernada por la ecuación de continuidad

$$\frac{\partial\rho(\underline{\gamma}, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial\underline{\gamma}} \cdot \vec{J}_{\underline{\gamma}} \quad (3.12)$$

donde $\vec{J}_{\underline{\gamma}}(\underline{\gamma}, t)$ es una corriente o densidad de flujo de probabilidad en el espacio $\underline{\gamma}$. Considerando ahora a (3.11) como una variación en el tiempo y sustituyendo la ecuación de continuidad,

$$\frac{\partial}{\partial t} \Delta S = k_B \int \left[\frac{\partial}{\partial\underline{\gamma}} \cdot \vec{J}_{\underline{\gamma}} \right] \ln \frac{\rho(\underline{\gamma}, t)}{\rho_{eq}(\underline{\gamma})} d\underline{\gamma},$$

e integrando por partes tenemos la producción de entropía

$$\frac{\partial}{\partial t} \Delta S = k_B \int \frac{\partial}{\partial\underline{\gamma}} \cdot \left[\vec{J}_{\underline{\gamma}} \ln \frac{\rho(\underline{\gamma}, t)}{\rho_{eq}(\underline{\gamma})} \right] d\underline{\gamma} - k_B \int \vec{J}_{\underline{\gamma}} \cdot \frac{\partial}{\partial\underline{\gamma}} \ln \frac{\rho(\underline{\gamma}, t)}{\rho_{eq}(\underline{\gamma})} d\underline{\gamma}. \quad (3.13)$$

En las fronteras \vec{J}_γ es nulo y, por lo tanto, el primer término es igual a cero. Una forma familiar de denotar a esta producción de entropía es mediante

$$\sigma = -k_B \int \vec{J}_\gamma \cdot \frac{\partial}{\partial \gamma} \ln \frac{\rho(\gamma, t)}{\rho_{eq}(\gamma)} d\gamma.$$

En este esquema, las fuerzas termodinámicas pueden identificarse como el gradiente (en el espacio γ) del logaritmo de la razón entre la densidad de probabilidad al tiempo t y su valor de equilibrio. Si además, suponemos dependencia lineal entre los flujos termodinámicos y las fuerzas, como se hace en la termodinámica irreversible lineal [18, 22], es decir, establecemos una relación lineal entre ellos, tal que

$$\vec{J}_\gamma = -k_B L(\gamma, \rho(\gamma)) \frac{\partial}{\partial \gamma} \ln \frac{\rho(\gamma, t)}{\rho_{eq}(\gamma)} \quad (3.14)$$

donde $L(\gamma, \rho(\gamma))$ es un coeficiente de Onsager, y sustituimos la relación (3.14) en la ecuación de continuidad (3.12)

$$\frac{\partial \rho(\gamma, t)}{\partial t} = k_B \frac{\partial}{\partial \gamma} \cdot \left\{ L(\gamma, \rho(\gamma)) \frac{\partial}{\partial \gamma} \ln \frac{\rho(\gamma, t)}{\rho_{eq}(\gamma)} \right\}.$$

Esta última relación puede escribirse, tomando en cuenta la ecuación (3.10), como:

$$\frac{\partial \rho(\gamma, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial \gamma} \cdot \left\{ k_B L(\gamma, \rho(\gamma)) \left[\frac{1}{\rho(\gamma, t)} \frac{\partial \rho(\gamma, t)}{\partial \gamma} + \frac{1}{k_B T} \frac{\partial \Delta F}{\partial \gamma} \right] \right\}.$$

Definiendo un coeficiente de difusión generalizado

$$D \equiv \frac{k_B L(\gamma, \rho(\gamma))}{\rho(\gamma, t)} \quad (3.15)$$

finalmente se tiene que

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial \gamma} \cdot \left\{ D \frac{\partial \rho}{\partial \gamma} + \frac{D \rho}{k_B T} \frac{\partial \Delta F}{\partial \gamma} \right\}. \quad (3.16)$$

La ecuación (3.16) es conocida como una ecuación de tipo Fokker-Planck para la evolución de la densidad de probabilidad en el espacio γ .

Puesto que la teoría general de los procesos estocásticos es demasiado extensa, aquí sólo presentaremos los conceptos y resultados básicos relacionados con la ecuación de tipo Fokker-Planck. Sin embargo, un estudio detallado de las propiedades matemáticas de la ecuación de Fokker-Planck puede encontrarse en la Ref. [23].

Para concluir, presentaremos la aplicación de la ecuación de Fokker-Planck al movimiento, en una dimensión, de una partícula browniana bajo la influencia de un campo externo.

Consideremos una partícula browniana que se mueve, en una dimensión (por ejemplo una partícula coloidal en una suspensión), en presencia de un campo de fuerzas externo que proviene de un potencial $U(x)$, como el ilustrado en la Figura 3.2. En este caso la ecuación de Fokker-Planck (3.16) se transforma en

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D \frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{D\rho}{k_B T} \frac{\partial U}{\partial x} \right\}. \quad (3.17)$$

Para el caso sin potencial externo y cuando el coeficiente de difusión D es independiente de la posición se obtiene la ecuación típica de difusión

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}.$$

Escribiendo el coeficiente de difusión en la forma $D = \alpha k_B T$ la ecuación tipo Fokker-Planck puede escribirse como

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \alpha k_B T \frac{\partial \rho}{\partial x} + \alpha \rho \frac{\partial U}{\partial x} \right\}. \quad (3.18)$$

En un estado estacionario, cuando la variación de ρ es tan pequeña que puede considerarse independiente de t , la corriente de probabilidad J cumple la condición:

$$\frac{\partial J}{\partial x} = - \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D \frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{D\rho}{k_B T} \frac{\partial U}{\partial x} \right\} = 0,$$

es decir, para el caso estacionario,

$$- \frac{J}{D} = \frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{\rho}{k_B T} \frac{\partial U}{\partial x}. \quad (3.19)$$

La solución de (3.19) puede hallarse proponiendo $\rho = \rho_h g(x)$, donde ρ_h representa la solución homogénea de la ecuación, dada por

$$\rho_h = \rho_0 \exp \left(\frac{-U}{k_B T} \right) \quad (3.20)$$

y $g(x)$ es una función desconocida. Observemos que la ecuación (3.20) es la fórmula de Boltzmann que nos describe la distribución en el espacio de partículas sujetas a un potencial externo en el equilibrio termodinámico. Para determinar $g(x)$ derivamos ambas soluciones:

$$\begin{aligned} \dot{\rho} &= g \dot{\rho}_h + \rho_h \dot{g} \\ \dot{\rho}_h &= - \frac{\rho_0}{k_B T} \dot{U} \exp \left(- \frac{U}{k_B T} \right), \end{aligned}$$

el punto sobre la variable significa derivada respecto a x . Combinando estas dos últimas relaciones se tiene que

$$\dot{\rho} = -g \frac{\rho_0}{k_B T} \dot{U} \exp\left(-\frac{U}{k_B T}\right) + \rho_0 \dot{g} \exp\left(-\frac{U}{k_B T}\right);$$

sustituyendo esta última relación en (3.19),

$$-\frac{J}{D} = \rho_0 \exp\left(-\frac{U}{k_B T}\right) \dot{g},$$

e integrando desde \bar{x} hasta x , donde \bar{x} es tal que $\rho(\bar{x}) = 0$, se obtiene el valor de $g(x)$:

$$g(x) = -\frac{J}{D\rho_0} \int_{\bar{x}}^x \exp\left(\frac{U(x')}{k_B T}\right) dx'.$$

Por lo tanto, la solución formal de (3.19) es de la forma

$$\rho(x) = -\frac{J}{D} \exp\left(-\frac{U}{k_B T}\right) \int_{\bar{x}}^x \exp\left(\frac{U(x')}{k_B T}\right) dx'. \quad (3.21)$$

En la Parte II de esta tesis calcularemos el costo de energía libre en el proceso de formación de vesículas esféricas y usamos este resultado para determinar la ecuación de Fokker-Planck que gobierna la evolución de la distribución de probabilidad durante la formación.

3.3. Procesos activados

En esta sección examinamos un problema frecuentemente encontrado en diversas aplicaciones. El problema trata de la transición entre dos pozos de potencial.

Entenderemos por un proceso activado al transporte térmico de partículas que cruzan a través de una barrera de potencial. Así, por ejemplo, cuando el sistema se encuentra en un estado metaestable, las fluctuaciones térmicas pueden hacer que la partícula sobrepase la barrera de potencial de una región a otra. Un estado estacionario de no equilibrio puede conseguirse suponiendo que el flujo de partículas a través de la barrera en el potencial $U(x)$ es constante.

Por simplicidad, consideremos el caso de partículas brownianas moviéndose, en la dirección x , en presencia de un campo de fuerzas que proviene de un potencial (ver Figura 3.2). Como discutimos en la sección anterior, la ecuación de tipo Fokker-Planck que rige el movimiento de una partícula browniana en presencia de un campo externo está dada por:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D \frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{D \rho}{k_B T} \frac{\partial U}{\partial x} \right\} \quad (3.22)$$

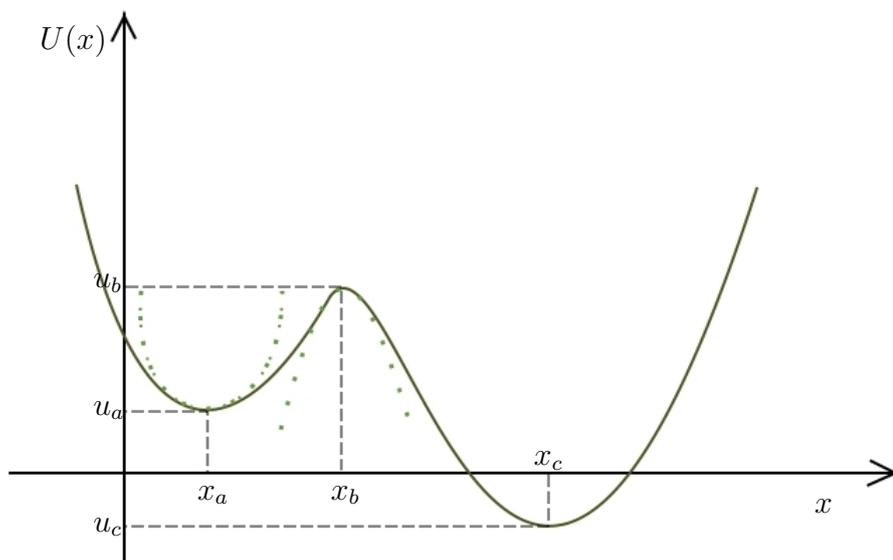


Figura 3.2: Gráfica del potencial $U(x)$.

donde $U(x)$ representa el potencial.

Si se supone que la barrera no es muy baja, la velocidad con la cual las partículas pasan sobre la barrera es pequeña, lo cual nos sugiere que podemos considerar el proceso como estacionario ($\frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$). La elección de un estado estacionario implica, en un sentido estricto, una fuente continua de partículas brownianas en x_a y una extracción continua de partículas en x_c . Aquí también suponemos que la concentración de partículas en x_a es mucho mayor que en x_c .

La solución en el estado estacionario obedece la ecuación

$$\frac{\partial}{\partial x} \left\{ D \frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{D \rho}{k_B T} \frac{\partial U}{\partial x} \right\} = 0,$$

es decir,

$$-J = D \frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{D \rho}{k_B T} \frac{\partial U}{\partial x} = cte. \quad (3.23)$$

Puesto que la ecuación (3.22) tiene la forma de una ecuación de continuidad J puede interpretarse como el flujo de probabilidad. Por otra parte, usando la solución formal de la ecuación (3.23) dada por (3.21), pero evaluando en $x = x_a$,

es posible calcular la corriente J como:

$$\begin{aligned} J \int_{x_a}^{x_c} \exp \left[\frac{U(x)}{k_B T} \right] dx &= \left\{ D \rho(x_a) \exp \left[\frac{U(x_a)}{k_B T} \right] \right\} \\ &= D \rho_a \exp \left[\frac{u_a}{k_B T} \right] \end{aligned} \quad (3.24)$$

en la última igualdad se usó que $U(x_a) = u_a$, $\rho(x_a) = \rho_a$ y como la mayoría de las partículas están inicialmente en x_a se hizo la aproximación $\rho(x_c) \approx 0$.

Si ahora aproximamos la forma del potencial en el fondo del pozo (posición x_a) y alrededor de la cima de la barrera energética (posición x_b) usando expresiones cuadráticas,

$$U_a(x) = u_a + \frac{1}{2} k_1 x^2 \quad \text{alrededor de } x_a \quad (3.25)$$

$$U_b(x) = u_b - \frac{1}{2} k_2 x^2 \quad \text{alrededor de } x_b, \quad (3.26)$$

el número de partículas N_a en la vecindad de x_a está dada por:

$$N_a = \int_{-\infty}^{\infty} \rho_a \exp \left[-\frac{U_a(x)}{k_B T} \right] \exp \left[\frac{u_a}{k_B T} \right] dx \quad (3.27)$$

donde $\rho_a dx$ es el número de partículas entre x_a y $x_a + dx_a$, y el hecho de extender los límites de integración está justificado porque la contribución dominante viene de una región pequeña alrededor de x_a . Por tanto, N_a puede calcularse como una integral gaussiana

$$\begin{aligned} N_a &= \rho_a \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-\frac{k_1}{2k_B T} x^2 \right] dx \\ &= \rho_a \left(\frac{2\pi}{k_1} k_B T \right)^{\frac{1}{2}}. \end{aligned} \quad (3.28)$$

Por otro lado, la velocidad de intercambio o ritmo de transición, r , es igual a la razón entre el número de partículas que saltan la barrera en un segundo, J , y el número de partículas reaccionando, N_a . Esto, por lo tanto, es igual a

$$r = D \left(\frac{k_1}{2\pi k_B T} \right)^{\frac{1}{2}} \exp \left[\frac{u_a}{k_B T} \right] \div \int_{x_a}^{x_c} \exp \left[\frac{U(x)}{k_B T} \right] dx \quad (3.29)$$

donde se usaron las ecuaciones (3.24) y (3.28). Dada la forma del integrando en la relación (3.29), la contribución dominante viene de una vecindad alrededor de x_b . Por lo tanto, sustituyendo la expresión aproximada $U_b(x)$ por $U(x)$, y

extendiendo los límites de integración hasta infinito, es posible también evaluar esta integral como una integral gaussiana, la cual nos lleva a que

$$r = \frac{D}{2\pi k_B T} \sqrt{k_1 k_2} \exp\left(-\frac{\Delta U}{k_B T}\right) \quad (3.30)$$

donde $\Delta U \equiv u_b - u_a$.

En la relación (3.30), como ya dijimos r es conocido como el ritmo de transición y representa la probabilidad de que una partícula browniana pase la barrera. Observe que r es una velocidad constante, mientras que el número total de partículas pasando la barrera en un segundo es rN_a . Este resultado a menudo es aplicado directamente a reacciones químicas, simplemente reemplazando el número de partículas en x_a y x_c , respectivamente, por las concentraciones de reactivos y productos. En este contexto, la ecuación (3.30) para el ritmo constante es conocida como ecuación de Arrhenius. Particularmente, en la Parte II de este trabajo se calcula el ritmo de transición para determinar la dinámica de transición de membranas planas a vesículas esféricas, y viceversa.

Capítulo 4

Resumen de la Parte I

A grosso modo, lo presentado en esta primera parte son los conocimientos básicos necesarios para entender la segunda y tercera parte de esta tesis.

En resumen, hemos presentado una somera introducción sobre las moléculas anfifílicas y los agregados que forman. Se habló, también, de la utilidad de los agregados, como vesículas y membranas, para modelar algunas estructuras y funciones de los organismos vivos. También se derivó la energía de Helfrich, la cual describe las propiedades elásticas de las membranas. Como se vió, en base a este modelo, toda membrana tiene dos módulos de curvatura: el de curvatura media y el de curvatura gaussiana. El primero de ellos está relacionado con la rigidez de la membrana y determina que tanto se deforma, sin cambiar de topología, debido a las fluctuaciones térmicas. El módulo elástico de curvatura gaussiana está relacionado al tipo de topología que adquiere una membrana.

Aún cuando no presentamos los detalles, sabemos que la elasticidad de las membranas da lugar a consecuencias físicas importantes, como la transición entre una fase lamelar y otra esponja, o la existencia de una interacción estérica entre membranas [13]. De hecho, sólo considera membranas fluidas con pequeñas fluctuaciones, despreciando efectos como el citoesqueleto de la célula, las deformaciones laterales, las proteínas transmembranales y demás complejidades presentadas en las membranas biológicas. Sin embargo, en la literatura hay extensiones del modelo, las cuales rescatan como límite el modelo de Helfrich [24, 25, 26]. Mas aún, pese a sus limitantes, el modelo de Helfrich ha sido muy exitoso y es una referencia fundamental en el estudio de las membranas biológicas.

Finalmente, se presentó una introducción a la teoría de procesos estocásticos [18, 27]. También se derivó la forma general de una ecuación tipo Fokker-Planck para la distribución de probabilidad. Este estudio permitirá implementar un modelo sencillo para la formación de una vesícula esférica a partir de una membrana plana. Sin embargo, esto ya es “harina de otro costal”.

Parte II

**Formación espontánea de
vesículas**

Capítulo 5

Formación de vesículas esféricas

Las vesículas de fosfolípido están siendo ampliamente utilizadas como sistemas modelo para estudiar las características dinámicas y estructurales de muchos procesos celulares. El método más usual de preparar suspensiones de vesículas lipídicas es mediante hidratación de una película seca de fosfolípido, resultando en una población de vesículas multilamelares con una gran polidispersidad de tamaños y formas [28, 29]. Por otro lado, la formación de vesículas unilamelares usualmente involucra una estructura intermedia en forma de bicapa plana, inestable debido a la exposición de sus bordes. Además, es posible preparar una variedad de vesículas esféricas gigantes unilamelares cuando la película de fosfolípido es hidratada en presencia de un campo eléctrico alterno [30].

A pesar del amplio trabajo experimental, hasta donde sabemos, no existe algún modelo teórico sistemático que describa la dinámica de formación de una vesícula esférica unilamelar a partir de una pequeña membrana plana. Un modelo como ese podría ser útil para la caracterización y el control del proceso de formación de la vesícula. En este sentido, hemos implementado un modelo teórico simple para la formación de vesículas esféricas a partir de una membrana plana.

Después de estudiar la energía libre de Helfrich, ciertos conceptos de geometría diferencial y asumiendo que la rigidez de la membrana y la tensión de borde son las contribuciones principales, observamos que es posible calcular el costo de energía libre para la formación de la vesícula y, entonces, usando esta energía libre y las reglas de la termodinámica mesoscópica de no-equilibrio (MNET) [18, 27] derivamos una ecuación de Fokker-Planck para la distribución de probabilidad que describe la dinámica de formación de las vesículas. Este trabajo dio lugar a la publicación de un artículo en el “Journal of Biological Physics” [31].

La estructura de la segunda parte de esta tesis consiste de dos capítulos. El presente capítulo contiene la derivación de la expresión para el costo de la energía, necesaria para formar una vesícula esférica; así como la formulación y

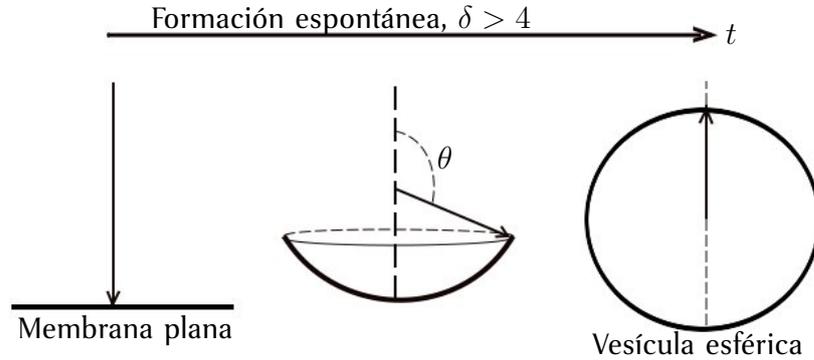


Figura 5.1: Representación esquemática de una vesícula esférica en formación a partir de una membrana plana.

resultados del modelo cinético.

Finalmente, el Capítulo 6 contiene las principales conclusiones y perspectivas derivadas del modelo presentado en esta segunda parte.

5.1. Modelo

En esta sección formulamos un modelo simple para la energía libre asociada con una membrana de fosfolípido en el proceso de pasar de una membrana plana a una vesícula esférica. Para lograr tal objetivo suponemos que, en cada paso del proceso, la membrana adopta la forma de un tazón esférico, como se muestra en la Figura 5.1. En este proceso, nosotros consideramos la competencia de dos energías: una (F_B) asociada con la curvatura de la membrana que favorece a las membranas planas y otra (F_I) debida al contorno de la membrana que favorece a las vesículas esféricas.

De acuerdo a la bien establecida teoría de Helfrich (ver Sección 2) la energía libre de curvatura por unidad de área asociada con una deformación local de la membrana está dada por [10, 12, 13]:

$$f_B = 2\kappa(H - c_0)^2 + \bar{\kappa}K. \quad (5.1)$$

En nuestro modelo de tazón ambas curvaturas principales (ver Sección 2) son idénticas e iguales al inverso del radio r de la vesícula: $c_1 = c_2 = 1/r$. Por otra parte, debido a que estamos interesados en bicapas homogéneas, asumimos que $c_0 = 0$. Bajo estas dos condiciones la energía libre de curvatura se simplifica como:

$$F_B = A \frac{\kappa_b}{r^2}, \quad (5.2)$$

donde $\kappa_b \equiv 2\kappa + \bar{\kappa}$ y A es el área de la membrana, la cual se supondrá constante. La energía libre de contorno, por su parte, tiene la forma simple

$$F_l = \gamma l, \quad (5.3)$$

donde γ es la tensión del borde y l la longitud del contorno. La energía total es la suma de estas contribuciones: $F = F_B + F_l$.

Las ecuaciones (5.2) y (5.3) pueden ser reescritas en términos de un solo parámetro (en este caso el ángulo θ ilustrado en la Figura 5.1) debido a que el área del tazón es $A = 2\pi r^2(1 + \cos \theta)$ y la longitud del contorno está dada por $l = 2\pi r \sin \theta$. Esto inmediatamente nos lleva a que

$$F(\theta) = 2\pi\kappa_b [1 + \cos \theta] + \gamma\sqrt{2A\pi} \frac{\sin \theta}{\sqrt{1 + \cos \theta}}.$$

Finalmente, usando la relación $\sin \theta / (1 + \cos \theta)^{1/2} = \sqrt{2} \sin(\theta/2)$ se llega a la siguiente relación (adimensionalizada por conveniencia) para la energía libre

$$\tilde{F}(\theta) = \frac{F(\theta)}{2\pi\kappa_b} = 1 + \cos \theta + \delta \sin\left(\frac{\theta}{2}\right), \quad (5.4)$$

donde $\delta = \sqrt{\frac{A}{\pi}} \frac{\gamma}{\kappa_b}$.

Es claro que el parámetro δ en la ecuación (5.4) contiene la información que determina cuando la forma plana de la membrana es termodinámicamente estable o cuando lo es la forma esférica. Para obtener esta información calculamos los extremos de la relación (5.4). Primero, observe que la derivada de $\tilde{F}(\theta)$ respecto de θ ,

$$\frac{d\tilde{F}(\theta)}{d\theta} = -\sin \theta + \frac{\delta}{2} \cos\left(\frac{\theta}{2}\right), \quad (5.5)$$

puede escribirse como:

$$\frac{d\tilde{F}(\theta)}{d\theta} = -2 \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \cos\left(\frac{\theta}{2}\right) + \frac{\delta}{2} \cos\left(\frac{\theta}{2}\right). \quad (5.6)$$

De donde se observa que $\theta^* = 2 \arcsen \delta/4$ y $\theta_\pi = \pi$ son dos extremos de $\tilde{F}(\theta)$ en el intervalo $[0, \pi]$. Note, sin embargo, que $\theta^* = 2 \arcsen \delta/4$ sólo tiene sentido cuando $\delta \leq 4$.

Por otro lado, la segunda derivada de $\tilde{F}(\theta)$ respecto de θ (según (5.5)),

$$\frac{d^2\tilde{F}(\theta)}{d\theta^2} = -\cos \theta - \frac{\delta}{4} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right), \quad (5.7)$$

nos permite concluir que en $\theta_\pi = \pi$,

$$\frac{d^2 \tilde{F}(\pi)}{d\theta^2} = 1 - \frac{\delta}{4} = \begin{cases} > 0 & \text{si } \delta < 4 \\ < 0 & \text{si } \delta > 4 \end{cases},$$

$\tilde{F}(\theta)$ tiene un mínimo en $\theta_\pi = \pi$ si $\delta < 4$ y un máximo si $\delta > 4$. Además, según (5.6), también podemos escribir

$$\frac{d^2 \tilde{F}(\theta)}{d\theta^2} = -1 + 2 \operatorname{sen}^2 \left(\frac{\theta}{2} \right) - \frac{\delta}{4} \operatorname{sen} \left(\frac{\theta}{2} \right). \quad (5.8)$$

Por lo tanto, al evaluar en $\theta^* = 2 \operatorname{arc} \operatorname{sen} \delta/4$ tenemos que

$$\frac{d^2 \tilde{F}(\theta^*)}{d\theta^2} = -1 + \frac{\delta^2}{16} < 0 \quad \text{si } \delta < 4$$

es decir, $\tilde{F}(\theta)$ presenta un máximo en $\theta^* = 2 \operatorname{arc} \operatorname{sen} \delta/4$ si $\delta < 4$.

Finalmente, observemos que $\tilde{F}(\theta)$ también tiene un extremo en $\theta_0 = 0$. En concreto, $\tilde{F}(\theta)$ tiene un mínimo absoluto en θ_0 cuando δ es mayor que 2 y un mínimo relativo cuando $0 < \delta < 2$.

Con el análisis anterior es posible identificar los siguientes tres regímenes (ilustrados en la Figura 5.2) en función del parámetro δ :

1. Para $\delta < 2$, es decir, cuando la tensión lineal es pequeña comparada con la constante de curvatura κ_b , la energía libre tiene un mínimo absoluto en $\theta = \pi$ que favorece la forma plana de una membrana.
2. Para $2 < \delta < 4$, existe una competencia entre las fuerzas de contorno y curvatura. Note que la energía libre tiene un mínimo absoluto en $\theta = 0$ que favorece a vesículas esféricas cerradas (ver Figura 5.2). Sin embargo, ésta presenta una barrera de energía, centrada en $\theta^* = 2 \operatorname{arc} \operatorname{sen}(\delta/4)$, que hace más lenta la transición desde membranas planas hasta vesículas.

La altura de la barrera, o diferencia de energía libre respecto a una membrana plana, puede calcularse restando la energía libre en $\theta^* = 2 \operatorname{arc} \operatorname{sen} \delta/4$ y en $\theta^* = \pi$. Para hacer la resta fácilmente primero observemos que (5.4) puede reescribirse como:

$$\tilde{F}(\theta) = 2 - 2 \operatorname{sen}^2 \left(\frac{\theta}{2} \right) + \delta \operatorname{sen} \left(\frac{\theta}{2} \right),$$

con lo cual $\tilde{F}(\theta^*) = 2 + \frac{\delta^2}{8}$ y como $\tilde{F}(\pi) = \delta$; es decir, la altura de la barrera es:

$$\Delta \tilde{F}(\theta) = \tilde{F}(\theta^*) - \tilde{F}(\pi) = \frac{1}{8}(4 - \delta)^2. \quad (5.9)$$

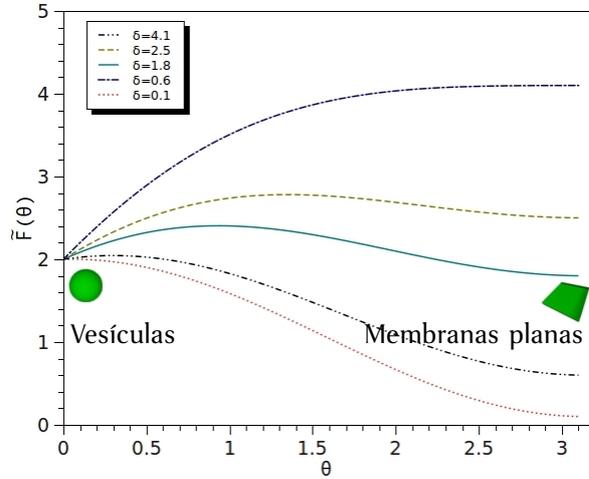


Figura 5.2: Energía libre adimensional como una función de θ para $\delta = 0.1, 0.6, 1.8, 2.5$ y 4.1 .

3. Para $\delta > 4$ la barrera de energía desaparece y las vesículas esféricas cerradas se forman de manera espontánea.

Para finalizar esta sección, estimaremos los posibles valores para δ en sistemas reales. El rango típico de los valores experimentales para el módulo de curvatura media, en bicapas de fosfolípido, es $\kappa \sim 5 - 25k_B T$, mientras que para bicapas formadas por copolímeros de bloques es del orden de $\kappa \sim 40k_B T$ [32, 33]. El módulo de curvatura gaussiana está relacionado con el módulo de curvatura media, según [32, 33], por $\bar{\kappa} = -a\kappa$ donde $a \sim 1$ o menor. Por lo tanto, $\kappa_b \sim 5 - 25k_B T$. Por otro lado, la tensión lineal es del orden de $\gamma \sim 1 - 2k_B T$ [32, 33]. Para ser específicos vamos a suponer que $\kappa_b \sim 25k_B T$ y $\gamma \sim 1k_B T$, lo que conduce a un radio mínimo para las vesículas del orden de $r_{min} \approx \kappa_b/\gamma \approx 25nm$ (correspondiente a $\delta = 2$). Observe que para radios en el intervalo de 25 a 50nm hay una barrera de energía que debe ser superada para formar vesículas, mientras que para radios mayores que 50nm las vesículas se formarán de manera espontánea.

5.2. Dinámica de la formación

La energía libre dada en (5.4) puede ser interpretada como el costo necesario de energía para formar una vesícula. Utilizando dicha energía es posible derivar una ecuación tipo Fokker-Planck (ver Sección 3.2 y Apéndice B) para la función de distribución de probabilidad. La función de distribución describe el estado de la membrana caracterizado por θ en el instante de tiempo t . Esta función de

distribución de probabilidad está normalizada y, por lo tanto (siguiendo el mismo razonamiento que hicimos en la Sección 3.2 para llegar a (3.16)), considerando que en este caso el único grado de libertad es el ángulo θ y utilizando la expresión (5.4) para la energía, tenemos que

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \alpha \frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ 2\pi\kappa_b \left[-\sin \theta + \frac{\delta}{2} \cos \left(\frac{\theta}{2} \right) \right] P + k_B T \frac{\partial P}{\partial \theta} \right\}. \quad (5.10)$$

Aquí, α es un coeficiente de Onsager [18]. La relación (5.10) es la ecuación de Fokker-Planck que gobierna la evolución en el tiempo de la distribución de probabilidad durante la formación de las vesículas. Dicha expresión contiene un término de arrastre caracterizado por la fuerza $-\partial F/\partial \theta$ y un término de difusión caracterizado por el coeficiente de difusión $D = \alpha k_B T$. Particularmente, α juega un papel similar al coeficiente de fricción o al coeficiente de movilidad en un movimiento browniano. En este caso, α se puede expresar como el parámetro que caracteriza la viscosidad o las fuerzas de fricción ejercidas sobre la membrana por el solvente, incluyendo la fricción entre las bicapas [34]. Para estar seguros de que $P(\theta, t)$ permanecerá confinada en el intervalo $0 < \theta < \pi$, las condiciones iniciales pueden ser escritas en la forma $P(\theta, t) = [H(\theta) - H(\pi - \theta)]P_0(\theta)$ donde $H(\theta)$ es la función de Heaviside.

5.2.1. Formación de vesículas en presencia de barreras de energía

La ecuación de Fokker-Planck puede ser usada para calcular los ritmos de transición, r_p , de membranas planas a vesículas esféricas (y para el proceso inverso, r_v) en el régimen donde la barrera de energía controla la dinámica, es decir, para valores de δ en el intervalo (2, 4). Este objetivo puede ser alcanzado siguiendo los métodos usuales en procesos activados (discutidos en la Sección 3.3).

Para estimar la velocidad de transición en el estado estacionario, suponemos que inicialmente todas las vesículas del ensamble están en el estado de membranas planas. Debido a la presencia de la barrera, la velocidad de transición será lenta y podemos, por lo tanto, suponer un estado estacionario en el cual, en todo instante de tiempo, el número de membranas planas es mucho mayor que el número de vesículas esféricas.

En dicho estado estacionario la corriente neta,

$$J = -\alpha \left\{ 2\pi\kappa_b \left[-\sin \theta + \frac{\delta}{2} \cos \left(\frac{\theta}{2} \right) \right] P + k_B T \frac{\partial P}{\partial \theta} \right\}, \quad (5.11)$$

obtenida de la ecuación de Fokker-Planck (5.10), es una constante en el espacio θ . Entonces, el ritmo de transición r_p está definido (ver Sección 3.3) por $r_p = J/N_p$,

donde N_p es el número total de membranas planas, que puede ser calculado integrando la función de distribución estacionaria $P_e(\theta)$ desde $\theta^* = 2 \arcsin \delta/4$ hasta $\theta_\pi = \pi$ [23].

Una expresión para J y N_p puede obtenerse expandiendo en serie de Taylor, a segundo orden en θ , la energía libre $F(\theta)$ alrededor de su máximo en θ^* y su mínimo en $\theta_\pi = \pi$. Este proceso conduce a las expresiones:

$$F_{\text{máx}}(\theta) \simeq \frac{\pi\kappa_b}{4} (16 + \delta^2) - \frac{\pi\kappa_b}{16} (16 - \delta^2) (\theta - \theta^*)^2 \quad (5.12)$$

$$F_\pi(\theta) \simeq 2\pi\kappa_b\delta + \frac{\pi\kappa_b}{4} (4 - \delta) (\theta - \pi)^2. \quad (5.13)$$

Cosiderando un ensamble de membranas independientes, el número total de membranas casi planas puede calcularse considerando que la barrera energética es mucho mayor que la energía térmica, es decir aproximando el sistema como un estado estacionario. Así, según (3.27) de la Sección 3.3, tenemos:

$$\begin{aligned} N_p &= \int_{\theta^*}^{\pi} \rho_\pi \exp\left[-\frac{F(\theta)}{k_B T}\right] \exp\left[\frac{F_\pi(\pi)}{k_B T}\right] d\theta \\ &\approx \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_\pi \exp\left[-\frac{F_\pi(\theta)}{k_B T}\right] \exp\left[\frac{F_\pi(\pi)}{k_B T}\right] d\theta \\ &= \frac{\rho_\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} (4 - \delta) (\theta - \pi)^2\right] d\theta \\ &\equiv \frac{\rho_\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-\gamma z^2) dz \end{aligned}$$

donde $\gamma \equiv \frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} (4 - \delta)$, $z \equiv \theta - \pi$ y $\rho_\pi = P(\pi)$.

Por lo tanto,

$$N_p = \frac{\rho_\pi}{2} \sqrt{\frac{4k_B T}{\kappa_b(4 - \delta)}}. \quad (5.14)$$

La corriente de probabilidad, por su parte, se puede calcular usando la relación (3.24) de la Sección 3.3 y la aproximación $F(\theta) = F_{\text{máx}}(\theta)$ alrededor del máximo de la barrera, es decir,

$$\begin{aligned} J &= D\rho_\pi \exp\left[\frac{F_\pi(\pi)}{k_B T}\right] \div \int_\pi^0 \exp\left[\frac{F(\theta)}{k_B T}\right] d\theta \\ &\approx -D\rho_\pi \exp\left[\frac{F_\pi(\pi)}{k_B T}\right] \div \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[\frac{F_{\text{máx}}(\theta)}{k_B T}\right] d\theta \\ &= -D\rho_\pi \exp\left[\frac{2\pi\kappa_b\delta}{k_B T}\right] \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} (16 + \delta^2)\right] \div \int_{-\infty}^{\infty} \exp[-\xi\zeta^2] d\zeta \end{aligned}$$

donde $\xi \equiv \frac{\pi\kappa_b}{16k_B T} (16 - \delta^2)$ y $\zeta \equiv \theta - \theta^*$.

Realizando la integral gaussiana e introduciendo la relación de fluctuación-disipación $D = k_B T \alpha$ tenemos que

$$J = -k_B T \alpha \rho_\pi \sqrt{\frac{\kappa_b}{16k_B T} (16 - \delta^2)} \exp \left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} (4 - \delta)^2 \right]. \quad (5.15)$$

Entonces, de (5.14) y (5.15), el ritmo de transición r_p de membranas planas a vesículas esféricas está dado por:

$$r_p = \frac{k_B T \alpha \rho_\pi \sqrt{\frac{\kappa_b}{16k_B T} (16 - \delta^2)} \exp \left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} (4 - \delta)^2 \right]}{\frac{\rho_\pi}{2} \sqrt{\frac{4k_B T}{\kappa_b (4 - \delta)}}}$$

es decir,

$$r_p = \frac{\alpha\kappa_b}{4} (4 - \delta) \sqrt{4 + \delta} \exp \left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} (4 - \delta)^2 \right]. \quad (5.16)$$

Esta expresión es válida siempre y cuando la barrera energética sea mucho mayor que la energía térmica por lo que, de acuerdo con la ecuación (5.9), es necesario satisfacer la condición $\delta < 4 - \sqrt{\frac{4k_B T}{\pi\kappa_b}}$. Cuando esta condición no es satisfecha la formación de vesículas podría ser analizada como un proceso de transporte. En la Figura 5.3, se muestra r_p como una función de δ para diferentes valores de $\kappa_b/k_B T$.

Para calcular el ritmo r_v del proceso inverso, es decir cuando la condición inicial es tal que el número de vesículas es mucho mayor que el número de membranas planas, primero aproximamos la energía libre alrededor del mínimo local en $\theta = 0$, obteniendo

$$F_0 \approx \frac{\pi\kappa_b}{4} (16 + \delta^2) - \pi\kappa_b \left(\theta - \frac{\delta}{2} \right)^2. \quad (5.17)$$

Observe que el término cuadrático en la aproximación de la energía libre es negativo. Así, cuando evaluamos el número de vesículas N_v alrededor de este mínimo, obtenemos

$$\begin{aligned} N_v &= \int_0^{\theta^*} \rho_0 \exp \left[-\frac{F_0(\theta)}{k_B T} \right] \exp \left[\frac{F_0(0)}{k_B T} \right] d\theta \\ &\approx \rho_0 \exp \left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T} \delta^2 \right] \int_0^{\frac{\delta}{2}} \exp \left[\frac{\pi\kappa_b}{k_B T} \left(\theta - \frac{\delta}{2} \right)^2 \right] d\theta, \end{aligned} \quad (5.18)$$

donde $\rho_0 d\theta$ es el número de membranas entre 0 y $d\theta$. En este caso, la integración del factor de Boltzmann, $\exp\left[-\frac{F_0(\theta)}{k_B T}\right]$, debe ser evaluado entre el mínimo y la posición del máximo en θ^* . Por simplicidad, se ha aproximado θ^* a primer orden en δ ; es decir, $\theta \sim \frac{\delta}{2}$. La integral en (5.18) puede realizarse haciendo el cambio de variable $t = \sqrt{\frac{\pi\kappa_b}{k_B T}}\left(\theta - \frac{\delta}{2}\right)$. Con esto, se tiene que

$$N_v = \rho_0 \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T}\delta^2\right] \sqrt{\frac{k_B T}{\pi\kappa_b}} \int_{-\sqrt{\frac{\pi\kappa_b}{k_B T}}\frac{\delta}{2}}^0 \exp(t)^2 dt.$$

Finalmente, usando la definición de función error imaginaria, se llega a

$$N_v = \rho_0 \sqrt{\frac{k_B T}{4\kappa_b}} \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T}\delta^2\right] \operatorname{Erfi}\left[\sqrt{\frac{\pi\kappa_b}{k_B T}}\frac{\delta}{2}\right]. \quad (5.19)$$

En este caso, la corriente, J es:

$$\begin{aligned} J &= D\rho_0 \exp\left[\frac{F_0(0)}{k_B T}\right] \div \int_0^\pi \exp\left[\frac{F(\theta)}{k_B T}\right] d\theta \\ &\approx D\rho_0 \exp\left[\frac{F_0(0)}{k_B T}\right] \div \int_{-\infty}^\infty \exp\left[\frac{F_{\text{máx}}(\theta)}{k_B T}\right] d\theta \\ &= D\rho_0 \exp\left[\frac{4\pi\kappa_b}{k_B T}\right] \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T}(16 + \delta^2)\right] \div \int_{-\infty}^\infty \exp[-\xi\zeta^2] d\zeta. \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$J = k_B T \alpha \rho_0 \sqrt{\frac{\kappa_b}{16k_B T}(16 - \delta^2)} \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T}\delta^2\right]. \quad (5.20)$$

Finalmente, usando (5.19) y (5.20), el valor estimado para el ritmo de transición r_v de vesículas esféricas a membranas planas es de la forma:

$$r_v = \frac{k_B T \alpha \rho_0 \sqrt{\frac{\kappa_b}{16k_B T}(16 - \delta^2)} \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T}\delta^2\right]}{\rho_0 \sqrt{\frac{k_B T}{4\kappa_b}} \exp\left[-\frac{\pi\kappa_b}{4k_B T}\delta^2\right] \operatorname{Erfi}\left[\sqrt{\frac{\pi\kappa_b}{k_B T}}\frac{\delta}{2}\right]}$$

que inmediatamente nos lleva a

$$r_v = \frac{\alpha\kappa_b}{2} \frac{\sqrt{16 - \delta^2}}{\operatorname{Erfi}\left[\frac{\delta}{2}\sqrt{\frac{\pi\kappa_b}{k_B T}}\right]}. \quad (5.21)$$

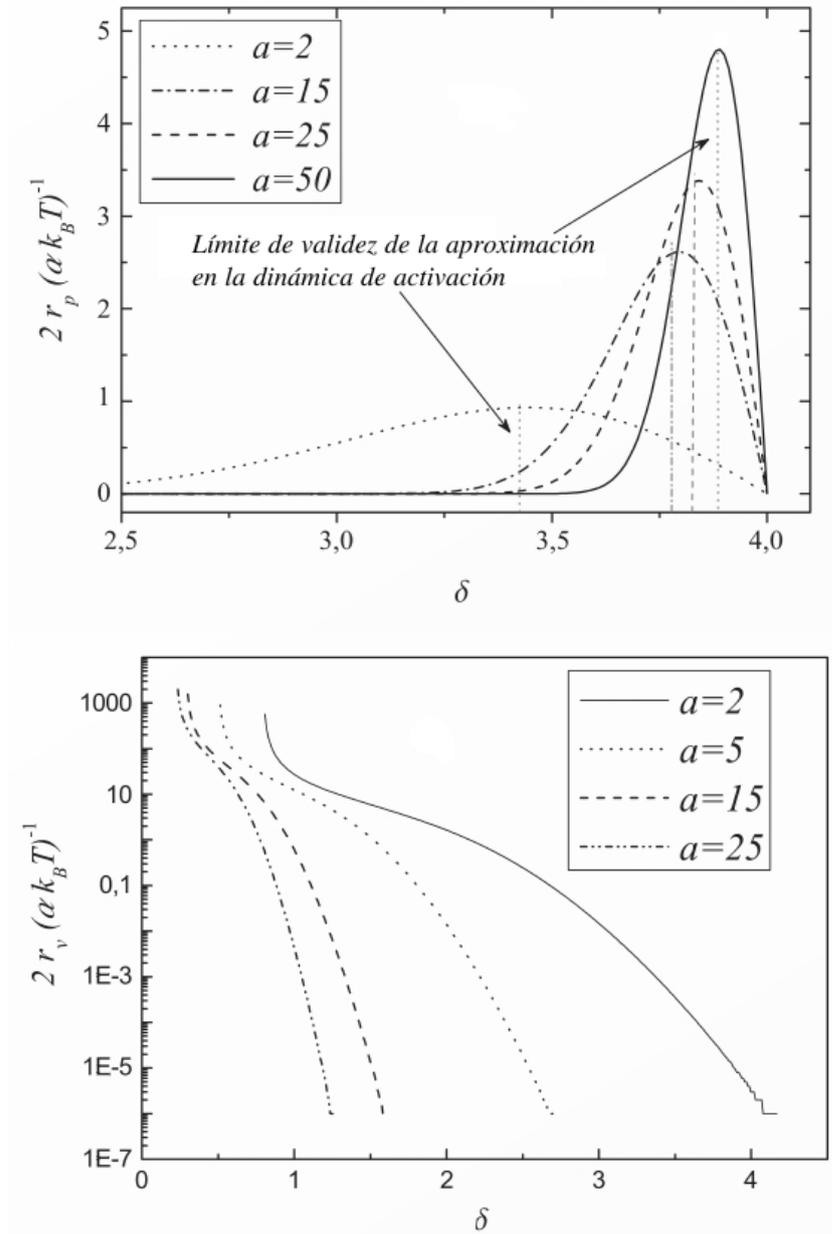


Figura 5.3: a) ritmo de transición r_p , adimensional, como una función de δ para distintos valores de $a = \frac{2\pi\kappa_b}{k_B T} = 2, 15, 25, 50$ a temperatura ambiente. La línea vertical indica el límite de validez donde es válida la aproximación de procesos activados. b) ritmo de transición r_v , adimensional, como una función de δ para distintos valores de $a = 2, 15, 25, 50$ a temperatura ambiente.

En la Figura 5.3, se muestra el comportamiento de r_v como una función de δ para diferentes valores de $a = \frac{2\pi\kappa_b}{k_B T}$. Para un valor dado de a , el ritmo de transición crece a medida que la barrera de energía decrece. Para un valor dado de δ , el ritmo de transición depende del valor relativo de la energía de curvatura con respecto a la energía térmica, a . Para una temperatura constante T , el decremento del módulo de curvatura favorece la formación de vesículas asociado con el incremento de r_v . Es interesante notar que la ley de Arrhenius [ver (5.16)] es una consecuencia de dos ingredientes: (1) la suposición de una ley lineal (entre la corriente de probabilidad y la fuerza conjugada), que implica un proceso no lejos del equilibrio, y (2) el hecho que el mínimo del potencial sea un extremo. Esta segunda condición no es satisfecha en el caso de (5.21), que claramente no es una ley tipo Arrhenius. El comportamiento puede también surgir como una consecuencia de otros mecanismos; ver, por ejemplo, [35, 36].

5.2.2. Formación de vesículas como un proceso de transporte

Para valores de δ mayores que 4, el mínimo absoluto de la energía aparece en $\theta = 0$ (correspondiendo a vesículas esféricas) sin la presencia de barreras de energía. Por lo tanto, en este caso, la dinámica puede ser analizada como un proceso de transporte.

Una manera simple de hacer esto es despreciar las fluctuaciones térmicas de manera que la función de distribución pueda ser aproximada como una función delta de Dirac $P(\theta, t) = \delta[\theta - \theta(t)]$ [17]. En este caso, después de multiplicar por θ e integrar sobre todo el espacio θ , la ecuación (5.10) se reduce a la ecuación dinámica

$$\frac{d}{d\tau}\theta(\tau) = -\frac{\delta}{2}\cos\left(\frac{\theta}{2}\right) + \sin(\theta), \quad (5.22)$$

donde hemos definido el tiempo adimensional $\tau = 2\pi\alpha\kappa_b t$. Dado que esta ecuación no puede resolverse analíticamente, la hemos resuelto de forma numérica usando el método de Runge-Kutta. La solución (círculos abiertos con líneas) como una función de τ para tres valores distintos de δ se muestra en la Figura 5.4. Como condición inicial usamos $\theta(0) = 3,14$ puesto que este valor representa una aproximación a una membrana plana con pequeñas perturbaciones que permiten a la membrana regresar a su estado de equilibrio (vesícula cerrada).

La Figura 5.4 claramente muestra que durante gran parte de la evolución temporal el valor de θ es cercano a π . Por lo tanto, uno puede aproximar la ecuación (5.22) alrededor de $\theta = \pi$ a primer orden en su expansión en serie. Usando la misma condición inicial esta ecuación nos lleva a que $\theta(\tau) \sim \pi -$

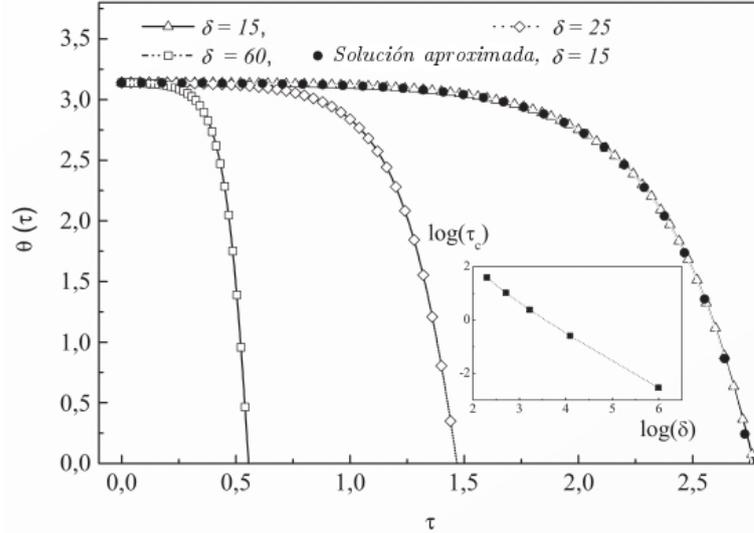


Figura 5.4: El ángulo θ como una función del tiempo adimensional $\tau = 2\pi\kappa_b\alpha t$ para los siguientes valores de δ : 15, 25 y 60 obtenido resolviendo numéricamente la ecuación (5.22). Los círculos sólidos representan una solución analítica, dada en el texto para $\delta = 15$. El recuadro muestra una gráfica $\log - \log$ para el tiempo de formación de una vesícula, τ_c contra δ para $\delta = 10, 15, 25, 60, 400$. La pendiente de la línea recta es $\sim -1,07$.

$0,0016 \exp[(\delta - 4)\tau/4]$. Esta solución es representada en la Figura 5.4 por los círculos sólidos. Como puede verse en la figura, ésta constituye una excelente aproximación para cualquier tiempo.

Para valores grandes de δ , esta aproximación permite estimar el tiempo característico, t_c , de la formación de vesículas, el cual está dado por $t_c = 2/(\pi\kappa_b\alpha\delta) = 2/(\sqrt{\pi A}\alpha\gamma)$. El recuadro de la Figura 5.4 muestra que la dependencia de $\log(\tau_c)$ como función de $\log(\delta)$ es lineal con la la pendiente cercana a -1 .

Notamos ahora que el coeficiente de Onsager, α , es una movilidad que depende de la viscosidad dinámica del solvente η y el área de la membrana A . Puesto que α^{-1} tiene dimensiones de energía multiplicada por tiempo, éste debe depender de la combinación $\alpha^{-1} \sim \eta A^{3/2}$, lo que nos lleva a

$$t_c \sim \frac{2}{\sqrt{\pi}} \frac{\eta A}{\gamma}. \quad (5.23)$$

Esta relación predice que el tiempo de formación está dado por la razón entre la fuerza de fricción $\sim \eta A$ ejercida por el solvente sobre la membrana y la fuerza de la tensión lineal γ en el contorno de la membrana.

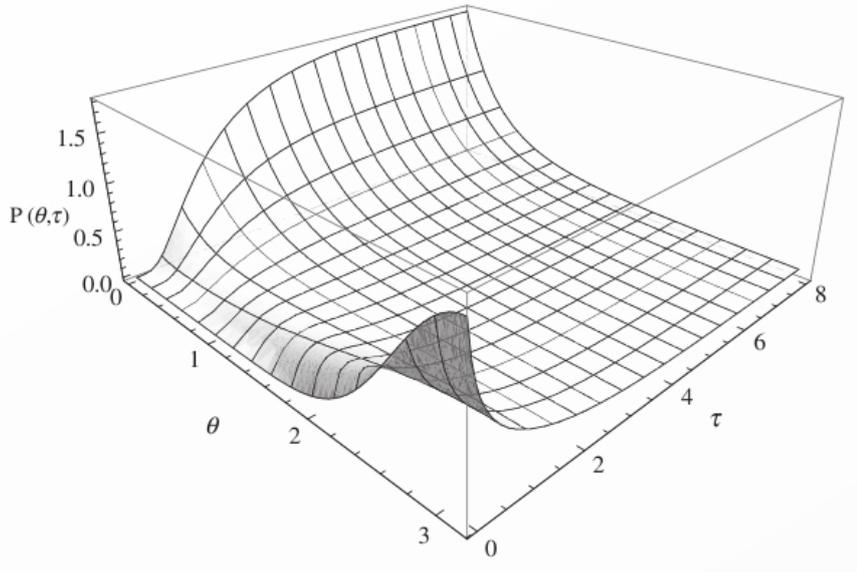


Figura 5.5: Distribución de probabilidad P como función del ángulo y el tiempo adimensional τ obtenido numéricamente al resolver la ecuación (5.10) con una condición inicial dada por una distribución gaussiana centrada en $\theta = \pi$. A tiempos cortos ($\tau < 1$) la difusión domina la distribución dispersa. Para tiempos largos ($\tau > 1$) la tensión de borde es dominante y la distribución se estrecha cerca de $\theta = 0$.

Para valores típicos del área $A \sim 10^5 nm^2$, la viscosidad dinámica del solvente $\eta \sim 10^{-3} Pa s$ y la tensión lineal $\gamma \sim 1 - 2k_B T / nm$, uno obtiene que el tiempo de formación característico es del orden de $t_c \simeq 1 ms$.

Finalmente, resolvemos numéricamente la ecuación (5.10) para estudiar los efectos de las fluctuaciones térmicas. Para tal efecto, nosotros tomamos $\delta = 5$ y $k_B T / 2\pi\kappa_b = 1$. Como condición inicial suponemos una distribución gaussiana centrada en $\theta = \pi$. En tiempos cortos ($\tau < 1$) la difusión domina la distribución dispersa, mientras que para tiempos largos ($\tau > 1$) la tensión de borde es dominante y la distribución se estrecha cerca de $\theta = 0$. Estos resultados son mostrados en la Figura 5.5.

Capítulo 6

Conclusiones

En esta segunda parte se propuso una expresión para la energía libre que describe la formación de vesículas esféricas a partir de membranas planas. Esta energía depende de una sola variable de estado (ángulo θ) y contiene dos parámetros físicos relacionados con la rigidez de la membrana y de la tensión del borde. Las propiedades de equilibrio de esta energía depende de la razón, $\delta = \sqrt{A/\pi\gamma}/\kappa_b$, entre la energía de contorno y la energía de curvatura de Helfrich. Cuando $2 < \delta < 4$ la energía libre presenta una barrera energética que desaparece para valores grandes de δ .

Usando las reglas de la termodinámica mesoscópica de no equilibrio y la información de equilibrio, se ha derivado una ecuación tipo Fokker-Planck para la distribución de probabilidad. Dicha ecuación describe la dinámica de formación.

Se han analizado dos casos: *i*) La formación en presencia de barreras ($\delta < 4$) y *ii*) la formación como un proceso de transporte ($\delta > 4$).

En el primer caso se derivaron expresiones para los ritmos de transición durante la formación de vesículas a partir de membranas planas (r_p) y viceversa (r_v). La expresión para r_p sigue una ley de Arrhenius [ver ecuación (5.16)] y es una función creciente de δ . El ritmo del proceso inverso r_v tiene una dependencia inusual en la temperatura [ver ecuación (5.21)] debido a que el mínimo de la energía libre en $\theta = 0$ (vesículas) no es un extremo. Además, se encontró que r_v/r_p es en varios ordenes de magnitud menor que uno, implicando que la transición de vesículas esféricas a membranas planas es un proceso muy improbable incluso cuando la energía libre lo favorece.

En el segundo caso, el mínimo de la energía libre corresponde a vesículas esféricas y puede ser analizado mediante una ecuación determinista para el ángulo, como función del tiempo, luego de despreciar los efectos de las fluctuaciones térmicas. Una expresión analítica, que es una excelente aproximación de la solución numérica, permite estimar el tiempo característico de formación de las vesículas t_c que es proporcional al área de la membrana y a la viscosidad del solvente, e inversamente proporcional a la tensión del borde γ , ver ecuación (5.23). Para valores típicos de membranas de fosfolípido con dimensiones $\sim 100nm$, se

obtiene que $t_c \sim 1ms$.

Estos resultados sugieren que en experimentos típicos que involucran medidas basadas en videos, la dinámica de formación de vesículas está dominada por un proceso de transporte, mientras que en el caso de simulaciones numéricas, donde los sistemas estudiados son pequeños, la presencia de barreras de energía podría ser fundamental para la dinámica.

Todos los resultados presentados en esta segunda parte forman parte de un trabajo publicado en el "Journal of Biological Physics" [31].

El modelo desarrollado hasta ahora está limitado a una geometría esférica pero puede ser extendido a geometrías más complicadas, particularmente a vesículas elipsoidales y a combinaciones de elipsoides y cilindros, lo que permitiría entender bajo qué condiciones se forman vesículas de diferentes morfologías.

Más aún, creemos que este modelo puede aplicarse al estudio de la dinámica de aparición y desaparición de poros transitorios en membranas. El entendimiento de la dinámica de los poros transitorios permitirá conocer más sobre el transporte a través de membranas biológicas, lo cual es un ingrediente clave en el desarrollo de nuevas tecnologías como la terapia génica [37], que requiere de transporte de fragmentos de ADN a través de células y membranas del núcleo celular. Además, puede ser de gran utilidad en el desarrollo de sistemas de liberación controlada, dirigidos a células específicas del organismo [38]-[41]. Asimismo puede arrojar luz sobre el mecanismo de formación de poros en las membranas de las bacterias causados por péptidos antimicrobianos.

Actualmente, estamos intentado contrastar las predicciones de nuestro modelo con datos experimentales que han sido reportados en la literatura de la dinámica de poros transitorios inducidos por tensión y observados mediante microscopía de fluorescencia [42, 43].

Parte III

Simulación de membranas fluidas

Capítulo 7

Aspectos teóricos del algoritmo FSBD

Muchos problemas interesantes en biofísica de membranas, biología celular y bioquímica, involucran escalas de longitud y tiempo completamente inaccesibles a la simulación con dinámica molecular. Más aún, se cree que pasarán varios años antes de que los modelos totalmente atómicos se conviertan en instrumentos viables para estudiar bicapas lipídicas a escalas de micras y milisegundos, necesarias para observar el comportamiento a escala celular [44]. Los recientes progresos en el desarrollo de modelos de grano grueso presentan un futuro más optimista para la simulación molecular de biomembranas y materiales relacionados [45]. Sin embargo, estos métodos están aún lejos de ser computacionalmente viables para el uso práctico, en el estudio de bicapas lipídicas, a escalas de longitud superior a decenas de nanómetros y escalas de tiempo superior a cientos de nanosegundos. Por tal motivo, los modelos elásticos representan el único medio teórico-computacional actualmente viable para el estudio de biomembranas y bicapas lipídicas a una escala mayor tanto de longitud como de tiempo.

En años recientes se ha formulado un algoritmo de dinámica browniana en el espacio de Fourier (FSBD) [46] basado en una ecuación tipo Langevin, en el régimen sobreamortiguado, para los desplazamientos perpendiculares de una membrana elástica con hamiltoniano de Helfrich [10]. Esta técnica de simulación ha permitido el cálculo de propiedades dinámicas como son las funciones de correlación temporal y espacial de los desplazamientos en la membrana fluctuante, entre otras cosas con el propósito de estudiar la interacción de la membrana con el citoesqueleto [46].

Para dar una idea sobre la importancia de las funciones de correlación pensemos en un experimento simple. Supongamos que una fuerza pequeña es aplicada en un punto de la membrana. Como consecuencia surge una perturbación, sobre la membrana, ya sea en su forma o en la densidad de carga. Cuando uno desea calcular el promedio de la ondulación y la densidad de carga promedio experimentada por la membrana lejos del punto de aplicación debe calcular las

funciones de correlación estáticas de la ondulación y densidad de carga, respectivamente. Si la fuerza aplicada es eliminada en cierto período de tiempo, la ondulación promedio y densidad de carga en tiempos posteriores están dados por su dinámica; es decir, por sus funciones de correlación dependientes del tiempo. Más aún, las funciones de correlación de la densidad de lípidos o cantidades relacionadas, tales como los factores de estructura y las ondulaciones cuadráticas medias, pueden ser contrastadas con resultados obtenidos mediante experimentos de dispersión [47] y espectroscopía [48].

Debido a la importancia de las funciones de correlación, en esta última parte esbozaremos un algoritmo simple basado en resultados existentes en la literatura [46] que permiten la implementación de simulaciones con FSBD de membranas modelo sin carga y sin tensión. Sin embargo, el algoritmo que se presentará es un modelo extendido a otros casos sencillos (membranas cargadas y tensadas). Dicho algoritmo nos permitirá cuantificar el comportamiento temporal de las correlaciones de altura en la membrana respecto a un plano de referencia y visualizar la evolución temporal de su forma.

El presente capítulo está dedicado a la teoría básica que describe la dinámica de las membranas en un régimen de respuesta lineal. En particular, dedicamos este espacio para escribir las ideas necesarias en la implementación del algoritmo, dejando para el siguiente capítulo la implementación y la presentación de los resultados.

7.1. Energía en el espacio de Fourier

El objetivo de esta sección es transformar la expresión de la energía libre de Helfrich, o hamiltoniano de Helfrich, del espacio real al espacio de Fourier. Para conseguir este objetivo consideramos una membrana plana ondulante cuya forma puede especificarse por una altura local $h(\vec{r})$ en función de la posición \vec{r} en el plano XY . Es decir, la membrana puede caracterizarse por la parametrización de Monge. Dicha parametrización nos fuerza a considerar la restricción de membranas con bordes fijos, por lo tanto la teoría que desarrollaremos es válida sólo para este caso.

Como ya vimos en la Sección 2.4 el hamiltoniano de Helfrich puede escribirse en la forma:

$$\beta\mathcal{H} = \int d\vec{r} \left\{ \frac{\beta\kappa}{2} [\nabla^2 h(\vec{r})]^2 + \frac{\beta\sigma}{2} [\nabla h(\vec{r})]^2 \right\} + \beta\mathcal{H}_i[h(\vec{r})] \quad (7.1)$$

donde el primer término representa la energía elástica y el segundo término la energía debida a la tensión superficial y donde $\beta = \frac{1}{k_B T}$. Aquí, además, hemos agregado un tercer término que incluye otros tipos de energías de interacción.

En la literatura se encuentran estudios donde los lípidos cargados que forman la membrana se están difundiendo lateralmente, de tal manera que la densidad de carga superficial no es uniforme a lo largo de la membrana [49]. Sin embargo, por simplicidad, en la presente discusión sólo consideramos una densidad constante de carga superficial (σ_c). En este marco, al costo de energía elástica, debida a las fluctuaciones, se le agrega el término adicional

$$\frac{l_B}{2} \int d^2\vec{r} d^2\vec{r}' \frac{\sigma_c^2}{|\vec{w} - \vec{w}'|}.$$

Dicho término es la suma de las interacciones coulombianas entre dos cargas localizadas en las posiciones $\vec{w} = [\vec{r}, h(\vec{r})]$ y $\vec{w}' = [\vec{r}', h(\vec{r}')]]$ sobre la superficie ondulante. $l_B = e^2/\epsilon k_B T$ es la longitud de Bjerrum para la cual la energía electrostática es comparable a la energía térmica en un medio de constante dieléctrica ϵ .

Sustituyendo el término anterior en la expresión (7.1), el hamiltoniano de Helfrich toma la forma [50, 51]:

$$\beta\mathcal{H} = \frac{l_B}{2} \sigma_c^2 \int \frac{d^2\vec{r} d^2\vec{r}'}{|\vec{w} - \vec{w}'|} + \int d^2\vec{r} \left\{ \frac{\beta\kappa}{2} [\nabla^2 h(\vec{r})]^2 + \frac{\beta\sigma}{2} [\nabla h(\vec{r})]^2 \right\}. \quad (7.2)$$

Asumiendo pequeñas ondulaciones, esta última ecuación puede reescribirse en función de los modos de Fourier para la altura, $h_{\vec{q}}$. Para realizar esto, como en la Sección 2.4, definimos

$$h(\vec{r}) = \frac{1}{L} \sum_{\vec{q}} \exp\{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\} h_{\vec{q}} \quad (7.3)$$

donde L es el tamaño de la membrana. Además, cada componente de \vec{q} , q_x y q_y , toma N valores discretos $2n\pi/L$ donde los números enteros n están definidos desde $-N/2$ hasta $N/2$. Aquí $N = L/l$, donde l es una longitud microscópica del orden del diámetro efectivo de los grupos polares en las moléculas anfífilas. Esto último es debido a que los modos correspondientes a longitudes de onda menores que l no tienen sentido físico.

Con la definición anterior los términos de la expresión (7.2) pueden transformarse como sigue:

1. Primero; como

$$\frac{1}{|\vec{w} - \vec{w}'|} = \left\{ |\vec{r} - \vec{r}'|^2 + [h(\vec{r}) - h(\vec{r}')]^2 \right\}^{-\frac{1}{2}},$$

donde $|\vec{r} - \vec{r}'|^2$ es un término constante y la variación de $[h(\vec{r}) - h(\vec{r}')]^2$ es pequeña, el cociente puede expandirse en serie de Taylor en la forma $[A + X]^{-1/2} \approx A^{-1/2} - X/(2A^{3/2})$, válido para $X \ll A$, y reescribirse como:

$$\frac{1}{|\vec{w} - \vec{w}'|} \approx \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} - \frac{[h(\vec{r}) - h(\vec{r}')]^2}{2|\vec{r} - \vec{r}'|^3}.$$

Puesto que el primer término en la expansión anterior es constante en el tiempo, puede considerarse sólo el segundo término para calcular la energía electrostática, lo que nos lleva a la siguiente expresión para dicha energía

$$I_{el} = -\frac{l_B \sigma_c^2}{2} \int d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}' \frac{[h^2(\vec{r}) - h(\vec{r})h(\vec{r}')]^2}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3}.$$

(donde se utilizó que \vec{r} y \vec{r}' son índices mudos) o equivalentemente,

$$I_{el} = -\frac{l_B \sigma_c^2}{2} \left\{ \int d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}' \frac{h^2(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} - \int d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}' \frac{h(\vec{r})h(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \right\}. \quad (7.4)$$

La primer integral en (7.4) puede reescribirse de la siguiente manera en términos de los modos de Fourier:

$$\begin{aligned} A &= \int d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}' \frac{h^2(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \\ &= \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \int d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}' \frac{\exp\{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\}}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3}. \end{aligned}$$

La última igualdad viene de usar la definición (7.3) e intercambiar la suma por la integral. Luego, acomodando los términos independientes,

$$A = \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \int d^2 \vec{r} \exp\{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\} \int \frac{d^2 \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3}.$$

Ahora, haciendo el cambio de variable $\vec{y} = \vec{r} - \vec{r}'$ y $\vec{z} = \vec{r}$, y considerando el diferencial de área $d^2 \vec{y}$ en coordenadas polares, la expresión anterior toma la forma:

$$A = \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \int d^2 \vec{z} \exp\{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{z}\} \int_l^L \int_0^{2\pi} \frac{y dy d\theta}{y^3}$$

en la última integral los límites l y L indican que debe sumarse desde la longitud promedio l de una molécula hasta la longitud total L de la membrana. Por otro lado, utilizando la equivalencia

$$\int_{L \times L} d^2 \vec{x} \exp \{-i \vec{q} \cdot \vec{x}\} = L^2 \delta_{\vec{q},0} \quad (7.5)$$

y además, como $h(\vec{r})$ es real, podemos usar la ecuación (7.3) para ver que $h(\vec{q}) = h^*(-\vec{q})$. Utilizando lo anterior y realizando las integrales involucradas obtenemos que:

$$A = 2\pi \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 \left\{ -\frac{1}{y} \right\}_l^L$$

y finalmente, puesto que $\frac{2\pi}{L} \ll \frac{2\pi}{l}$, se tiene que:

$$A = \frac{2\pi}{l} \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2. \quad (7.6)$$

Por otro lado, usando la definición (7.3), puede transformarse la segunda integral en (7.4) como:

$$\begin{aligned} B &= - \int d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}' \frac{h(\vec{r})h(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \\ &= - \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \int \frac{d^2 \vec{r} d^2 \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} e^{\{-i \vec{q}_1 \cdot \vec{r}\}} e^{\{-i \vec{q}_2 \cdot \vec{r}'\}}. \end{aligned} \quad (7.7)$$

Para resolver esta última integral, definimos $\vec{s}_1 \equiv \vec{r} - \vec{r}'$ y $\vec{s}_2 \equiv \vec{r} + \vec{r}'$, con lo cual

$$\begin{aligned} e^{\{-i \vec{q}_1 \cdot \vec{r}\}} e^{\{-i \vec{q}_2 \cdot \vec{r}'\}} &= \exp \left\{ -i \vec{q}_1 \cdot \left(\frac{\vec{s}_1 + \vec{s}_2}{2} \right) \right\} \exp \left\{ -i \vec{q}_2 \cdot \left(\frac{\vec{s}_2 - \vec{s}_1}{2} \right) \right\} \\ &= \exp \left\{ -i \vec{s}_2 \cdot \left(\frac{\vec{q}_1 + \vec{q}_2}{2} \right) \right\} \exp \left\{ -i \vec{s}_1 \cdot \left(\frac{\vec{q}_1 - \vec{q}_2}{2} \right) \right\} \end{aligned}$$

es decir, la ecuación (7.7) se puede reescribir como:

$$\begin{aligned} B &= - \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \int_{L \times L} d^2 \vec{s}_2 \exp \left\{ -i \vec{s}_2 \cdot \left(\frac{\vec{q}_1 + \vec{q}_2}{2} \right) \right\} * \\ &\quad \int_{L \times L} \frac{d^2 \vec{s}_1}{s_1^3} \exp \left\{ -i \vec{s}_1 \cdot \left(\frac{\vec{q}_1 - \vec{q}_2}{2} \right) \right\}. \end{aligned}$$

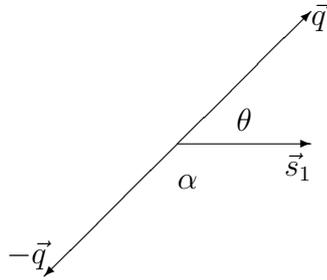


Figura 7.1: Ángulos formados por los vectores \vec{s}_1 y \vec{q} .

Observe que las integrales en ésta última igualdad son independientes y, por lo tanto, pueden resolverse de manera separada. Note también que la primera integral puede resolverse tomando $\vec{q} \equiv \frac{\vec{q}_1 + \vec{q}_2}{2}$ en la fórmula (7.5). Es decir, uno tiene que:

$$\begin{aligned}
 B &= -\frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} L^2 \delta_{\frac{\vec{q}_1 + \vec{q}_2}{2}, 0} \int_{L \times L} \frac{d^2 \vec{s}_1}{s_1^3} \exp \left\{ -i \vec{s}_1 \cdot \left(\frac{\vec{q}_1 - \vec{q}_2}{2} \right) \right\} \\
 &= -\sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 \int \frac{d^2 \vec{s}_1}{|s_1|^3} \exp \{ -i \vec{s}_1 \cdot \vec{q} \} \\
 &= -\sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 \int_l^L \frac{ds_1}{s_1^2} \int_0^{2\pi} d\theta \exp \{ -i s_1 q \cos \theta \}. \quad (7.8)
 \end{aligned}$$

La igualdad (7.8) es alcanzada luego de considerar coordenadas polares, donde el ángulo θ es formado por los vectores \vec{s}_1 y \vec{q} , como se ilustra en la Figura 7.1.

Por otro lado, es posible transformar la integral en la igualdad (7.8) a una función Bessel de orden cero. Para esto cambiamos el ángulo de referencia θ por el ángulo α , consideramos el cambio de variable $r = qs_1$ y apelamos a la equivalencia (ver Ref. [52] pág. 675)

$$\mathcal{J}_0(t) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \exp \{ it \cos \theta \} d\theta. \quad (7.9)$$

Es decir, (7.8) toma la forma:

$$B = -2\pi \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 q \int_{ql}^{qL} \frac{dr}{r^2} \mathcal{J}_0(r). \quad (7.10)$$

Por otro lado, usando el hecho que, (ver Ref. [53] pág. 142, fórmula 24.77)

$$\int \frac{dx}{x^2} \mathcal{J}_0(x) = \mathcal{J}_1(x) - \frac{\mathcal{J}_0(x)}{x} - \int dx \mathcal{J}_0(x)$$

la expresión (7.10) puede reescribirse de la siguiente manera

$$B = -2\pi \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 q \left[\mathcal{J}_1(r) - \frac{\mathcal{J}_0}{r} - \int_{ql}^{qL} \mathcal{J}_0(r) dr \right]_{ql}^{qL}. \quad (7.11)$$

Para evaluar la expresión anterior recordemos que $\frac{2\pi}{L} \ll q \ll \frac{2\pi}{l}$. Entonces, cuando $r \rightarrow ql$ (es decir, r es pequeño) podemos aproximar (ver Ref. [53] pág. 138, fórmulas 24.35, 24.36):

$$\mathcal{J}_0(x) \approx 1 - \frac{x^2}{4} + \dots \quad (7.12)$$

$$\mathcal{J}_1(x) \approx \frac{x}{2} - \frac{x^3}{16} + \dots \quad (7.13)$$

Así, tomando los términos a primer orden, $\mathcal{J}_0(qL) \approx 1$ y $\mathcal{J}_1(qL) \approx 0$. Por otra parte, cuando $r \rightarrow ql$ (es decir, r es grande) [ver Ref. [54] pág. 319]:

$$\mathcal{J}_\lambda(x) \approx \sqrt{\frac{2}{\pi x}} \cos \left[x - \lambda \frac{\pi}{2} - \frac{\pi}{4} \right]$$

por lo tanto, $\mathcal{J}_0(qL) = \mathcal{J}_1(qL) \approx 0$.

Bajo las aproximaciones anteriores, la ecuación (7.11) toma la forma:

$$B = -2\pi \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 q \left[\frac{1}{ql} - \int_{ql}^{qL} \mathcal{J}_0(r) dr \right].$$

Ahora, usando (ver Ref. [53] pág. 142, fórmula: 24.89)

$$\int_0^\infty \exp(-ax) \mathcal{J}_0(bx) dx = \frac{1}{\sqrt{a^2 + b^2}} \quad (7.14)$$

con $a = 0$ y $b = 1$, finalmente tenemos que

$$B = 2\pi \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 \left[q - \frac{1}{l} \right]. \quad (7.15)$$

En resumen, juntando los resultados (7.6) y (7.15) en la ecuación (7.4) se tiene finalmente que

$$I_{el} = -\pi l_B \sigma_c^2 \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 q \quad (7.16)$$

2. El segundo término en la relación (7.2),

$$C \equiv \int d^2\vec{r} \left\{ \frac{\beta\kappa}{2} [\nabla^2 h(\vec{r})]^2 + \frac{\beta\sigma}{2} [\nabla h(\vec{r})]^2 \right\},$$

se puede transformar con ayuda de (7.3). Es decir, ya que

$$\begin{aligned} [\nabla_{\vec{r}} h(\vec{r})]^2 &= -\frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \vec{q}_1 \cdot \vec{q}_2 \exp \{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\}, \\ [\nabla_{\vec{r}}^2 h(\vec{r})]^2 &= \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} q_1^2 q_2^2 h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \exp \{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\} \end{aligned}$$

entonces,

$$C = \frac{\beta}{2L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} [\kappa q_1^2 q_2^2 - \sigma (\vec{q}_1 \cdot \vec{q}_2)] \int d^2\vec{r} \exp \{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}\}$$

y, por lo tanto, usando (7.5),

$$C = \frac{\beta}{2} \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 [\kappa q^4 + \sigma q^2]. \quad (7.17)$$

Finalmente, sustituyendo las relaciones (7.16) y (7.17) en el hamiltoniano expresado en (7.2), este se transforma en

$$\beta\mathcal{H} = -\pi l_B \sigma_c^2 \sum_{\vec{q}} q |h_{\vec{q}}|^2 + \frac{\beta}{2} \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 [\kappa q^4 + \sigma q^2]$$

o equivalentemente,

$$\beta\mathcal{H} = \frac{1}{2} \sum_{\vec{q}} \mathcal{M}(q) |h_{\vec{q}}|^2 \quad (7.18)$$

donde

$$\mathcal{M}(q) \equiv -2\pi l_B q \sigma_c^2 + \beta [\kappa q^4 + \sigma q^2]. \quad (7.19)$$

Por otro lado, de acuerdo con el teorema de equipartición de la energía, $\frac{1}{2}k_B T$ es la energía promedio de cada modo de Fourier. Es decir, el valor medio de cada término cuadrático independiente en la energía es igual a $\frac{1}{2}k_B T$. Dado que tenemos

$$\langle \beta\mathcal{H} \rangle = \frac{1}{2} \sum_{\vec{q}} \mathcal{M}(q) \langle |h_{\vec{q}}|^2 \rangle,$$

inmediatamente nos lleva a que:

$$\langle |h_{\bar{q}}|^2 \rangle = \frac{1}{\mathcal{M}(q)} = \frac{1}{-2\pi l_B q \sigma_c^2 + \beta [\kappa q^4 + \sigma q^2]}. \quad (7.20)$$

Esto significa que la repulsión coulombiana entre cargas iguales suaviza las membranas y aumenta las ondulaciones de altura. Esta conclusión en apariencia contradice la intuición, así como ciertos resultados experimentales que muestran que las membranas se vuelven más rígidas cuando están cargadas [55]. Sin embargo, dicha conclusión fue obtenida debido a que en nuestro modelo se está suponiendo que la “sombra” de la membrana sobre el plano XY (es decir, el área proyectada sobre dicho plano) no cambia. Es decir, este resultado es válido sólo para cuando el borde de la membrana está fijo. Bajo estas condiciones, cuando aumenta la repulsión, como el área proyectada no puede cambiar, las fluctuaciones aumentan.

También, a partir de la ecuación (7.19) se puede calcular la longitud de onda crítica q_c a la cual la membrana sin tensión se vuelve inestable. Una vez más, los resultados son válidos sólo cuando la membrana está atada de sus bordes. Esto es

$$\mathcal{M}(q_c) = -2\pi l_B q_c \sigma_c^2 + \beta \kappa q_c^4 = 0$$

entonces,

$$q_c = \left(\frac{2l_B \pi \sigma_c^2}{\beta \kappa} \right)^{\frac{1}{3}}.$$

Observe que cuando $q < q_c$ se cumple $\mathcal{M}(q) < 0$, indicando que la membrana se vuelve inestable con respecto a las ondulaciones y a una longitud de onda dada. Más aún, puesto que el límite inferior de q es $q_{min} = 2\pi/L$, la condición de estabilidad puede ser escrita como:

$$L < L_c = \left(\frac{4\beta \kappa \pi^2}{l_B \sigma_c^2} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (7.21)$$

para σ_c fija, o de forma similar cuando L es fija se tiene que:

$$\sigma_c < \sigma_c^{crit} = \left(\frac{4\beta \kappa \pi^2}{l_B L^3} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (7.22)$$

La ecuación para σ_c^{crit} implica que, debido a la repulsión coulombiana de cargas iguales, la membrana tiende a ser muy suave cuando el exceso de cargas se vuelve suficientemente alto. Esto coincide con lo expresado en la Ref. [5]. Sin embargo, hay que recordar que este resultado es sólo válido para membranas con bordes fijos, como se mencionó previamente.

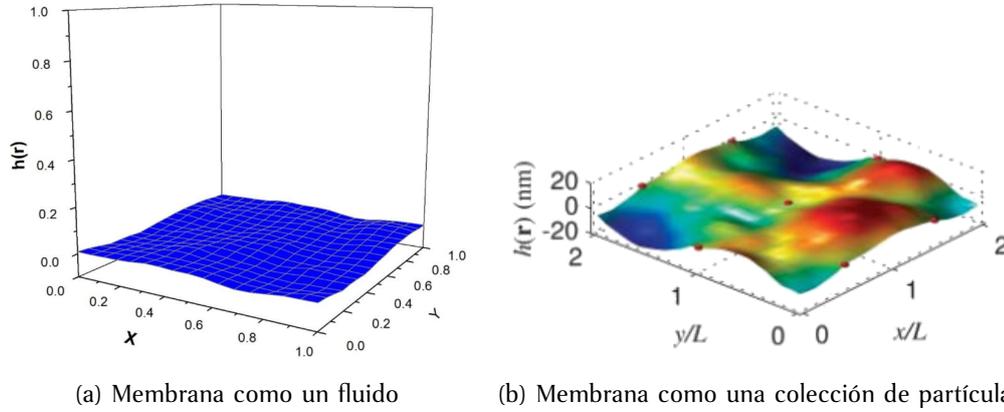


Figura 7.2: Membrana modelo líquida, cuasi-plana y fluctuante cuya forma puede especificarse por una altura local $h(\vec{r})$ como función del vector de posición \vec{r} en el plano XY .

7.2. Ecuación de Langevin para la bicapa

La presente sección está dedicada a deducir una ecuación tipo Langevin que permita describir la dinámica de una membrana modelo. Esta ecuación será la columna vertebral del algoritmo FSBD. Además, como las variables dinámicas en el algoritmo serán las amplitudes de los modos $h_{\vec{q}}$, en el transcurso de la presente sección, vamos a transformar la ecuación de Langevin al espacio de Fourier.

Consideremos una membrana modelo con fluctuaciones térmicas cuya forma puede especificarse por una altura local $h(\vec{r})$, como función de la posición \vec{r} en el espacio XY (similar a lo que se hizo en la Sección 2.4). Una representación gráfica se muestra en la Figura 7.2.

Ahora supongamos que la membrana puede caracterizarse por una colección de N partículas brownianas esféricas, de igual tamaño, inmersas en un fluido [como se muestra en la Figura 7.2(b)]. Si la colección de partículas es pequeña comparada con el área de la membrana, la velocidad de cada partícula depende esencialmente de la fuerza que actúa sobre ella y de las fuerzas actuando sobre las partículas que la rodean. Esto último es debido a que la fuerza actuando sobre una partícula causa movimiento del fluido a su alrededor y afecta la velocidad de las otras partículas.

Bajo las hipótesis discutidas arriba se puede describir la dinámica de la membrana fluctuante (incluyendo interacciones hidrodinámicas) a través de una ecuación tipo Langevin:

$$\frac{\partial h(\vec{r}, t)}{\partial t} = \int_{-\infty}^{\infty} d\vec{r}' \Lambda(\vec{r} - \vec{r}') \left[\mathcal{F}(\vec{r}', t) + \zeta(\vec{r}', t) \right] \quad (7.23)$$

donde $\Lambda(\vec{r} - \vec{r}')$ es el tensor de Oseen que describe las interacciones hidrodinámicas entre las diferentes partículas que componen la membrana. El tensor de Oseen relaciona al vector velocidad de una partícula puntual en la posición \vec{r} en el solvente a una fuerza actuando sobre otra partícula puntual en la posición \vec{r}' . En el Apéndice C se describen las bases de la ecuación (7.23). Por otra parte, $\mathcal{F}(\vec{r}', t)$ es la fuerza directa sobre la membrana (por unidad de área) y $\zeta(\vec{r}', t)$ es una fuerza aleatoria térmica (por unidad de área) o ruido gaussiano que satisfacen la relación de fluctuación-disipación (las cuales pueden verse en la Sección 3.1).

Para transformar la ecuación (7.23) al espacio de Fourier multiplicamos por $(1/L) \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r})$ e integramos respecto a \vec{r} :

$$\frac{1}{L} \int d\vec{r} e^{(-i\vec{q} \cdot \vec{r})} \frac{\partial h(\vec{r}, t)}{\partial t} = \frac{1}{L} \int d\vec{r} e^{(-i\vec{q} \cdot \vec{r})} \int d\vec{r}' \Lambda(\vec{r} - \vec{r}') [\mathcal{F}(\vec{r}', t) + \zeta(\vec{r}', t)]$$

Definiendo

$$h_{\vec{q}} = \frac{1}{L} \int d\vec{r} \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}) h(\vec{r}, t) \quad (7.24)$$

e intercambiando el orden de las integrales, obtenemos que:

$$\frac{\partial h_{\vec{q}}}{\partial t} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}' \int d\vec{r} \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}) \Lambda(\vec{r} - \vec{r}') [\mathcal{F}(\vec{r}', t) + \zeta(\vec{r}', t)]$$

Ahora, usando el cambio de variable $\vec{r}_0 = \vec{r} - \vec{r}'$ es posible escribir:

$$\frac{\partial h_{\vec{q}}}{\partial t} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}' \int d\vec{r}_0 \exp(-i\vec{q} \cdot [\vec{r}_0 + \vec{r}']) \Lambda(\vec{r}_0) [\mathcal{F}(\vec{r}', t) + \zeta(\vec{r}', t)]$$

O de forma equivalente

$$\frac{\partial h_{\vec{q}}}{\partial t} = L \Lambda_{\vec{q}} [F_{\vec{q}} + \zeta_{\vec{q}}], \quad (7.25)$$

donde

$$F_{\vec{q}} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}' \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}') \mathcal{F}(\vec{r}', t), \quad (7.26)$$

$$\zeta_{\vec{q}} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}' \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}') \zeta(\vec{r}', t) \quad (7.27)$$

y

$$\Lambda_{\vec{q}} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}_0 \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}_0) \Lambda(\vec{r}_0). \quad (7.28)$$

En particular el ruido tiene las propiedades:

$$\langle \zeta_{\vec{q}}(t) \rangle = 0 \quad \text{y} \quad \langle \zeta_{\vec{q}}(t) \zeta_{\vec{q}'}(t') \rangle = B \delta(t - t') \delta_{\vec{q}, \vec{q}'} \quad (7.29)$$

Por otra parte, la fuerza por unidad de área en general está dada por

$$\mathcal{F}(\vec{r}, t) = -\frac{\delta\mathcal{H}[h(\vec{r}, t)]}{\delta h(\vec{r}, t)}$$

donde \mathcal{H} tiene la forma dada en (7.18). Por lo tanto,

$$\begin{aligned}\mathcal{F}(\vec{r}, t) &= -\frac{1}{2} \sum_{\vec{q}} \frac{\mathcal{M}(q)}{\beta} \frac{\delta|h_{\vec{q}}|^2}{\delta h(\vec{r})} \\ &= \frac{1}{2} \sum_{\vec{q}} \frac{\mathcal{M}(q)}{\beta} \left[\frac{\delta h_{\vec{q}}^*}{\delta h(\vec{r})} h_{\vec{q}} + h_{\vec{q}}^* \frac{\delta h_{\vec{q}}}{\delta h(\vec{r})} \right]\end{aligned}\quad (7.30)$$

Con ayuda de (7.24) podemos calcular la variación de $h_{\vec{q}}$ de la siguiente manera:

$$\frac{\delta h_{\vec{q}}}{\delta h(\vec{r})} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}' \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}') \frac{\delta h(\vec{r}')}{\delta h(\vec{r})} = \frac{1}{L} \int d\vec{r}' \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}') \delta(\vec{r} - \vec{r}')$$

Así,

$$\frac{\delta h_{\vec{q}}}{\delta h(\vec{r})} = \frac{1}{L} \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}) \quad (7.31)$$

y

$$\frac{\delta h_{\vec{q}}^*}{\delta h(\vec{r})} = \frac{1}{L} \exp(i\vec{q} \cdot \vec{r}). \quad (7.32)$$

Sustituyendo (7.31) y (7.32) en (7.30) tenemos que

$$\mathcal{F}(\vec{r}, t) = -\frac{1}{2} \sum_{\vec{q}} \frac{\mathcal{M}(q)}{\beta} \left[\frac{1}{L} \exp(i\vec{q} \cdot \vec{r}) h_{\vec{q}} + h_{\vec{q}}^* \frac{1}{L} \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}) \right].$$

Multiplicando por $(1/L) \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r})$ e integrando sobre \vec{r} , la ecuación anterior se transforma en

$$F_{\vec{q}} = -\frac{1}{2L^2} \sum_{\vec{q}'} \frac{\mathcal{M}(q')}{\beta} \int d\vec{r} \left[e^{-i[\vec{q}-\vec{q}'] \cdot \vec{r}} h_{\vec{q}'} + h_{\vec{q}'}^* e^{-i[\vec{q}+\vec{q}'] \cdot \vec{r}} \right].$$

En el lado izquierdo de la ecuación anterior se usó (7.26). Luego con ayuda de (2.10) llegamos a que:

$$\begin{aligned}F_{\vec{q}} &= -\frac{1}{2} \sum_{\vec{q}'} \frac{\mathcal{M}(q')}{\beta} \left[h_{\vec{q}'} \delta_{\vec{q}, \vec{q}'} + h_{\vec{q}'}^* \delta_{\vec{q}, -\vec{q}'} \right] \\ &= -\frac{1}{2\beta} \mathcal{M}(q) [h_{\vec{q}} + h_{-\vec{q}}^*]\end{aligned}$$

Por otro lado, como $h_{\vec{q}} = h_{-\vec{q}}^*$ concluimos que:

$$F_{\vec{q}} = -\frac{1}{\beta} \mathcal{M}(q) h_{\vec{q}}. \quad (7.33)$$

Finalmente, sustituyendo (7.33) en (7.25), la ecuación dinámica (7.25) toma la forma:

$$\frac{\partial h_{\vec{q}}}{\partial t} = L \Lambda_{\vec{q}} \left[-\frac{\mathcal{M}(q)}{\beta} h_{\vec{q}} + \zeta_{\vec{q}} \right] \quad (7.34)$$

La forma del tensor de Oseen $\Lambda_{\vec{q}}$ puede obtenerse usando la transformada de Fourier en dos dimensiones de la siguiente forma: Primero, como la fuerza elástica y el movimiento son principalmente transversales para pequeñas ondulaciones, sólo la parte diagonal es importante en el tensor de Oseen. Es decir, la ecuación (C.11), del Apéndice C, es aproximada como

$$\Lambda(\vec{r}) = \frac{1}{8\pi\eta|\vec{r}|}$$

Multiplicando por $(1/L) \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r})$ e integrando sobre \vec{r} , la ecuación anterior se transforma en

$$\frac{1}{L} \int d^2\vec{r} \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}) \Lambda(\vec{r}) = \frac{1}{L} \int d^2\vec{r} \frac{\exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r})}{8\pi\eta|\vec{r}|}.$$

Usando coordenadas polares y la definición (7.28), tenemos que:

$$\Lambda_{\vec{q}} = \frac{1}{8\pi\eta L} \int_0^\infty dr \int_0^{2\pi} d\theta \frac{r \exp(-iqr \cos \theta)}{r}.$$

La integral respecto de θ puede escribirse como la función de Bessel de orden cero según (7.9). Es decir,

$$\Lambda_{\vec{q}} = \frac{2\pi}{8\pi\eta L} \int_0^\infty dr \mathcal{J}_0(qr).$$

Considerando el cambio de variable $x = qr$, tal que $dr = dx/q$, obtenemos

$$\Lambda_{\vec{q}} = \frac{1}{4\eta q L} \int_0^\infty dx \mathcal{J}_0(x)$$

y con ayuda de (7.14), con $a = 0$ y $b = 1$, es posible concluir que

$$\Lambda_{\vec{q}} = \frac{1}{4\eta q L} \quad (7.35)$$

Por lo tanto la ecuación (7.34) queda completamente determinada y puede escribirse como:

$$\frac{\partial h_{\bar{q}}}{\partial t} = -\frac{\mathcal{M}(q)}{4\eta\beta q} h_{\bar{q}} + \frac{\zeta_{\bar{q}}}{4\eta q} \quad (7.36)$$

La ecuación (7.36) puede resolverse usando transformaciones de Laplace. Aplicamos la transformada de Laplace a (7.36)

$$\mathcal{L} \left\{ \frac{\partial h_{\bar{q}}(t)}{\partial t} \right\} = -\varphi \mathcal{L} \{ h_{\bar{q}}(t) \} + \mathcal{L} \{ \xi_{\bar{q}}(t) \}, \quad (7.37)$$

con $\varphi \equiv \frac{\mathcal{M}(q)}{4\eta\beta q}$ y $\xi_{\bar{q}}(t) \equiv \frac{\zeta_{\bar{q}}}{4\eta q}$. Ahora definimos

$$h(\tau) \equiv \mathcal{L} \{ h_{\bar{q}}(t) \} \quad \text{y} \quad \xi(\tau) \equiv \mathcal{L} \{ \xi_{\bar{q}}(t) \}. \quad (7.38)$$

Luego, usando el teorema de la transformada de la derivada al lado izquierdo de (7.37), tenemos

$$\mathcal{L} \left\{ \frac{\partial h_{\bar{q}}(t)}{\partial t} \right\} = \tau h(\tau) - h_{\bar{q}}(0) \quad (7.39)$$

donde $h_{\bar{q}}(0) \equiv h_{\bar{q}}(t=0)$. Así, sustituyendo (7.39) en (7.37) nos lleva a que:

$$\tau h(\tau) - h_{\bar{q}}(0) = -\varphi h(\tau) + \xi(\tau),$$

lo que inmediatamente se transforma en

$$h(\tau) = \frac{h_{\bar{q}}(0)}{\tau + \varphi} + \frac{\xi(\tau)}{\tau + \varphi}. \quad (7.40)$$

Ahora definimos $g(\tau) \equiv (\tau + \varphi)^{-1}$ y sustituimos en (7.40). Es decir

$$h(\tau) = h_{\bar{q}}(0)g(\tau) + \xi(\tau)g(\tau). \quad (7.41)$$

Aplicando la transformada inversa de Laplace a esta última ecuación

$$h_{\bar{q}}(t) = h_{\bar{q}}(0)g(t) + \int_0^t \xi_{\bar{q}}(t')g(t-t')dt', \quad (7.42)$$

donde $g(t) = \mathcal{L}^{-1}\{g(\tau)\}$ $g(\tau) = (\tau + \varphi)^{-1}$, y como en general

$$\mathcal{L} \{ \exp[-at] \} = \frac{1}{\tau + a}$$

entonces tenemos que

$$g(t) = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{\tau + \varphi} \right\} = \exp \{ -\varphi t \}. \quad (7.43)$$

Por lo tanto, sustituyendo (7.43) en (7.42) finalmente se tiene que:

$$h_{\bar{q}}(t) = h_{\bar{q}}(0) \exp \{-\varphi t\} + \exp \{-\varphi t\} \int_0^t \xi_{\bar{q}}(t') \exp \{\varphi t'\} dt'. \quad (7.44)$$

Esta relación es la solución de la ecuación dinámica (7.36). Como veremos en la siguiente sección, la ecuación (7.44) es de vital importancia para calcular las correlaciones temporales de la membrana. Por su parte, la ecuación (7.36) es la columna vertebral del algoritmo FSBD. Esto se verá con mayor claridad en el siguiente capítulo.

Para caracterizar completamente el ruido, es decir para calcular la constante B en la relación (7.29), calculamos el desplazamiento cuadrático medio de $h_q(t)$.

Tomando el promedio del cuadrado de la ecuación (7.44) se obtiene

$$\begin{aligned} \langle |h_q(t)|^2 \rangle = & |h_q(0)|^2 \exp \{-2\varphi t\} \\ & + \exp \{-2\varphi t\} \int_0^t \int_0^t dt' dt'' \langle \xi_{\bar{q}}^*(t') \xi_{\bar{q}}(t'') \rangle \exp \{\varphi(t' + t'')\}. \end{aligned}$$

Recordando que $\xi_{\bar{q}}(t) \equiv \frac{\zeta_{\bar{q}}}{4\eta q}$ y usar las propiedades de $\zeta_{\bar{q}}(t)$ dadas en (7.29), la ecuación anterior se convierte en

$$\begin{aligned} \langle |h_q(t)|^2 \rangle = & |h_q(0)|^2 \exp \{-2\varphi t\} \\ & + \frac{B}{16\eta^2 q^2} \exp \{-2\varphi t\} \int_0^t \int_0^t dt' dt'' \delta(t' - t'') \exp \{\varphi(t' + t'')\}. \end{aligned}$$

La integral que aparece en ésta igualdad es equivalente a

$$\int_0^t \int_0^t dt' dt'' \delta(t' - t'') e^{\varphi(t' + t'')} = \int_0^t dt' e^{\varphi(2t')} = \frac{1}{2\varphi} (e^{\varphi(2t)} - 1).$$

Por lo tanto,

$$\langle |h_{\bar{q}}(t)|^2 \rangle = |h_{\bar{q}}(0)|^2 \exp \{-2\varphi t\} + \frac{B}{32\eta^2 q^2 \varphi} (1 - \exp \{-2\varphi t\}). \quad (7.45)$$

Finalmente observemos que, para tiempos muy largos, es posible escribir:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \langle |h_{\bar{q}}(t)|^2 \rangle \rightarrow \frac{B}{32\eta^2 q^2 \varphi}$$

y como, según (7.20),

$$\langle |h_{\bar{q}}(t)|^2 \rangle = \frac{1}{\mathcal{M}(q)}$$

concluimos que, en el límite de tiempos largos,

$$B = \frac{32\eta^2 q^2 \varphi}{\mathcal{M}(q)} = 8k_B T \eta q. \quad (7.46)$$

En base a (7.46) las propiedades del ruido, dadas en (7.29), quedan completamente caracterizadas por:

$$\langle \zeta_{\vec{q}}(t) \rangle = 0 \quad \text{y} \quad \langle \zeta_{\vec{q}}(t) \zeta_{\vec{q}'}(t') \rangle = 8k_B T \eta q \delta(t - t') \delta_{\vec{q}, \vec{q}'} \quad (7.47)$$

7.3. Funciones de correlación

El efecto de la carga y tensión superficiales sobre las fluctuaciones de forma pueden ser una componente clave en la estabilidad estructural y dinámica de las membranas biológicas [49]. Por lo tanto, vale la pena estudiar de forma cuantitativa las funciones de correlación de membranas fluctuantes que están formadas por lípidos cargados y contraiones condensados.

En la presente sección estudiamos las correlaciones espaciales y temporales de membranas modelo cuasi-planas, líquidas, fluctuantes, cargadas y tensadas inmersas en un fluido viscoso.

7.3.1. Correlaciones espaciales

Para calcular la función de correlación espacial en el espacio de Fourier de una membrana fluida, cargada y tensada, partimos de la definición (7.3), con la cual es posible arribar a:

$$h(\vec{x})h(\vec{y}) = \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \exp\{-i\vec{q}_1 \cdot \vec{x}\} \exp\{-i\vec{q}_2 \cdot \vec{y}\}$$

y por lo tanto,

$$\langle h(\vec{x})h(\vec{y}) \rangle = \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} \langle h_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_2} \rangle \exp\{-i\vec{q}_1 \cdot \vec{x}\} \exp\{-i\vec{q}_2 \cdot \vec{y}\}. \quad (7.48)$$

Por otra parte, como ya vimos en la Sección 7.1 (ver ecuaciones (7.18), (7.19) y (7.20)), la energía libre de una membrana fluida, cargada y tensada, como función de los modos de Fourier, puede expresarse como:

$$\beta\mathcal{H} = \frac{1}{2} \sum_{\vec{q}} |h_{\vec{q}}|^2 \mathcal{M}(q)$$

donde $\mathcal{M}(q) = \beta\kappa q^4 - 2\pi l_B \sigma_c^2 q + \beta\sigma q^2$ y, por el teorema de equipartición de la energía,

$$\langle |h_{\vec{q}}|^2 \rangle = \frac{1}{\mathcal{M}(q)}.$$

Así, utilizando lo anterior y la ecuación (2.13) de la Sección 2.4, la relación (7.48) toma la forma:

$$\langle h(\vec{x})h(\vec{y}) \rangle = \frac{1}{L^2} \int d^2\vec{q} \frac{\exp\{-i\vec{q} \cdot (\vec{x} + \vec{y})\}}{\mathcal{M}(q)} \quad (7.49)$$

o equivalentemente,

$$\langle h(\vec{x})h(\vec{y}) \rangle = \frac{1}{L^2} \int_0^L dq \int_0^{2\pi} d\theta \frac{q}{\mathcal{M}(q)} \exp\{-iq |\vec{x} - \vec{y}| \cos \theta\}. \quad (7.50)$$

Por otro lado, usando que

$$\mathcal{J}_0 \equiv \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \exp\{ix \cos \theta\} d\theta,$$

finalmente llegamos a que:

$$\langle h(\vec{x})h(\vec{y}) \rangle = \frac{2\pi}{L^2} \int_0^L dq \frac{q}{\mathcal{M}(q)} \mathcal{J}_0(q |\vec{x} - \vec{y}|). \quad (7.51)$$

Esta relación es la función de correlación espacial para una membrana fluctuante cargada y tensada.

7.3.2. Correlaciones temporales

Observemos ahora el comportamiento de un punto sobre la membrana a dos tiempos distintos, digamos al tiempo $t = 0$, cuando el cronómetro empieza a correr, y a un tiempo t después. Con esto, según la definición (7.3), se tiene que:

$$h(\vec{x}, 0) = \frac{1}{L} \sum_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_1}(0) \exp\{-i\vec{q}_1 \cdot \vec{x}\},$$

$$h(\vec{x}, t) = \frac{1}{L} \sum_{\vec{q}_2} h_{\vec{q}_2}(t) \exp\{-i\vec{q}_2 \cdot \vec{x}\}.$$

Con ayuda de estas dos relaciones tenemos que:

$$\langle h(\vec{x}, t)h(\vec{x}, 0) \rangle = \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} \langle h_{\vec{q}_1}(t)h_{\vec{q}_2}(0) \rangle \exp\{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{x}\}. \quad (7.52)$$

y usando la relación (7.44) es posible escribir

$$\langle h_{\vec{q}_1}^*(t) h_{\vec{q}_2}(0) \rangle = \langle h_{\vec{q}_1}^*(0) h_{\vec{q}_2}(0) \rangle \cdot \exp \{-\varphi t\}$$

Esta última ecuación se obtiene al suponer que $\langle \zeta_{\vec{q}_1} h_{\vec{q}_1}(0) \rangle = \langle \zeta_{\vec{q}_1} \rangle \langle h_{\vec{q}_1}(0) \rangle$ (es decir, que las fuerzas aleatorias no tienen correlación con las alturas) y recordando que $\langle \zeta_{\vec{q}} \rangle = 0$

Por lo tanto la expresión (7.52) puede reescribirse como:

$$\langle h(\vec{x}, t) h(\vec{x}, 0) \rangle = \frac{1}{L^2} \sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} \langle h_{\vec{q}_1}^*(0) h_{\vec{q}_2}(0) \rangle e^{-\varphi t} e^{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{x}}.$$

Si ahora adimensionalizamos esta última expresión encontramos que:

$$\frac{\langle h(\vec{x}, t) h(\vec{x}, 0) \rangle}{\langle h^2 \rangle} = \frac{\sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} \langle h_{\vec{q}_1}^*(0) h_{\vec{q}_2}(0) \rangle \exp \{-\varphi t\} e^{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{x}}}{\sum_{\vec{q}_1, \vec{q}_2} \langle h_{\vec{q}_1}^*(0) h_{\vec{q}_2}(0) \rangle e^{-i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{x}}}.$$

Finalmente, utilizando las ecuaciones (2.13) de la Sección 2.4 y (7.20), obtenemos:

$$\frac{\langle h(\vec{x}, t) h(\vec{x}, 0) \rangle}{\langle h^2 \rangle} = \frac{\sum_{\vec{q}} [\mathcal{M}(q)]^{-1} \exp \{-\varphi t\}}{\sum_{\vec{q}} [\mathcal{M}(q)]^{-1}} \quad (7.53)$$

Dicha igualdad es la función de correlación temporal para una membrana cargada y tensada.

Las relaciones (7.51) y (7.53) serán de vital importancia en el siguiente capítulo, pues para validar el algoritmo FSBD se compararán los resultados de éste con las soluciones analíticas.

Para finalizar este capítulo deseamos enfatizar que, aún cuando no se obtienen aquí muchas propiedades del sistema fuera de equilibrio, por ejemplo, los coeficientes de viscosidad, la conductividad térmica, la difusión y conductividad, son determinados por las funciones de correlación temporal. Estas funciones de correlación también son frecuentemente usadas para interpretar datos experimentales en dispersión de luz y neutrones, espectroscopía óptica y resonancia magnética nuclear.

Capítulo 8

Simulación en el espacio de Fourier

En el presente capítulo se deriva un algoritmo de dinámica browniana en el espacio de Fourier (FSBD) a partir de la teoría discutida en el capítulo anterior y se muestran resultados obtenidos en algunas simulaciones. La base de FSBD es el algoritmo de Ermak, estándar en la técnica de dinámica browniana (BD). Sin embargo, aquí las variables dinámicas son las amplitudes de los modos de Fourier $h_{\vec{q}}$.

En este capítulo (a diferencia del anterior) se trabajará con la definición siguiente de la transformada de Fourier

$$h_{\vec{q}} = \int_A d\vec{r} h(\vec{r}) \exp\{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\}. \quad (8.1)$$

En consecuencia, varias de las expresiones derivadas en el capítulo anterior se verán afectadas por algún factor dependiente de L .

Debido a que trabajaremos con las amplitudes $h_{\vec{q}}$ como variables dinámicas, es importante notar que sólo un conjunto de ellas son independientes. Puesto que $h(\vec{r})$ es una cantidad real, las amplitudes obedecen la condición $h_{\vec{q}}^* = h_{-\vec{q}}$, como se discutió en la Sección 2.4. En consecuencia, discretizamos $h(\vec{r})$ para evitar la manipulación de un número infinito de modos.

Para la implementación se considera una membrana plana cuadrada de área L^2 , es decir, el campo de las alturas es discretizado como una matriz de $N \times N$ con una distancia de red $l = L/N$ tal que los vectores de onda permitidos son $\vec{q} = \frac{2\pi}{L}(n_x, n_y)$ donde $-\frac{N}{2} < n_x, n_y < \frac{N}{2}$. Así, para proceder con los cálculos es necesario encontrar las N^2 variables independientes con las que se va a trabajar.

8.1. Modos independientes de Fourier

La transformada discreta de Fourier de una matriz real de $N \times N$,

$$h_{\vec{q}} = l^2 \sum_{\vec{r}} h(\vec{r}) \exp \{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\},$$

tiene cuatro modos explícitamente reales si N es par y uno si N es impar. Por simplicidad, en este trabajo sólo se considera el caso donde N es par. Los modos reales explícitos son $(n_x, n_y) = (0, 0), (N/2, 0), (0, N/2), (N/2, N/2)$. Aquí, el centro de masa, h_{cm} , está relacionado al modo $(n_x, n_y) = (0, 0)$ por la expresión:

$$h_{cm} = \frac{1}{N^2} \sum_{\vec{r}} h(\vec{r}) = \frac{h_{\vec{q}=0}}{L^2}$$

y puesto que sólo trabajaremos con sistemas donde el centro de masa está fijo, el modo $(0, 0)$ no es considerado una variable dinámica. Por conveniencia etiquetamos a los tres modos restantes como (ver Figura 8.1):

$$\vec{k}_r = (n_x, n_y) = (N/2, 0), (0, N/2), (N/2, N/2). \quad (8.2)$$

Los modos independientes restantes deben ser elegidos considerando la condición $h_{\vec{q}}^* = h_{\vec{q}}$. Los $N^2/2 - 2$ modos complejos son etiquetados como \vec{k}_c :

$$\vec{k}_c = \begin{array}{ll} (n_x, n_y) & \text{para } \left\{ \begin{array}{l} -N/2 < n_x < N/2 \\ 0 < n_y < N/2 \end{array} \right\} \\ (n_x, 0) & \text{para } 0 < n_x < N/2 \\ (n_x, N/2) & \text{para } 0 < n_x < N/2 \\ (N/2, n_y) & \text{para } 0 < n_y < N/2 \end{array}$$

El conjunto de modos complejos independientes, incluidos los modos reales y complejos, se muestran en la Figura 8.1. Para conseguir la configuración mostrada en la Figura 8.1 definimos las partes real e imaginarias de las amplitudes como $h_{\vec{q}} \equiv a_{\vec{q}} + ib_{\vec{q}}$, donde el conjunto de modos independientes se ordenan como $(\{a_{\vec{k}_c}\}, \{a_{\vec{k}_r}\}, \{b_{\vec{k}_c}\})$ y están contenidos en un vector de longitud N^2 dado por:

$$\vec{k} \equiv (\{k_c^{re}\}, \{k_{re}\}, \{k_c^{im}\}).$$

Los conjuntos $\{k_c^{re}\}$ y $\{k_c^{im}\}$ son definidos simplemente por claridad. No olvide que \vec{q} denota el índice de Fourier mientras que, \vec{k} simplemente cuenta y almacena

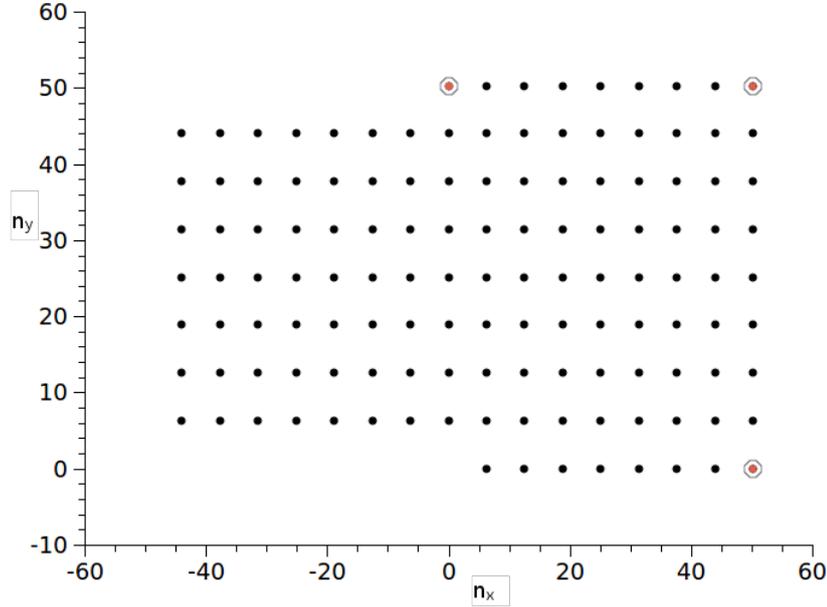


Figura 8.1: Gráfica de los modos independientes en el espacio \vec{q} para una red de $N \times N$ en el espacio real, con $N = 16$. Los puntos encerrados en un círculo representan los modos reales.

los modos independientes. Para hacer menos confuso el algoritmo las cantidades involucradas se adimensionalizan de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 h'_{\vec{q}}(t) &= \frac{h_{\vec{q}}(t)}{L^3} && \text{vector de onda} \\
 \Delta t^* &= \frac{\Delta t \kappa}{4\eta L^3} && \text{tiempo de paso} \\
 \kappa' &= \frac{\kappa}{k_B T} && \text{módulo de curvatura} \\
 L &= 1 && \text{longitud de la membrana} \\
 l &= \frac{L}{N} && \text{distancia de red}
 \end{aligned}$$

En la siguiente sección se discute cómo adimensionalizar las ecuaciones de movimiento.

8.2. Ecuaciones dinámicas adimensionales

Puesto que la membrana a estudiar está discretizada por N modos en cada arista, es necesario discretizar las ecuaciones de movimiento. También, por

conveniencia, adimensionalizamos todas las cantidades físicas involucradas en la simulación.

Regresemos a la ecuación (7.23). La transformada de Fourier de esta ecuación dinámica viene dada por

$$\frac{\partial h_{\vec{q}}(t)}{\partial t} = \Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t) + \xi_{\vec{q}}(t) \quad (8.3)$$

donde

$$\xi_{\vec{q}}(t) = \Lambda_{\vec{q}} \zeta_{\vec{q}}(t')$$

y

$$\Lambda_{\vec{q}} = \frac{1}{4\eta q}.$$

Para obtener la ecuación (8.3) se sigue el mismo proceso utilizado para llegar a (7.25). Observe que estas ecuaciones no coinciden completamente con (7.34) y (7.35). Esto es porque en este caso consideramos:

$$\mathcal{F}_{\vec{q}} = \int d\vec{r}' \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}') \mathcal{F}(\vec{r}', t), \quad (8.4)$$

$$\zeta_{\vec{q}} = \int d\vec{r}' \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}') \zeta(\vec{r}', t) \quad (8.5)$$

y

$$\Lambda_{\vec{q}} = \int d\vec{r}_0 \exp(-i\vec{q} \cdot \vec{r}_0) \Lambda(\vec{r}_0). \quad (8.6)$$

a diferencia de (7.26), (7.27) y (7.28).

Discretizando la ecuación (8.3) para intervalos pequeños de tiempo, Δt , se tiene que:

$$h_{\vec{q}}(t + \Delta t) = h_{\vec{q}}(t) - \Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t) \Delta t + \xi_{\vec{q}}(t) \Delta t \quad (8.7)$$

donde $\Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t)$ está dada por

$$\Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t) \equiv \frac{\mathcal{M}(q)}{4\eta\beta q} h_{\vec{q}}(t) \quad (8.8)$$

y $\mathcal{M}(q)$ tiene un valor distinto dependiendo de las características de la membrana. En nuestro caso $\mathcal{M}(q)$ tomará los siguientes valores:

$\mathcal{M}(q) = \beta\kappa q^4$	membrana libre
$= \beta(\kappa q^4 + \gamma q^2)$	membrana tensada
$= \beta(\kappa q^4 - 2\pi l_B \sigma_c^2 q)$	membrana cargada
$= \beta(\kappa q^4 + \gamma q^2 - 2\pi l_B \sigma_c^2 q)$	membrana cargada y tensada

Ahora vamos a adimensionalizar la ecuación (8.7). Primero, definimos el vector $\vec{q}' \equiv L\vec{q}$, $\vec{r}' \equiv \vec{r}/L$, $h'_{\vec{q}} \equiv h/L$ y sustituyendo en (8.1) nos lleva a

$$h_{\vec{q}} = L^3 \int_A d\vec{r}' h'(\vec{r}') \exp\{-i\vec{q}' \cdot \vec{r}'\} \equiv L^3 h'_{\vec{q}}(t). \quad (8.9)$$

Por otro lado, dividiendo (8.7) entre L^3 tenemos que:

$$h'_{\vec{q}}(t + \Delta t) = h'_{\vec{q}}(t) - \frac{1}{L^3} \Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t) \Delta t + \frac{\xi_{\vec{q}}(t)}{L^3} \Delta t. \quad (8.10)$$

El segundo término de la derecha en (8.10), según la definición de $\mathcal{M}(q)$ para una membrana libre (el análisis en esta sección está enfocada, por simplicidad, a membranas libres), está dado por:

$$\frac{1}{L^3} \Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t) \Delta t = \frac{1}{4\eta} \kappa \frac{q'^3}{L^3} h'_{\vec{q}}(t) \Delta t.$$

Así, definiendo

$$t_0 \equiv \frac{4\eta L^3}{\kappa} \quad (8.11)$$

y

$$\Delta t^* \equiv \frac{\Delta t}{t_0}, \quad (8.12)$$

llegamos a que:

$$\frac{1}{L^3} \Lambda_{\vec{q}} \mathcal{F}_{\vec{q}}(t) \Delta t = q'^3 h'_{\vec{q}}(t) \Delta t^*. \quad (8.13)$$

El último término de la derecha en (8.10) puede adimensionalizarse como sigue. Primero, es necesario caracterizar el ruido aleatorio. Esto puede hacerse partiendo de la ecuación (7.44). Evaluando en $t = \Delta t$, la ecuación (7.44) nos lleva a

$$h_{\vec{q}}(t = \Delta t) = h_{\vec{q}}(0) \exp(-\varphi \Delta t) - \exp(-\varphi \Delta t) \int_0^{\Delta t} dt' \xi_{\vec{q}}(t') \exp(\varphi t')$$

Restando $h_{\vec{q}}(0)$ de esta ecuación y aproximando a primer orden, tenemos que:

$$h_{\vec{q}}(\Delta t) - h_{\vec{q}}(0) = -\varphi(\Delta t) h_{\vec{q}} - \exp(-\varphi \Delta t) \int_0^{\Delta t} dt' \xi_{\vec{q}}(t') \exp(\varphi t')$$

Tomando el promedio del cuadrado de la diferencia, tenemos que:

$$\begin{aligned} \langle (\Delta h_{\vec{q}})^2 \rangle &= \varphi^2 (\Delta t)^2 |h_{\vec{q}}(0)|^2 \\ &+ \exp(-2\varphi \Delta t) \int_0^{\Delta t} \int_0^{\Delta t} dt' dt'' \langle \xi_{\vec{q}}(t') \xi_{\vec{q}}(t'') \rangle \exp(\varphi(t' + t'')) \end{aligned}$$

Puesto que $\langle \xi_{\vec{q}}(t') \xi_{\vec{q}}(t'') \rangle = E \delta(t' - t'')$, donde $E = 2L^2 k_B T \Lambda_{\vec{q}}$, el último término de la ecuación anterior toma la forma:

$$\exp(-2\varphi\Delta t) \int_0^{\Delta t} \int_0^{\Delta t} dt' dt'' E \delta(t' - t'') \exp(\varphi(t' + t''))$$

Así,

$$\begin{aligned} \langle (\Delta h_{\vec{q}})^2 \rangle &= \varphi^2 (\Delta t)^2 |h_{\vec{q}}(0)|^2 + E \exp(-2\varphi\Delta t) \int_0^{\Delta t} dt' \exp(2\varphi t') \\ &= \varphi^2 (\Delta t)^2 |h_{\vec{q}}(0)|^2 + \frac{E}{2\varphi} \exp(-2\varphi\Delta t) [\exp(2\varphi\Delta t) - 1] \end{aligned} \quad (8.14)$$

Esto nos lleva a que, en una aproximación a primer orden,

$$\langle (\Delta h_{\vec{q}})^2 \rangle = E \Delta t \quad (8.15)$$

De aquí podemos concluir que el ruido aleatorio puede caracterizarse como una distribución gaussiana con media cero y varianza $\sigma = \sqrt{E \Delta t}$. Finalmente, todos los modos de Fourier (reales y complejos) deben cumplir con la relación (8.15) y como la varianza de un modo complejo es la suma de las varianzas de sus partes real e imaginaria, definimos la varianza como:

$$\sigma^2 \equiv 2L^2 k_B T \Lambda_{\vec{q}} \Delta t \quad (8.16)$$

Por lo tanto, al descomponer el último término a la derecha de (8.10) en su parte real e imaginaria como $\xi_{\vec{q}} \equiv f_{\vec{q}} + i g_{\vec{q}}$, la parte real puede ser representada en la forma:

$$\frac{f_{\vec{q}}(t)}{L^3} \Delta t \equiv \frac{\sqrt{\Delta} \alpha}{L^3} = \alpha \frac{\sqrt{L^2 k_B T \Lambda_{\vec{q}} \Delta t}}{L^3}$$

donde α es un número aleatorio entre 0 y 1. La parte imaginaria será tratada de forma similar. Reemplazando el valor de $\Lambda_{\vec{q}}$ tenemos que:

$$\frac{f_{\vec{q}}(t)}{L^3} \Delta t = \alpha \sqrt{\frac{k_B T}{L^4} \frac{1}{4\eta q}} \Delta t. \quad (8.17)$$

Ahora como $\vec{q}' = L\vec{q}$ la relación anterior se convierte en

$$\frac{f_{\vec{q}}(t)}{L^3} \Delta t = \alpha \sqrt{\frac{k_B T}{L^3} \frac{1}{4\eta q'}} \Delta t.$$

Más aún, usando (8.11) y (8.12) llegamos a que:

$$\frac{f_{\vec{q}}(t)}{L^3} \Delta t = \alpha \sqrt{\frac{k_B T}{\kappa q' t_0}} \Delta t = \alpha \sqrt{\frac{k_B T}{\kappa q'}} \Delta t^*.$$

Por otro lado, si definimos

$$\kappa' \equiv \frac{\kappa}{k_B T} \quad (8.18)$$

llegamos a que:

$$\frac{f_{\vec{q}}(t)}{L^3} \Delta t = \alpha \sqrt{\frac{\Delta t^*}{\kappa' q'}}. \quad (8.19)$$

Por lo tanto, sustituyendo (8.13) y (8.19) en (8.10) y haciendo lo mismo para la parte imaginaria, obtenemos dos ecuaciones completamente adimensionalizadas:

$$a_{\vec{q}}(t^* + \Delta t^*) = a_{\vec{q}}(t^*) - q'^3 a_{\vec{q}}(t^*) \Delta t^* + \alpha \sqrt{\frac{\Delta t^*}{\kappa' q'}} \quad (8.20)$$

$$b_{\vec{q}}(t^* + \Delta t^*) = b_{\vec{q}}(t^*) - q'^3 b_{\vec{q}}(t^*) \Delta t^* + \alpha \sqrt{\frac{\Delta t^*}{\kappa' q'}} \quad (8.21)$$

donde hemos definido las partes real e imaginaria de $h'_{\vec{q}}$ como:

$$h'_{\vec{q}} \equiv a_{\vec{q}} + i b_{\vec{q}}. \quad (8.22)$$

En el caso de los 3 modos reales la ecuación equivalente a (8.20) es de la forma:

$$a_{\vec{q}}(t^* + \Delta t^*) = a_{\vec{q}}(t^*) - q'^3 a_{\vec{q}}(t^*) \Delta t^* + \alpha \sqrt{2 \frac{\Delta t^*}{\kappa' q'}} \quad (8.23)$$

Las ecuaciones (8.20), (8.21) y (8.23) gobiernan la dinámica de una membrana fluctuante en el espacio de Fourier. Dichas ecuaciones, discretizadas y adimensionalizadas, son las que se resuelven en la simulación y son el análogo de las ecuaciones del algoritmo de Ermak usual en Dinámica Browniana [56].

8.3. Algoritmo FSBD

La simulación inicia a partir de una configuración correspondiente a una membrana perfectamente plana, $h(\vec{r}) = 0$. A partir de ella se resuelven, para cada t , las ecuaciones de las partes real y compleja de los modos de Fourier $h_{\vec{q}}(t, \Delta t)$; es decir, se resuelven las ecuaciones (8.20), (8.21) y (8.23). Posteriormente se obtiene la distribución de alturas $h(\vec{r}, t)$. Conocida la distribución de alturas en el tiempo, se calculan las correlaciones espaciales y temporales de las alturas para las cuales se tienen expresiones teóricas exactas, como se mostró en la Sección 7.3.

Explicitamente, el algoritmo para simular la evolución temporal de una membrana que obedece el modelo de Helfrich consiste en los siguientes pasos:

1. Se construyen los modos complejos independientes de Fourier y el vector de onda. Incluimos los tres modos reales y sus respectivos vectores de onda.
2. Se guardan los modos de Fourier que se usarán y se obtiene la configuración inicial de la membrana.
3. Se selecciona la amplitud del ruido aleatorio según la naturaleza del modo.
4. Iniciamos el algoritmo de Ermak para obtener los desplazamientos y se monitorea la energía del sistema hasta que se observe que ésta fluctúa en el tiempo sin una tendencia a crecer o decrecer en promedio (es decir, hasta que el sistema “termalice”).
5. Se obtiene la transformada discreta de Fourier para todos los puntos de la membrana y para todos los tiempos. Luego se guardan las configuraciones finales de la membrana.
6. Se calculan las correlaciones, normalizadas, espaciales y temporales.
7. Se calcula de forma numérica la correlación espacial teórica.

Para facilitar el análisis todos los datos se guardan en distintos archivos. Estos se analizan con distintas aplicaciones computacionales dependiendo del interés que se tenga. Los resultados más interesantes son mostrados en la siguiente sección.

8.4. Resultados

En la presente sección mostramos algunos resultados obtenidos con el algoritmo FSBD. Para iniciar se muestra, en la Figura 8.2, una gráfica de la energía del sistema como función del número de pasos. En otras palabras, la Figura 8.2 muestra la termalización del sistema. Dicho proceso no es más que el cambio configuracional necesario para que las partículas alcancen el equilibrio térmico con la interacción mutua. Es importante asegurar que el sistema está termalizado cuando los resultados de la simulación vayan a ser comparados con teorías físicas desarrolladas para procesos en equilibrio térmico, como en este caso. Para asegurar que nuestro sistema está termalizado el programa deja pasar 15×10^3 pasos antes de guardar las mediciones.

En la Figura 8.3 se presentan distintas visualizaciones de: a) una membrana libre, b) cargada, c) tensada y, d) tensada y cargada. Éstas son fotografías capturadas de videos creados para ver la evolución de las membranas en el tiempo. La captura se hace a distintos tiempos con el fin de ilustrar el cambio en la configuración de las alturas. Como puede notarse, las fluctuaciones aumentan cuando

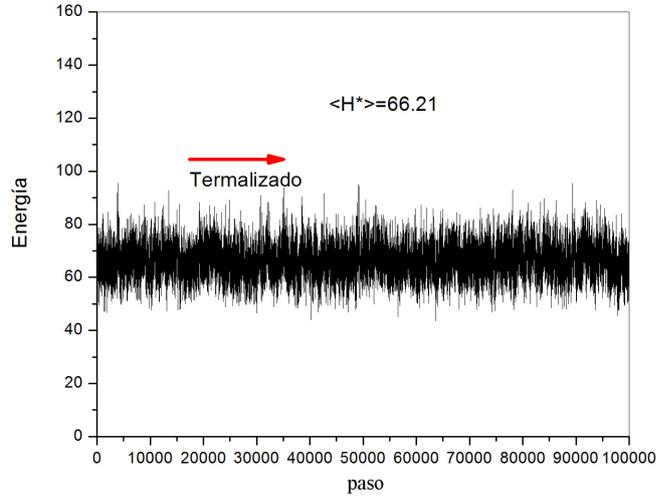


Figura 8.2: Termalización del sistema. Para asegurar que el sistema está termalizado el programa deja pasar 15×10^3 pasos antes de guardar las mediciones. La energía está en unidades de $k_B T$.

la membrana está cargada y libre de tensión. Sin embargo, no debe olvidarse que esto es consecuencia de sujetar los bordes de la membrana (como se discutió en la Sección 7.1).

Para todos los casos analizados aquí, se parte de una membrana completamente plana que mide $112nm$ por lado, la cual a su vez se divide en $N = 16$ nodos por arista y el centro de masa se fija a la mitad de la membrana, como se observa en la Figura 8.1. Particularmente, para obtener los resultados mostrados en la Figura 8.3 se consideraron: una constante elástica de $\kappa = 2 \times 10^{-20} J$ (equivalente a $5K_B T$), temperatura ambiente $T = 310K$, la viscosidad del citoplasma $\eta = 0,006Pa.s$, tensión $\gamma = 5,05J/m^2$, densidad de carga promedio adimensional [dada en (7.22) de la Sección 7.1, Capítulo 7] $\sigma_c l^2 = 0,5$ y un tiempo de paso de $\Delta t = 1 \times 10^{-9}s$.

Una gráfica de los resultados predichos por las relaciones analíticas (7.51), (7.53) y por el algoritmo FSBD, tanto el presentado por Lin y Brown en la Ref. [57] como el generado por nosotros, son presentados en la Figura 8.4. Los parámetros usados para generar los resultados son típicos para representar a los glóbulos rojos [58] (mencionados en el párrafo anterior). El tamaño del sistema es un bloque con $L = 112nm$ que es aproximadamente el tamaño de un “corral” de los glóbulos rojos [59]. Puesto que el centro de masas de la membrana tiene la misma probabilidad de estar en cualquier punto del espacio, nosotros fijamos su valor en $h_{c.m.} = 0$.

La correlación negativa [en la Figura 8.4(a)] lejos del centro es una indicación del dominio de los modos con longitud de onda cercana a L . El hecho de que

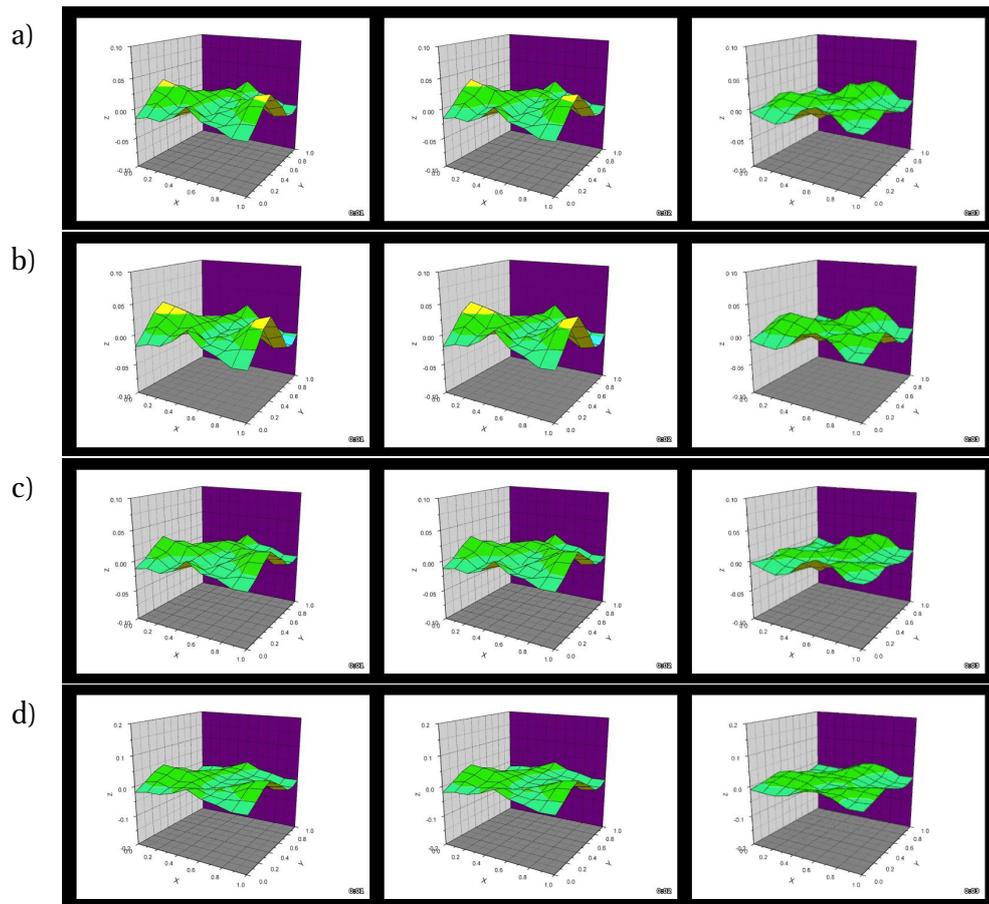


Figura 8.3: Visualizaciones de una membrana con fluctuaciones térmicas obtenidas con el algoritmo FSBD: a) membrana libre, b) membrana cargada, c) membrana tensada y d) membrana cargada y tensada. Los parámetros usados se comentan en el texto.

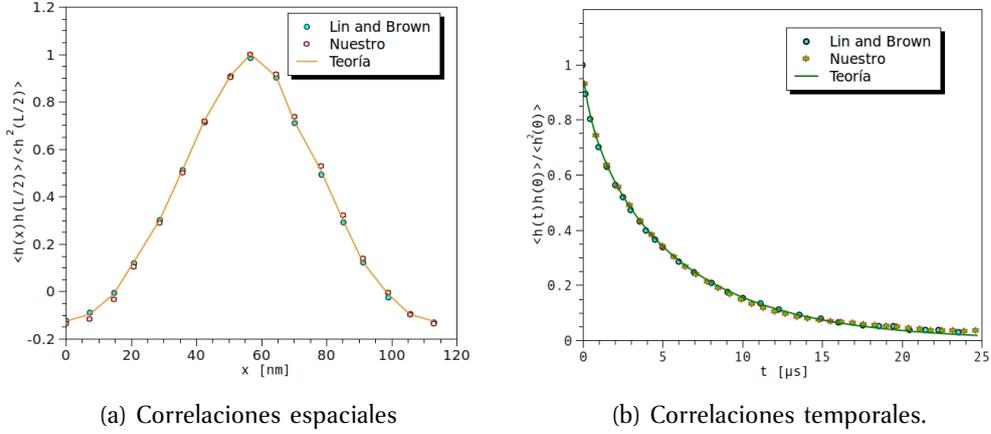


Figura 8.4: Funciones de correlación espacial y temporal de una membrana neutra con fluctuaciones térmicas y libre de tensión superficial. Aquí se presenta una comparación entre la teoría, los resultados presentados por Lin y Brown en [57] y el algoritmo implementado en esta tesis.

los resultados de la simulación coincidan con las predicciones teóricas hace más confiable el método de simulación. Más aún, Lin y Brown han comparado sus conclusiones [digitalizados en las figuras 8.4(a) y 8.4(b)] con resultados previos para un sistema similar, donde se usó la técnica de Monte Carlo para simular una membrana confinada entre dos paredes localizadas en $\pm a$. Los resultados de la comparación son bastante similares [46].

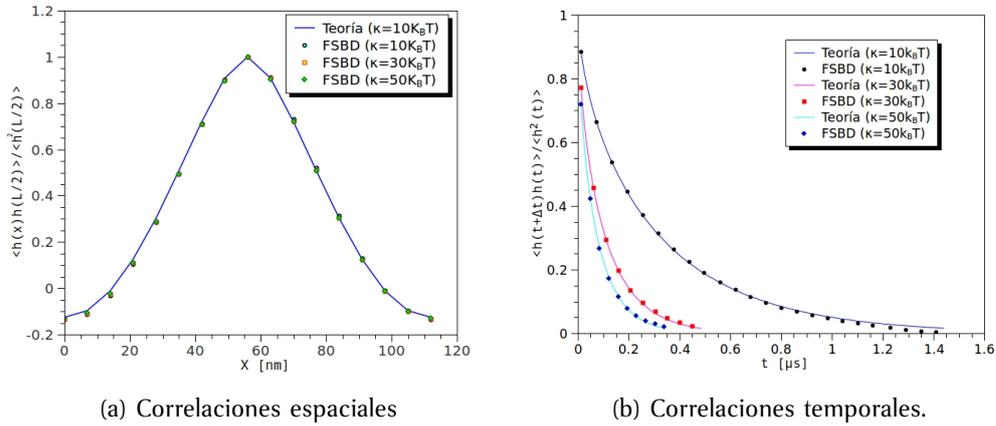


Figura 8.5: Funciones de correlación normalizadas de una membrana neutra con fluctuaciones térmicas y libre de tensión superficial.

Con la intención de mostrar la influencia de la rigidez de la membrana sobre las funciones de correlación, en la Figuras 8.5 y 8.6 se presenta una serie de resultados para distintos módulos de curvatura media, κ . Estos valores de κ son

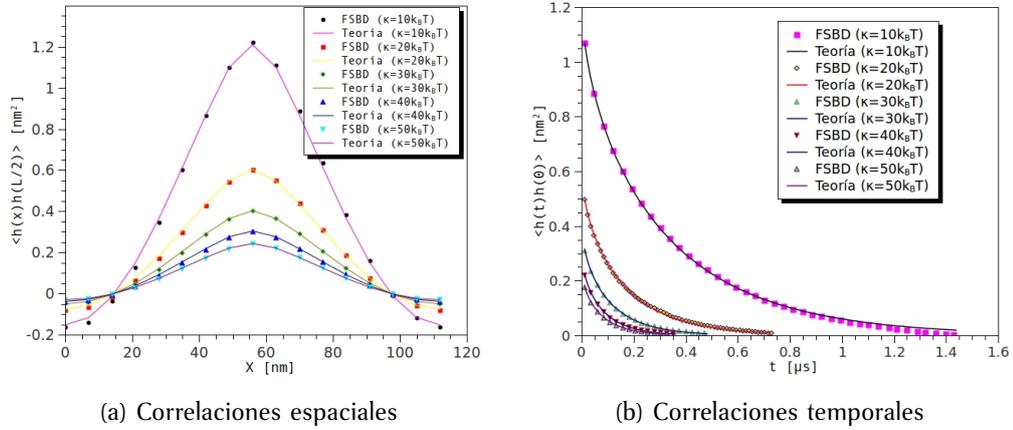


Figura 8.6: Funciones de correlación espaciales y temporales de una membrana con fluctuaciones térmicas, libre de tensión superficial y carga, para distintos módulos de curvatura. Los valores de κ son típicos para bicapas de fosfolípido y bicapas formadas por copolímeros de boques.

típicos para bicapas de fosfolípido ($\kappa \sim 5 - 25k_B T$) y bicapas formadas por copolímeros de boques ($\kappa \sim 40k_B T$). El hecho de que las funciones de correlación espacial en la Figura 8.5(a) se superpongan es consecuencia de adimensionalizar y normalizar las funciones de correlación espaciales. Sin embargo, como puede apreciarse en la Figuras 8.6(a) y 8.6(b) la rigidez de la membrana disminuye la amplitud de las fluctuaciones e incrementa la velocidad de relajación.

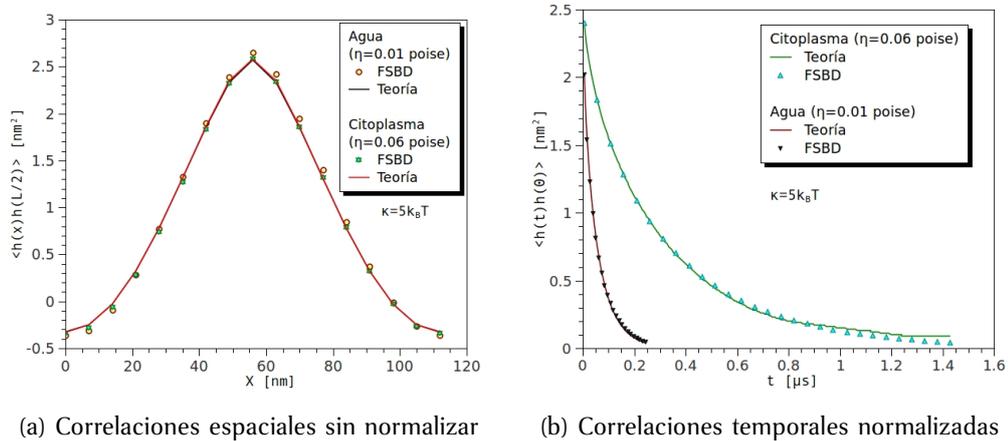


Figura 8.7: Funciones de correlación de una membrana con fluctuaciones térmicas, libre de tensión superficial y sin carga. Aquí, se observa la influencia de la viscosidad, η , sobre las fluctuaciones en membranas rígidas (κ pequeñas).

Puesto que estamos interesados en modelar membranas celulares en nuestras simulaciones consideramos la viscosidad del citoplasma $\eta = 0,6Poise$. Esto es

correcto debido a que la viscosidad del citoplasma domina a la viscosidad del solvente. No obstante en la Figura 8.7 se presenta la influencia de la viscosidad, η , sobre las fluctuaciones en membranas rígidas (κ pequeñas). Como puede apreciarse en la Figura 8.7(b), la correlación espacial muestra que debido a la baja viscosidad del agua, las fluctuaciones se decorrelacionan rápidamente en el tiempo.

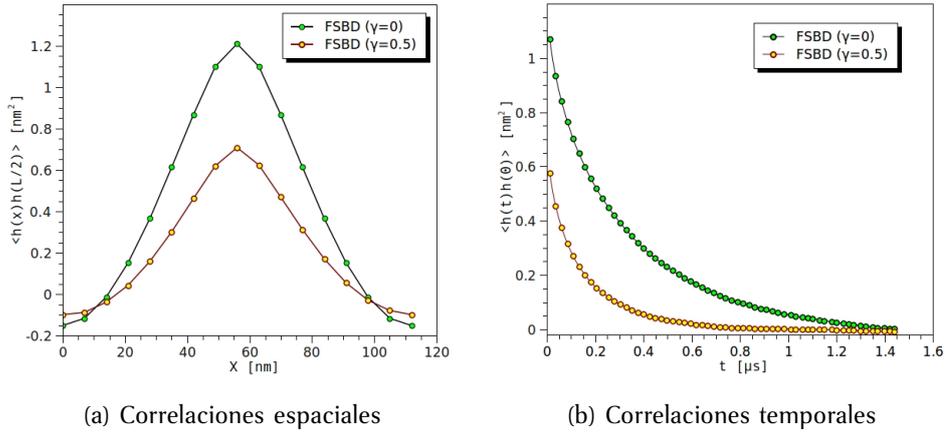


Figura 8.8: Comparación de las funciones de correlación espaciales y temporales de una membrana libre y tensada. La membrana tiene un módulo de elasticidad $\kappa = 10k_B T$ y tensión $\gamma = 0,5 J/m^2$ (este valor se eligió para remarcar la diferencia).

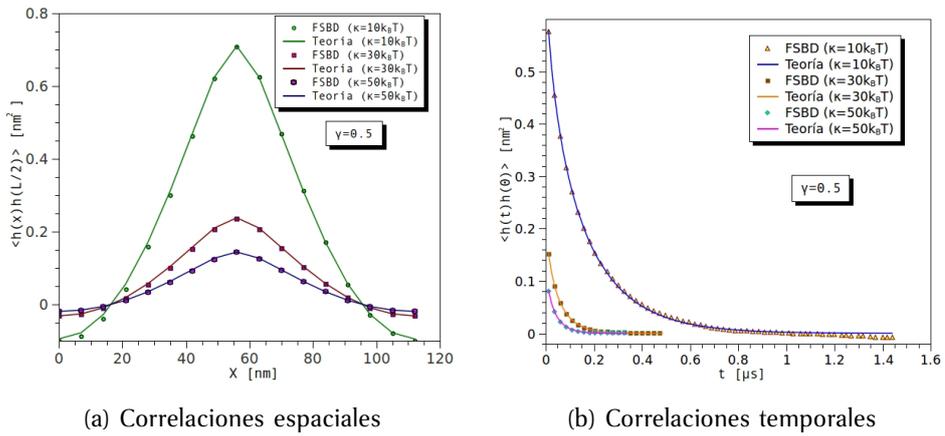


Figura 8.9: Funciones de correlación de una membrana con fluctuaciones térmicas y tensión $\gamma = (\frac{2\pi}{L})^2 \kappa$, para distintos módulos de curvatura.

Para ilustrar el efecto de la tensión, γ , sobre una membrana nosotros elegimos el valor $\gamma = (\frac{2\pi}{L})^2 \kappa$. De acuerdo a la ecuación (7.36), para este valor de la

tensión, la frecuencia de relajación,

$$\omega_{\vec{q}} \equiv \Lambda_{\vec{q}} \mathcal{M}(q) = \frac{\kappa q^4 + \gamma q^2}{4\eta q},$$

se duplica con respecto a una membrana libre y, por lo tanto, el tiempo de relajación para los modos tensados es la mitad del correspondiente a los modos libres. Estas observaciones se presentan en la Figura 8.8 donde graficamos las funciones de correlación sin normalizar. El efecto de una tensión finita es decrecer la amplitud de las fluctuaciones e incrementar sus velocidades de relajación. En la Figura 8.9 se muestra el efecto del módulo de curvatura κ en las correlaciones para una membrana tensada.

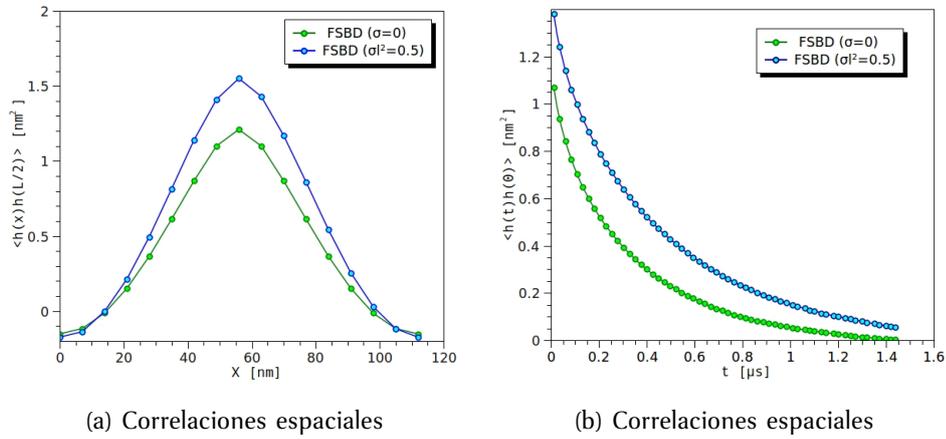


Figura 8.10: Comparación de las funciones de correlación espaciales y temporales de una membrana neutra y cargada. La membrana tiene un módulo de elasticidad $\kappa = 10k_B T$ y carga superficial adimensional $\langle \sigma_c \rangle l^2 = 0,5$.

La Figura 8.10 presenta la comparación entre una membrana neutra y una con carga superficial. Observamos que las amplitudes de las fluctuaciones aumentan considerablemente cuando la membrana tiene un exceso de carga. Este aumento es debido a la repulsión coulombiana entre cargas iguales bajo las condiciones de una membrana sujeta en sus bordes. Para ilustrar la competencia entre la tensión finita y el exceso de carga analizamos las funciones de correlación de membranas cargadas con distinto módulo de curvatura. Como puede observarse en las figuras 8.10 y 8.11, el efecto de la rigidez domina al del exceso de carga.

Finalmente, cuando la membrana tiene un exceso de carga y una tensión finita, la rigidez de la membrana disminuye la amplitud de las fluctuaciones e incrementa la velocidad de relajación más que cuando la membrana está libre. Sin embargo, el exceso de carga neutraliza la influencia de la tensión, como se observa en la figuras 8.12 y 8.13.

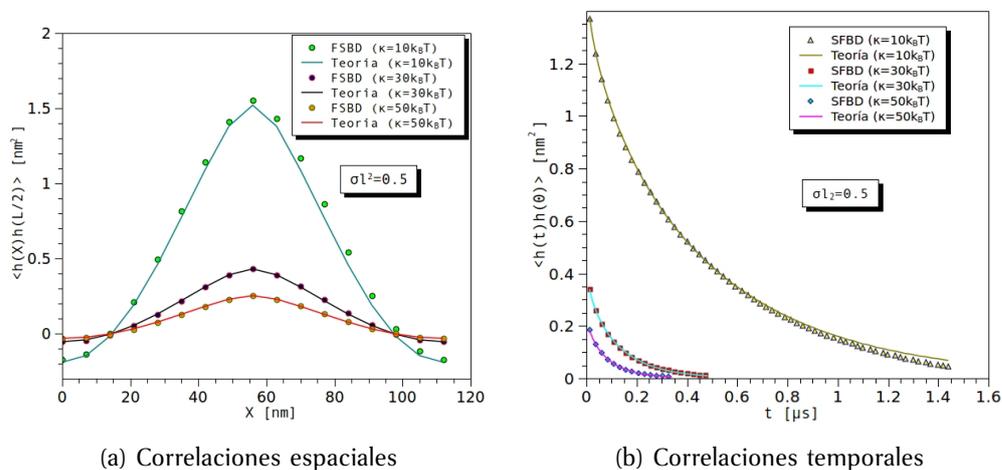


Figura 8.11: Funciones de correlación de una membrana con fluctuaciones térmicas y carga superficial $\langle \sigma_c \rangle l^2 = 0,5$ para membranas con distintos módulos de curvatura.

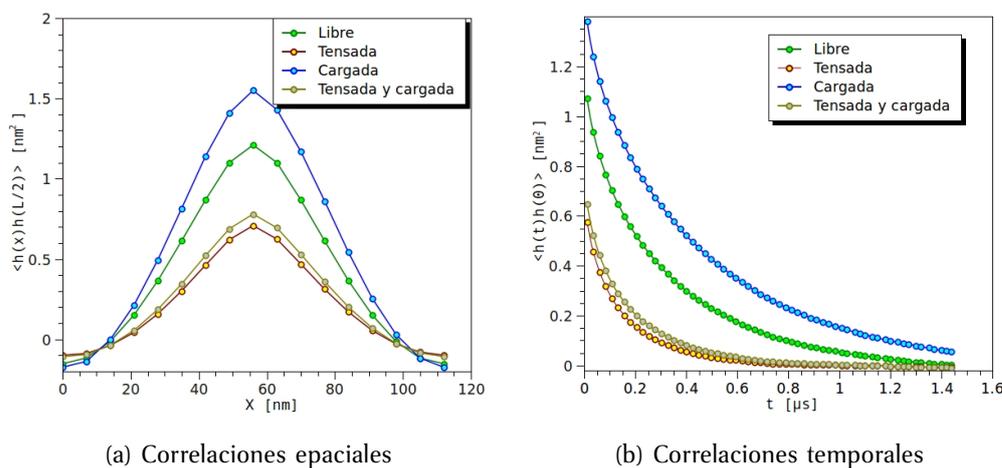


Figura 8.12: Comparación de las funciones de correlación espaciales y temporales de una membrana libre, tensada, cargada y tensada-cargada. La membrana tiene un módulo de elasticidad $\kappa = 10k_B T$, tensión $\gamma = 0,5$ y carga superficial adimensional $\langle \sigma_c \rangle l^2 = 0,5$.

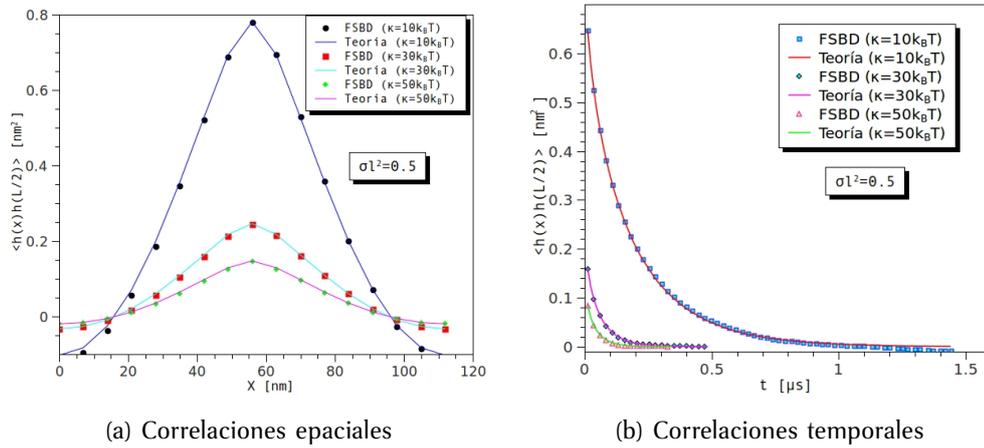


Figura 8.13: Funciones de correlación de una membrana con fluctuaciones térmicas, tensión $\sigma = \left(\frac{2\pi}{l}\right)^2 \kappa$ y carga superficial $\sigma_c l^2 = 0,5$ para membranas con distintos módulos de curvatura.

Capítulo 9

Conclusiones

Muchos problemas interesantes en biofísica de membranas, biología celular y bioquímica, involucran escalas de longitud y tiempo completamente inaccesibles a la simulación con dinámica molecular. Aún cuando los recientes progresos en el desarrollo de modelos de grano grueso presentan un futuro más optimista para la simulación molecular de biomembranas y materiales relacionados estos métodos están aún lejos de ser computacionalmente viables para el uso práctico, en el estudio de bicapas lipídicas, a escalas de longitud superior a decenas de nanómetros y escalas de tiempo superior a cientos de nanosegundos. Por tal motivo, los modelos elásticos representan el único medio teórico-computacional actualmente viable para el estudio de biomembranas y bicapas lipídicas a una escala mayor tanto de longitud como de tiempo.

Como hemos mencionado antes, en años recientes se ha formulado un algoritmo de dinámica browniana en el espacio de Fourier basado en una ecuación tipo Langevin para los desplazamientos perpendiculares de una membrana elástica caracterizada con el hamiltoniano de Helfrich [46]. Esta técnica de simulación ha permitido el cálculo de propiedades dinámicas para diferentes tipos de interacción con el citoesqueleto.

En una primera etapa de este proyecto hemos reproducido resultados existentes en la literatura [46] que implican la implementación de simulaciones con el algoritmo FSBD para membranas modelo simples.

Particularmente, hemos implementado simulaciones con dinámica browniana en el espacio de Fourier para cuatro modelos sencillos de membranas fluctuantes planas: *(i)* membranas libres y membranas tensadas; *(ii)* membranas cargadas y *(iii)* membranas cargadas y tensadas. Es decir, hemos cuantificado el comportamiento temporal de las correlaciones de la altura en la membrana respecto a un plano de referencia y observado una visualización de la evolución temporal de su forma. Es interesante apuntar que, hasta donde sabemos, los resultados obtenidos para membranas tensadas y cargadas no existen en la literatura. Otra cosa, no menos importante, es que los resultados concuerdan en buena medida con la teoría revisada en el Capítulo 7.

Otro detalle, para nosotros importante, es observar que las simulaciones con FSBD se han ejecutado en computadoras personales convencionales, mostrando un tiempo de ejecución muy pequeño (del orden de 15 minutos).

Finalmente, nosotros suponemos que el algoritmo puede ser modificado en tres direcciones simples: (1) el modelo puede ser usado para simular el comportamiento de una membrana fluctuante con una inclusión, lo que a su vez permitiría estudiar fenómenos de difusión lateral en la membrana; (2) modificar el hamiltoniano con el objetivo de incluir el efecto de un campo eléctrico constante o variable esto posiblemente entender el mecanismo dinámico que se lleva a cabo en el proceso de electroformación de vesículas; (3) extender la representación a membranas que no son cuasiplanas, con lo cual sería posible estudiar fluctuaciones de mayor orden, con objeto de, por ejemplo, simular poros inducidos por péptidos antimicrobianos de una manera cuantitativa.

Apéndice A

Termodinámica irreversible lineal

La termodinámica irreversible lineal está construida sobre la base de cuatro grandes hipótesis. Sin embargo, para los propósitos de esta sección aquí sólo hacemos explícitas dos de ellas. Primero, la hipótesis de equilibrio local asume que las variables termodinámicas en cada subsistema de un sistema adecuadamente dividido admite la misma interpretación como en equilibrio. Segundo, la producción de entropía de un sistema aislado es siempre no negativa. Aquí, las desviaciones de equilibrio son atribuidas a la presencia de fuerzas no equilibradas, tales como campos eléctricos o gradientes de densidad, temperatura o potencial químico, que dan origen a flujos, como corrientes de calor o eléctricas. La dinámica del proceso surge como consecuencia de la ley de conservación local de los campos termodinámicos, en donde los flujos son funciones lineales de las fuerzas cuyos coeficientes, llamados “coeficientes de Onsager”, satisfacen las relaciones de reciprocidad.

Esta disciplina clásica ha sido usada satisfactoriamente para analizar procesos irreversibles en sistemas de distinta naturaleza. A modo de ilustración aplicaremos esta teoría al caso de la difusión de masa en una dimensión. Como sabemos, en equilibrio termodinámico los cambios en la entropía S están dados por la ecuación de Gibbs

$$TdS = dE + pdV - \mu dM \tag{A.1}$$

en donde las variables extensivas son la energía interna E , el volumen V y la masa M del sistema; y las variables intensivas son la temperatura T , la presión p y el potencial químico μ . Todas estas cantidades pueden en general depender del tiempo. Sin embargo, por simplicidad, asumiremos que los procesos en el sistema se realizan a temperatura, energía y volumen constante. Aplicando ahora la hipótesis de equilibrio local, vamos a suponer que la ecuación (A.1) se vale localmente para un diferencial de volumen y para cambios en las variables que

no son infinitesimalmente lentos en el tiempo. Vamos a dividir el espacio unidimensional en subsistemas de tamaño dx . El cambio en la masa de cualquiera de estos subsistemas en un tiempo dt puede escribirse como $dM = d\rho dx$, donde $\rho(x)$ es la densidad de masa en el espacio unidimensional. Usando lo anterior, la ecuación (A.1) nos permite obtener una expresión para la producción de entropía después de dividir entre el período de tiempo dt

$$T \frac{dS}{dt} = - \int \mu[x, \rho(x)] \frac{\partial \rho(x)}{\partial t} dx. \quad (\text{A.2})$$

El potencial químico depende explícitamente de la densidad y, en principio, también de la coordenada espacial (como ocurre por ejemplo en la presencia de un campo externo no homogéneo). Por otro lado, usando la ley de conservación de masa,

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = - \frac{\partial J}{\partial x} \quad (\text{A.3})$$

donde J es el flujo de masa. Sustituyendo (A.3) en (A.2) para eliminar la derivada parcial respecto del tiempo se llega a que

$$T \frac{\partial S}{\partial t} = \int \frac{\partial}{\partial x} \{ \mu[x, \rho(x)] J \} dx - \int \frac{\partial \mu}{\partial x} J dx.$$

La primera integral del lado derecho es idénticamente cero bajo el supuesto que la corriente desaparece en las fronteras (sistema aislado). Así,

$$T \frac{\partial S}{\partial t} = - \int \frac{\partial \mu}{\partial x} J dx. \quad (\text{A.4})$$

El término J denota el flujo de masa cuya fuerza conjugada es el gradiente del potencial químico. En ausencia de efectos no locales, el flujo es proporcional a la fuerza

$$J = -D \frac{\partial \mu}{\partial x} \quad (\text{A.5})$$

donde $D \equiv D[x, \rho(x)]$ es el coeficiente de Onsager por definición positivo (en este caso igual al coeficiente de difusión), que puede en general depender de las variables termodinámicas así como de la coordenada x . Las ecuaciones (A.4) y (A.5) nos aseguran que efectivamente la producción de entropía es no negativa. Para un potencial químico que no depende explícitamente de la coordenada espacial, la combinación de las ecuaciones (A.3) y (A.5) puede escribirse como la ecuación de difusión

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D \frac{\partial \mu}{\partial x} \right\} \quad (\text{A.6})$$

Particularmente, cuando D es una constante

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \mu}{\partial x^2}.$$

Que es la ecuación de difusión más conocida. Como es evidente de la discusión anterior, la termodinámica irreversible lineal usa un conjunto de variables locales cuyas contrapartes globales coinciden con aquellas definidas en equilibrio. Dado que hay que considerar subsistemas locales que aún contengan muchas partículas para que variables termodinámicas tales como T , ρ , etc., estén bien definidas, el dominio de aplicación de la teoría está claramente restringido a un nivel macroscópico, en escalas de longitud mucho mayores al tamaño típico molecular. En tal situación, la naturaleza molecular inherente de la materia puede ser ignorada y uno puede adoptar una descripción continua en términos de algunos campos conservados. Aún cuando esta aproximación ha sido bastante usada en la caracterización de muchos procesos irreversibles, no tiene gran validez para sistemas definidos en una escala mesoscópica, cuando las escalas de tiempo y longitud son tales que la presencia de fluctuaciones se vuelve relevante.

Apéndice B

Deducción alternativa de la ecuación de Fokker-Planck

La termodinámica irreversible lineal puede ser extendida a procesos irreversibles relacionados con grados de libertad internos de las moléculas, tales como la deformación debida a flujos, orientación debida a la alteración causada por campos eléctricos alternantes, etc. [22]

Tomando como punto de partida la fórmula de Gibbs

$$dS = \frac{dE}{T} + \frac{p}{T}dV - \sum_{\gamma} \frac{\mu_{\gamma}}{T}dn_{\gamma} \quad (\text{B.1})$$

pero considerando que el sistema se compone de una sólo especie en la cual las moléculas pueden estar en diferentes estados internos; es decir, ahora γ caracteriza un estado interno como, por ejemplo, el ángulo que las moléculas dipolares forman con un campo externo o la longitud de una molécula deformable. Además, en lugar de tomar valores discontinuos, γ puede generalmente tener un rango continuo de valores tales que (B.1) puede reescribirse en la forma continua

$$\frac{dS}{dt} = \frac{1}{T} \frac{dE}{dt} + \frac{p}{T} \frac{dV}{dt} - \frac{1}{T} \int_{\gamma} \mu(\gamma) \frac{\partial n(\gamma)}{\partial t} d\gamma. \quad (\text{B.2})$$

Aquí, $n(\gamma)$ es la densidad de moléculas en el espacio de estados de γ tal que $n(\gamma)d\gamma$ es el número de moléculas tales que los parámetros permanecen entre γ y $\gamma + d\gamma$.

Es posible transformar la relación (B.2) usando una ecuación de continuidad. Para realizar esta transformación, supongamos primero que γ solo toma valores discontinuos y que el número de moléculas en el estado γ puede ser alterado únicamente por transformaciones de sus estados vecinos $\gamma - 1$ o $\gamma + 1$. En tal caso tenemos

$$\frac{dn_{\gamma}}{dt} + V_{\gamma} - V_{\gamma-1} = 0 \quad (\text{B.3})$$

donde V_γ es la velocidad de reacción $\gamma \rightarrow \gamma + 1$ y en el mismo tiempo $V_{\gamma-1}$ es la velocidad de $\gamma - 1 \rightarrow \gamma$ (una velocidad V_γ negativa implicaría que la reacción ocurre en el sentido inverso). Si γ es un parámetro continuo, (B.3) puede reescribirse como

$$\frac{\partial n_\gamma}{\partial t} + \frac{\partial V(\gamma)}{\partial \gamma} = 0 \quad (\text{B.4})$$

donde V_γ es la velocidad de reacción que da el número de moléculas que son transformadas desde γ hasta $\gamma + d\gamma$ por unidad de tiempo. Esta es una ecuación de continuidad en el espacio de coordenadas interno γ . La velocidad de reacción da el flujo de moléculas a lo largo de la coordenada γ .

Usando (B.4), la ecuación (B.2) puede ser transformada por una integral parcial

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \frac{1}{T} \frac{dE}{dt} + \frac{p}{T} \frac{dV}{dt} + \frac{1}{T} \int_\gamma \mu(\gamma) \frac{\partial V(\gamma)}{\partial \gamma} d\gamma \\ &= \frac{1}{T} \frac{dE}{dt} + \frac{p}{T} \frac{dV}{dt} + \frac{1}{T} \int_\gamma \frac{\partial}{\partial \gamma} [\mu(\gamma) V(\gamma)] d\gamma - \frac{1}{T} \int_\gamma \frac{\partial \mu(\gamma)}{\partial \gamma} V(\gamma) d\gamma \\ &= \frac{1}{T} \frac{dE}{dt} + \frac{p}{T} \frac{dV}{dt} - \frac{1}{T} \int_\gamma \frac{\partial \mu(\gamma)}{\partial \gamma} V(\gamma) d\gamma \end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

La primera integral del lado derecho, en el paso intermedio, es idénticamente cero porque en las fronteras del espacio γ la corriente V_γ es nula. El último término es la producción de entropía debido a los procesos irreversibles correspondientes a cambios en el parámetro interno γ , es decir,

$$\frac{d_i S}{dt} = -\frac{1}{T} \int_\gamma \frac{\partial \mu(\gamma)}{\partial \gamma} V(\gamma) d\gamma > 0 \quad (\text{B.6})$$

Ahora, postulamos que no solo la producción de entropía debida a los procesos irreversibles internos es positiva sino también en cada parte del espacio de coordenadas interno, esto es debido a que los procesos irreversibles avanzan en una dirección tal que dan como resultado una producción de entropía positiva. Esta formulación requiere no solo que la integral en (B.6) sea positiva sino también que el argumento de la integral,

$$\sigma^* = -\frac{1}{T} \frac{\partial \mu(\gamma)}{\partial \gamma} V(\gamma) > 0, \quad (\text{B.7})$$

sea positivo; σ^* es la producción de entropía por unidad de volumen del espacio de configuraciones interno, justo como σ es la producción de entropía por unidad de volumen del espacio de configuraciones geométrico ordinario. La producción de entropía σ^* tiene la forma usual, es decir, es el producto de las fuerzas $-\frac{1}{T} \frac{\partial \mu(\gamma)}{\partial \gamma}$ y el flujo $V(\gamma)$ de los procesos irreversibles.

Si ahora suponemos que existe una dependencia lineal entre los flujos y las fuerzas, es decir, establecemos una relación lineal entre ellos, tal que

$$J(\gamma) \equiv V(\gamma) = -\alpha(\gamma)n(\gamma)\frac{\partial\mu(\gamma)}{\partial\gamma} \quad (\text{B.8})$$

la ecuación de continuidad puede transformarse de manera que

$$\frac{\partial n(\gamma)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial\gamma} \left\{ \alpha(\gamma)n(\gamma)\frac{\partial\mu(\gamma)}{\partial\gamma} \right\}. \quad (\text{B.9})$$

Multiplicando a (B.9) por $\frac{1}{N}$, donde N representa el número total de moléculas en el sistema, y definiendo la probabilidad de encontrar al estado γ entre γ y $\gamma + d\gamma$ como $P(\gamma) \equiv \frac{n(\gamma)}{N}$, se tiene que

$$\frac{\partial P(\gamma)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial\gamma} \left\{ \alpha(\gamma)P(\gamma)\frac{\partial\mu(\gamma)}{\partial\gamma} \right\}. \quad (\text{B.10})$$

Más aún, considerando que el potencial químico tiene la forma

$$\mu(\gamma) = \mu_i(\gamma) + k_B T \ln \left\{ \frac{n(\gamma)}{N} \right\}$$

donde $\mu_i(\gamma)$ sólo depende del estado γ y es equivalente al costo de energía libre de Gibbs ΔG por molécula requerido para construir el estado interno γ , mientras que $\frac{n(\gamma)}{N}$ es la fracción de moléculas. Entonces,

$$\frac{\partial\mu(\gamma)}{\partial\gamma} = \frac{\partial\Delta G(\gamma)}{\partial\gamma} + \frac{Nk_B T}{n(\gamma)} \frac{\partial}{\partial\gamma} \left\{ \frac{n(\gamma)}{N} \right\}$$

y por lo tanto, la ecuación (B.10) puede reescribirse de la forma:

$$\frac{\partial P(\gamma)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial\gamma} \left\{ \alpha(\gamma)P(\gamma)\frac{\partial\Delta G(\gamma)}{\partial\gamma} + \alpha(\gamma)k_B T \frac{\partial P(\gamma)}{\partial\gamma} \right\}. \quad (\text{B.11})$$

Esta ecuación es una ecuación tipo Fokker-Planck. Lo interesante de esta deducción es que no es necesario postular una expresión de la entropía como en la Sección 3.2. Particularmente, si α no depende de γ , entonces, (B.11) se puede escribir como:

$$\frac{\partial P(\gamma)}{\partial t} = \alpha \frac{\partial}{\partial\gamma} \left\{ P(\gamma)\frac{\partial\Delta G(\gamma)}{\partial\gamma} + k_B T \frac{\partial P(\gamma)}{\partial\gamma} \right\}. \quad (\text{B.12})$$

Finalmente, debemos aclarar que la formulación de la relación (B.7) expresa que la producción de entropía por unidad de volumen del espacio de configuraciones interno es esencialmente positivo. Esto no es más que un ejemplo de

la formulación local del segundo principio de la termodinámica. La posibilidad de una formulación como ésta depende claramente del mecanismo del proceso irreversible que se esté estudiando. Por ejemplo, en el caso de dipolos interactuando con un campo eléctrico en donde el parámetro interno γ podría ser el ángulo entre la dirección del campo y la del momento dipolar, si las colisiones entre los dipolos alteran al ángulo por cantidades finitas no es posible aplicar la teoría anterior.

Apéndice C

Tensor de Oseen

La pregunta que deseamos contestar en este apéndice es ¿cuál es la velocidad de cierto fluido en la posición \vec{r}' causada por la aplicación de una fuerza puntual en la posición \vec{r} del fluido, descrito por las ecuaciones de Navier-Stokes para un fluido incompresible en el régimen sobreamortiguado?

La pregunta anterior es de importancia para nosotros debido a que deseamos caracterizar una membrana modelo con fluctuaciones térmicas cuya forma puede especificarse por una altura local $h(\vec{r})$, como función de la posición \vec{r} en el espacio XY . Supongamos que la membrana puede caracterizarse por una colección de N partículas brownianas esféricas, de igual tamaño, inmersas en un fluido. Si la concentración superficial de partículas es pequeña, la velocidad de cada partícula depende de la fuerza que actúa sobre ella y de las fuerzas actuando sobre las partículas que la rodean. Esto último es debido a que la fuerza actuando sobre una partícula causa movimiento del fluido a su alrededor y afecta la velocidad de las otras partículas.

Suponiendo una solución diluida, la velocidad de la partícula es determinada sólo por la fuerza actuando sobre ésta. En general, sin embargo, la velocidad de las partículas depende de la fuerza actuando sobre las partículas que la rodean, puesto que la fuerza sobre cierta partícula causa movimiento del fluido a su alrededor y afecta la velocidad de las otras partículas. Estas interacciones mediadas por el movimiento del fluido solvente son conocidas como las interacciones hidrodinámicas.

Para calcular la velocidad de las partículas es necesario conocer la velocidad del fluido $v(\vec{r})$ creado por las fuerzas externas actuando sobre las partículas. Bajo la condición de movimiento browniano usual, las ecuaciones de movimiento hidrodinámicas relevantes son las correspondientes a bajos números de Reynolds, es decir, se cumplen las condiciones:

1. El fluido es incompresible,

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0, \tag{C.1}$$

2. y la fuerza inercial del fluido es despreciable, es decir,

$$\frac{\partial}{\partial r_\beta} \Pi_{\alpha\beta} = -F_\alpha(\vec{r}) \quad (\text{C.2})$$

donde $\Pi_{\alpha\beta}$ representa el tensor de esfuerzos y $F_\alpha(\vec{r})$ la fuerza externa actuando sobre una unidad de volumen del fluido en la posición \vec{r} .

Como el tensor de esfuerzos en el fluido está dado por [60]

$$\Pi_{\alpha\beta} = \eta_s \left(\frac{\partial v_\beta}{\partial r_\alpha} + \frac{\partial v_\alpha}{\partial r_\beta} \right) + P\delta_{\alpha\beta},$$

donde P es la presión y η la viscosidad del fluido, la relación (C.2) se convierte en

$$-\nabla P + \eta \nabla^2 \vec{v} = -\vec{F}. \quad (\text{C.3})$$

Las ecuaciones (C.1) y (C.3) pueden resolverse de manera analítica en el espacio de Fourier. Para esto definimos

$$\vec{v}(\vec{r}) = \frac{1}{V} \int d\vec{q} v_{\vec{q}} \exp \{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\}, \quad (\text{C.4})$$

$$\vec{P}(\vec{r}) = \frac{1}{V} \int d\vec{q} P_{\vec{q}} \exp \{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\}, \quad (\text{C.5})$$

$$\vec{F}(\vec{r}) = \frac{1}{V} \int d\vec{q} F_{\vec{q}} \exp \{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\}. \quad (\text{C.6})$$

Usando la definición (C.4), la ecuación (C.1) puede escribirse como:

$$\nabla \cdot \vec{v}(\vec{r}) = \frac{q}{V} \int d\vec{q} (i\vec{q} \cdot v_{\vec{q}}) \exp \{-i\vec{q} \cdot \vec{r}\} = 0$$

de donde concluimos que

$$i\vec{q} \cdot v_{\vec{q}} = 0. \quad (\text{C.7})$$

De manera similar, el segundo término de la ecuación (C.3) toma la forma $-q^2 v_{\vec{q}}$, y por lo tanto,

$$-i\vec{q} P_{\vec{q}} - \eta q^2 v_{\vec{q}} = -F_{\vec{q}}. \quad (\text{C.8})$$

Tomando el producto escalar entre \vec{q} y (C.8) tenemos que:

$$-iq^2 P_{\vec{q}} - \eta q^2 \vec{q} \cdot v_{\vec{q}} = -\vec{q} \cdot F_{\vec{q}}$$

y usando (C.7) llegamos a

$$P_{\vec{q}} = -\frac{i\vec{q} \cdot F_{\vec{q}}}{q^2}.$$

Sustituyendo este último resultado en (C.8) concluimos que:

$$v_{\vec{q}} = \frac{1}{\eta q^2} \left[F_{\vec{q}} - \frac{\vec{q}\vec{q} \cdot F_{\vec{q}}}{q^2} \right]$$

Esta última relación puede escribirse como:

$$v_{\vec{q}} = \frac{1}{\eta q^2} \left[I - \frac{\vec{q}\vec{q}}{q^2} \right] \cdot F_{\vec{k}}. \quad (\text{C.9})$$

Por lo tanto, realizando la transformada de Fourier de (C.9) [61], finalmente se llega a que:

$$v(\vec{r}') = \Lambda(\vec{r} - \vec{r}') \cdot F(\vec{r}') \quad (\text{C.10})$$

donde

$$\Lambda(\vec{r} - \vec{r}') = \frac{1}{8\pi\eta|\vec{r}'|} \left[1 - \frac{\vec{r}'\vec{r}'}{r'^2} \right]. \quad (\text{C.11})$$

Esta última relación es conocida como el tensor de Oseen que describe las interacciones hidrodinámicas entre las diferentes partículas en un fluido. El tensor de Oseen relaciona al vector velocidad de una partícula puntual en la posición \vec{r} en el solvente a una fuerza actuando sobre otra partícula puntual en la posición \vec{r}' . Para más detalles sobre el tensor de Oseen pueden consultarse las referencias [61, 62, 63].

En particular, en la Sección 7.2 nosotros usamos el tensor de Oseen, en dos dimensiones, para formular una ecuación tipo Langevin y describir las interacciones entre distintos puntos de una membrana modelo.

Bibliografía

- [1] Yeagle P. L., *The Structure of Biological Membranes*, **CRC Press** (2005).
- [2] S. J. Singer and G. L. Nicolson, *Science* **175**, 720 (1972).
- [3] D. Roux, F. Nallet, E. Freyssingeas, G. Porte, P. Bassereau, M. Skouri and J. Marignan, *Eur. Phys. Lett.* **17**, 575 (1992).
- [4] A. Caillé, C. R. Hebdo, *Acad. Sci. Paris B* **274**, 981 (1972).
- [5] P. G. De Gennes, *J. Phys. Colloq. France* **30**, c4 (1969).
- [6] Gregor Cevc (ed.), *Phospholipids Handbook*, **Marcel Dekker Inc.** (1993).
- [7] J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, **Academic Press** (1985).
- [8] Zhong-Can Ou-Yang, Ou-Yang Zhong-Can, Ji-Xing Liu, Liu Ji-Xing, Yu-Zhang Xie, Xie Yu-Zhang, *Geometric Methods in the Elastic Theory of Membranes in Liquid Crystal Phases*, **World Scientific** (1999).
- [9] E. Kreyszing, *Differential Geometry*, **Dover** (1991).
- [10] W. Helfrich, *Z. Naturforsch* **28c**, 693 (1973).
- [11] F. C. Frank, *Discuss. Faraday Soc.* **25**, 19 (1958).
- [12] Samuel A. Safran, *Statistical Thermodynamics of Surfaces, Interfaces, and Membranes*, **Perseus book** (1994).
- [13] L. Martínez-Balbuena, A. Maldonado-Arce, E. Hernández-Zapata *Rev. Mex. Fis. E* **56(1)** 107 (2010).
- [14] J. Derganc, A. Mironov and S. Svetina, *Traffic* **7**, 85 (2006).
- [15] H. J. Deuling and W. Helfrich, *J. Phys. (Paris)* **37**, 1335 (1976).

-
- [16] Y. C. B. Fung and P. Tomg, *Biophys. J.* **8**, 175 (1968).
- [17] Robert Zwanzing, *Nonequilibrium Statistical Mechanics*, **Oxford** (2001).
- [18] de Groot S. R., Mazur P., *Non-equilibrium Thermodynamics*, **Dover** (1984).
- [19] McQuarrie D. A., *Statistical mechanics*, **University Science Books** (2000).
- [20] Landau L., Lifshitz E. M., *Course of Theoretical Physics, Fluid Mechanics*, **Pergamon** (1984).
- [21] N.G. van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry*, **Elsevier North-Holland** (1981).
- [22] I. Prigogine, *Introduction to Thermodynamics of Irreversible Processes*, **John Wiley & Sons** (1967).
- [23] Risken H., *The Fokker-Planck Equation* **Springer-Verlag** (1989).
- [24] Z. C. Tu and Z. C. Ou-Yang, *Phys. Rev. E* **68**, 061915 (2003).
- [25] Z. C. Tu and Z. C. Ou-Yang, *J. Phys. A: Math. Gen.* **37**, 11407 (2004).
- [26] Z. C. Tu, L. Q. Ge, J. B. Li, Z. C. Ou-Yang, *Phys. Rev. E* **72**, 021806 (2005).
- [27] Reguera D., Vilar J. M. G., Rubi J. M., *J. Phys. Chem. B*, **109**, 21502 (2005).
- [28] Lasic D. D., *Biochemical J.*, **256 (1)**, 1 (1988).
- [29] Paredes-Quijada, G., Aranda-Espinoza, H. and Maldonado, A., *J. Biol Phys.*, **32**, 177 (2006).
- [30] Angelova M.I., *Faraday discussions*, **81**, 303 (1986).
- [31] Hernández-Zapata E., Martínez-Balbuena L., Santamaría-Holek I, *J. Biol. Phys.*, **35**, 297 (2009).
- [32] D. Boal, *Mechanics of the Cell*, **Cambridge University Press** (2002).
- [33] M. Antonietti, S. Forster, *Adv. Mater.*, **15**, 1323 (2003).
- [34] L. Miao, N. A. Lomholt, J. Kleis, *Eur. Phys. J. E.*, **9**, 143 (2002).
- [35] A. Pérez-Madrid, *J. Chem. Phys.* **122**, 214914 (2005).
- [36] A. Pérez-Madrid and I. Santamaría-Holek, *Phys. Rev. E.*, **79**, 011101 (2009).
-

-
- [37] Verma, I. M., and M. Somia, *Nature (Lond.)* **389**, 239 (1997).
- [38] Lawrence, M. J., *Chem. Soc. Rev.*, **23**, 417 (1994).
- [39] Lasic, D. D., and D. Needham., *Chem. Rev.*, **95**, 2601 (1995).
- [40] Cao, Y., and M. R. Suresh., *J. Drug Target.*, **8**, 257 (2000).
- [41] Zasadzinski, J. A., *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.* **2**, 345 (1997).
- [42] Erdem Karatekin, Olivier Sandre, Hicham Guitouni, Nicolas Borghi, Pierre-Henri Puech, and Francoise Brochard-Wyart, *Biophys. J.* **84**, 1734 (2003).
- [43] F. Brochard-Wyart, P.G. de Gennes, O. Sandrea, *Physica A*, **278**, 32 (2000).
- [44] G. Brannigan, L. C.-L. Lin, F. L. H. Brown, *Eur Biophys J.*, **35**, 104 (2006).
- [45] Lawrence C.-L. Lin and F. L. H. Brown, *J. Chem. Theory Comput.*, **2**, 472 (2006).
- [46] L. C.-L. Lin and F. L. H. Brown, *Phys. Rev. Lett.*, **93**, 256001 (2004).
- [47] Bruce J. Berne, Robert Pecora, *Dynamic light scattering: with applications to chemistry, biology, and physics*, **Dover** (2000).
- [48] Donald L. Pavia, Gary M. Lampman, George S. Kriz, *Introduction to Spectroscopy*, **Brooks/Cole** (2001).
- [49] Wokyung Sung, Eunju Choi and Yong Woon Kim, *Phys. Rev. E*, **74**, 031907 (2006).
- [50] P. A. Pincus and S. A. Safran, *Europhys. Lett.*, **42 (1)**, 103 (1998).
- [51] Y. W. Kim and W. Sung, *Europhys. Lett.*, **58 (1)**, 147 (2002).
- [52] Arfken G. B., Weber H. J., *Mathematical methods for physicists*, **Academic Press**, 5ed. (2001).
- [53] Murray R. S., *Mathematical handbook of formulas and tables*, **McGraw-Hill** (1968).
- [54] A. Jáuregui Díaz, A. Uribe Araujo, *Funciones especiales*, **Universidad de Sonora** (2006).
- [55] Andelman, en *Structure and Dynamics of Membranes*, Editado por R. Lipowsky y E. Sackman, **Elsevier, Amdterdam** (1995).
-

- [56] D. L. Ermak and J. A. McCammon, *J. Chem. Phys.*, **69(4)**, 1352 (1978).
- [57] L. C.-L. Lin and F. L. H. Brown, *Phys. Rev. E.*, **72**, 011910 (2004).
- [58] Frank L. and L. Brown, *Biophys. J.*, **84**, 842 (2003).
- [59] M. Tomishige, Y. Sako and A. Kusumi, *J. Cell Biol.*, **142**, 989 (1998).
- [60] Landau L., Lifshitz E. M., *Fluid Mechanics*, **Pergamon** (1987).
- [61] M. Doi and S. F. Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics*, **Clarendon press** (1994).
- [62] Robert M. Mazo, *Brownian Motion, Fluctuations, Dynamics, and Applications*, **Clarendon press** (2002).
- [63] Chang E. L. and Mazo R. M., *J. Chem Phys.*, **64**, 1389 (1976).
-