



UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Análisis físico del movimiento de una kinesina sobre un microtúbulo

Tesis Profesional

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN FÍSICA

Presenta:

Juan Miguel Castellanos Jaramillo

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

Índice

I	Introducción	2
II	El Sistema Biológico y las Magnitudes Mecánicas de la Física Estadística	5
1	Descripción del problema general:	5
2	Potencial producido por un dipolo eléctrico	14
3	Campo eléctrico producido por un dipolo eléctrico	15
4	Energía de interacción de dos dipolos eléctricos	16
5	Energía libre en la interacción de pares de dipolos eléctricos	22
6	Cálculo de la fuerza eléctrica entre dos dipolos	24
7	Estimación teórica de la energía media	26
III	Herramientas de Procesos Estocásticos	28
8	Ecuación de Langevin	29
9	Ecuación Maestra en una dimensión	32
10	Discusión teórica del modelo	36
IV	El modelo	39
11	Un modelo para la kinesina	39
12	Estudio de los periodos de espera	40
12.1	Estudio de la longitud de los pasos de la kinesina	43
V	Implicaciones del Modelo	46
13	Avance sin retroceso	46
14	La densidad de ATP y la velocidad de la kinesina	47
14.1	Promedio de la velocidad y desviación estándar de la posición . .	48
15	Distribución de probabilidad estacionaria y entropía de un ensemble	50
16	Simulación por computadora	51
VI	Conclusiones	55

Capítulo I

Introducción

El fenómeno de interés ocurre en la célula, unidad biológica capaz de autorreplicarse que es base de todos los organismos vivos conocidos. Dentro de ella se encuentra un citoesqueleto responsable de darle forma y soporte interno, éste se conforma de tres familias de proteínas: microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos; cada una de ellas responsable de papeles diferentes. La familia que le compete a este trabajo es la de los microtúbulos, cuyo acomodo geométrico de los electretos que los componen, los proveen de un extremo positivo (generalmente situado en la membrana celular) y otro negativo (generalmente situado en el centrosoma). La tarea de éstos es determinar la posición de los organelos y dirigir el transporte intracelular, para esta segunda puede uno imaginarse a los microtúbulos como carreteras por las cuales se transportan paquetes de diferentes tipos de un sitio de la célula a otro. Las sustancias acarreadas varían de entre vesículas con agua y glucosa, hasta organelos como mitocondrias. Las proteínas especializadas que llevan dichos cargamentos reciben el nombre de motores moleculares, de las cuales las más importantes son las kinesinas y las dineínas. Estas se mueven a lo largo de los microtúbulos antes mencionados, las kinesinas avanzando hacia el extremo positivo mientras que las dineínas lo hacen hacia el extremo negativo.

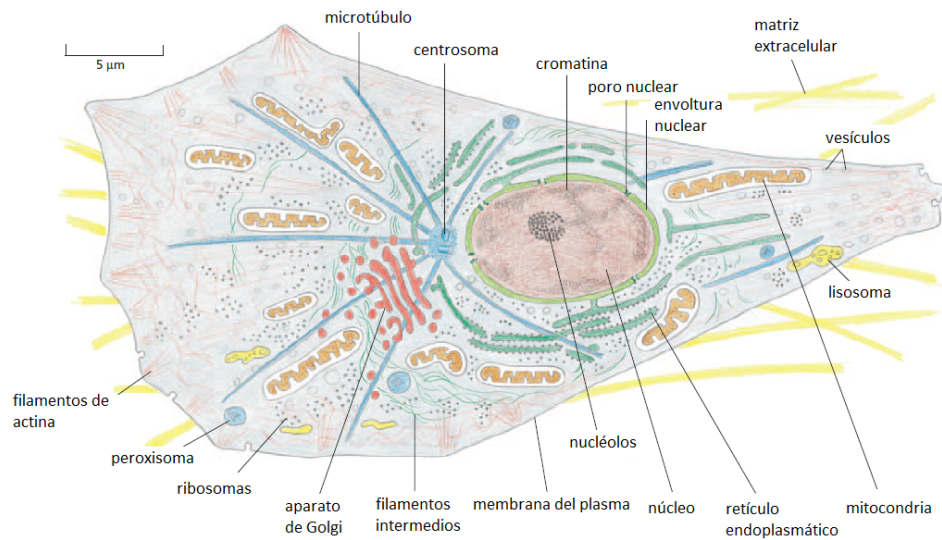


Figura 1. Estructura de una célula.

Los motores moleculares, debido a su tamaño nanométrico, están bajo la acción de las fluctuaciones aleatorias de la densidad de moléculas del medio, lo

cual produce efectos similares a los del movimiento browniano. Sin embargo, debido a que las kinesinas y dineínas se encuentran sujetas al microtúbulo, su locomoción no es de naturaleza puramente aleatoria, sino que tiene una componente que los hace avanzar en una dirección definida. Es por eso que es necesario introducir el concepto de movimiento browniano rectificado para poder capturar la naturaleza de ese fenómeno.

Existe una variedad de fenómenos y modelos que hacen uso del movimiento browniano rectificado. Por ejemplo, el trabajo de Charles S. Peskin et. al.[1], donde estudian una partícula que se mueve sobre una barra de longitud L , dividida en N segmentos de longitud δ cada una, que marcan posiciones donde puede estacionarse la partícula antes de avanzar, pero nunca retroceder debido a una reacción química que se lo impide. Consideran que la posición del motor molecular es una variable aleatoria y realizan una descripción basada en un ensemble estadístico. Introducen una densidad de sistemas $c(x, t)$ y proponen una ecuación de Fokker-Planck modificada para calcular la velocidad de la partícula y describir el movimiento de una bacteria llamada listeria monocytogenes.

Una de las aportaciones importantes durante la década de los 90s para la comprensión del movimiento de las kinesinas fue la de K. Svoboda et. al.[2], quienes estudiaron las fluctuaciones en el desplazamiento de una canica de SiO_2 siendo tirada por una kinesina dentro de un medio saturado de adenosina trifosfato (ATP). Encontraron que el movimiento de la kinesina es esencialmente unidireccional, midieron la desviación estándar de las posiciones como función del tiempo y plantearon que las fluctuaciones deberían seguir una distribución gaussiana. También asociaron el tamaño reducido de la desviación estándar a la presencia de dos o más procesos sucesivos con tasas de reacción de magnitud comparable que darían lugar a un proceso bioquímico cíclico. Hacia finales de la década, la precisión en la medición de las posiciones se da junto con el manejo de pinzas ópticas para controlar el peso del cargamento que llevan las kinesinas.

J. Howard[3] en su trabajo encuentra que la kinesina avanza en lo que parecen ser pasos de $8nm$ de longitud, ejerciendo una fuerza que llega a ser de $5pN$ y, considerando la energía libre aportada por el proceso de hidrolización de la ATP, concluye que la eficiencia del motor molecular podría ser del 50%. Además propone que las dos cabezas que componen a la kinesina se mueven en coordinación ejecutando un movimiento rotatorio. Más adelante K. Visscher et. al[4] confirman el avance de J. Howard, miden la posición en el transcurso del tiempo, determinan el peso del cargamento portado por la kinesina en $6.5 \pm 0.1pN$, encuentran la velocidad de avance en función de la concentración en micromoles de ATP presente en el fluido y muestran que la curva resultante es ajustable a la ley de Michaelis y Menten, útil para describir reacciones químicas catalizadas por enzimas.

M. J. Schnitzer et. al.[5] corroboran los resultados anteriores y varían el cargamento de la kinesina, grafican la velocidad contra diferentes pesos del cargamento y concentraciones de ATP. Sin embargo, no son capaces de resolver la disyuntiva sobre si la kinesina, al caminar, se mueve como un gusano que se arrastra, i.e., una cabeza siempre al frente y otra detrás; o si se trata de un bípedo en el que las cabezas alternan su movimiento, donde la cabeza activa

avanza y pasa la otra cabeza, similar a los humanos.

El problema del método de locomoción es, aparentemente, resuelto por Ahmet Yildiz et. al.[6], quienes describen a la kinesina como un dímero que realiza pasos de $17.3 \pm 3.3nm$ de modo tal que su centro de masa avanza a razón de $8.3nm$ cada paso. Y. Zhang[7] actualiza los resultados anteriores y los extiende al caso de la dineína citoplásmica y de la miosina V.

En la primera parte de este trabajo se presenta el sistema biológico y el enfoque que se le da como problema físico, comenzando por estudiar el campo eléctrico producido por un dipolo eléctrico, la energía de interacción de dos dipolos eléctricos, la energía libre en la interacción de pares de dipolos eléctricos (energía libre de Helmholtz) la cual nos permite explicar la razón de que el sistema de paquetería falla cuando alguien sufre de fiebre, el cálculo de la fuerza eléctrica entre dos dipolos y una estimación teórica de la fuerza entre dipolos, la energía media, energía libre y la entropía.

En la segunda parte se estudian los elementos de la teoría de procesos estocásticos necesarios: La ecuación de Langevin y la ecuación de Fokker-Planck unidimensional. Es importante hacer notar que este trabajo se restringe a los procesos con ruido blanco, ya que estos son fácilmente manejables y resultan ser suficientes para describir a la kinesina sometida a fuerzas brownianas.

En la tercera parte se presenta un modelo, que consiste en introducir un potencial semiperiódico donde se mueve una partícula que recibe paquetes de carga que pueden hacerla avanzar del mínimo en el que se encuentra al contiguo. El estudio de los periodos de espera de la partícula es original y es parte de una explicación teórica de las observaciones experimentales que han hecho científicos en trabajos anteriores. Las gráficas de posición contra tiempo que se obtienen son escalonadas, donde en cada escalón se observan irregularidades pequeñas pero numerosas debido a las fuerzas brownianas que actúan sobre la kinesina. Este estudio podría ser de interés didáctico para estudiantes de nivel licenciatura.

En la cuarta parte se construyen las tasas de transición del modelo, se aplica la ecuación maestra para calcular la velocidad media y la desviación estándar del avance de la partícula. El resultado de la velocidad media puede encontrarse en la literatura, pero las razones físicas y matemáticas de la forma que presentan no están del todo claras. Los resultados de la desviación estándar, la entropía y la distribución estacionaria no se encuentran en la literatura. Como se dijo antes, las gráficas del modelo teórico que se obtienen con las simulaciones son escalonadas, presentando un parentesco cualitativo con las que se observan de los resultados experimentales, pero el algoritmo actual no es suficiente para realizar comparaciones cuantitativas.

En las conclusiones se hace un resumen de todos los resultados obtenidos y se subraya cuáles son novedosos. También es importante resaltar que en las conclusiones se agrega un análisis cuantitativo del trabajo recuperable a diferentes temperaturas y se logra respaldar la afirmación de que el sistema de paquetería comienza a fallar cuando alguien sufre de fiebre.

Capítulo II

El Sistema Biológico y las Magnitudes Mecánicas de la Física Estadística

1 Descripción del problema general:

Esta sección está dedicada a presentar el sistema biológico. En el interior de las células existe un almacén de proteínas que provee soporte interno en las células y les da forma, éste recibe el nombre de citoesqueleto. Está formado por filamentos muy largos llamados microtúbulos que también sirven como rieles por los cuales se mueven diversas sustancias. Una de estas sustancias es la kinesina, cuya función es la de transportar otras sustancias que no pueden diseminarse por su gran tamaño, a través de la célula.

Como se discutirá en este trabajo, una sustancia flotando libre en el interior de la célula se transportaría con demasiada lentitud si estuviera sujeta únicamente al movimiento browniano. En cambio, el papel de la kinesina es proporcionar una traslación lineal a lo largo de los microtúbulos. Conocer los detalles de cómo ocurre esto forman parte del objetivo de esta tesis.

Las kinesinas son proteínas que pueden considerarse como el servicio de paquetería dentro de la célula, transportándose a través de esta a lo largo de los filamentos llamados microtúbulos y llevando diferentes tipos de cargamentos (como vesículas o mitocondrias). Pueden representarse como bípedos diminutos formados por dos "patitas" con las que se anclan al microtúbulo, estas entonces se enrollan en forma de espiral para crear una "cola" con la que sujetan la carga a transportar. Las patitas, o cabezas como se les llama usualmente en la literatura, caminan dando pasos de 16nm por largos "cables" que se extienden por varios cientos de nanómetros. A partir de estos datos, la mayoría de los investigadores han llegado a la conclusión de que el cuerpo de la kinesina se mueve, como un todo, en pasos de 8nm de largo.

Las cabezas de la kinesina miden aproximadamente $7.5 \times 4.5 \times 4.5\text{nm}$, un tallo típico puede medir del orden de 45nm , más un par de filamentos que alcanzan cerca de 10nm y que sirven para sujetar las cargas.[8]

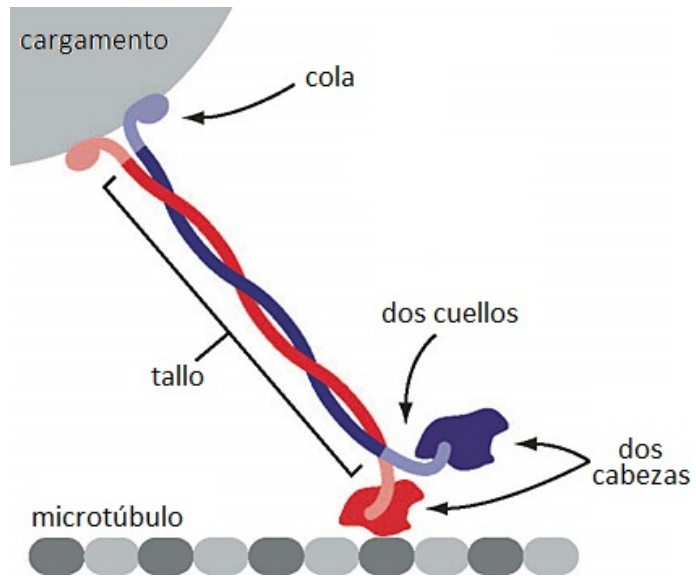


Figura 2a. Diagrama de una kinesina

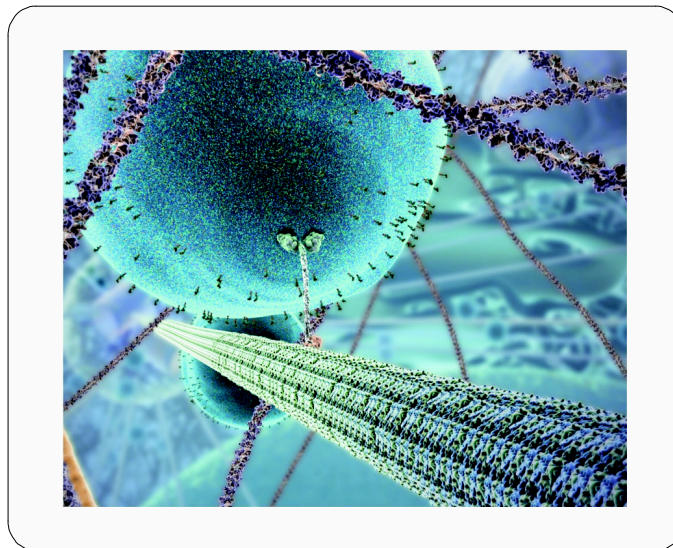


Figura 2b. Kinesina arrastrando cargamento. Imagen tomada del video de Emmanuel Dumont, Kinesin protein walking on microtubule, en línea en: <https://www.youtube.com/watch?v=y-uuk4Pr2i8>

¿Qué son las kinesinas?

Las kinesinas son una familia grande de proteínas motores asociadas a microtúbulos que transportan varios tipos de cargamentos, incluyendo organelos, complejos proteínicos, vesículas, etc. Convierten energía química proporcionada por la hidrolización de moléculas de adenosina trifosfato (ATP) en energía mecánica. Pueden ser agrupadas en 14 familias diferentes, clasificadas sobre la base de distintos criterios de semejanza en la secuencia de aminoácidos que las forman (Ver V. Hariharan et. al. y referencias contenidas en su trabajo en [9]).

Los miembros de esta familia varían en su forma y afinidad por cargamentos específicos, pero la kinesina-1 (también llamada kinesina convencional) fue la primera kinesina en descubrirse y la que ha sido más estudiada. La estructura de la molécula comprende dos cadenas enrolladas a las que comúnmente se les denomina "cadenas pesadas" y "cadenas ligeras". La cadena pesada está formada por un motor (cabeza) y uno de los filamentos que constituye el tallo, tiene una masa aproximada de 120 kilodaltons (kDa)¹ a $130kDa$. La cadena ligera está formada por una parte de la cola, la cual tiene un papel durante el enlace con el cargamento, pero no son esenciales para la generación de movimiento; tiene una masa de $60kDa$ a $70kDa$. Toda la molécula tiene en conjunto una masa de entre $360kDa$ y $400kDa$. [10]

El motor se subdivide en el motor central, el eslabón de enlace adyacente y la región del eslabón. Cada motor central está formado por alrededor de 325 aminoácidos [10], tienen forma de punta de flecha con dimensiones aproximadas de $7.5nm \times 4.5nm \times 4.5nm$ (ver F. Jon Kull et. al. [11]) y contiene dos centros de unión, uno para el microtúbulo y otro donde se hidroliza el ATP y se convierte en adenosina difosfato (ADP).

¹Un dalton (Da), también llamado unidad de masa atómica (u), es igual a $1.660538921(73) \times 10^{-27}kg$

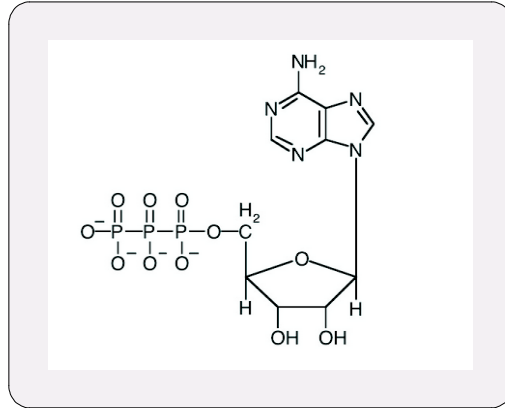


Figura 3a. Adenosina trifosfato.

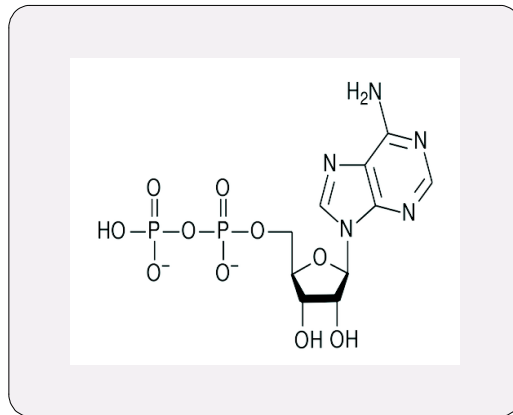


Figura 3b. Adenosina difosfato.

Las proteínas motores viajan en una dirección específica, esto se debe a la naturaleza polar de los microtúbulos y que las cabezas se unen al microtúbulo en una orientación. La mayoría de las kinesinas caminan hacia el lado positivo, lo cual generalmente se traduce en el transporte de cargamento desde el centro de la célula hacia la periferia, este es el caso de la kinesina convencional. Al caminar, las cabezas se trasladan en pasos de 16nm, dando como resultado un avance de 8nm de su centro de masa[12], una de ellas siempre está unida al microtúbulo[13]. La velocidad de traslación de la kinesina-1 generalmente se encuentra entre los 400nm/s y 900nm/s[14], aproximadamente, avanzando alrededor de 100 pasos antes de separarse del microtúbulo[15].

¿De qué naturaleza es la interacción entre la cabeza de la kinesina y el

electreto²? Las fuerzas intermoleculares que ocurren en esta clase de fenómenos físicos suele ser presentada mediante el siguiente diagrama:

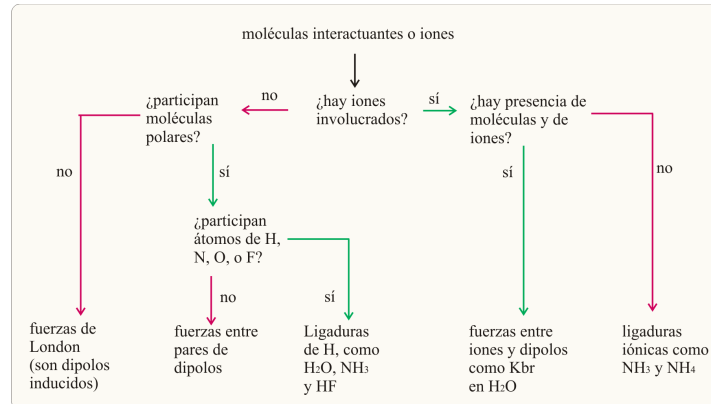


Figura 4. Tipos de interacciones.

La magnitud de las distintas interacciones se listan en la tabla siguiente:

Tipo de interacción	Alcance	Energía (kJ/mol)	Energía ($k_B T$)
Covalente	muy corto	100 – 900	40 – 360
Enlace de H	muy corto	10 – 40	4 – 16
Carga-carga	$\sim \frac{1}{r^2}$	503	200
Carga-dipolo	$\sim \frac{1}{r^3}$	97	39
Dipolo-dipolo	$\sim \frac{1}{r^3}$	19	7.5
van der Waals	$\sim \frac{1}{r^6}$	0.5 – 5	0.2 – 2

Tabla 1.

P. Xie y colaboradores[16], así como Ciudad et. al.[17], afirman que se trata de una interacción coulombiana. En este trabajo sostenemos que esto no es posible por las razones siguientes: 1) Si bien los electretos pueden ser considerados como pares de cargas eléctricas, la hipótesis de estos investigadores induce a la idea de una ionización previa de las moléculas involucradas, lo cual complica la descripción y lleva a creer que podría tratarse de una interacción carga-carga o carga-dipolo. 2) Si así fuera, la energía proporcionada por la hidrolización de la molécula de ATP sería insuficiente para sacar a la partícula del mínimo de potencial. Por lo tanto, proponemos que la cabeza de la kinesina no puede amarrarse al microtúbulo mediante alguna de las cuatro primeras opciones, porque en ese caso los $22k_B T$ de energía proporcionados por una molécula de ATP hidrolizada no lograrían despegar a la kinesina del microtúbulo. En consecuencia, solamente quedan las últimas dos posibilidades.

²Un electreto es un material dieléctrico que presenta un momento dipolar eléctrico. Es análogo al imán que genera campo magnético.

Nuestra propuesta teórica es que la interacción se realiza mediante pares de dipolos inmersos en un baño térmico que produce fluctuaciones aleatorias en su orientación. En la siguiente sección haremos ver que esta clase de interacción, que decae como $\frac{1}{r^3}$, pasa a ser una interacción que decae como $\frac{1}{r^6}$ cuando es promediada de acuerdo a un ensemble canónico. Para ese fin vamos a estudiar la fuerza entre dos dipolos, la energía media, la energía libre y la entropía entre dos dipolos eléctricos. Pondremos especial atención en los resultados numéricos que produce nuestro cálculo.

¿Qué es el microtúbulo?

El armazón interno de la célula, el citoesqueleto, lo conforman tres familias diferentes de proteínas, las cuales se juntan para formar tres tipos de filamentos distintos con propiedades mecánicas y roles biológicos dependiendo del grupo del que se trata:

1. Filamentos intermedios: Proveen resistencia mecánica.
2. Microtúbulos: Determinan la posición de los organelos³ rodeados por membranas y dirigen transporte intracelular.
3. Microfilamentos: Determinan la forma de la superficie celular y son necesarios para la locomoción de toda la célula.

Estas estructuras se extienden con frecuencia de un extremo de la célula al otro, abarcando decenas o cientos de micrómetros, sin embargo las proteínas individuales del citoesqueleto generalmente son del tamaño de unos cuantos nanómetros. Son estas proteínas individuales, llamadas "subunidades", las que se unen de extremo a extremo para formar protofilamentos y se asocian unos con otros lateralmente, dando lugar así a los polímeros antes mencionados.

En el caso de los microtúbulos, éstos son largos, rectos y huecos; tienen un diámetro externo de $25nm$ y $12nm$ de diámetro interior. Son más rígidos que los microfilamentos, comúnmente tienen uno de sus extremos unido al centrosoma y están formados por 13 protofilamentos. Las subunidades que lo conforman son dímeros formados por una α -tubulina y una β -tubulina, proteínas compactas que se mantienen unidas principalmente por enlaces longitudinales, los enlaces laterales que unen los 13 protofilamentos son más débiles en comparación.

³Se denominan organelos (o también orgánulos, organelas, organoides o elementos celulares) a las diferentes estructuras contenidas en el citoplasma de las células.

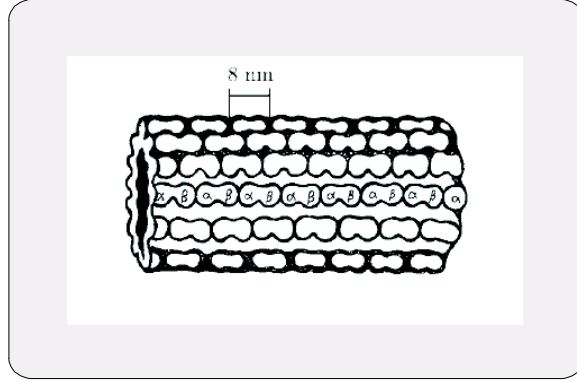


Figura 5. Estructura de un microtúbulo.

Cada subunidad de tubulinas es un dímero polar de $8nm$ de longitud, tienen la propiedad de ser un electreto con carga negativa localizada hacia el monómero α , por tanto la distribución de carga en un microtúbulo tiene la forma de dipolos linealmente distribuidos y la misma polaridad que la de un dímero de tubulina. El orden de las subunidades dentro de un microtúbulo forman una red ligeramente girada, esto produce un campo eléctrico periódico especial sobre la superficie del microtúbulo en el sentido expresado por Y. Hui y colaboradores [18], quienes escribieron un potencial electrostático que se asemejaría, de acuerdo a su cálculo numérico, a una fuerza de la forma siguiente: $F(x) = A [\text{sen}(\frac{2\pi}{L}x) + \frac{1}{4}\text{sen}(\frac{4\pi}{L}x)]$, donde $0 \leq x \leq L$. Esta expresión ha sido utilizada frecuentemente para modelar el movimiento de motores moleculares. Los autores hacen ver que un motor dipolar se movería en dirección positiva de acuerdo a una ecuación de Langevin en la cual el término que contiene la aceleración es irrelevante. De aquí solamente tomaremos la idea de la existencia de un potencial periódico, sin asignar ninguna rotación y demostraremos que la forma específica del potencial no importa.

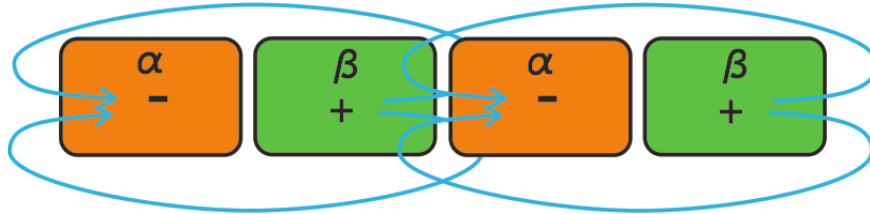


Figura 6. Campo eléctrico producido por dímeros formados por α -tubulinas y β -tubulinas.

La figura 7a muestra cómo se conduce en el tiempo el desplazamiento de una

partícula browniana. Si comparamos con la figura 2 de Yildiz y colaboradores [6], resulta que se hace necesario introducir un potencial como el siguiente:

$$U(x) = -A_1x + C_1 \cos^2\left(\frac{\pi}{8}(x-4)\right), \quad (1)$$

tal que se introduzcan mínimos locales en los sitios donde se estaciona la kinesina durante unos instantes antes de dar el siguiente salto al mínimo local contiguo.

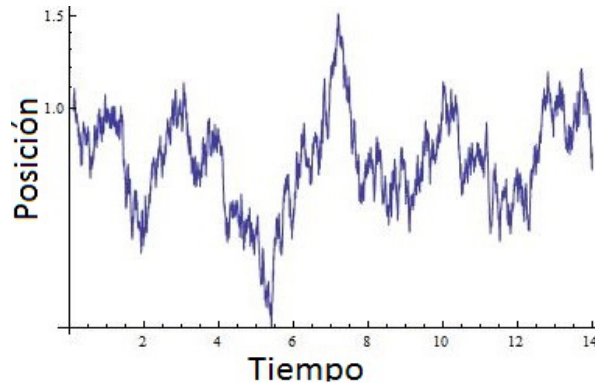


Figura 7a. Movimiento de una partícula Browniana.

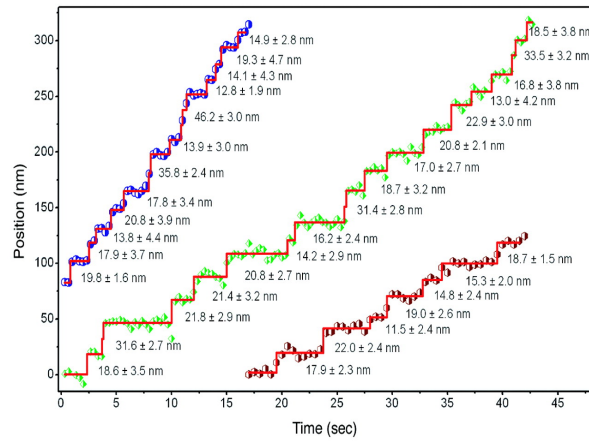
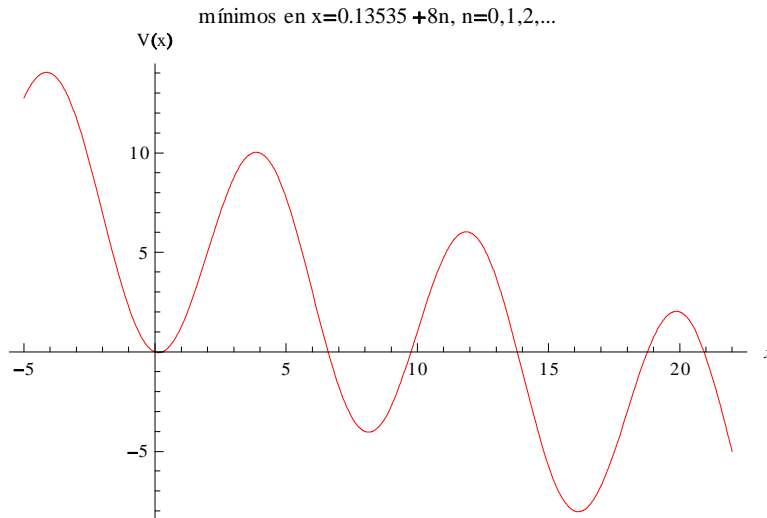


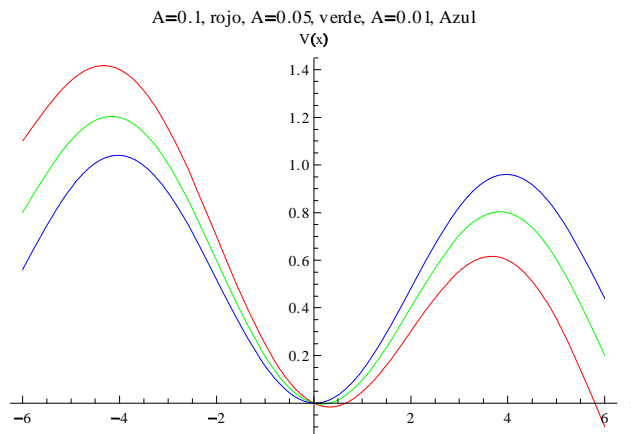
Figura 7b. Movimiento de una kinesina caminando sobre un microtubulo.

La siguiente gráfica muestra la conducta periódica con mínimos cada 8

unidades:



La constante C_1 proporciona la profundidad del potencial y debe reflejar la magnitud del enlace entre la cabeza de la kinesina y el microtúbulo, de modo que conviene medirla en múltiplos de $k_B T$. La constante A_1 introduce la asimetría entre dos máximos consecutivos y es la fuerza que toma en cuenta el peso del cargamento. Esta es la razón para medirla en piconewtons. Enseguida se muestra una gráfica con $C_1 = 1$ y varios valores de A_1 .



En este modelo la kinesina se queda atrapada en un mínimo del potencial y al tiempo que transcurre en un valle se le llama periodo de espera. Más adelante veremos que la forma específica del potencial es importante únicamente a través de sus segundas derivadas.

2 Potencial producido por un dipolo eléctrico

En esta sección se obtendrá la expresión para el potencial escalar producido por un dipolo eléctrico que se encuentra sumido en un medio acuoso. Un dipolo eléctrico es un arreglo de una carga positiva $+q$ y una negativa $-q$ separadas una distancia $2a$ como se indica en la figura

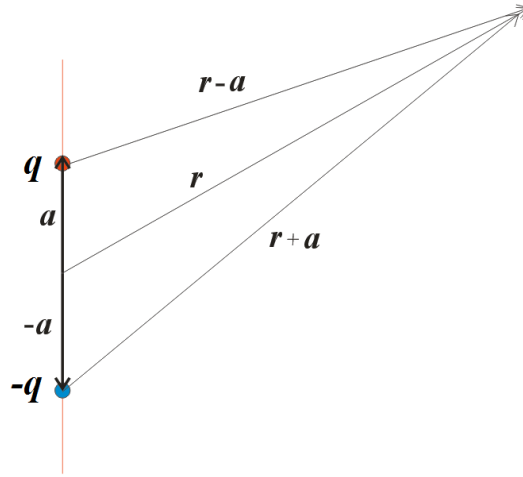


Figura 10. Dipolo.

Se considera el caso en que $r \gg a$.

El potencial eléctrico que generan estas dos cargas en un punto \vec{r} es de la forma

$$\Phi(\vec{r}) = k \left(\frac{q}{|\vec{r} - \vec{a}|} + \frac{-q}{|\vec{r} + \vec{a}|} \right)$$

donde $k = \frac{1}{4\pi\epsilon}$ y $\epsilon \equiv$ constante de permitividad del agua.

El inverso de la magnitud de $\vec{r} - \vec{a}$ se puede trabajar como sigue

$$\begin{aligned} \frac{1}{|\vec{r} - \vec{a}|} &= \frac{1}{(\vec{r}^2 + \vec{a}^2 - 2\vec{a} \cdot \vec{r})^{\frac{1}{2}}} = \frac{1}{[r^2 (1 + \frac{a^2}{r^2} - \frac{2\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2})]^{\frac{1}{2}}} \\ &= \frac{1}{r} \left(1 + \frac{a^2}{r^2} - \frac{2\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2} \right)^{-\frac{1}{2}} \simeq \frac{1}{r} \left(1 - \frac{2\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2} \right)^{-\frac{1}{2}} \end{aligned}$$

Haciendo $\eta = \frac{2\vec{a}\cdot\vec{r}}{r^2}$ se trabaja el factor derecho en la siguiente forma

$$f(\eta) = (1 - \eta)^{-\frac{1}{2}} = 1 + \frac{1}{2}\eta + O(\eta^2)$$

de donde resulta

$$\frac{1}{|\vec{r} - \vec{a}|} \simeq \frac{1}{r} \left(1 + \frac{\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2} + \dots \right)$$

Análogamente

$$\frac{1}{|\vec{r} + \vec{a}|} \simeq \frac{1}{r} \left(1 - \frac{\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2} + \dots \right)$$

Sustituyendo, el potencial se aproxima como sigue

$$\begin{aligned} \Phi(\vec{r}) &= kq \left(\frac{1}{|\vec{r} - \vec{a}|} + \frac{-1}{|\vec{r} + \vec{a}|} \right) \\ &\simeq \frac{kq}{r} \left(1 + \frac{\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2} - 1 + \frac{\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^2} + \dots \right) \end{aligned}$$

se obtiene

$$\Phi(\vec{r}) \simeq \frac{kq2\vec{a} \cdot \vec{r}}{r^3}$$

Haciendo $\vec{r} = r\hat{r}$ y definiendo el momento dipolar eléctrico como $\vec{p} = 2q\vec{a}$ resulta el potencial electrostático producido por un dipolo eléctrico

$$\Phi(\vec{r}) \simeq \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{\vec{p} \cdot \hat{r}}{r^2}$$

3 Campo eléctrico producido por un dipolo eléctrico

En esta sección calcularemos el campo electrostático producido por un dipolo eléctrico. El campo eléctrico correspondiente se calcula mediante la siguiente expresión

$$\vec{E}(\vec{r}) = -\nabla\Phi(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\epsilon} \nabla[f(\vec{r})g(\vec{r})]$$

donde $f(\vec{r}) = \vec{p} \cdot \hat{r}$ y $g(\vec{r}) = \frac{1}{r^2}$.

Necesitamos las siguientes identidades

$$\begin{aligned} \nabla(fg) &= (\nabla f)g + f(\nabla g) \\ (\vec{F} \cdot \nabla)\hat{r} &= \frac{1}{r} \left[\vec{F} - \hat{r}(\vec{F} \cdot \hat{r}) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \nabla(\vec{A} \cdot \vec{B}) &= (\vec{A} \cdot \nabla)\vec{B} + (\vec{B} \cdot \nabla)\vec{A} \\ &\quad + \vec{A} \times (\nabla \times \vec{B}) + \vec{B} \times (\nabla \times \vec{A}) \end{aligned}$$

Al calcular hay que tener presente que \vec{p} es un vector constante:

$$\begin{aligned}\nabla f(\vec{r}) &= \nabla(\vec{p} \cdot \hat{r}) = (\vec{p} \cdot \nabla) \hat{r} + (\hat{r} \cdot \nabla) \vec{p} \\ &\quad + \vec{p} \times (\nabla \times \hat{r}) + \hat{r} \times (\nabla \times \vec{p})\end{aligned}$$

el vector unitario tiene rotacional cero: $\nabla \times \hat{r} = 0$, entonces

$$\nabla(\vec{p} \cdot \hat{r}) = (\vec{p} \cdot \nabla) \hat{r}$$

luego

$$\nabla(\vec{p} \cdot \hat{r}) = (\vec{p} \cdot \nabla) \hat{r} = \frac{1}{r} [\vec{p} - \hat{r}(\vec{p} \cdot \hat{r})]$$

Ahora

$$\begin{aligned}\nabla g(\vec{r}) &= \nabla r^{-2} = \nabla(x^2 + y^2 + z^2)^{-1} \\ &= -(x^2 + y^2 + z^2)^{-2} (2x\hat{i} + 2y\hat{j} + 2z\hat{k}) \\ &= -2 \frac{x\hat{i} + y\hat{j} + z\hat{k}}{r^4} = -2 \frac{\vec{r}}{r^4} = -2 \frac{\hat{r}}{r^3}\end{aligned}$$

Reuniendo resultados

$$\begin{aligned}\nabla(fg) &= \nabla\left(\frac{\vec{p} \cdot \hat{r}}{r^2}\right) = \nabla(\vec{p} \cdot \hat{r}) \frac{1}{r^2} + (\vec{p} \cdot \hat{r}) \left(\nabla \frac{1}{r^2}\right) \\ &= \frac{1}{r} [\vec{p} - \hat{r}(\vec{p} \cdot \hat{r})] \frac{1}{r^2} + (\vec{p} \cdot \hat{r}) \left(-2 \frac{\hat{r}}{r^3}\right) \\ &= \frac{\vec{p}}{r^3} - \frac{\hat{r}(\vec{p} \cdot \hat{r})}{r^3} - 2 \frac{\hat{r}(\vec{p} \cdot \hat{r})}{r^3}\end{aligned}$$

resulta

$$\vec{E} = -\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r^3} [\vec{p} - 3\hat{r}(\vec{p} \cdot \hat{r})]$$

que es el campo eléctrico producido por un dipolo.

La fuerza eléctrica que produce un dipolo eléctrico sobre una carga Q es

$$\vec{F} = Q\vec{E} = -\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{Q}{r^3} [\vec{p} - 3\hat{r}(\vec{p} \cdot \hat{r})]$$

4 Energía de interacción de dos dipolos eléctricos

En esta sección se calcula la energía de interacción electrostática entre dos dipolos eléctricos que se encuentran fijos en sus respectivos puntos en el espacio. Enseguida se aborda el caso más general, en el cual el par de dipolos están suspendidos en un fluido a temperatura T . Se obtiene la energía media del sistema sobre la base de que éste puede describirse por medio de la estadística de Maxwell-Boltzmann.

En los textos de teoría electromagnética se demuestra que la energía de interacción de un dipolo con un campo externo \vec{E}_{ext} es

$$U = -\vec{p} \cdot \vec{E}_{ext}$$

Si \vec{E}_{ext} es producido por otro dipolo eléctrico, conviene numerarlos para distinguirlos, sean \vec{p}_1 y \vec{p}_2 los momentos dipolares de los dos dipolos. La energía de interacción entre ellos es

$$U = -\vec{p}_2 \cdot \vec{E}_{ext} = -\vec{p}_2 \cdot \left\{ -\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r_{12}^3} [\vec{p}_1 - 3\hat{r}_{12} (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}_{12})] \right\}$$

donde r_{12} es la distancia entre los dos dipolos y \hat{r}_{12} es el vector unitario orientado a lo largo de la recta que une a los dipolos:

$$U = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r_{12}^3} [\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1 - 3(\vec{p}_2 \cdot \hat{r}_{12})(\vec{p}_1 \cdot \hat{r}_{12})]$$

Dos dipolos eléctricos que se acercan tienden a alinearse como se indica en la siguiente figura

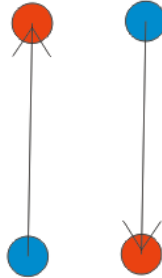


Figura 11. Dipolos alineados en el estado de mínima energía.

debido a que es la configuración de mínima energía.

Cuando dos dipolos eléctricos se encuentran flotando en un fluido que se encuentra a temperatura T , ocurre que ambos son afectados por las fluctuaciones térmicas del medio, lo cual produce oscilaciones aleatorias que sacan al par de dipolos de la configuración anterior. La siguiente figura indica la nueva configuración física

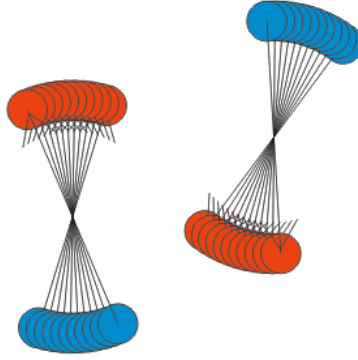


Figura 12. Dipolos ejecutando oscilaciones térmicas.

Se trata de un problema de física estadística y para estudiarlo conviene describir el sistema por medio de tres ángulos. Tomamos el eje Z del sistema de coordenadas en el eje que une a los dos dipolos, $\hat{r}_{12} = \hat{k}$.

Para entenderlo consideremos dos dipolos eléctricos que son coplanares con el plano XZ . En este caso bastan un par de ángulos medidos a partir de la parte positiva del eje Z para describir la orientación de cada uno, son θ_1 y θ_2

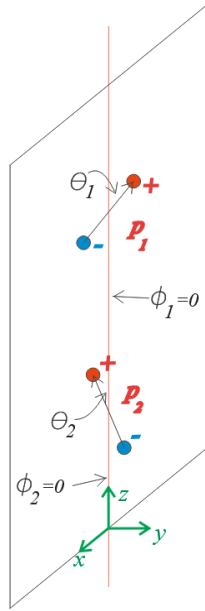


Figura 13. Dos dipolos contenidos en el mismo plano.

En este caso la expresión de cada dipolo es

$$\vec{p}_1 = p_1 (\hat{i} \text{sen} \theta_1 + \hat{k} \cos \theta_1)$$

$$\vec{p}_2 = p_2 (\hat{i} \text{sen} \theta_2 + \hat{k} \cos \theta_2)$$

Si se aplica una rotación por un ángulo azimutal ϕ al dipolo dos, se necesita utilizar la matriz de rotación correspondiente, esta es

$$R = \begin{pmatrix} \cos \phi & -\text{sen} \phi & 0 \\ \text{sen} \phi & \cos \phi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

y resulta

$$R \vec{p}_2 = \begin{pmatrix} \cos \phi & -\text{sen} \phi & 0 \\ \text{sen} \phi & \cos \phi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_2 \text{sen} \theta_2 \\ 0 \\ p_2 \cos \theta_2 \end{pmatrix} = p_2 \begin{pmatrix} \text{sen} \theta_2 \cos \phi \\ \text{sen} \theta_2 \text{sen} \phi \\ \cos \theta_2 \end{pmatrix}$$

La siguiente figura indica la nueva orientación

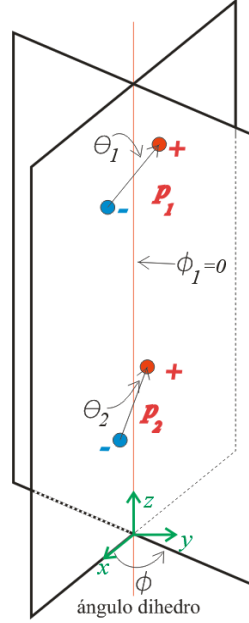


Figura 14. Dipolos contenidos en planos distintos.

Con estos ángulos en los intervalos $0 \leq \theta_1 \leq \pi$, $0 \leq \theta_2 \leq \pi$ y $0 \leq \phi \leq 2\pi$ es suficiente para describir cualquier orientación. Sustituyendo estas expresiones para los dipolos en la ecuación para la energía de interacción entre dos dipolos resulta

$$\begin{aligned}
 U &= \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r_{12}^3} [\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1 - 3(\vec{p}_2 \cdot \hat{r}_{12})(\vec{p}_1 \cdot \hat{r}_{12})] \\
 &= \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r_{12}^3} \left[p_1 (\hat{i} \text{sen}\theta_1 + \hat{k} \cos\theta_1) \cdot p_2 \begin{pmatrix} \hat{i} \text{sen}\theta_2 \cos\phi + \hat{j} \text{sen}\theta_2 \text{sen}\phi + \\ \hat{k} \cos\theta_2 \end{pmatrix} - 3(p_2 \cos\theta_2)(p_1 \cos\theta_1) \right] \\
 &= \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} (\text{sen}\theta_1 \text{sen}\theta_2 \cos\phi + \cos\theta_1 \cos\theta_2 - 3 \cos\theta_1 \cos\theta_2)
 \end{aligned}$$

simplificando

$$U = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} (\text{sen}\theta_1 \text{sen}\theta_2 \cos\phi - 2 \cos\theta_1 \cos\theta_2)$$

En términos de la física estadística, cada tercia de ángulos tiene asociada una probabilidad de ocurrir. Si el fluido está a temperatura ambiente, se aplica la

estadística de Maxwell-Boltzmann y la función de partición es

$$Q(\beta) = \int d\Omega e^{-\beta U}$$

donde $\beta = \frac{1}{k_B T}$ y $d\Omega = \sin\theta_1 d\theta_1 \sin\theta_2 d\theta_2 d\phi$.

La energía media de interacción es

$$\langle U \rangle = \frac{\int d\Omega U e^{-\beta U}}{\int d\Omega e^{-\beta U}}$$

La integral no se puede calcular analíticamente cuando U es la energía de interacción dada arriba para los dos dipolos, pero se puede hacer una aproximación válida para muchos casos que se presentan a temperatura ambiente: $\beta U \ll 1$. Entonces

$$e^{-\beta U} \simeq 1 - \beta U + \frac{1}{2} (\beta U)^2 + \dots$$

El criterio consiste en tomar únicamente la primera contribución no trivial. El denominador se trata diferente que el numerador

$$\frac{1}{\int d\Omega e^{-\beta U}} \simeq \frac{1}{\int d\Omega \left[1 - \beta U + \frac{1}{2} (\beta U)^2 + \dots \right]} \simeq \frac{1}{\int d\Omega}$$

donde

$$\int d\Omega = \int_0^\pi \sin\theta_1 d\theta_1 \int_0^\pi \sin\theta_2 d\theta_2 \int_0^{2\pi} d\phi = 8\pi$$

El numerador se aproxima como

$$\begin{aligned} \int d\Omega U e^{-\beta U} &\simeq \int d\Omega U \left[1 - \beta U + \frac{1}{2} (\beta U)^2 + \dots \right] \\ &= \int d\Omega U - \beta \int d\Omega U^2 + \frac{1}{2} \beta^2 \int d\Omega U^3 + \dots \end{aligned}$$

para razonar con base en la condición $\beta U \ll 1$, multiplicando por $\frac{\beta}{\beta}$ se tiene

$$\int d\Omega U e^{-\beta U} \simeq \frac{1}{\beta} \int d\Omega \left(\beta U - \beta^2 U^2 + \frac{1}{2} \beta^3 U^3 + \dots \right)$$

y es evidente que la primera contribución distinta de cero viene del término cuadrático. Detallando cálculos

$$\begin{aligned} \int d\Omega U &= \int_0^\pi \sin\theta_1 d\theta_1 \int_0^\pi \sin\theta_2 d\theta_2 \int_0^{2\pi} d\phi \left\{ \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \left(\frac{\sin\theta_1 \sin\theta_2 \cos\phi -}{2 \cos\theta_1 \cos\theta_2} \right) \right\} \\ &= \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \int_0^\pi d\theta_1 \int_0^\pi d\theta_2 \int_0^{2\pi} d\phi \left(\frac{\sin\theta_1 \sin\theta_2 \cos\phi -}{2 \cos\theta_1 \cos\theta_2} \right) = 0 \end{aligned}$$

Además

$$\begin{aligned}\int d\Omega U^2 &= \int_0^\pi \text{sen}\theta_1 d\theta_1 \int_0^\pi \text{sen}\theta_2 d\theta_2 \int_0^{2\pi} d\phi \left\{ \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \left(\frac{\text{sen}\theta_1 \text{sen}\theta_2 \cos\phi -}{2 \cos\theta_1 \cos\theta_2} \right) \right\}^2 \\ &= \frac{16\pi}{3} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2\end{aligned}$$

La energía de interacción promedio es

$$\begin{aligned}\langle U \rangle &= \frac{\int d\Omega U e^{-\beta U}}{\int d\Omega e^{-\beta U}} \simeq \frac{\frac{1}{\beta} \int d\Omega (\beta U - \beta^2 U^2 + \dots)}{\int d\Omega} \\ &= \frac{\frac{1}{\beta} \left(0 - \frac{16\pi}{3} \beta^2 \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 \right)}{8\pi} = -\frac{2}{3} \beta \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2\end{aligned}$$

Este es el término de Keesom para la interacción dipolar eléctrica

$$\langle U \rangle \simeq -\frac{2}{3} \frac{1}{k_B T} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2$$

Esta es la interacción cuya energía es del orden de $2k_B T$. Ver tabla 1.

5 Energía libre en la interacción de pares de dipolos eléctricos

En esta sección se calcula la energía libre de Helmholtz y la entropía del sistema. La expresión de la física estadística para la energía libre es

$$\begin{aligned}F &= -\frac{1}{\beta} \ln Q = -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ \int d\Omega e^{-\beta U} \right\} \\ F &\simeq -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ \int d\Omega \left(1 - \beta U + \frac{1}{2} \beta^2 U^2 + \dots \right) \right\} \\ &= -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ \int d\Omega - \beta \int U d\Omega + \frac{1}{2} \beta^2 \int U^2 d\Omega + \dots \right\} \\ &= -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ \int d\Omega + \frac{1}{2} \beta^2 \int U^2 d\Omega + \dots \right\} \\ &= -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ 8\pi + \frac{1}{2} \beta^2 \frac{16\pi}{3} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 + \dots \right\} \\ &= -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ 8\pi + 8\pi \frac{\beta^2}{3} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 + \dots \right\}\end{aligned}$$

Conservando hasta el término cuadrático

$$F \simeq -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ 8\pi \left[1 + \frac{\beta^2}{3} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 \right] \right\}$$

aprovechando que

$$\ln(a+x) = \ln a + \frac{x}{a} + O(x^3)$$

resulta

$$\begin{aligned} F &\simeq -\frac{1}{\beta} \left\{ \ln 8\pi + \frac{\beta^2}{3} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 \right\} \\ &= -\frac{1}{\beta} \ln 8\pi - \frac{\beta}{3} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 \end{aligned}$$

La energía libre está dada por la expresión

$$F = -\frac{1}{\beta} \ln 8\pi + \frac{1}{2} \langle U \rangle$$

El primer término es lineal en la temperatura, de donde resulta que cuando esta crece se vuelve más importante. En cambio el segundo va como el inverso de la temperatura, de modo que la interacción debida a los dipolos tiende a debilitarse. Esto significa que si la temperatura en la célula crece, a la kinesina le será más difícil sujetarse al microtúbulo y el servicio de distribución de la célula falla.

En el apéndice intitulado: Cálculo numérico de la energía de Helmholtz proveniente de interacciones dipolo-dipolo, se presenta una gráfica de $F(T)$ respecto a temperaturas típicas del cuerpo humano. Se calcula la disminución de esta energía cuando T crece en 1, 2 y 3 grados centígrados y se obtiene el valor del trabajo recuperable ΔW a partir del sistema dipolo-dipolo inmerso en un baño térmico (agua). Enseguida se muestra una tabla que compara ΔW con la fluctuación de la energía, (desviación estándar σ_E) y se hace ver que ΔW excede a la fluctuación en al menos 2.74 veces el valor de σ_E . A partir de este resultado proponemos que es este exceso de trabajo recuperable el que introduce inestabilidad en el sistema físico y daña el funcionamiento del proceso de acarreo de cargamentos de las kinesinas.

Se puede calcular la entropía aprovechando la relación termodinámica: $F = \langle U \rangle - TS$

$$\begin{aligned} \langle U \rangle - TS &= -\frac{1}{\beta} \ln 8\pi + \frac{1}{2} \langle U \rangle \\ S &= k_B \ln 8\pi + \frac{1}{2T} \langle U \rangle \end{aligned}$$

De modo que hay una contribución positiva a la entropía por parte de cada par de dipolos.

6 Cálculo de la fuerza eléctrica entre dos dipolos

En esta sección se calcula la expresión analítica para la fuerza electrostática que se ejercen entre si un par de dipolos eléctricos.

En la interacción de la kinesina con el microtúbulo la energía de interacción $\langle U \rangle$ es atractiva, mientras que el término proveniente de la entropía es repulsivo.

$$\vec{F} = -\nabla U = -\nabla (-\vec{p} \cdot \vec{E}) = \nabla (\vec{p} \cdot \vec{E})$$

con \vec{E} el campo del otro dipolo
Entonces

$$\nabla U = \nabla \left\{ \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r_{12}^3} [\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1 - 3(\vec{p}_2 \cdot \hat{r}_{12})(\vec{p}_1 \cdot \hat{r}_{12})] \right\}$$

Centrando el sistema de referencia en el dipolo cuyas coordenadas son \vec{r}_1 , como se ve en la figura

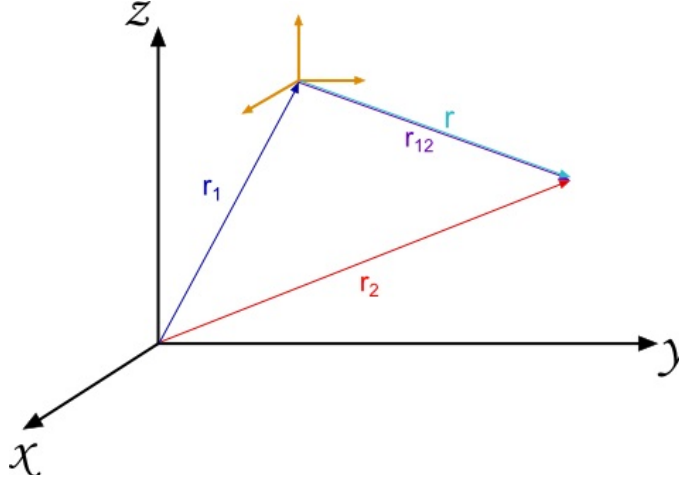


Figura 15. Coordenadas colocadas en el dipolo 1.

La ecuación para ∇U es:

$$\nabla U = \frac{1}{4\pi\epsilon} \left\{ \nabla \left(\frac{\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1}{r^3} \right) - 3\nabla \left[(\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \frac{1}{r^3} \right] \right\}$$

haciendo $f(r) = \vec{p}_2 \cdot \hat{r}$ y $g(r) = \vec{p}_1 \cdot \hat{r}$ queda como:

$$\nabla U = \frac{1}{4\pi\epsilon} \left\{ \nabla \left(\frac{\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1}{r^3} \right) - 3\nabla \left[f(r) g(r) \frac{1}{r^3} \right] \right\}$$

ahora haciendo $A(r) = f(r) g(r)$ y $B(r) = \frac{1}{r^3}$

$$\nabla U = \frac{1}{4\pi\epsilon} \left\{ \nabla \left(\frac{\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1}{r^3} \right) - 3\nabla [A(r)B(r)] \right\}$$

Calculando $\nabla [A(r)B(r)]$

$$\nabla (AB) = (\nabla A)B + A(\nabla B)$$

Se necesita calcular ∇A

$$\nabla A = \nabla (fg) = (\nabla f)g + f(\nabla g)$$

Trabajando f

$$\nabla f = (\vec{p}_2 \cdot \nabla) \hat{r} + (\hat{r} \cdot \nabla) \vec{p}_2 + \vec{p}_2 \times (\nabla \times \hat{r}) + \hat{r} \times (\nabla \times \vec{p}_2)$$

como \vec{p} es un vector constante y $\nabla \times \hat{r} = 0$

$$\begin{aligned} \nabla f &= (\vec{p}_2 \cdot \nabla) \hat{r} \\ &= \frac{1}{r} [\vec{p}_2 - \hat{r}(\vec{p}_2 \cdot \hat{r})] \end{aligned}$$

Ahora trabajando g

$$\nabla g = (\vec{p}_1 \cdot \nabla) \hat{r} = \frac{1}{r} [\vec{p}_1 - \hat{r}(\vec{p}_1 \cdot \hat{r})]$$

Entonces ∇A queda como

$$\begin{aligned} \nabla A &= \nabla (fg) = \nabla [(\vec{p}_2 \cdot \hat{r})(\vec{p}_1 \cdot \hat{r})] = \frac{1}{r} [\vec{p}_2 - \hat{r}(\vec{p}_2 \cdot \hat{r})] (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) + \\ &\quad (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) \frac{1}{r} [\vec{p}_1 - \hat{r}(\vec{p}_1 \cdot \hat{r})] \end{aligned}$$

$$(\nabla A)B = \left\{ \frac{1}{r} [\vec{p}_2 - \hat{r}(\vec{p}_2 \cdot \hat{r})] (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) + (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) \frac{1}{r} [\vec{p}_1 - \hat{r}(\vec{p}_1 \cdot \hat{r})] \right\} \frac{1}{r^3}$$

Calculando ∇B

$$\begin{aligned} \nabla B &= \nabla r^{-3} = \nabla (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{3}{2}} \\ &= \hat{i} \frac{\partial}{\partial x} (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{3}{2}} + \hat{j} \frac{\partial}{\partial y} (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{3}{2}} + \\ &\quad \hat{k} \frac{\partial}{\partial z} (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{3}{2}} \\ &= \hat{i} \left\{ -\frac{3}{2} (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{5}{2}} 2x \right\} + \hat{j} \left\{ -\frac{3}{2} (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{5}{2}} 2y \right\} + \\ &\quad \hat{k} \left\{ -\frac{3}{2} (x^2 + y^2 + z^2)^{-\frac{5}{2}} 2z \right\} \\ &= -\frac{3x}{r^5} \hat{i} - \frac{3y}{r^5} \hat{j} - \frac{3z}{r^5} \hat{k} = -3 \frac{x\hat{i} + y\hat{j} + z\hat{k}}{r^5} = -3 \frac{\vec{r}}{r^5} = -3 \frac{r\hat{r}}{r^5} = -3 \frac{\hat{r}}{r^4} \end{aligned}$$

Entonces $A(\nabla B)$ resulta

$$A(\nabla B) = (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \left(-3 \frac{\hat{r}}{r^4} \right)$$

Regresando a ∇U

$$\begin{aligned} \nabla U &= \frac{1}{4\pi\epsilon} \left\{ \vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1 \left(-3 \frac{\hat{r}}{r^4} \right) - 3 \left[\begin{array}{c} \left(\frac{1}{r} [\vec{p}_2 - \hat{r} (\vec{p}_2 \cdot \hat{r})] (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \right) \frac{1}{r^3} + \\ + \frac{1}{(\vec{p}_2 \cdot \hat{r})} \frac{1}{r} [\vec{p}_1 - \hat{r} (\vec{p}_1 \cdot \hat{r})] (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) \left(-3 \frac{\hat{r}}{r^4} \right) \end{array} \right] \right\} \\ &= \frac{1}{4\pi\epsilon} \left\{ \vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1 \left(-3 \frac{\hat{r}}{r^4} \right) - 3 \left[\begin{array}{c} \frac{1}{r^4} [\vec{p}_2 - \hat{r} (\vec{p}_2 \cdot \hat{r})] (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \\ + \frac{1}{r^4} [\vec{p}_1 - \hat{r} (\vec{p}_1 \cdot \hat{r})] (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) \\ - \frac{3}{r^4} (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \hat{r} \end{array} \right] \right\} \\ &= -\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{3}{r^4} \{ (\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1) \hat{r} + \vec{p}_2 (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) + \vec{p}_1 (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) - 5 (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \hat{r} \} \end{aligned}$$

Entonces la expresión para la fuerza electrostática entre un par de dipolos es

$$F = -\nabla U = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{3}{r^4} \{ (\vec{p}_2 \cdot \vec{p}_1) \hat{r} + \vec{p}_2 (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) + \vec{p}_1 (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) - 5 (\vec{p}_2 \cdot \hat{r}) (\vec{p}_1 \cdot \hat{r}) \hat{r} \}$$

7 Estimación teórica de la energía media

En esta sección se hace una estimación teórica de la energía promedio de interacción entre dos dipolos inmersos en un baño térmico, tomando datos experimentales para los valores de los momentos dipolares y la separación entre los dipolos. Como se vio anteriormente, la energía promedio está dada por la expresión

$$\langle U \rangle = -\frac{2}{3} \frac{1}{k_B T} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \right)^2 \quad (2)$$

Para hacer una estimación de $\langle U \rangle$ podemos suponer una temperatura $T = 300^0 K$, con dipolos dados por $p = \{1, 1.5, 2\} \times 10^{-30} Cm$ y graficar las separa-

ciones en $.11nm \leq r_{12} \leq .3nm$. Resulta la gráfica que sigue:

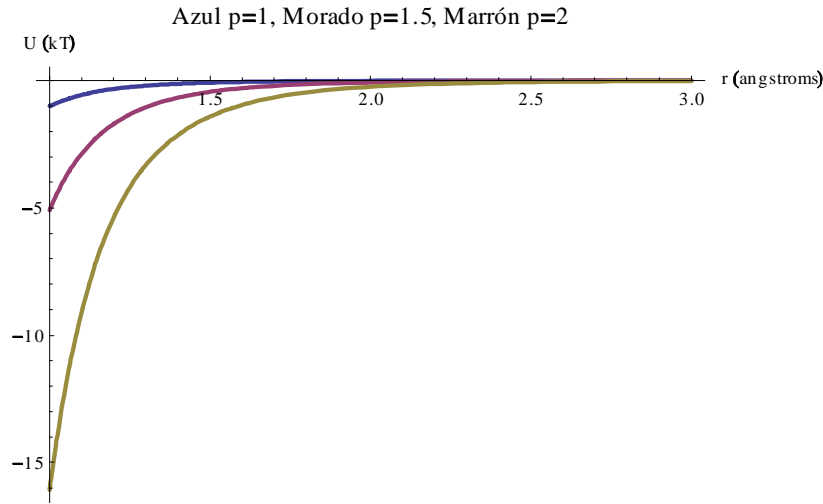


Figura 16. Curvas de la energía media de interacción.

Una tabla que contribuye a comprender mejor las magnitudes involucradas se anexa enseguida:

	$p = 1.5 \times 10^{-30} Cm$	$p = 1.6 \times 10^{-30} Cm$	$p = 1.7 \times 10^{-30} Cm$	$p = 1.8 \times 10^{-30} Cm$	$p = 1.9 \times 10^{-30} Cm$
$r(10^{-10}m)$	$\langle U \rangle$ en $k_B T$	$\langle U \rangle$ en $k_B T$	$\langle U \rangle$ en $k_B T$	$\langle U \rangle$ en $k_B T$	$\langle U \rangle$ en $k_B T$
1	5.08629	6.5844	8.39135	10.5469	13.0934
1.5	0.446533	0.578054	0.73669	0.925932	1.14948
2	0.0794733	0.102881	0.131115	0.164796	0.204584
2.5	0.0208335	0.0269697	0.034371	0.0432003	0.0536304
3	0.00697708	0.0090321	0.0115108	0.0144677	0.0179607
3.5	0.0027669	0.00358186	0.00456482	0.00573744	0.00712267
4	0.00124177	0.00160752	0.00204867	0.00257494	0.00319662
4.5	0.000612529	0.000792942	0.00101055	0.00127014	0.0015768
5	0.000325523	0.000421402	0.000537047	0.000675004	0.000837974

Tabla 2

Usando los datos de Visscher et. al., el balance de energía queda como sigue: el trabajo realizado por una kinesina al dar un paso es de $12.56k_B T$ ($1k_B T \sim 4.14 \times 10^{-21} J$) y la energía proporcionada por la molécula de ATP es de $22k_B T$. Si se considera que la interacción entre la kinesina y el microtúbulo es del tipo dipolo-dipolo, como hemos argumentado, se necesitan aproximadamente $2k_B T$ para romper la unión entre la kinesina y el microtúbulo, dejando $7.44k_B T$ que se disiparían en calor.

	En ($k_B T$)	%
Energía proporcionada por ATP	22	100
Trabajo realizado por kinesina	12.56	57.091
Energía para separar kinesina de microtúbulo	2	9.09
Disipación de calor	7.44	33.818

Tabla 3

Haciendo una analogía con los diagramas usuales de $V(r)$ vs. r en, por ejemplo, la ionización del átomo hidrogenoide, en la Figura 17 se tiene una tendencia a cero a partir de valores negativos y una recta en $U = -2 [k_B T]$ para indicar la cantidad de energía requerida para separar una de las cabezas de la kinesina del microtúbulo, tal que la energía restante de la hidrolización del *ATP* es utilizada para hacerla avanzar.

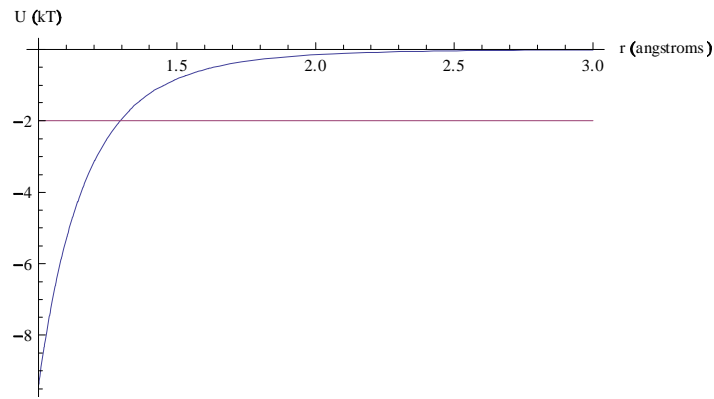


Figura 17. Curva de energía media de interacción y marca para indicar la energía requerida para separar la kinesina del microtubulo.

Hay un argumento que nos lleva a pensar que la Tabla 3 es realista: La eficiencia del proceso es de 57.091%, lo cual va acorde con el dato mencionado por S. M. Block[15] y también con el resultado experimental adelantado por J. Howard [3] en 1996.

Capítulo III

Herramientas de Procesos Estocásticos

8 Ecuación de Langevin

En esta sección se estudia el enfoque de Langevin para el movimiento browniano, será útil para comprender el origen de la fuerza aleatoria que sufre la kinesina. Considérese una partícula browniana con:

$$\begin{aligned}v &\equiv \text{velocidad} \\m &\equiv \text{masa} \\F &\equiv \text{Fuerza actuante}\end{aligned}$$

F es una fuerza que se separa en dos componentes dependiendo de la velocidad con la que varían, es decir:

$$F = \bar{F} + \tilde{F}$$

donde

$$\begin{aligned}\bar{F} &\equiv \text{Fuerza de variación lenta} \\ \tilde{F} &\equiv \text{Fuerza de variación rápida o fluctuante}\end{aligned}$$

Entonces la segunda Ley de Newton se representa como sigue:

$$m \frac{dv}{dt} = \bar{F} + \tilde{F} \quad (3)$$

Si \bar{F} es una fuerza de fricción amortiguante de la forma:

$$\bar{F} = -\alpha v \quad (4)$$

se tiene que, para una partícula esférica de radio a , la ley de Stokes da:

$$\alpha = 6\pi\eta a \quad (5)$$

donde η es un coeficiente que depende del medio.

Reescribiendo la ecuación (3):

$$m\ddot{x} = -\alpha\dot{x} + \tilde{F} \quad (6)$$

Multiplicando (6) por x

$$m\ddot{x} = -\alpha\dot{x} + x\tilde{F} \quad (7)$$

pero como $\frac{d(x\dot{x})}{dt} = x\ddot{x} + \dot{x}\dot{x}$ se tiene que $m\ddot{x} = m\frac{d(x\dot{x})}{dt} - m\dot{x}^2$, entonces (7) queda como:

$$m\frac{d(x\dot{x})}{dt} - m\dot{x}^2 = -\alpha x\dot{x} + x\tilde{F} \quad (8)$$

Promediando (8)

$$m\left\langle\frac{d(x\dot{x})}{dt}\right\rangle = m\left\langle\dot{x}^2\right\rangle - \alpha\langle x\dot{x}\rangle + \langle x\tilde{F}\rangle \quad (9)$$

Considerando que la equipartición de la energía está dada por:

$$\frac{1}{2}m\left\langle\dot{x}^2\right\rangle = \frac{1}{2}k_B T \quad (10)$$

sustituyendo la ecuación (10) en la ecuación (9) se tiene

$$m\frac{d\langle x\dot{x}\rangle}{dt} = k_B T - \alpha\langle x\dot{x}\rangle + \langle x\tilde{F}\rangle \quad (11)$$

Se toma como hipótesis que x y \tilde{F} no están correlacionadas, es decir:

$$\langle x\tilde{F}\rangle = \langle x\rangle\langle\tilde{F}\rangle = 0$$

entonces (11) resulta ser:

$$m\frac{d\langle x\dot{x}\rangle}{dt} + \alpha\langle x\dot{x}\rangle = k_B T \quad (12)$$

Sea

$$z = \langle x\dot{x}\rangle \quad (13)$$

multiplicando (12) por $\frac{1}{m}$

$$\frac{dz}{dt} + \frac{\alpha}{m}z = \frac{k_B T}{m} \quad (14)$$

el factor integrante es $e^{\frac{\alpha}{m}t}$

$$\begin{aligned} e^{\frac{\alpha}{m}t}z + \frac{\alpha}{m}ze^{\frac{\alpha}{m}t} &= \frac{k_B T}{m}e^{\frac{\alpha}{m}t} \\ \frac{d}{dt}\{e^{\frac{\alpha}{m}t}z\} &= \frac{k_B T}{m}e^{\frac{\alpha}{m}t} \end{aligned}$$

integrando respecto a t

$$\int_0^t \frac{d}{dt} \left\{ e^{\frac{\alpha}{m} t'} z \right\} dt' = \frac{k_B T}{m} \int_0^t e^{\frac{\alpha}{m} t'} dt'$$

$$e^{\frac{\alpha}{m} t'} z \Big|_0^t = \frac{k_B T}{m} \frac{m}{\alpha} e^{\frac{\alpha}{m} t'} \Big|_0^t$$

resulta

$$e^{\frac{\alpha}{m} t} z(t) - z(0) = \frac{k_B T}{m} \frac{m}{\alpha} (e^{\frac{\alpha}{m} t} - 1)$$

$$\therefore z(t) = z(0) e^{-\frac{\alpha}{m} t} + \frac{k_B T}{\alpha} (1 - e^{-\frac{\alpha}{m} t}) \quad (15)$$

es decir

$$\langle x \dot{x} \rangle = \langle x \dot{x} \rangle_0 e^{-\frac{\alpha}{m} t} + \frac{k_B T}{\alpha} (1 - e^{-\frac{\alpha}{m} t}) \quad (16)$$

pero como $x \dot{x} = \frac{1}{2} \frac{d(x^2)}{dt}$, la ecuación (16) puede reescribirse de la siguiente forma:

$$\langle x \dot{x} \rangle_0 = \frac{1}{2} \frac{d \langle x^2 \rangle_0}{dt} = 0$$

$$\frac{1}{2} \frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} = \frac{k_B T}{\alpha} (1 - e^{-\frac{\alpha}{m} t}) \quad (17)$$

Multiplicando por 2 e integrando respecto a t

$$\langle x^2 \rangle - \langle x^2 \rangle_0 = 2 \frac{k_B T}{\alpha} \left[t - \frac{1}{\frac{\alpha}{m}} (e^{-\frac{\alpha}{m} t} - 1) \right]$$

Con $\langle x^2 \rangle_0 = 0$ como condición inicial

$$\therefore \langle x^2 \rangle = \frac{2k_B T}{\alpha} \left[t - \frac{m}{\alpha} e^{-\frac{\alpha}{m} t} + \frac{m}{\alpha} \right] \quad (18)$$

Para casos en que el valor del coeficiente de fricción viscosa es muy pequeño la comparación con la masa de la partícula browniana produce la desigualdad:

Si $\gamma = \frac{\alpha}{m}$

$$\gamma t \ll 1 \quad (19)$$

En ese caso

$$e^{\gamma t} = 1 + \gamma t + \frac{1}{2} (\gamma t)^2 + \dots \simeq 1$$

Cuando el tiempo transcurrido es lo suficientemente largo, resulta

$$\begin{aligned}\langle x^2 \rangle &\simeq \frac{2k_B T}{\alpha} \left[t - \frac{m}{\alpha} + \frac{m}{\alpha} \right] = \frac{2k_B T}{\alpha} t \\ \therefore \langle x^2 \rangle &\simeq \frac{2k_B T}{\alpha} t\end{aligned}\tag{20}$$

En partículas brownianas el desplazamiento medio es cero, pero el desplazamiento cuadrado promedio es lineal en el tiempo. Esto significa que la partícula sí se aleja del punto donde se encontraba al tiempo $t = 0$, pero lo hace de acuerdo a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido.

Para el caso de sustancias químicas existentes en una célula, se trata de un desplazamiento demasiado lento para las necesidades de esta. El problema es resuelto mediante el acoplamiento de la kinesina con el microtúbulo en una forma que se estudiará más adelante.

Por otra parte, la ecuación (10) indica que una kinesina desacoplada de un microtúbulo está sujeta a una fluctuación de origen térmico que le imprime una energía que se manifiesta como un movimiento aleatorio muy violento. Por lo tanto, si la kinesina se amarra al microtúbulo, se debe a una energía necesariamente superior. Ésto puede resolverse si la energía de interacción dipolar es la de Keesom.

El siguiente resultado fue obtenido primero por Einstein[19] y se demuestra en el Apéndice II:

$$\begin{aligned}\langle x^2 \rangle &= 2Dt \\ \therefore D &= \frac{k_B T}{\alpha}\end{aligned}\tag{21}$$

El resultado en la ecuación (21) es llamado relación de fluctuación-disipación.

9 Ecuación Maestra en una dimensión

En esta sección se obtiene la ecuación maestra. Será útil para describir el movimiento de la kinesina como si se tratara de una masa puntual que salta de un valle a otro de un potencial que será introducido más adelante. También servirá para obtener la ecuación de Fokker-Planck (EFP) como caso particular y finalmente la ecuación de difusión, que es la que describe el movimiento browniano. La EFP servirá para introducir una ecuación estocástica que se usará para simular numéricamente el movimiento de la kinesina. La ecuación maestra también servirá para calcular la velocidad de la kinesina, su posición media en el microtúbulo y la desviación estándar de dicha posición.

Considérese un sistema formado por n elementos idénticos que pueden reproducirse o desaparecer aleatoriamente con una tasa de reproducción por unidad de tiempo dada por g_n y una tasa de desaparición por unidad de tiempo dada por r_n . Debido a que el número cambia al azar, es necesario recurrir a una descripción probabilista, por eso es necesario incorporar una probabilidad de

que existan n elementos al tiempo t . En lo sucesivo, n será llamada la variable aleatoria.

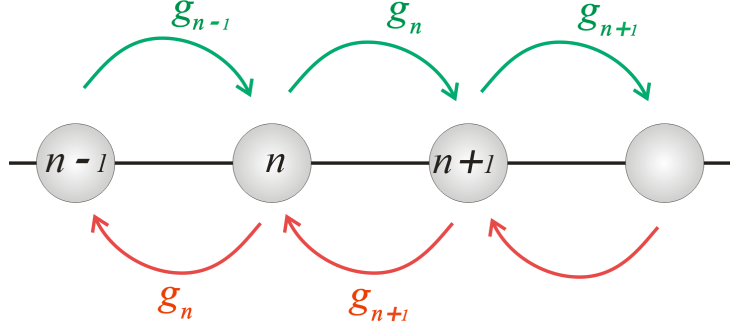


Figura 18. Diagrama de estados del sistema.

Sea $P(n, t)$ la probabilidad de que ocurra la variable aleatoria n al tiempo t , y sea I el intervalo de tiempo formado por todos los instantes que ocurren entre t y $t + \Delta t$. Es decir $[t, t + \Delta t] = I$. El objetivo es calcular la ecuación que describe la evolución en el tiempo de la función $P(n, t)$, para ese fin se considerarán tres eventos que ocurren en el intervalo I . Cada uno de estos eventos está compuesto por dos eventos específicos.

Primer evento: Al tiempo t la variable aleatoria está en $n - 1$ y pasa a tomar el valor n mientras transcurre I . La probabilidad de este evento es:

$$P(n - 1, t) g_{n-1} \Delta t$$

Segundo evento: Al tiempo t la variable aleatoria toma el valor $n + 1$ y pasa a tomar el valor n durante el intervalo I : La probabilidad de este evento es:

$$P(n + 1, t) r_{n+1} \Delta t$$

Tercer evento: Al tiempo t la variable aleatoria toma el valor n y se queda allí durante el intervalo I . La probabilidad de este evento es:

$$P(n, t) [1 - (g_n + r_n) \Delta t]$$

La probabilidad de que la variable aleatoria tome el valor n al tiempo $t + \Delta t$ se denota como $P(n, t + \Delta t)$ y, por conservación de esta, debe estar dada por la suma de las tres probabilidades introducidas en el párrafo anterior. Resulta:

$$\begin{aligned}
 P(n, t + \Delta t) &= P(n - 1, t) g_{n-1} \Delta t \\
 &\quad + P(n + 1, t) r_{n+1} \Delta t + P(n, t) [1 - (g_n + r_n) \Delta t] \\
 P(n, t + \Delta t) - P(n, t) &= \left[\begin{array}{c} P(n - 1, t) g_{n-1} \\ + P(n + 1, t) r_{n+1} - P(n, t) g_n - P(n, t) r_n \end{array} \right] \Delta t
 \end{aligned}$$

Reacomodando

$$\frac{P(n, t + \Delta t) - P(n, t)}{\Delta t} = P(n-1, t)g_{n-1} + P(n+1, t)r_{n+1} - P(n, t)g_n - P(n, t)r_n$$

tomando el límite $\Delta t \rightarrow 0$

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} = g_{n-1}P(n-1, t) - g_nP(n, t) + r_{n+1}P(n+1, t) - r_nP(n, t)$$

Esta es la ecuación que describe la evolución temporal de $P(n, t)$. Se le conoce con el nombre de ecuación maestra.

Una forma matemática muy útil para esta ecuación maestra se obtiene si se definen a los siguientes operadores:

$$\varepsilon_n f(n) = f(n+1) \quad \varepsilon_n^{-1} f(n) = f(n-1)$$

se les conoce como "operadores de paso":

Usando los operadores, la ecuación maestra se reescribe como

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(n, t)}{\partial t} &= \varepsilon_n^{-1} P(n, t) g_n - P(n, t) g_n + \varepsilon_n P(n, t) r_n - P(n, t) r_n \\ &= [\varepsilon_n^{-1} - 1] P(n, t) g_n + [\varepsilon_n - 1] P(n, t) r_n \end{aligned}$$

Cuando los valores de n son suficientemente grandes, sus cambios unidad por unidad pueden ser aproximados como si se tratara de variables continuas. En ese caso se puede seguir un procedimiento no riguroso que consiste en desarrollar $f(n \pm 1)$ mediante serie de Taylor:

$$f(n+1) = \varepsilon_n f(n) = f + \frac{\partial f}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial n^2} + \dots$$

análogamente

$$f(n-1) = \varepsilon_n^{-1} f(n) = f - \frac{\partial f}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial n^2} + \dots$$

Este resultado sugiere aproximar los operadores de paso como sigue:

$$\varepsilon_n \simeq 1 + \frac{\partial}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} \quad \varepsilon_n^{-1} \simeq 1 - \frac{\partial}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2}$$

y entonces la ecuación maestra se puede aproximar en la forma siguiente:

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} \simeq \left[\frac{\partial}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} + \dots \right] P(n, t) r_n + \left[-\frac{\partial}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} + \dots \right] P(n, t) g_n$$

y se obtiene la ecuación de Fokker-Planck:

$$\frac{\partial P(n,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial n} [(r_n - g_n) P(n,t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} [(r_n + g_n) P(n,t)]$$

Los coeficientes que aparecen en las derivadas de primero y de segundo orden se llaman, respectivamente, término de flujo:

$$A_n = g_n - r_n$$

y término de difusión:

$$D_n = g_n + r_n$$

Siendo así la ecuación de Fokker-Planck es

$$\frac{\partial P(n,t)}{\partial t} = - \frac{\partial A_n P(n,t)}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 D_n P(n,t)}{\partial n^2}$$

La ecuación de difusión es el caso particular en el cual $A_n = 0$ y D_n toma un valor independiente de n . Resulta

$$\frac{\partial P(n,t)}{\partial t} = \frac{D}{2} \frac{\partial^2 P(n,t)}{\partial n^2}$$

Son muchos los sistemas que se pueden estudiar mediante una variable aleatoria n como la que se describe con la ecuación maestra. Por ejemplo:

1. Una especie de bacterias que se reproducen y mueren in vitro, es decir, en un recipiente de laboratorio.
2. El fenómeno de efusión de un gas. Consiste en el escape de un gas a través de un orificio de anchura a , donde $a < \langle d \rangle$, siendo $\langle d \rangle$ la distancia promedio que recorre una partícula del gas antes de chocar con otra. Es el caso de un globo que se desinfla lentamente porque las moléculas escapan a través de los orificios microscópicos del material que forma al globo. En este caso r_n toma un valor finito pequeño y $g_n \simeq 0$.
3. El decaimiento de materiales radiactivos. El caso es matemáticamente similar al de la efusión.

Ejemplos de fenómeno difusivo con término de flujo igual a cero son:

1. La caminata aleatoria, en cuyo caso $r_n = g_n$ debido a que la probabilidad de que crezca n es igual a la probabilidad de que disminuya.[20]
2. El movimiento browniano que presentan partículas del tamaño de micras que flotan en líquido en estado de equilibrio a temperatura T .
3. El recorrido de una kinesina a lo largo de un microtúbulo. Éste es el tema que se trata enseguida.

10 Discusión teórica del modelo

En esta sección explicamos por qué se utiliza la ecuación de Fokker-Planck y la ecuación de Langevin como base para el modelo estadístico y mecánico del movimiento de la kinesina. Dada una variable estocástica $x(t)$ que satisface una ecuación de la forma matemática de la ecuación de Langevin

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x) + \Psi(x) \xi(t) \quad (22)$$

donde $\xi(t)$ es un proceso estocástico estacionario de media cero, es posible obtener una ecuación de la forma

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [\varphi(x) P(x, t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [\Psi^2(x) P(x, t)] \quad (23)$$

donde $P(x, t)$ es la probabilidad de que ocurra el valor x al tiempo t . A la ecuación (23) se le llama ecuación de Fokker-Planck.

Las condiciones que debe cumplir el proceso estocástico $\xi(t)$ han sido ampliamente discutidas en la literatura especializada. De acuerdo a N. G. van Kampen[21], cuando el ruido cumple con la correlación que define a un ruido blanco

$$\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \kappa \delta(t - t') \quad (24)$$

la ecuación (23) es equivalente a una ecuación de Fokker-Planck. En cambio, si el ruido no es delta-correlacionado (ruido coloreado) el problema es más complicado; de modo que se necesita recurrir a otras alternativas planteadas por el autor.

H. Graber et. al.[22] demuestran que si el ruido tiene correlación con un tiempo τ finito de acuerdo a la ecuación

$$\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \frac{D}{\tau} e^{-\frac{|t-t'|}{\tau}} \quad (25)$$

entonces $x(t)$ es un proceso con memoria y no local en el tiempo y en el espacio.

Van Kampen logró encontrar una relación entre ecuaciones con forma matemática igual a la de la ecuación (22), con ruidos cuya correlación

$$\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = k(t - t') \quad (26)$$

se vuelve irrelevante para tiempo $|\tau| > \tau_c$, donde τ_c es un tiempo característico del sistema físico que se describe. El procedimiento es técnicamente complicado y válido para una sola variable. Los detalles se pueden encontrar en el artículo de van Kampen.

En síntesis, el problema es fácil de manejar para ruidos que cumplen con la ecuación (24) y tales que $\Psi^2 = D$ con D una constante de difusión.

El proceso inverso que consiste en obtener una ecuación de la forma dada en la ecuación (22) a partir de otra de la forma dada en (23) no tiene solución única. Dicho de otra forma, si se conocen $\varphi(x)$ (término de flujo) y $D = \Psi^2$

(término de difusión), no se dispone de una solución tal que dada la ecuación (23), exista solamente una ecuación de la forma de (22). Para una dimensión se obtiene $\Psi = \pm\sqrt{D}$ de modo que por razones físicas uno puede escoger el signo positivo. En cambio para sistemas con dos grados de libertad, descrito por una variable vectorial $\vec{x} = (x_1, x_2)$, se requiere imponer una condición adicional que ayude a determinar unívocamente la matriz

$$D = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} \\ D_{21} & D_{22} \end{bmatrix}$$

Cuando el sistema requiere tres variables escalares $\vec{x} = (x_1, x_2, x_3)$ se necesitan tres condiciones adicionales. Y así sucesivamente para varias variables $N > 3$.

H. Risken concluye que sin relaciones adicionales, la ecuación de Langevin (la ecuación (22)) no puede ser unívocamente determinada a partir de conocer el término de flujo, $\varphi(x)$ y el término de difusión $\Psi^2(x) = D(x)$ [23].

Es una costumbre sin fundamentos asociar la ecuación de Langevin con la velocidad y tomarla como una generalización de la segunda ley de Newton al caso de fuerzas estocásticas actuando sobre la partícula. Si bien el planteamiento original de P. Langevin sí fue ése, con el uso cotidiano de la ecuación (22) al modelado de diversos sistemas se entiende que $x(t)$ puede ser cualquier otra magnitud física adecuada para la descripción física del sistema. En este sentido, los experimentos con kinesinas moviéndose a lo largo de microtúbulos brindan mediciones de la posición de la kinesina, de la velocidad media de esta y de la fuerza que se les aplica in vitro para simular el cargamento que portan dentro de las células vivas. Por lo tanto se toma la idea planteada por F. Jülicher et. al[24], quienes, para estudiar el movimiento de la kinesina, plantean el uso de una ecuación de la forma

$$\xi \frac{dx}{dt} = -\frac{\partial W(x)}{\partial x} + F(t) \quad (27)$$

donde ξ es una constante de fricción. La posibilidad de hacer esto es bien explicada por R. Fox et. al.[25], quienes proponen inicialmente la ecuación

$$M \frac{dv}{dt} = -6\pi\eta R_0 v - f + \tilde{F}(t) \quad (28)$$

con $v(t)$ la velocidad de la kinesina, la escriben como

$$\frac{M}{6\pi\eta R_0} \frac{dv}{dt} = -v - \frac{1}{6\pi\eta R_0} f + \frac{1}{6\pi\eta R_0} \tilde{F}(t) \quad (29)$$

y demuestran que el término de la izquierda es extremadamente pequeño, de modo que proponen la ecuación reducida

$$\frac{dx}{dt} = -c(t) + \tilde{g}(t) \quad (30)$$

Siguiendo esta misma línea de trabajo de estos autores, aquí se trabaja una ecuación similar a (30) pero cuidando de no trasladar idénticos todos los

términos del movimiento browniano usual a nuestra ecuación. En cambio, se argumenta cómo debe ser la forma del potencial involucrado a partir de los resultados empíricos disponibles.

Capítulo IV

El modelo

11 Un modelo para la kinesina

En esta sección se presenta el modelo mecánico para describir el movimiento de la kinesina como si se tratara de una masa puntual. Para ese fin se considera un sistema físico formado por un medio acuoso en equilibrio térmico y de volumen V , similar al interior de una célula, donde flota un microtúbulo, una kinesina y una cantidad N_A de moléculas de adenosina trifosfato (ATP), además de moléculas de adenosina difosfato (ADP). Está plenamente caracterizado que los organismos vivos disponen de procesos externos que inyectan energía para recuperar el número de moléculas de ATP a partir de las moléculas de ADP. Inicialmente se estudia el movimiento de una kinesina a lo largo de un microtúbulo tomando como base los datos proporcionados por Yildiz et. al.[6] y se propone un modelo que se basa en las siguientes hipótesis:

1. La kinesina se encuentra atada al microtúbulo y con posibilidad de avanzar únicamente cuando ocurre una transferencia de energía proveniente de la hidrolización de una molécula de ATP.
2. La densidad, $n_A = \frac{N_A}{V}$, de las moléculas de ATP que flotan en el volumen V es uniforme.
3. La acción de la molécula de ATP sobre la kinesina, para hacerla avanzar, es un proceso complejo formado por p eventos que siguen un orden dictado por la bioquímica del fenómeno, pero que presentan cierto grado de aleatoriedad. Éste será llamado el *proceso interno*.

Entre los investigadores existe consenso en el sentido de que el avance de la kinesina a lo largo del microtúbulo ocurre por "saltos" y no mediante un movimiento similar al de un gusano que se arrastra.

Considerando las condiciones planteadas en los tres puntos anteriores, puede afirmarse que las diferentes influencias actuantes sobre el fenómeno se mantienen constantes en el tiempo, de modo tal que, siguiendo a Feller[26], se trata de un proceso homogéneo en el tiempo en el cual la interacción de las moléculas de ATP con una kinesina dan lugar a eventos aleatorios susceptibles de ser descritos como una colección de procesos de Poisson que dictan cómo es el avance de la kinesina a lo largo del microtúbulo.

Otro efecto a tomar en cuenta es el hecho de que la kinesina atada al microtúbulo es sacudida por los cambios de densidad del agua, lo cual da lugar a que el número de impactos por segundo de las moléculas de H_2O sobre la kinesina produzcan una fuerza browniana.

Para abordar esta parte del fenómeno puede plantearse, como hipótesis inicial, el modelado de la kinesina asociando su centro de masa a una partícula

que se encuentra bajo la acción de un ruido similar al browniano y sujeta a un potencial que oscila periódicamente, más un potencial que crece linealmente. Este último permite introducir la presencia de fuerzas externas que se pueden ejercer sobre la kinesina por medios ópticos[27][28][29][30]. A estas fuerzas se les llama *cargamentos* en la literatura. Además, procede adelantar que los datos de Yildiz et. al.[6] nos llevarán a admitir que un potencial con estas características puede ser útil para interpretar, únicamente, la conducta del avance promedio de la kinesina.

Para establecer la idea con mayor claridad, puede citarse el siguiente potencial

$$U(x) = ax + c \cos^2(bx)$$

La función del potencial periódico es incluir la periodicidad de los dipolos eléctricos dispuestos en el microtúbulo. La polaridad del mismo llevaría a introducir un potencial con pendiente negativa para generar una fuerza que contribuya al avance, pero la necesidad de modular la presencia del cargamento jalado por la kinesina obliga a agregar un potencial lineal de pendiente positiva.

El objetivo básico es introducir mínimos locales en los sitios donde se estaciona la kinesina por unos instantes antes de dar el siguiente salto a un mínimo local contiguo. A los intervalos en que la kinesina no da saltos largos se les llama *periodos de espera*. Dos mínimos locales consecutivos están separados por una barrera de potencial, lo cual sugiere recurrir a un modelo muy usual: el fenómeno de tunelaje a través de potenciales de barrera[31][32]

Esta partícula puramente conceptual puede moverse de un mínimo a otro del potencial como consecuencia de una transferencia de energía a partir de una molécula de ATP, tomando así un movimiento preferente en una dirección tal que se presenta la asimetría observada en los experimentos. Los resultados de Yildiz et. al.[6] indican que las kinesinas alternan periodos de espera con pasos cuya longitudes x son aleatorias, pero con promedio bien determinado y desviación estandar muy pequeña. Si denotamos la media como $\langle x \rangle$ y la desviación estándar como σ_p sus cocientes son tales que

$$0.065 < \frac{\langle x \rangle}{\sigma_p} < 0.32$$

para el caso que los autores citados llaman: kinesina homodímero E215C.

12 Estudio de los periodos de espera

En esta sección se obtiene un modelo teórico original para explicar los datos de Yildiz et. al.[6] sobre periodos de espera. Este resultado es la base para la simulación numérica que se presenta más adelante. Los periodos de espera medidos por Yildiz et. al.[6] presentan un histograma similar a una distribución Chi-cuadrado. Esto sugiere la existencia de un mecanismo interno que tiene cierto grado de aleatoriedad y en el cual debe ocurrir, como resultado final, la

transferencia de energía de una molécula de ATP a una kinesina, lo cual en este modelo corresponde a un paso de un mínimo de potencial a otro contiguo. La probabilidad de una colisión de ATP con la kinesina se obtiene separando el análisis en lo que ocurre en dos intervalos que no se intersectan: $[0, t]$ y $(t, t + dt)$. Es como sigue:

Sea $P(t)$ la probabilidad de que el choque no ocurra en el intervalo de tiempo $(0, t)$. Claramente debe cumplirse que

$$\begin{aligned} P(0) &= 1 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} P(t) &= 0 \end{aligned}$$

Sea $\omega(t)$ la densidad de probabilidad de que ocurra un choque al tiempo t . Esto significa que $\omega(t) \Delta t$ es la probabilidad de que se presente la colisión en el intervalo $(t, t + \Delta t)$, en tanto que

$$1 - \omega(t) \Delta t$$

es la probabilidad de que no haya un choque en el intervalo $(t, t + \Delta t)$. Si los eventos que ocurren en los intervalos $(0, t)$ y $(t, t + \Delta t)$ son estadísticamente independientes, entonces debe cumplirse la siguiente relación:

$$P(t + \Delta t) = P(t) [1 - \omega(t) \Delta t]$$

Desarrollando en serie el lado izquierdo:

$$P(t + \Delta t) = P(t) + \frac{dP(t)}{dt} \Delta t + O(\Delta t^2)$$

por lo tanto, a primer orden resulta

$$P(t) + \frac{dP(t)}{dt} \Delta t \simeq P(t) [1 - \omega(t) \Delta t]$$

cancelando términos, acomodando y tomando el límite $\Delta t \rightarrow 0$ se obtiene

$$\frac{dP(t)}{dt} + \omega(t) P(t) = 0$$

cuya solución es

$$P(t) = P(0) e^{-\int \omega(t) dt}$$

tal que para el caso en que ω es constante en el tiempo

$$P(t) = P(0) e^{-\omega t}$$

Sea $\Theta(t)$ la probabilidad de que transcurran t segundos antes de que se presente un suceso en el proceso bioquímico interno mencionado anteriormente. Para determinar $\Theta(t)$ recurrimos de nuevo a dos intervalos que no se intersectan:

$[0, t]$ y $(t, t + dt)$. El planteamiento es que el evento no ocurre en el intervalo $[0, t]$, pero sí sucede en el intervalo $(t, t + \Delta t)$. Para eventos estadísticamente independientes se cumple que

$$\Theta(t) \Delta t = P(t) \omega(t) \Delta t$$

de modo que en el caso de ω constante en el tiempo resulta

$$\Theta(t) = P(0) \omega e^{-\omega t}$$

Puesto que $P(0) = 1$, resulta

$$\Theta(t) = \omega e^{-\omega t}$$

Para un intervalo diferencial de duración ΔT se cumple que $e^{-\omega \Delta T} = 1 - \omega \Delta T + \dots$ de donde resulta

$$\Theta(t) \Delta T \simeq [\omega (1 - \omega \Delta T + \dots)] \Delta T \simeq \omega \Delta T + \dots$$

Se llamará *éxito* al evento final del proceso interno que se manifiesta mediante la transferencia de energía de la molécula de ATP a la kinesina y la hace avanzar al mínimo contiguo. Se denota como P_{int} su probabilidad y para determinarla se supone un intervalo de tiempo cuya duración es de T segundos y en el cual ocurren r eventos del proceso interno, tal que los primeros $r - 1$ fracasan pero el r -ésimo es un éxito. La probabilidad de que esto ocurra está dada por el producto de la probabilidad de que se presenten $r - 1$ eventos en $[0, T]$:

$$P(r - 1, T)$$

y la probabilidad de un éxito en el intervalo diferencial $(T, T + \Delta T) \simeq \omega \Delta T$. Resulta

$$P(r - 1, T) \Theta(t) \Delta T$$

Sobre la hipótesis de que son eventos regidos por una distribución de probabilidad de Poisson, se tiene:

$$P(r - 1, T) = \frac{1}{(r - 1)!} (\omega T)^{r-1} e^{-\omega T}$$

Si los eventos son estadísticamente independientes

$$\begin{aligned} P_{int} &= P(r - 1, T) \Theta(t) \Delta T \\ P_{int} &= \frac{1}{(r - 1)!} (\omega T)^{r-1} e^{-\omega T} (\omega \Delta T + \dots) \\ P_{int} &= \frac{\omega^r}{(r - 1)!} T^{r-1} e^{-\omega T} \Delta T \end{aligned}$$

que es la distribución de probabilidad de Erlang de orden r .

Yildiz et. al.[6] ofrecen la distribución

$$g(T) = \lambda^2 T e^{-\lambda T}$$

como resultado de su análisis de datos. Comparando P_{int} y $g(T)$ con $\lambda = \omega$, resulta $r = 2$, de modo que el proceso interno mencionado previamente consta de dos pasos. El resultado numérico de estos autores es

$$\lambda = 1.14 \pm 0.03s^{-1}$$

es decir, la kinesina ejecuta entre 1.11 y 1.17 pasos internos cada segundo. La gráfica es como sigue:

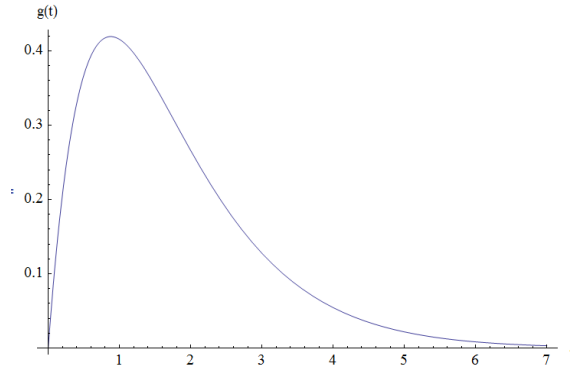


Figura 19. Distribucion de Erlang de orden 2 y media 1.14

12.1 Estudio de la longitud de los pasos de la kinesina

En el reporte de Yildiz et. al.[6], el movimiento de la kinesina alterna periodos de espera con pasos cuya longitud media es $\langle x \rangle_Y \simeq 17.4nm \pm 3.2nm$ para el caso de kinesinas tipo E215C. En cambio, de acuerdo a Fehr et. al.[29], los pasos de la kinesina tienen un tamaño de $\langle x \rangle = 8.4nm \pm 0.08nm$, en lugar de lo reportado por Yildiz et. al. Charles Asbury[33] explica esta diferencia afirmando que Ahmet Yildiz y colaboradores midieron el paso de una de las cabezas de la kinesina, mientras que Fehr et. al. midieron el avance de la cola de la kinesina. En consecuencia, el movimiento paso a paso de esta da lugar a que, siendo pasos de $\sim 8nm$, una de las cabezas se desplaza $\sim 16nm$ [34].

En consecuencia se plantea que la posición x de la kinesina en el microtúbulo está dada por la expresión

$$x = \langle x \rangle + \eta$$

donde η es una variable aleatoria tal que su media y su desviación estándar está dada por

$$\langle \eta \rangle = 0, \quad \sigma_\eta^2 = \theta$$

Como ya se adelantó, se propone entonces un potencial de la forma

$$U(x) = ax + V(x)$$

tal que $V(x) = V(x + L)$, con $L = \langle x \rangle$. Siendo así, las posiciones medias de la kinesina están discretizadas como:

$$x_k = kL$$

donde $k = 1, 2, \dots, k_{\max}$, donde k_{\max} marca el extremo del microtúbulo.

Aplicando el teorema de límite central, se postula que durante los periodos de espera la posición de la partícula se distribuye en torno a x_k de acuerdo a una distribución gaussiana

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\theta}} e^{-\frac{(x-x_k)^2}{2\theta^2}}$$

Considerando los datos de Fehr et. al.[29] resulta que $\theta \sim 0.08nm$, de modo que resulta la siguiente gráfica

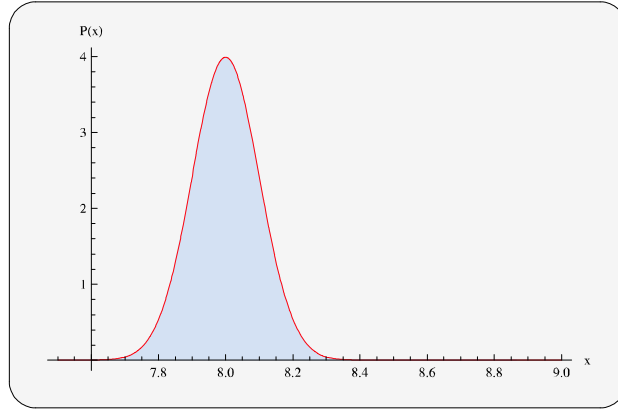


Figura 20. Distribucion gaussiana con media 8 y desviacion estandar 0.08

El ajuste de una distribución gaussiana es equivalente a postular que durante el intervalo de tiempo en que la cabeza de la kinesina se encuentra amarrada al microtúbulo en un punto x_k es tal que se registra una fluctuación aleatoria como las presentadas en cada escalón de la Figura 7b. Este movimiento al azar es descrito mediante una probabilidad $P_{est}(\eta)$ que satisface una ecuación de Fokker-Planck que será estacionaria durante el intervalo ya mencionado.

$$0 = -A \frac{\partial [(\eta - x_k) P_{est}(\eta)]}{\partial \eta} + \frac{D}{2} \frac{\partial^2 [P_{est}(\eta)]}{\partial \eta^2}$$

donde A y D son constantes. Su solución es

$$P_{est}(\eta) = \sqrt{\frac{A}{\pi D}} e^{-\frac{A(\eta-x_k)^2}{D}}$$

Comparando resulta

$$A = 1, \quad D = 2\theta^2$$

Capítulo V

Implicaciones del Modelo

13 Avance sin retroceso

En esta sección se discute la forma matemática de las tasas de transición entre mínimos consecutivos del potencial y se establece la desigualdad que se debe cumplir entre las energías involucradas. A partir de las observaciones experimentales se ha determinado que la kinesina no realiza retrocesos, por el contrario, se trata de un movimiento tipo caminata muy sincronizado[34]. En consecuencia, el potencial $U(x)$ cumple únicamente dos papeles:

- a) Permitir la introducción de una fuerza de carga.
- b) Facilitar la ubicación de puntos fijos donde ocurre el periodo de espera.

Si $U(x)$ es aproximado mediante parábolas respectivas en torno a $x = a$ y $x = b$, de acuerdo a la teoría de Kramers, la tasa de escape hacia atrás (tunelaje) está dada por la expresión[35]:

$$\kappa_{esc} = 2\pi D\alpha\delta e^{-\frac{U(b)-U(a)}{D}}$$

donde $x = a$ es un mínimo local y $x = b$ es el máximo inmediato anterior.

Siguiendo a R. D. Astrumin[36], la probabilidad de avance, P_F , y la probabilidad de retroceso, P_R , están relacionadas como sigue

$$\frac{P_F}{P_R} = e^{\frac{W_F - \Delta U}{k_B T}}$$

donde W_F es el trabajo externo total hecho para mover hacia adelante a la partícula.

En este modelo

$$r = P_R = \kappa_{esc} = 2\pi D\alpha\delta e^{-\frac{\Delta U}{D}}$$

con $\Delta U = U(b) - U(a)$. Sustituyendo

$$P_F = e^{\frac{W_F - \Delta U}{k_B T}} 2\pi D\alpha\delta e^{-\frac{\Delta U}{D}}$$

y haciendo $D = k_B T$ resulta

$$P_F = 2\pi k_B T \alpha \delta e^{\frac{W_F - 2\Delta U}{k_B T}}$$

Para reflejar que el resultado experimental no registra retrocesos se necesita que en la teoría se cumpla la siguiente desigualdad:

$$\frac{P_F}{P_R} \gg 1$$

En consecuencia

$$e^{\frac{W_F - \Delta U}{k_B T}} \gg 1$$

Tomando logaritmo se obtiene la siguiente condición:

$$W_F \gg \Delta U$$

La energía W_F de la desigualdad anterior es la mencionada por Martin Bier[37] como la energía de hidrolización del ATP. En sus palabras: "Bajo condiciones fisiológicas esta hidrolización libera alrededor de $22k_B T$ de energía...". En electronvolts (eV) es $W_F = 22k_B T = 0.56874\text{eV}$

La teoría de Kramers para las tasas de transición se basa en aproximar los potenciales mediante parábolas en torno a sus máximos y sus mínimos, por esa razón la forma específica de la parte periódica del potencial es irrelevante. En los últimos cuatro años se ha empezado a medir las propiedades elásticas de diversas partes de la kinesina que, se piensa, deben influir en su desplazamiento. Si esto se corrobora, obligará a seleccionar una forma específica para el potencial.

14 La densidad de ATP y la velocidad de la kinesina

En esta sección se construye la tasa de transición hacia adelante de la kinesina. De acuerdo a Schnitzer et. al.[38] la velocidad de la kinesina a lo largo del microtúbulo está en función de la concentración de ATP de acuerdo a la siguiente gráfica

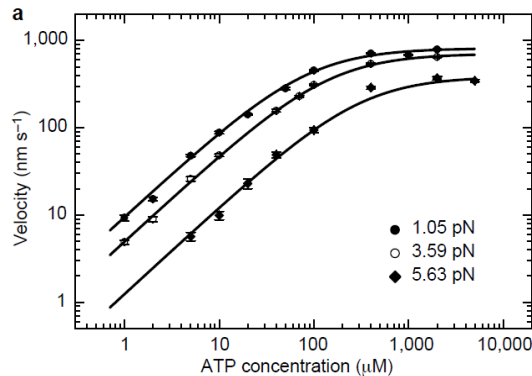


Figura 21. Gráfica de concentración de ATP contra velocidad de desplazamiento de la kinesina.

Esto indica que debemos incluir un factor $f(n_A)$ donde n_A es la concentración de ATP y f es una función de forma sigmoide, tal que

$$\lim_{n_A \rightarrow \infty} f(n_A) = f_{\max}$$

con f_{\max} un valor donde n_A ya no impacta sobre la velocidad de la kinesina. Entonces

$$f(n_A) = v_{\max} h(n_A)$$

tal que

$$\lim_{n_A \rightarrow \infty} v_{\max} h(n_A) = 1$$

Entonces la probabilidad de transición hacia adelante será

$$g = v_{\max} h(n_A) P_F = 2\pi k_B T \alpha \delta e^{\frac{W_F - 2\Delta U}{k_B T}} v_{\max} h(n_A)$$

Schnitzer et. al.[38] proponen la siguiente forma para $h(n_A)$

$$h(n_A) = \frac{n_A}{n_A + K_M}$$

donde K_M recibe el nombre de constante de Michaelis-Menten.

La expresión completa es

$$g = 2\pi k_B T \alpha \delta e^{\frac{W_F - 2\Delta U}{k_B T}} \frac{v_{\max} n_A}{n_A + K_M}$$

Para concentraciones muy pequeñas se puede hacer la aproximación

$$\frac{n_A}{n_A + K_M} \simeq \frac{n_A}{K_M} - \left(\frac{n_A}{K_M}\right)^2 + \left(\frac{n_A}{K_M}\right)^3 + \dots$$

14.1 Promedio de la velocidad y desviación estándar de la posición

Para aplicar la teoría de procesos de un paso se propone una discretización de la posición x de la kinesina en el microtúbulo basándose en que las posiciones medias de la kinesina se pueden escribir como:

$$x_m = mL$$

donde $m = 1, 2, \dots, m_{\max}$, con m_{\max} marcando el extremo del microtúbulo. En lo sucesivo nuestro estado físico será el número natural m , al cual se le asocia la probabilidad $P(m, t)$ de que la partícula esté en m al tiempo t . La ecuación maestra es

$$\frac{\partial P(m, t)}{\partial t} = (\varepsilon^{-1} - 1) g_m P(m, t) + (\varepsilon - 1) r_m P(m, t)$$

de donde resulta que

$$\frac{d\langle m \rangle}{dt} = \langle g_m - r_m \rangle$$

Para el segundo momento tenemos

$$\frac{d\langle m^2 \rangle}{dt} = \langle g_m + r_m \rangle - 2\langle m(g_m - r_m) \rangle$$

Derivando la siguiente expresión

$$\begin{aligned} \frac{d\langle m \rangle^2}{dt} &= 2\langle m \rangle \frac{d\langle m \rangle}{dt} = 2\langle m \rangle \left\{ \frac{d\langle m \rangle}{dt} \right\} \\ &= 2\langle m \rangle \{ \langle g_m - r_m \rangle \} \\ &= 2\langle m \rangle \langle g_m \rangle - 2\langle m \rangle \langle r_m \rangle \end{aligned}$$

Restando

$$\begin{aligned} \frac{d\langle m^2 \rangle}{dt} - \frac{d\langle m \rangle^2}{dt} &= \langle g_m + r_m \rangle - 2\langle mg_m - mr_m \rangle \\ &\quad - 2\langle m \rangle \langle g_m \rangle + 2\langle m \rangle \langle r_m \rangle \end{aligned}$$

con $\sigma^2 = \langle m^2 \rangle - \langle m \rangle^2$ reacomodamos

$$\frac{d\sigma^2}{dt} = \langle g_m + r_m \rangle - 2(\langle mg_m - mr_m \rangle + \langle m \rangle \langle g_m \rangle - \langle m \rangle \langle r_m \rangle)$$

En síntesis, es suficiente con las tasas de transición hacia adelante y hacia atrás

$$g = 2\pi k_B T \alpha \delta e^{\frac{W_F - 2\Delta U}{k_B T}} \frac{v_{\max} n_A}{n_A + K_M} \quad r = 2\pi k_B T \alpha \delta e^{-\frac{\Delta U}{k_B T}}$$

En consecuencia la velocidad media es

$$v = \frac{d\langle x \rangle}{dt} = L \frac{d\langle m \rangle}{dt}$$

$$\begin{aligned} v &= L \left\langle 2\pi k_B T \alpha \delta e^{\frac{W_F - 2\Delta U}{k_B T}} \frac{v_{\max} n_A}{n_A + K_M} - 2\pi k_B T \alpha \delta e^{-\frac{\Delta U}{k_B T}} \right\rangle \\ v &= 2\pi k_B T \alpha \delta L e^{-\frac{\Delta U}{k_B T}} \left\langle e^{\frac{W_F - \Delta U}{k_B T}} \frac{v_{\max} n_A}{n_A + K_M} - 1 \right\rangle \end{aligned}$$

Igual que en el caso del movimiento browniano, la varianza crece en forma lineal con el tiempo. En este caso g y r no dependen de la posición de la kinesina en el microtúbulo, es decir, son independientes de m , por tanto

$$\langle mg_m \rangle = \langle m \rangle \langle g_m \rangle, \quad \langle mr_m \rangle = \langle m \rangle \langle r_m \rangle$$

En esta situación particular

$$\frac{d\sigma^2}{dt} = \langle g_m + r_m \rangle$$

de donde resulta

$$\sigma^2(t) = \left(2\pi k_B T \alpha \delta L e^{-\frac{\Delta U}{k_B T}} e^{\frac{w_F - \Delta U}{k_B T}} \frac{v_{\max} n_A}{n_A + K_M} + 1 \right) t$$

Esta es la razón por la cual es aplicable la aproximación de Fokker-Planck, no rigurosa, que se obtuvo anteriormente

$$\frac{\partial P(m, t)}{\partial t} \simeq \frac{\partial [(r_m - g_m) P(m, t)]}{\partial m} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [(r_m + g_m) P(m, t)]}{\partial m^2}$$

con término de flujo dado como:

$$A_m = g_m - r_m$$

y de difusión dado por:

$$D_m = g_m + r_m$$

A partir de estas expresiones se obtienen los resultados encontrados antes para la velocidad y la desviación estándar.

15 Distribución de probabilidad estacionaria y entropía de un ensemble

Se finaliza la descripción teórica del movimiento de la kinesina presentando una expresión para la aportación de esta a la entropía de un ensemble de ellos. La distribución de probabilidad estacionaria satisface la ecuación

$$0 = (\varepsilon^{-1} - 1) g_m P_s(m) + (\varepsilon - 1) r_m P_s(m)$$

de la forma

$$P_s(m) = P_0 \frac{g_0 g_1 \cdots g_{m-1}}{r_1 r_2 \cdots r_m}$$

con P_0 una constante de normalización tal que

$$\sum_{m=0}^{m_{\max}} P_s(m) = 1$$

$$P_0 \sum_{m=0}^{m_{\max}} \frac{g_0 g_1 \cdots g_{m-1}}{r_1 r_2 \cdots r_m} = 1$$

$$P_s(m) = P_0 \frac{g_0}{r_m} \left(\frac{g_1}{r_1} \right) \left(\frac{g_2}{r_2} \right) \cdots \left(\frac{g_{m-1}}{r_{m-1}} \right)$$

Es este caso g y r no dependen de m , de modo que

$$P_s(m) = P_0 \left(\frac{g}{r} \right)^m$$

con

$$\frac{g}{r} = \frac{2\pi k_B T \alpha \delta e^{\frac{W_F - 2\Delta U}{k_B T}}}{2\pi k_B T \alpha \delta e^{-\frac{\Delta U}{k_B T}}} = e^{-\frac{\Delta U}{k_B T}}$$

resulta

$$P_s(m) = P_0 e^{-\frac{m\Delta U}{k_B T}}$$

Un ensemble de sistemas físicos en equilibrio tendrá una entropía definida como

$$S = -k_B T \langle \ln(P_s(m)) \rangle$$

$$S = -k_B T \left\langle \ln \left(P_0 e^{-\frac{m\Delta U}{k_B T}} \right) \right\rangle$$

Si hay N kinesinas en una célula, la entropía de este conjunto estadístico será

$$S_N = -N k_B T \langle \ln P_0 e^{-m\beta\Delta U} \rangle$$

16 Simulación por computadora

Para describir la posición de la kinesina respecto al tiempo en la simulación, se parte de la ecuación $\frac{dx}{dt} = -c(t) + \tilde{g}(t)$, donde $\tilde{g}(t) = \psi(t) \xi(t)$. Entonces (30) toma la forma:

$$\frac{dx}{dt} = -c(t) + \psi(t) \xi(t) \quad (31)$$

con $c(t)$ el término de flujo, $\psi(t)$ la raíz del término de difusión y $\xi(t)$ el ruido blanco que le proporciona su comportamiento aleatorio. Reescribiendo (31) se obtiene:

$$dx = -c(t) dt + \psi(t) \xi(t) dt \quad (32)$$

Por otro lado se tiene que $dw = \dot{w}(t) dt$ es la forma diferencial del proceso de

Wiener⁴, con $\dot{w}(t)$ la derivada generalizada. Si se considera que $\dot{w}(t) = \xi(t)$, entonces se tiene que la ecuación (32) queda como:

$$dx = -c(t) dt + \psi(t) dw \quad (33)$$

⁴El proceso de Wiener es un movimiento Browniano con coeficiente de difusión 1.

La ecuación diferencial (33) puede aproximarse mediante diferencias finitas:

$$\Delta x = -c(t) \Delta t + \psi(t) \Delta w \quad (34)$$

$$\begin{aligned} x_{k+1} - x_k &= -c(t) (t_{k+1} - t_k) + \psi(t) (w_{k+1} - w_k) \\ x_{k+1} &= x_k - c(t) (t_{k+1} - t_k) + \psi(t) \xi(t) (w_{k+1} - w_{k-1}) \end{aligned} \quad (35)$$

La ecuación (35) puede ser resuelta usando el método de Euler-Maruyama. Las siguientes gráficas, similares a las obtenidas experimentalmente por Yildiz. et al. (figura 7b)[6], se obtuvieron de la simulación.

Cada línea irregular es horizontal e indica que la kinesina está atrapada en un valle. Durante ese intervalo esta no avanza y logra hacerlo solamente cuando ha transcurrido el tiempo necesario para que una molécula de ATP le proporcione la energía necesaria para pasar al valle que sigue. El movimiento browniano es rectificado por la presencia del potencial. Mientras se encuentra en un valle, la kinesina ejecuta un movimiento azaroso regido por una distribución gaussiana estacionaria pero las oscilaciones aleatorias no son suficientes para que la kinesina escape del valle de potencial. Cuando ha transcurrido un periodo de espera generado de acuerdo a la distribución de Erlang, ocurre un salto al siguiente valle.

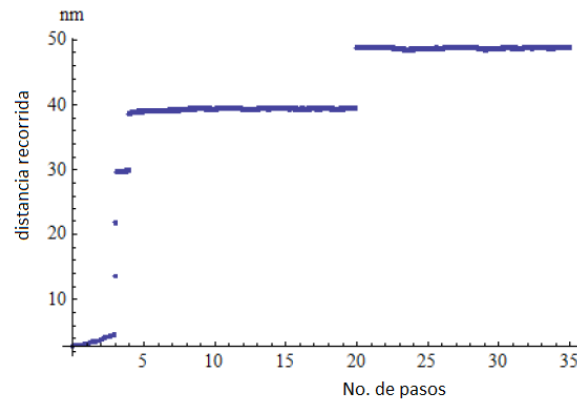


Figura 22. Primera simulación. Varios escalones y dos periodos de espera de un paso.

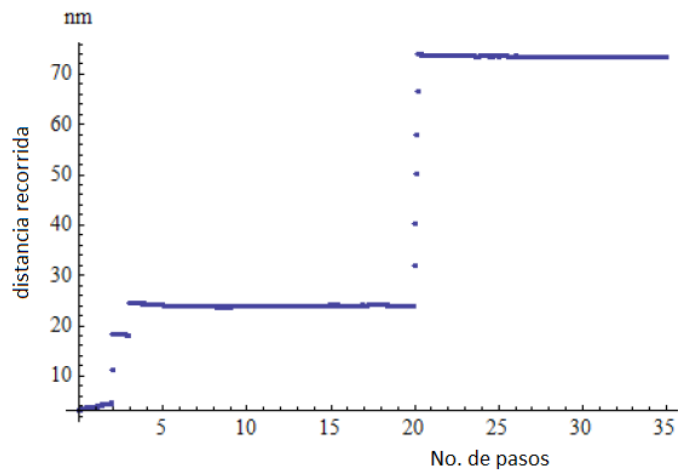


Figura 23. Segunda simulacion. Escalones y periodos de espera de un paso.

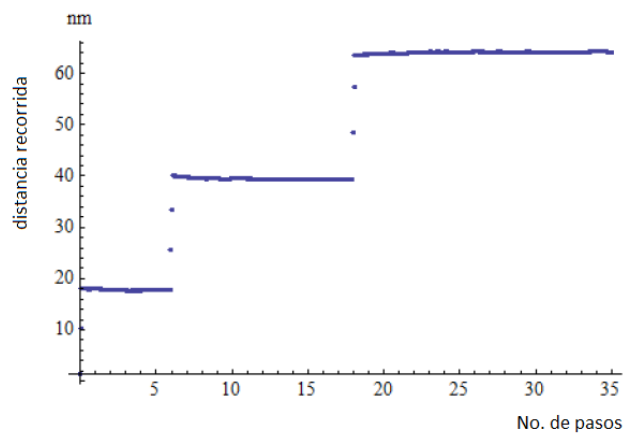


Figura 24. Tercera simulacion. Escalones y periodos de espera de un solo paso.

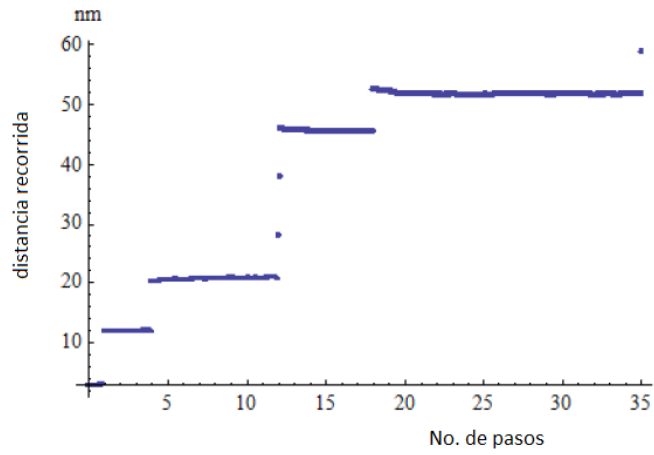


Figura 25. Cuarta simulacion. Aparecen periodos de espera de longitud aleatoria.

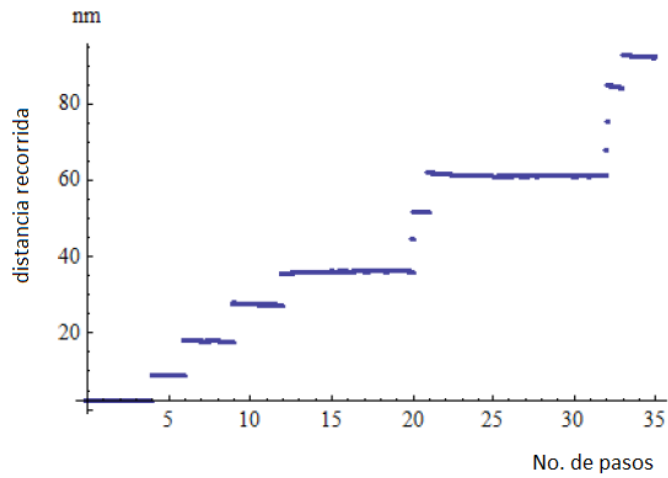


Figura 26. Quinta simulacion. Los escalones tienen apariencia similar a los resultados experimentales mostrados en la figura 7b.

Capítulo VI

Conclusiones

En este trabajo se desarrolla un estudio mecánico y físico estadístico del movimiento de una kinesina a lo largo de un microtúbulo que actúa como un riel que guía el movimiento. Se plantean argumentos que llevan a concluir que la interacción de esta con el microtúbulo se realiza por medio de pares de dipolos eléctricos. Se obtiene la energía correspondiente y encontramos que hay coincidencia cuantitativa con las tablas conocidas de interacción entre moléculas. El cálculo de la eficiencia de la kinesina para transformar en trabajo la energía proveniente de la hidrolización de la ATP es del mismo orden que la estimada experimentalmente. Hemos calculado la energía libre de Helmholtz y el análisis de los cambios de esta indica que, aun tomando en cuenta diferentes mecanismos que el organismo utiliza para reestablecer la homeostasis⁵, las células de una persona enferma de fiebre sufren alteraciones importantes en la energía recuperable para realizar trabajo. Esto permite explicar por qué el sistema de paquetería de cada célula empieza a fallar cuando la temperatura corporal aumenta uno o dos grados centígrados.

Para modelar el movimiento de la kinesina se considera a esta como una masa puntual que se encuentra bajo la acción de un potencial asimétrico casi periódico, tal que convergen tres acciones distintas sobre la masa: el ruido browniano debido a que la carga de la kinesina está inmersa en un fluido, la interacción dipolar mencionada en el párrafo anterior y la energía proveniente de la hidrolización de la molécula de ATP. Se demostró que el modelo puede descansar en una ecuación de Fokker-Planck en la que la difusión es estacionaria y el término de flujo proviene de la fuerza derivada a partir del potencial ya mencionado. Las tasas de transición entre dos valles contiguos de dicho potencial fueron construidos mediante un argumento conceptualmente limpio desde el punto de vista de la física. Dichas tasas son conocidas en la literatura, pero hasta donde nuestro conocimiento alcanza, es la primera vez que se realiza una argumentación libre de confusiones teóricas.

Otro conjunto de resultados novedosos son la obtención de la ecuación maestra que describe la probabilidad de que la kinesina esté en el n -ésimo valle al tiempo t , además, se encontró la solución estacionaria de esa ecuación, lo cual permite calcular, en principio, todas las propiedades estadísticas de un ensemble de sistemas físicos kinesina-riel, por ejemplo, la velocidad media de la kinesina y la entropía asociada a su traslación a lo largo del microtúbulo.

Cada vez que la kinesina da un paso, se queda atrapada en una posición determinada durante un intervalo de tiempo cuya duración ha sido estudiada experimentalmente, pero lo novedoso en este trabajo es que fue posible demostrar que los histogramas obtenidos por los investigadores corresponden a un sistema

⁵Es una propiedad de los organismos vivos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior.

estadístico similar a los periodos de espera de los automovilistas que hacen fila en la caseta de una autopista.

Los resultados anteriores permiten llevar a cabo una simulación en computadora de la masa puntual que representa el centro de masa de la kinesina. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran que las gráficas resultantes son similares a las experimentales y se puede afirmar que existe acuerdo cualitativo con los resultados experimentales, sin embargo, el algoritmo que tenemos disponible hasta ahora no ayuda a realizar comparaciones cuantitativas entre la velocidad media ofrecida por el modelo y la que se ha medido en los experimentos.

Referencias

- [1] Ch. S. Peskin, G. M. Odell, y G. F. Oster, Cellular motions and thermal fluctuations: the Brownian ratchet, *Biophys. J.* **65**, 316-324 (1993).
- [2] K. Svoboda, P. P. Mitra, y S. M. Block, Fluctuation analysis of motor protein movement and single enzyme kinetics, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, pp. 11782-11786, (1994).
- [3] J. Howard, The movement of kinesin along microtubules, *Ann. Rev.* **58**, pp. 703-729 (1996).
- [4] K. Visscher, M. J. Schnitzer, y S. M. Block, Single kinesin molecules studied with a molecular force clamp, *Nature* **400**, pp. 184-189 (1999).
- [5] M. J. Schnitzer y S. M. Block, Kinesin hydrolyses one ATP per 8-nm step, *Nature* **388**, 386-390 (24 July 1997).
- [6] Ahmet Yildiz, Michio Tomishige, Ronald D. Vale, Paul R. Selvin. Kinesin walks hand-over-hand. 2004. *Science* **303**, 676.
- [7] Y. Zhang, Phenomenological analysis of ATP dependence of motor proteins, *PlosOne* 7(3):e32717.doi:10.1371/journal.pone.0032717.
- [8] Steven M. Block, Kinesin: What Gives?, *Cell*, **93**, 5-8, April 3, 1998, pag. 5-8
- [9] Venkatesh Hariharan, William O. Hancock, Insights into the Mechanical Properties of the Kinesin Neck Linker Domain from Sequence Analysis and Molecular Dynamics Simulations - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085455/>
- [10] KULL FJ, 2000. Motor proteins of the kinesin superfamily: structure and mechanism. in *Essays in Biochemistry. Molecular Motors* edited Banting G, Higgins S.J. Portland Press, London, pp. 61-73. - <http://essays.biochemistry.org/bessays/035/bse0350061.htm>
- [11] Kull FJ, Sablin EP, Lau R, Fletterick RJ, Vale RD., Crystal structure of the kinesin motor domain reveals a structural similarity to myosin. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606779>
- [12] Mandelkow E, Johnson KA, 1998. The structural and mechanochemical cycle of kinesin. *Trends Biochem Sci* **23**: 429-433. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852761>
- [13] Ray S, Meyhöfer E, Milligan RA, Howards J, 1993. Kinesin follows the microtubule's protofilament axis. *J Cell Biol* 121: 1083-1093. - <http://jcb.rupress.org/content/121/5/1083.full.pdf+html>

- [14] Böhm KJ, Steinmetzer P, Daniel A, Vater W, Baum M, Unger E, 1997. Kinesin-driven microtubule motility in the presence of alkaline-earth metal ions. Indication for calcium ion-dependent motility - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227852>
- [15] Steven M. Block, Kinesin: What Gives? - <http://www.stanford.edu/group/blocklab/Block-Cell%20Review.pdf>
- [16] Ping Xie, Shuo-Xing Dou, and Peng-Ye Wang, Mechanism of unidirectional movement of kinesin, *Chinese Phys.* **14** 734, (2005) doi:10.1088/1009-1963/14/4/017
- [17] A. Ciudad · J. M. Sancho · G. P. Tsironis, Kinesin as an Electrostatic Machine, *J Biol Phys* (2006) **32**:455–463 DOI 10.1007/s10867-006-9028-6
- [18] Yu Hui, ZHAO Tong-Jun, JI Qing, SONG Yan-Li, WANG Yong-Hong and ZHAN Yong, Dipole-Dipole Interaction and the Directional Motion of Brownian Motors, *Commun. Theor. Phys. (Beijing, China)* **37** (2002) pp 381–384
- [19] A. Einstein, *Investigations on the theory of brownian movement*, Dover.
- [20] F. Reif, *Fundamentos de física estadística y térmica*, McGraw-Hill, 1968.
- [21] N. G. van Kampen, Langevin-like equation with colored noise, *Journal of Statistical Physics*, **54**, p. 1289-1308, (1989).
- [22] H. Graber, P. Hänggi, P. Talkner, Microdynamics and Nonlinear Stochastic Processes of Gross Variables, *Journal of Statistical Physics*, **22**, No. 5, p. 537-552, (1980).
- [23] H. Risken, *The Fokker-Planck Equation*, Springer-Verlag, (Berlin 1989).
- [24] F. Jülicher, A. Adjari, J. Prost, Modeling Molecular Motors, *Review of Modern Physics*, **69**, No. 4, p. 1269-1281, (1997)
- [25] R. Fox, M. Hyang Choi, Rectified Brownian Motion and Kinesin Motion Along a Microtubule, *Physical Review E*, **63**, 051901 (2001)
- [26] W. Feller, *Introducción a la teoría de probabilidades y sus aplicaciones*, Vol. 1, LIMUSA (México 1975), p. 443.
- [27] Ahmet Yildiz, Michio Tomishige, Arne Gennerich and Ronald D. Vale. Intramolecular strain governs kinesin stepping behavior along microtubules. 2008. *Cell* **134**, 1030.
- [28] R. M. P. Doornbos, M. Schaeffer, A. G. Hoekstra, P. M. A. Slood, B. G. de Groot, y J. Greve, Elastic light-scattering measurements of single biological cells in an optical trap, *Applied Optics* **35**, No. 4, 1 February 1996.

- [29] A. N. Fehr, B. Gutiérrez-Medina, Ch. L. Asbury, y S. M. Block, On the origin of kinesin limping, *Biophysical Journal* **97**, September 2009, pag. 1663-1670.
- [30] B. Gutiérrez-Medina y S. M. Block, Visualizing individual microtubules by bright field microscopy, *Am. J. Phys.* **78**, (11), November 2010, pag. 1152-1159.
- [31] H. Linke, T. E. Humphrey, A. Löfgren, A. O. Sushkov, R. Newbury, R. P. Taylor, P. Omling, Experimental Tunneling Ratchets, *Science* **286**, 17 Dec. 1999, pag. 2314-2317.
- [32] H. Linke, T.E. Humphrey, P.E. Lindelof, A. Löfgren, R. Newbury, P. Omling, A.O. Sushkov, R.P. Taylor, H. Xu, Quantum ratchets and quantum heat pumps, *Appl. Phys. A* **75**, 237-246 (2002).
- [33] Comunicación personal.
- [34] Ch. L. Asbury, "Kinesin: world's tiniest biped", *Current Opinion in Cell Biology* 2005 **17**, pp. 89-97
- [35] C. W. Gardiner, "Handbook of stochastic methos", Springer-Verlag, 2nd. edition, (1990)
- [36] R. D. Astrumin, "Design principles for Brownian molecular machines: how to swim in molasses and walk in a hurricane", *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**, 5067-5083, (2007)
- [37] M. Bier, Processive motor protein as an overdamped brownian stepper, *Phys. Rev. Lett.* **91**, Number 14, (October 2003), pag. 148104-1 a 148104-4
- [38] M. J. Schnitzer, K. Visscher, S. M. Block, Force production by single kinesin motors, *Nature Cell Biology* **2**, (October 2000), pag. 718-723, figura 2 a.

Capítulo VII

Apéndices

17 I

17.1 Cálculo numérico de la energía libre de Helmholtz proveniente de interacciones dipolo-dipolo

En la quinta sección, y anteriormente en este capítulo, se mencionó que el sistema de paquetería intracelular falla cuando la temperatura aumenta, pero allí no se hizo un análisis cuantitativo del trabajo recuperable dentro de la célula a temperaturas normales y a temperaturas elevadas. Tampoco se explicó cómo esto afecta al sistema. Se hará ahora para respaldar la afirmación anterior.

Sea

$$F(T) = -aT - \frac{b}{T}$$

con

$$\begin{aligned} a &= k_B \ln 8\pi \\ b &= \frac{(a')^2}{3k_B} \\ a' &= \frac{1}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} \end{aligned}$$

Tomando $p_1 = p_2 = p = 0.7 \times 10^{-30} \text{A}\cdot\text{m}\cdot\text{s}$, $\epsilon_0 = 8.854187817 \times 10^{-12} \text{F}\cdot\text{m}^{-1}$, $\epsilon_r = 1.77$ y $r_{12} = 0.5 \times 10^{-9} \text{m}$

$$\begin{aligned} a &= k_B \ln 8\pi = 4.4515 \times 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}} \\ a' &= \frac{1}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0} \frac{p_1 p_2}{r_{12}^3} = 1.9905 \times 10^{-23} \\ b &= \frac{(a')^2}{3k_B} = 9.5657 \times 10^{-24} \text{J}\cdot\text{K} \end{aligned}$$

Entonces $F(T)$ queda como

$$F(T) = - (4.4515 \times 10^{-23}) T - \frac{9.5657 \times 10^{-24}}{T}$$

Calculandor valores de $F(T)$ a distintos valores de T

T	F(T) [Joules]	F(T) [ue]
309.5	-1.37841×10^{-20}	-3.32955
310.5	-1.38286×10^{-20}	-3.3403
311.5	-1.38731×10^{-20}	-3.35105
312.5	-1.39176×10^{-20}	-3.36181

Tabla 4

donde $ue = k_B T$

Los cambios de energía de Helmholtz entre una temperatura inicial T_i y una temperatura final T_f se denotan

$$\Delta F = F(T_f) - F(T_i)$$

Se puede calcular diferentes valores de ΔF con $T_i = 309.65 \text{ } ^0K = 36.5 \text{ } ^0C$ e incrementos de T_f de un grado

	$T_f \text{ } ^0C$	$T_f \text{ } ^0K$	ΔT	$\Delta F \text{ (ue)}$	$W \text{ (ue)}$
Temperatura normal	36.5	309.65	0	0	0
Fiebre ligera	37.5	310.65	1	-0.0107526	0.0107526
Fiebre alta	38.5	311.65	2	-0.0215051	0.0215051
Fiebre muy alta	39.5	312.65	3	-0.0322577	0.0322577

Tabla 5

Considerando que la fluctuación (desviación estándar) de la energía es

$$\sigma_E = 3.9237 \times 10^{-3} ue$$

puede compararse el trabajo recuperado con la fluctuación

ΔT	$\frac{\Delta W}{\sigma_E}$	$\frac{\Delta W}{\sigma_E} \times 100$
0	0	0
1	2.7404	274%
2	5.4808	548%
3	8.2212	822%

Tabla 6

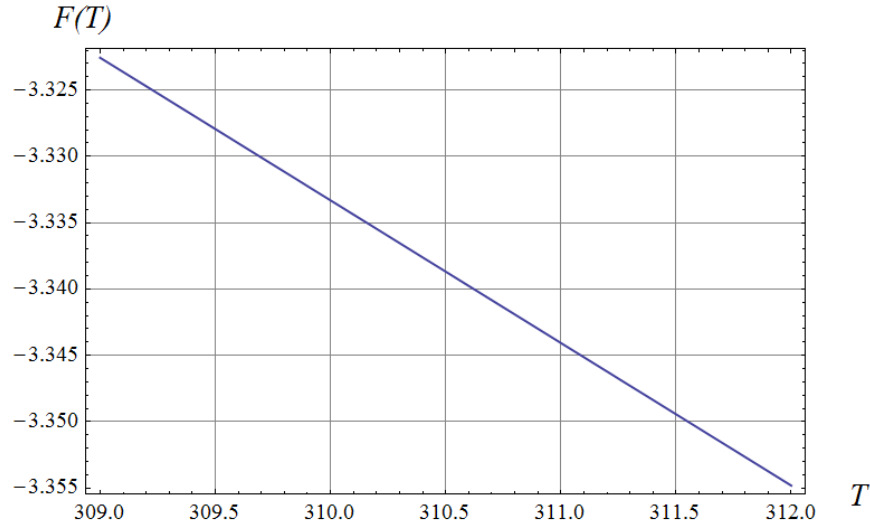


Figura 27. Cambios en la energía de Helmholtz debido a incrementos en la temperatura.

17.2 Trabajo recuperado a partir de la interacción dipolo-dipolo

El valor absoluto de $F(T)$ no debe ser fuente de preocupación, lo importante son los cambios ΔF relacionados con el trabajo realizable como sigue.

$$\Delta F = -\Delta W$$

Por lo tanto, hay una diferencia entre dos casos: 1) una célula a temperatura de $36.5^{\circ}C$ y 2) una célula a $37.5^{\circ}C$. Los procesos isotérmicos que ocurren en el segundo caso son tales que una kinesina cuenta con $\Delta W = -\Delta F = 0.0107526ue$ de trabajo recuperable que se añade a la energía proporcionada por la hidrolización de la molécula de ATP. Si se considera un tercer caso, en el que una célula se encuentra a $38.5^{\circ}C$, resulta que el trabajo extra es $\Delta W = 0.0215051ue$. Más aún, si se trata de una célula en el organismo de una persona con fiebre muy alta, con $39.5^{\circ}C$ de temperatura, existe $\Delta W = 0.0322577ue$.

Si se compara el trabajo recuperado con el valor de las fluctuaciones de la energía promedio, se tiene que para el caso de solamente un grado mayor de temperatura, el trabajo recuperado es casi el triple de las fluctuaciones, lo cual debe introducir inestabilidad en el proceso de traslado de la kinesina a lo largo del microtúbulo

17.3 Interpretación del efecto físico sobre la kinesina

Para explicar el punto de la subsección anterior es de utilidad hacer una analogía con el átomo de hidrógeno:

Un electrón puede ser atrapado por un protón si su energía es inferior a 13.6 electronvolts, pero en un gas muy caliente, como en la corona del Sol que se encuentra 5×10^6 K, la energía cinética de los electrones es del orden de

$$\begin{aligned}\varepsilon &= k_B T = (8.617385 \times 10^{-5} \text{ eV K}^{-1}) (5 \times 10^6 \text{ K}) \\ &= 430.87 \text{ eV}\end{aligned}$$

lo cual da lugar a que no existan átomos de hidrógeno formados en la corona solar. En cambio, en el interior de un horno de fundición industrial a temperatura de $T = 10^3 \text{ C} = 1.3 \times 10^3 \text{ K}$ la energía cinética de un electrón es de solamente

$$\begin{aligned}\varepsilon &= k_B T = (8.617385 \times 10^{-5} \text{ eV K}^{-1}) (1.3 \times 10^3 \text{ K}) \\ &= 0.112 \text{ eV}\end{aligned}$$

de modo que puede ser atrapado por un protón y formar un átomo de hidrógeno.

Basados en esta analogía, se propone que el aumento de la temperatura de la célula produce un exceso de trabajo recuperable que daña el funcionamiento de su sistema de paquetería.

18 II

A partir de la ecuación de Fokker-Planck

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial [A(x) P(x, t)]}{\partial x} + \frac{\partial^2 [D(x) P(x, t)]}{\partial x^2}$$

se puede obtener la ecuación de evolución de cualquier magnitud física $f(x)$ definida en el intervalo I dado por todas las x tales que $a \leq x \leq b$ donde

$$P(a, t) = P(b, t) = 0 \quad (36)$$

lo cual indica que la partícula, o punto estado, solamente puede estar en el intervalo I .

Multiplicando por $f(x)$ e integrando en I resulta

$$\int_a^b f(x) \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} dx = -\int_a^b f(x) \frac{\partial [A(x) P(x, t)]}{\partial x} dx + \quad (37)$$

$$\int_a^b f(x) \frac{\partial^2 [D(x) P(x, t)]}{\partial x^2} dx \quad (38)$$

Analizando término por término, el del lado izquierdo:

$$\int_a^b f(x) \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} dx = \frac{d}{dt} \int_a^b f(x) P(x, t) dx = \frac{d \langle f(x) \rangle}{dt} \quad (39)$$

Para estudiar el primero del lado derecho se integra una vez por partes

$$-\int_a^b f(x) \frac{\partial [A(x) P(x, t)]}{\partial x} dx = -\left\{ \left. f(x) A(x) P(x, t) \right|_a^b - \int_a^b \frac{\partial f(x)}{\partial x} A(x) P(x, t) dx \right\} \quad (40)$$

$$= \int_a^b \frac{\partial f(x)}{\partial x} A(x) P(x, t) dx$$

$$= \left\langle \frac{\partial f(x)}{\partial x} A(x) \right\rangle \quad (41)$$

Para el segundo término del lado derecho se integra dos veces por partes, con la primera derivada haciéndose cero en los extremos, y resulta:

$$\int_a^b f(x) \frac{\partial^2 [D(x) P(x, t)]}{\partial x^2} dx = \left\langle \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x^2} D(x) \right\rangle \quad (42)$$

Sustituyendo estas expresiones en (37) resulta la ecuación de evolución de $f(x)$:

$$\frac{d \langle f(x) \rangle}{dt} = \left\langle \frac{\partial f(x)}{\partial x} A(x) \right\rangle + \left\langle \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x^2} D(x) \right\rangle \quad (43)$$

Ejemplos importantes son:

$$f(x) = x$$

En este caso

$$\frac{d\langle x \rangle}{dt} = \langle A(x) \rangle \quad (44)$$

Por esta razón al coeficiente $A(x)$ se le llama término de flujo. Es la rapidez promedio con la que cambia la magnitud x .

Otro ejemplo es

$$f(x) = x^2$$

Ahora resulta

$$\frac{d\langle x^2 \rangle}{dt} = \langle 2xA(x) \rangle + \langle 2D(x) \rangle \quad (45)$$

Un ejemplo importante es la evolución temporal de la varianza

$$\sigma^2(t) = \langle x^2 \rangle(t) - \langle x \rangle^2(t) \quad (46)$$

Derivando respecto al tiempo

$$\frac{d\sigma^2}{dt} = \frac{d\langle x^2 \rangle}{dt} - 2\langle x \rangle \frac{d\langle x \rangle}{dt} \quad (47)$$

Sustituyendo (44) y (45) en (47) se obtiene

$$\frac{d\sigma^2}{dt} = \langle 2xA(x) \rangle + \langle 2D(x) \rangle - 2\langle x \rangle \langle A(x) \rangle$$

reacomodando

$$\frac{d\sigma^2}{dt} = 2(\langle xA(x) \rangle - \langle x \rangle \langle A(x) \rangle) + 2\langle D(x) \rangle \quad (48)$$

Para el caso particular en que $A(x) = 0$ y $D(x) = D$ constante, se obtiene el caso del movimiento browniano. En este caso la varianza evoluciona como sigue:

$$\frac{d\sigma^2}{dt} = 2D \quad (49)$$

La integración es directa

$$\sigma^2(t) = 2Dt \quad (50)$$

De donde resulta que la varianza está dada por la expresión

$$\sigma(t) = \sqrt{2Dt} \quad (51)$$