



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Teoría de Kramers con “damping” no-uniforme:
aplicación a la desnaturalización térmica del DNA.

Autor

Raquel Cantarero Astiasu

Directores

Fernando Falo Forniés

Alejandro Sáinz Agost

FACULTAD DE CIENCIAS
2024

Índice

1. Introducción y objetivos	1
2. Teoría de Kramers	2
2.1. Deducción analítica de la tasa de salto en el límite sobreamortiguado	2
2.2. Simulación	5
2.3. Corrección a damping moderado	10
3. Introducción del damping variable	11
3.1. Cambio de tendencia respecto al caso uniforme.	12
3.2. Efecto de los parámetros del damping variable	14
4. Aplicación a la desnaturalización térmica del ADN	15
4.1. Estructura del ADN	16
4.2. Modelo PBD	17
4.3. Desnaturalización térmica: Formación de burbujas	18
4.4. Introducción de la barrera de potencial.	22
5. Conclusiones	24
6. Referencias	25
7. Anexos	26
7.1. Ecuación de Langevin 1D	26
7.2. Ruido Multiplicativo: Algoritmo de Heun	26
7.3. Generadores de números aleatorios.	27
28	
7.5. Curvas de transición del DNA: modelo PBD.	30

1. Introducción y objetivos

El escape de partículas desde un mínimo de energía (metaestable) sobre una barrera de potencial es un problema que ha sido estudiado por investigadores de múltiples áreas del conocimiento [1]. Muchos procesos se pueden modelizar mediante partículas que deben superar una barrera de potencial y, conociendo la tasa (o probabilidad o ratio) de escape, se puede obtener información relevante sobre el proceso estudiado así como de las características del potencial.

El desarrollo de la teoría que describe este problema, “*Transition State Theory*” (TST) [2], comenzó gracias a la deducción empírica de la ecuación de Arrhenius (1) en 1889. En esta se engloba la, en aquel entonces, observada dependencia de la tasa de una reacción química con la temperatura

$$k = \nu e^{E_a/k_B T} \quad (1)$$

donde ν es una constante y a E_a se le denominó “energía de activación”, aunque en un inicio no se conocía el significado de estos parámetros. Este es un problema que sólo puede ser tratado con rigor dentro del marco de la mecánica estadística fuera del equilibrio.

La teoría de este fenómeno fue desarrollada por varios investigadores. H. Eyring, estudiando la descomposición de moléculas, consiguió en 1935 empleando la mecánica estadística expresar, a través de las funciones de partición del sistema, la tasa en función de parámetros relacionados con el potencial subyacente [3], pero no fue hasta 1978 cuando Chandler demostró al fin que la energía de activación correspondía a la diferencia de energía libre entre los dos estados de la reacción [2], es decir, a una barrera de potencial. Mientras se estaba desarrollando la TST, Kramers (en 1940) dedujo una expresión para la constante ν resolviendo la ecuación maestra que describe el movimiento de una distribución de partículas en un medio disipativo sometida a la influencia de un potencial y fluctuaciones térmicas. En 1980 Pollak demostró la conexión entre la teoría de Kramers y la TST, cerrando el círculo [3].

En la teoría de Kramers, se considera habitualmente una interacción con el medio (codificada a través del coeficiente de viscosidad de este, de ahora en adelante llamado “*damping*”) espacial y temporalmente homogénea. Sin embargo, dadas las escalas de tamaños y tiempos típicos en los sistemas biológicos, uno de los posibles objetos de estudio de esta teoría, estos tienden a ser altamente inhomogéneos. De particular interés es la introducción de un damping dependiente de una coordenada de reacción espacial, habitualmente la posición, ya que distintas moléculas cambian sus propiedades en la proximidad de otros elementos. Un ejemplo de esto es el retraso de la dinámica de las moléculas de agua (verificado tanto numérica como experimentalmente) al encontrarse en las proximidades de macromoléculas como proteínas [4], o el cambio en las interacciones entre los residuos de una proteína al estar en su estado nativo o desdoblado, altamente dependientes de su interacción con el medio.

Una de las aplicaciones biológicas de interés de la teoría de Kramers es el estudio de la denaturalización térmica del ADN, la molécula polimérica formada por dos hebras complementadas unidas y encargada de almacenar la información genética de las células. La importancia de este fenómeno tiene dos razones: por una parte, el estudio de la desnaturalización térmica proporciona información relevante sobre las interacciones y dinámica que gobiernan el comportamiento del polímero. Por otra, la desnaturalización térmica es muy similar al proceso de transcripción, que es el primer paso en la formación de proteínas. En este una proteasa, la llamada DNA polimerasa, despliega las dos hebras de ADN

en una zona determinada (formando una “burbuja”) y la recorre, generando a su paso una hebra de RNA mensajero complementaria a la cadena que luego se empleará en el ensamblaje de la proteína codificada en dicho segmento. La formación de estas burbujas también se produce en la desnaturalización térmica, por lo que entender la primera es fundamental para poder comprender la transcripción [5]. Además, estos dos procesos no son solo interesantes desde el punto de vista biológico, sino que su estudio ha permitido el desarrollo de diferentes aplicaciones tecnológicas de interés médico, científico e industrial, tales como los análisis PCR para detección de genomas.

En este trabajo introduciremos la teoría de Kramers y derivaremos sus principales resultados, complementando las expresiones analíticas junto a simulaciones numéricas en un sistema sencillo en la Sección 2. En la Sección 3, introduciremos la posibilidad de tener un damping dependiente de la posición, discutiendo posibles cambios en la teoría inicialmente planteada y el efecto de estos en nuestras simulaciones, así cómo haciendo nuevos cálculos numéricos y comparándolos con el caso homogéneo. La Sección 4 introducirá el ADN, el modelo que usaremos para describir su comportamiento y los observables a monitorizar, estudiando este sistema tanto con damping homogéneo como variable. Finalmente, recapitularemos todo lo observado y extraeremos las conclusiones pertinentes en la Sección 5.

2. Teoría de Kramers

La teoría de Kramers resuelve el problema de la transición a través de una barrera de potencial utilizando la física estadística fuera del equilibrio. En el trabajo original de Kramers [6], se resuelve el cálculo de la tasa de salto por encima de una de estas barreras en condiciones de sobreamortiguamiento, es decir, situaciones en que el damping es muy elevado. De esta forma, los términos disipativos (proporcionales al damping y la velocidad de la partícula) de las ecuaciones del movimiento son muy superiores respecto a los inerciales (dados por la masa y la aceleración de la partícula), permitiendo ignorar estos últimos y así lograr una descripción del problema más sencilla. La dependencia de la tasa de saltos con el damping no es trivial, y la curva completa tiene diversos regímenes dependiendo de la magnitud de este. A lo largo de esta sección seguiremos los cálculos de la teoría de Kramers, introduciendo las expresiones analíticas para distintos valores del damping y empleando simulaciones para verificar y complementar dichos resultados.

2.1. Deducción analítica de la tasa de salto en el límite sobreamortiguado

Dado un potencial $V(x)$ que presenta una barrera de potencial ΔU , la tasa de escape r se define como el flujo total de partículas que escapan del pozo J dividido por el número de partículas que se encuentran en él p .

$$r = \frac{J}{p} \quad (2)$$

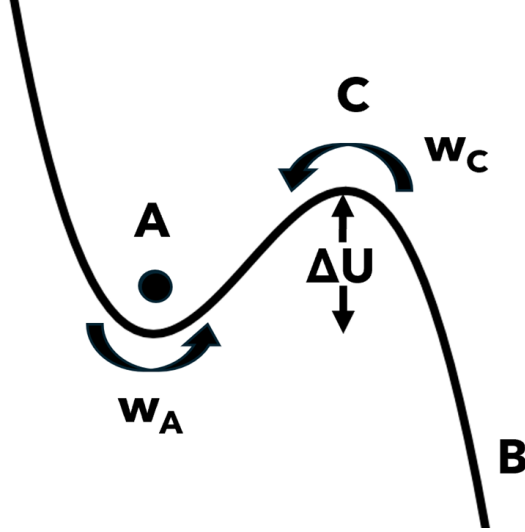


Figura 1: Esquema del escape de una partícula sobre una barrera de potencial. La partícula se coloca inicialmente en la posición del mínimo A y se contabiliza el tiempo que pasa hasta que es capaz de superar la barrera de potencial ΔU y alcanzar la posición B.

La corriente de partículas tendrá dos contribuciones: la corriente de difusión (causada por el impulso cedido a las partículas a través de la temperatura del sistema) y la corriente de deriva (con el potencial $V(x)$ como origen).

$$J_{\text{Drift}} = -\frac{1}{\gamma} \frac{dV(x)}{dx} P(x, t) \quad (3)$$

$$J_{\text{Difusion}} = -D \frac{\partial P(x, t)}{\partial x} \quad (4)$$

Reagrupando términos, la corriente total se puede escribir como:

$$J(x, t) = J_{\text{Drift}} + J_{\text{Difusion}} = -D e^{-\frac{V(x)}{k_B T}} \frac{\partial}{\partial x} \left[e^{\frac{V(x)}{k_B T}} P(x, t) \right] \quad (5)$$

donde D corresponde a la constante de difusión, que se puede relacionar con la disipación del medio (damping) mediante la relación de Einstein, a través de la temperatura: $D = k_B T / \gamma$.

Asumiendo condiciones de quasi-equilibrio, es decir, que el sistema tiene una rápida termalización y que el flujo de partículas que atraviesa la barrera es constante en el tiempo pero extremadamente bajo, la corriente se puede considerar constante $J(x, t) = J$. Puede entonces integrarse la expresión anterior entre el mínimo de potencial A (origen de las partículas) hasta un punto cualquiera B suficientemente alejado de la barrera. Esto último permite también aproximar que $P(B) \approx 0$, ya que el flujo de partículas aunque constante es prácticamente nulo, y así

$$J = \frac{D P_A e^{V_A / k_B T}}{\int_A^B e^{V(x) / k_B T} dx} \quad (6)$$

Además, en condiciones de quasi-equilibrio y asumiendo una barrera suficientemente alta $\Delta U / k_B T$ se puede aproximar la distribución de partículas en torno al mínimo del pozo de potencial como la distribución de equilibrio, que corresponde a la distribución de Boltzman.

Esta condición se cumple con bastante precisión, e integrando en torno al mínimo se obtiene el número de partículas p mencionado en la ecuación (2).

$$p = \int_{A-\Delta}^{A+\Delta} P(x)dx = P_A \int_{A-\Delta}^{A+\Delta} e^{-(V(x)-V_A)/k_B T} dx \quad (7)$$

En la integración en torno al mínimo, se pueden tomar como límites de integración dos puntos x_1 y x_2 donde si $x < x_1$ o $x > x_2$ la probabilidad decae a cero $P(x) \rightarrow 0$.

Uniendo ambos resultados se llega a la expresión para calcular la tasa de salto.

$$r_{\text{KHD}} = \left[\int_A^B \frac{e^{V(x)/k_B T}}{D} dx \times \int_{x_1}^{x_2} e^{-V(x)/k_B T} dx \right]^{-1} \quad (8)$$

donde el subíndice KHD corresponde con *Kramers High Damping*. Esta integral no se puede calcular de manera analítica para un potencial arbitrario, sin embargo es posible llegar a una expresión analítica compacta si se consideran los desarrollos de Taylor del potencial en el entorno del mínimo A y del máximo C del potencial.

$$\begin{aligned} V(x) &\approx V_A + \frac{1}{2}V''(x_A)(x - x_A)^2 \\ V(x) &\approx V_C + \frac{1}{2}V''(x_C)(x - x_C)^2 \end{aligned} \quad (9)$$

Realizando esta aproximación e integrando (se obtienen integrales Gaussianas) se llega finalmente a la famosa expresión de Kramers para la tasa de salto en el límite sobreamortiguado.

$$r_{\text{KHD}} = \frac{\omega_A \omega_C}{2\pi\gamma} e^{-\Delta U/k_B T} \quad (10)$$

donde ω_A y ω_C están relacionadas con la curvatura del potencial en el mínimo y el máximo respectivamente. $\omega_A = \sqrt{V''(x_A)}$ y $\omega_C = \sqrt{|V''(x_C)|}$.

Se puede interpretar físicamente la ecuación (8) observando que es el producto de 3 contribuciones: el número de intentos de alcanzar la barrera por unidad de tiempo (dependiente de ω_A), la probabilidad de alcanzar la barrera (dependiente de la altura de la barrera ΔU) y la probabilidad de superar la barrera una vez alcanzada (dependiente de ω_C/γ).

Sin embargo, como veremos en el resto de la sección, el límite sobreamortiguado (que aparece para $\gamma \gg 1$) no cubre el amplio rango de valores de damping que queremos explorar. Es útil para regiones donde la partícula (par de bases, aminoácido o lo que represente) esté muy expuesta al solvente pero no en aquellas regiones donde la interacción con el baño sea débil.

Por ello, para completar el escenario proporcionamos las expresiones para los otros dos rangos de interés. La obtención de estas expresiones es más complicada y esta fuera del alcance de este trabajo. Las expresiones de la tasa de salto para otros intervalos de damping se muestran a continuación:

- Límite de moderado a alto damping:

$$r_{\text{KMHD}} = k_{\text{KMHD}} \times \frac{\omega_A}{2\pi} e^{-\Delta U/k_B T} \quad (11)$$

donde:

$$k_{\text{KMHD}} = \sqrt{1 + \left(\frac{\gamma}{2\omega_C}\right)^2} - \frac{\gamma}{2\omega_C} \quad (12)$$

- Límite de moderado a bajo damping:

$$r_{KMLD} = \frac{\omega_A}{2\pi} \frac{\gamma S}{k_B T} e^{-\Delta U/k_B T} \quad (13)$$

donde:

$$S = \oint \sqrt{2m[V(x_C) - V(x)]} dx \quad (14)$$

donde S se calcula en una oscilación hasta la barrera.

Es importante notar cómo, en el límite de alto damping, la tasa de escape tiene una dependencia inversamente proporcional al valor del damping mientras que, en el límite de damping bajo, la dependencia es directamente proporcional.

Finalmente, la tasa de salto se puede obtener también a partir del llamado “primer tiempo de paso medio” $\langle t \rangle$. El “primer tiempo de paso” se define como el tiempo que utiliza cada partícula en alcanzar un punto determinado más allá de la barrera. El valor medio de la distribución de estos tiempos es inversamente proporcional a la tasa de salto [7]:

$$r = \frac{1}{\langle t \rangle} \quad (15)$$

Se utilizará esta expresión, calculando el tiempo de paso medio de las partículas a través del potencial para calcular las tasas con las simulaciones descritas en la siguiente subsección.

2.2. Simulación

En esta sección utilizaremos un método de simulación numérica para calcular la tasa de escape. Para realizar las simulaciones se va a resolver numéricamente la ecuación de Langevin (16) ya que esta ecuación describe el movimiento de una partícula en un baño térmico a temperatura constante y sometida a un potencial $V(x)$ (Ver Apéndice 7.1)

$$M \frac{d^2 x}{dt^2} = -\gamma \frac{dx}{dt} - \frac{dV(x)}{dx} + \xi(x, t) \quad (16)$$

donde M es la masa de la partícula (tomada como $M = 1$), γ es el damping del sistema y $\xi(x, t)$ representa el ruido térmico. Representaremos este último como un ruido gaussiano blanco, de media 0 y correlación temporal dada por una delta de Dirac: $\langle \xi(x, t) \rangle = 0$ y $\langle \xi(x, t) \xi(x, t') \rangle = c_0 \delta(t - t')$, donde $c_0 = 2\gamma k_B T$.

Para integrar numéricamente la ecuación (16) debe primero escogerse un algoritmo adecuado para ello, dependiente de los parámetros y condiciones que describen nuestro sistema. Puede observarse que el término estocástico (ruido) de la ecuación de Langevin depende del damping a través de su coeficiente de correlación. Si el damping es constante (uniforme), este c_0 es independiente del tiempo, y tenemos el denominado *ruido aditivo*. Si, como será nuestro caso en apartados posteriores, el ruido puede depender de la posición de la partícula se le denomina *ruido multiplicativo* y requiere de algoritmos específicos para integrarlo correctamente. A lo largo de este trabajo utilizaremos el llamado algoritmo de Heun [8], sencillo de implementar y de segundo orden en el paso de tiempo. En el Anexo 7.2 se puede encontrar más información sobre el mismo. Además, el uso de ecuaciones con ruido multiplicativo provoca la necesidad de tratar con la interpretación de la integración estocástica que, al ser un asunto tanto técnico, se desarrolla en el Anexo 7.4.

El primer paso será definir el potencial a través del cuál se va a medir la tasa de salto. La única condición es que este potencial presente al menos un mínimo y un máximo, pudiendo definir una barrera de potencial. Lo más sencillo, por tanto, es elegir un potencial cúbico:

$$V(x) = ax^2 + bx^3 \quad (17)$$

En segundo lugar hay que definir las condiciones de medida, según [7] se debe de cumplir $\Delta U/k_B T > 5$ para minimizar los efectos de barrera finita. Si se toma $\Delta U/k_B T$ demasiado bajo las partículas serán capaces de saltar la barrera con facilidad por las fluctuaciones térmicas, casi sin sentir el efecto del potencial, sin embargo, tomar $\Delta U/k_B T$ extremadamente alto provocaría que las simulaciones se alargaran demasiado. Los parámetros escogidos han sido $a = 2,2$ y $b = -1,1$ y se ha fijado la temperatura a $k_B T = 0,2$ así se ha conseguido que la tasa quede $\Delta U/k_B T \approx 6,5$.

Ahora se tomará una muestra representativa de partículas que se introducen en el sistema en el mínimo de potencial, $x_A = 0$, con una velocidad que siga la distribución de Boltzmann (18); la razón de esto se encuentra en el siguiente apartado. Posteriormente se deja evolucionar el sistema hasta que las partículas alcanzan una posición x_B posterior a la del máximo x_C , y se guarda el tiempo que ha tardado en llegar cada una de las partículas a esa posición x_B .

Normalmente en las simulaciones con un baño térmico se ha de termalizar el sistema; dejar que este evolucione un tiempo determinado hasta alcanzar una situación de equilibrio antes de comenzar a medir. Esto implica no tener en cuenta los primeros pasos de tiempo para que las partículas lleguen a tener el comportamiento esperado a la temperatura del sistema. Sin embargo, como queremos saber el tiempo que tarda la partícula en alcanzar una posición x_B si se termalizase se estaría introduciendo un error sistemático en el tiempo de todas las partículas. En torno al mínimo se puede aproximar que el potencial cúbico es parabólico, y es conocido que en un potencial de este tipo la distribución de velocidades corresponde a una distribución Gaussiana de varianza $k_B T/m$ cuando el sistema está ya termalizado. Asignando velocidades iniciales a las partículas del sistema acorde a esta distribución podemos obviar este paso, comenzando con un sistema ya en equilibrio.

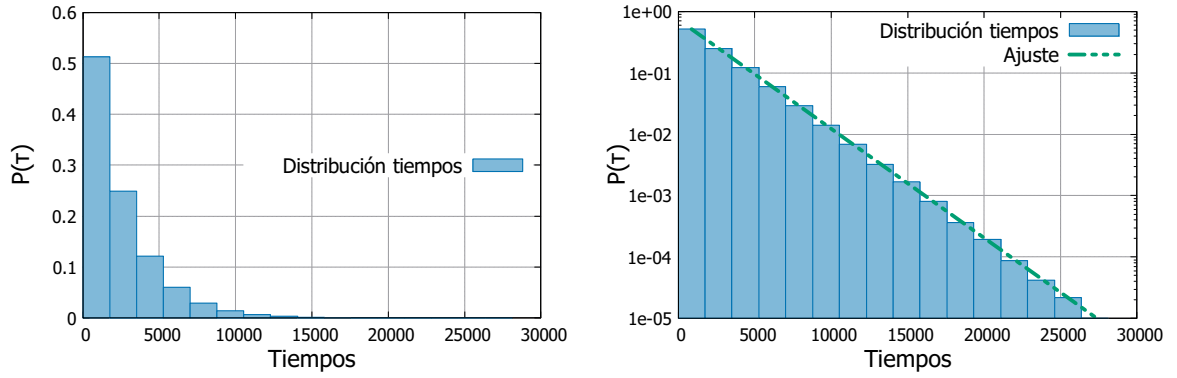
$$v_i = \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \times Z_i \quad (18)$$

donde Z_i es un número aleatorio gaussiano obtenido empleando el algoritmo de Box-Muller, que puede encontrarse en el Anexo 6.3.

De esta primera parte sólo falta definir cómo se va a realizar la medida de la tasa de paso o el tiempo medio de salto. El salto sobre la barrera es un proceso estocástico de Poisson y por ello los tiempos de estancia siguen una distribución exponencial. La primera posibilidad entonces es tomar el tiempo característico τ a partir de la definición de la distribución de tiempos, extrayéndolo mediante un ajuste, como en la Figura 2.

$$P(t) \propto e^{-t/\tau} \quad (19)$$

Otra posibilidad para realizar este cálculo es obtener el valor medio de los tiempos de salto, ya que la media de una distribución exponencial es la constante de dicha distribución. Con suficiente muestreo ambas medidas deberían coincidir.



(a) Distribución de tiempos $\gamma = 0,5$.

(b) Ajuste a la distribución $\gamma = 0,5$. Escala logarítmica en el eje Y.

Figura 2: Distribución de tiempos para $\gamma = 0,5$, esta sigue una dependencia exponencial. b) Representación en escala logarítmica junto a un ajuste a una función exponencial.

Ambas medidas se estudiaron para distintos valores de damping del sistema, como se ve en la Figura 3. Los resultados reflejan que ambas magnitudes siguen la misma tendencia y que sus valores son compatibles dentro del error. Por tanto se concluye que ambas son adecuadas para describir el comportamiento. Para el resto de simulaciones se escoge emplear el valor medio, más sencillo de calcular.

Otro efecto importante a tener en cuenta que afectará a los resultados es la elección del punto x_B en el que consideramos que una partícula ha escapado del potencial y no podrá volver. Debido a la estocasticidad del sistema, la definición de un punto de no retorno en los fenómenos de salto de barrera es potencialmente problemático. Si se escoge un punto demasiado próximo no será realista, ya que un número significativo de partículas podrían experimentar una fuerza estocástica en dirección contraria y volver a posiciones $x < x_B$ después de pasar por ese punto. Por otra parte, un valor demasiado elevado puede llevar a sobreestimaciones del tiempo de paso. Además, como la amplitud (coeficiente c_0) de la fuerza estocástica depende del damping, los valores adecuados de x_B cambiarán con γ . En la Figura 3, se puede ver como en los valores de menor damping $\gamma = 0,05$ y $\gamma = 0,1$ no se observa un cambio al alejar el punto x_B de la posición del máximo², pero al aumentar el damping a $\gamma = 1$ el valor del tiempo aumenta hasta llegar a un valor de saturación. Finalmente, para $\gamma = 5$ el efecto es más notable.

En la Figura 4a se observa la representación de la tendencia general de los tiempos con el damping para diferentes valores de x_B , pudiéndose comprobar que las curvas coinciden hasta llegar al régimen de alto damping. También se representan funciones de ajuste para los límites de bajo y alto damping, comprobándose las dependencias previamente establecidas en (10) y (13). Podemos observar que en el límite de alto damping la dependencia con γ es lineal, tal y como se esperaba según la ecuación (10); cambiar el valor de x_B solo afecta a la pendiente. La Figura 4b contiene la misma tendencia en escala logarítmica, apreciándose mejor el ajuste a bajo damping.

²La posición del máximo con los parámetros escogidos cae en $x_C = 1,3$.

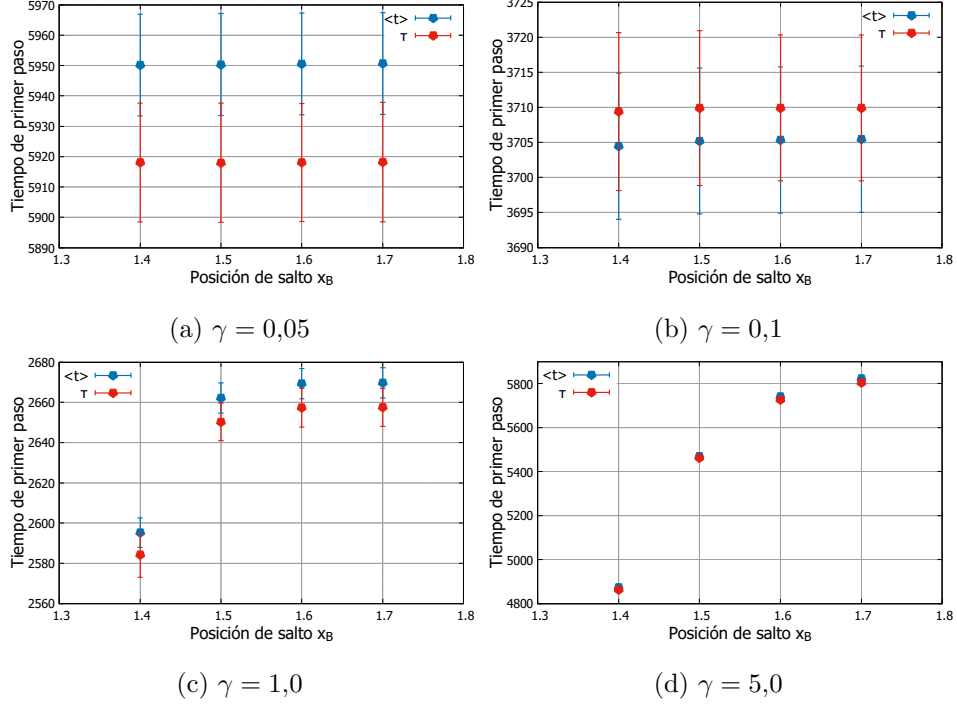


Figura 3: Comparación entre el valor medio (azul) o el ajuste a la distribución (rojo) para el cálculo del tiempo de salto en función de distintos valores del punto de corte x_B . Cada gráfica corresponde a un valor de damping γ diferente.

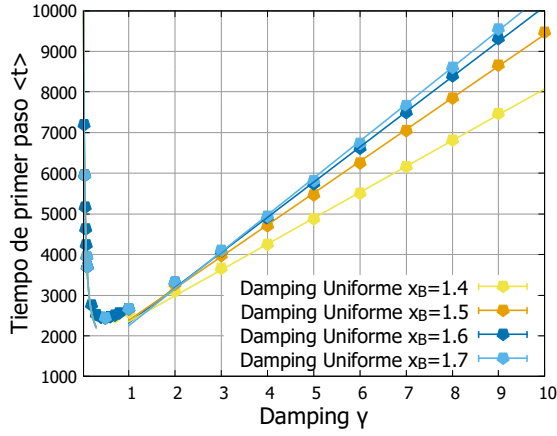
Teniendo en cuenta que el tiempo de paso es inversamente proporcional a la tasa, las funciones empleadas para los ajustes son:

$$\begin{aligned} \text{Límite overdamped: } f(x) &= ax + b \quad \forall \gamma > 5 \\ \text{Límite moderado a bajo damping: } g(x) &= c/x + d \quad \forall \gamma < 0,1 \end{aligned} \quad (20)$$

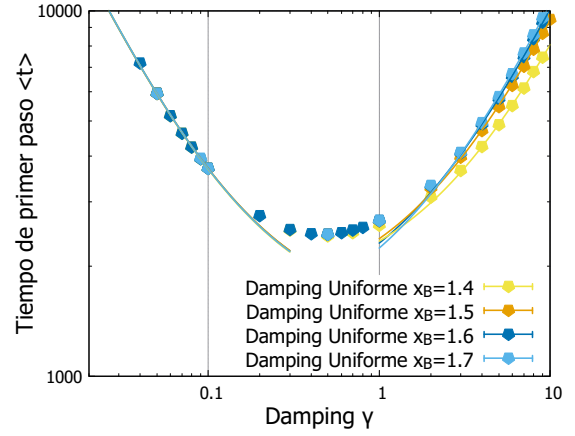
Los valores obtenidos para los parámetros de estas curvas se recogen en la Tabla 1. Centrándonos primero en el ajuste a $g(x)$, puede observarse que los distintos parámetros para los valores de x_B escogidos son compatibles entre sí. Este hecho era algo esperable a partir de la Figura 3: los efectos de cambiar x_B a bajo damping son prácticamente nulos.

En el límite de alto a moderado damping la situación es la contraria; la pendiente de $f(x)$ cambia significativamente con x_B . Una explicación para este fenómeno tiene origen en la creciente importancia del término estocástico con el valor de γ , permitiendo a partículas en posiciones más allá del máximo volver a entrar en el interior del pozo y cambiando por tanto los valores del tiempo de escape según el x_B escogido, tal y como se veía en la parte de alto damping de la Fig. 3.

Vistos estos resultados, se escoge un valor de $x_B = 1,6$ para el resto de simulaciones a partir de este punto.



(a) Tiempo de primer paso en función de γ para varios x_B .



(b) Tiempo de primer paso en función de γ para varios x_B . Escala logarítmica en ambos ejes.

Figura 4: Tiempo de primer paso en función de γ para varios x_B , con $K_B T = 0,2$. Las líneas se corresponden a ajustes realizados en los límites de alto y bajo damping.

Para finalizar esta sección, se prueba a realizar un ajuste a todo el rango de γ conjuntamente. No existe una expresión específica, pero se puede realizar la interpolación entre las funciones para ambos límites, construyendo una nueva función $h(x)$ como el producto de $f(x)$ y $g(x)$:

$$h(x) = f(x) \times g(x) \equiv qx + p/x + s \quad (21)$$

El ajuste realizado a la ecuación (21) se muestra en la Figura 5 y en la Tabla 1 se recogen los parámetros empleados. El resultado muestra que la interpolación logra reproducir el comportamiento general de la tendencia, con pequeñas diferencias encontradas en la zona de damping intermedio.

		Distribución Uniforme, x_B			
Funciones		1,4	1,5	1,6	1,7
f(x)	a	636.8 ± 1.7	781.8 ± 1.4	866 ± 3	908.6 ± 1.5
	b	1708 ± 10	1600 ± 8	1450 ± 18	1336 ± 8
g(x)	c	224.6 ± 0.9	224.5 ± 1.3	223.6 ± 1.3	225.1 ± 1.9
	d	1438 ± 13	1460 ± 22	1460 ± 17	1445 ± 22
h(x)	q	637.7 ± 0.9	775.7 ± 0.9	835.9 ± 1.4	883.0 ± 1.0
	p	205.5 ± 0.4	214.3 ± 0.4	211.7 ± 0.4	218.9 ± 0.6
	s	1673 ± 4	1601 ± 4	1587 ± 3	1454 ± 4

Tabla 1: Resultados de los parámetros de ajuste de las figuras 4 y 5. Las funciones son: $f(x) = ax + b$, $g(x) = c/x + d$ y $h(x) = qx + p/x + s$.

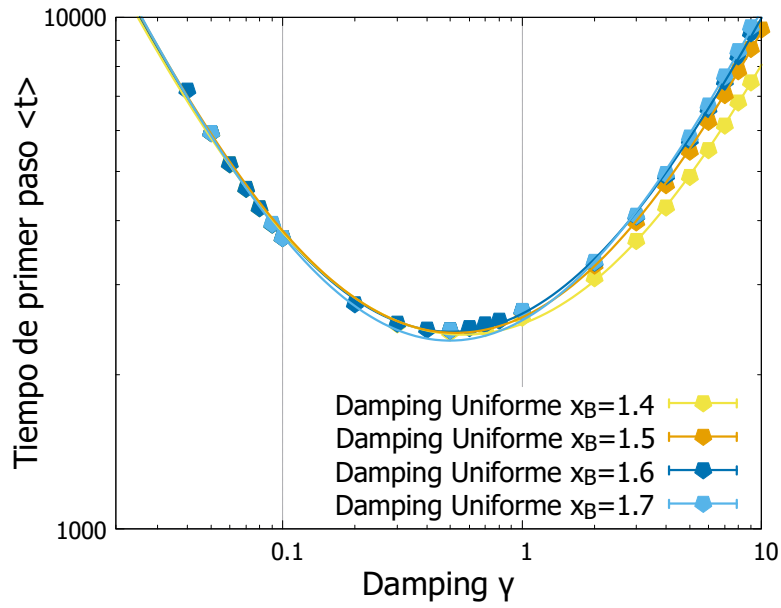


Figura 5: Ajuste a la tendencia completa del tiempo de primer paso medio en función del damping. Ejes en escala logarítmica.

2.3. Corrección a damping moderado

Realmente, aunque hayamos visto en la Figura 4 que los límites se comporta como la teoría predice, no se han comparado los tiempos de primer salto con las expresiones (10) y (13).

Si comparamos las simulaciones con las expresiones teóricas extraídas en apartados anteriores, contenido en la Figura 6, pueden verse ciertas discrepancias. En particular, las simulaciones con altos valores de damping se alejan de la expresión para el límite sobreamortiguado (10) (negro en Fig. 6), siendo bastante mejor ajustados por la ecuación (11), más apropiada para valores entre moderados y altos de damping (en color rojo).

La razón detrás de este desacuerdo radica en la forma en que se han realizado las aproximaciones teóricas y simulaciones. Para el cálculo de la expresión (10) se ha despreciado el término inercial de la ecuación de Langevin, algo razonable en esos valores de damping pero que no hemos aplicado en nuestras simulaciones. Es por esto que en las simulaciones podemos no estar todavía en el límite sobreamortiguado, y la expresión más correcta sea la de moderado a alto damping. Esta observación es además compatible con el hecho de que la diferencia con la curva del límite overdamped se va reduciendo conforme aumentamos el damping.

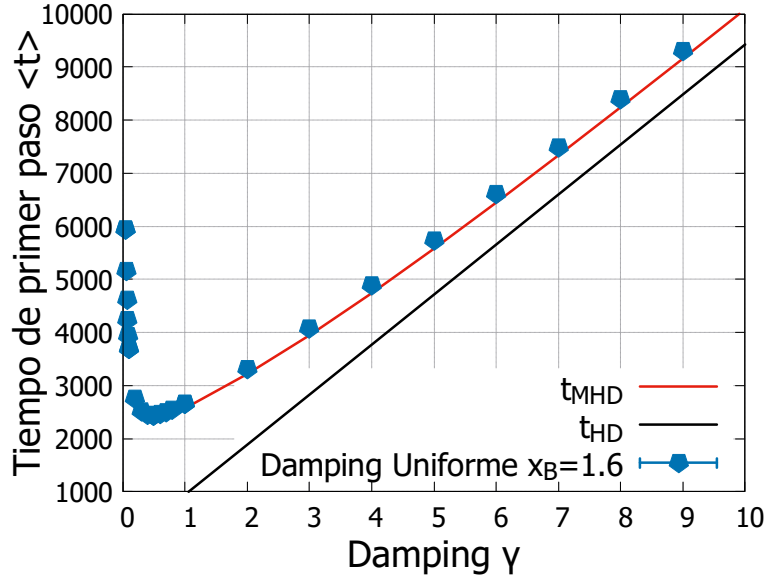


Figura 6: Comparación de los resultados por simulación (puntos azules) junto con los valores obtenidos aplicando las expresiones deducidas para el límite de alto damping (línea negras) y el límite de damping moderado a alto (línea rojos). Se observa una mayor coincidencia de las simulaciones con el límite moderado a alto.

3. Introducción del damping variable

Una vez presentada la teoría de Kramers y establecido las pautas a seguir al realizar las simulaciones, se procede a introducir la modificación al modelo. Se define un damping dependiente de la posición para obtener así un sistema inhomogéneo.

El damping variable se define a partir de una función sigmoide, que codifica el efecto de la posición. Tenemos entonces dos parámetros principales: γ_0 , correspondiente con el valor umbral del damping, y γ_1 , que regula la altura de la sigmoide. Aparte de estos dos, hay otras variables a tener en cuenta: x_0 , correspondiente al centro de la función y α , que es inversamente proporcional a la anchura de esta.

Además, existen dos casos a considerar, dependiendo de si el damping aumenta o disminuye con x . Estos dos casos están recogidos en las ecuaciones (22) y (23) respectivamente.

A lo largo de este apartado cambiaremos los valores de γ_1 . De esta forma, cuando cambiemos la ecuación (22) diremos que cambiamos el damping del interior del pozo, pues afecta a valores de $x < x_0$. Cuando cambiemos la ecuación (23), diremos que cambiamos el damping exterior, con $x > x_0$.

$$\gamma_{int}(x) = \gamma_{0_{int}} + \frac{\gamma_{1_{int}}}{1 + e^{-\alpha(x-x_0)}} \quad (22)$$

$$\gamma_{ext}(x) = \gamma_{0_{ext}} - \frac{\gamma_{1_{ext}}}{1 + e^{\alpha(x-x_0)}} \quad (23)$$

Primero se analizará cómo cambian los resultados obtenidos en (4) al variar el parámetro γ_1 . Después, veremos cómo afectan a los resultados la elección del centro de la sigmoide x_0 y de su anchura α .

3.1. Cambio de tendencia respecto al caso uniforme.

Se realiza el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior introduciendo la variación del damping mediante las expresiones (22) y (23) por separado. Se fija un valor de $\alpha = 10$ y de $x_0 = 1$.

En una de las simulaciones, se fija el damping interior a $\gamma_{0_{int}} = 0,05$ y se emplea la expresión (22); en el otro caso, se fija el damping exterior a $\gamma_{0_{ext}} = 5$ y se emplea la expresión (23). El parámetro que varía de punto a punto es el valor de γ_1 , y la representación se hará en función del damping efectivo (24) ya que es necesario realizar una traslación de los puntos para poder recuperar los valores del paso de tiempo para el caso uniforme cuando $\gamma_1=0$.

$$\gamma_{eff} = \gamma_{0_{int}} + \gamma_{1_{int}} \quad \text{o} \quad \gamma_{eff} = \gamma_{0_{ext}} - \gamma_{1_{ext}} \quad (24)$$

Así, si se representa en función de γ_{eff} , al considerar que $\gamma_1 = 0$ los puntos en la gráfica coincidirán con el resultado para el caso uniforme con damping γ_0 .

Los resultados se muestran en la Figura 7, se ha representado en color rojo la curva obtenida al mantener el damping interior fijo y en color morado la curva del caso con damping exterior fijo. Ambas curvas se han comparado en 7b con la obtenida en el caso uniforme (curva azul), se tomó para todas las curvas $x_B = 1,6$.

Puede observarse que, al introducir el damping variable, la dinámica del sistema se retrasa sustancialmente, aumentando todos los tiempos de paso. El único punto en que las curvas coinciden con el caso uniforme es con $\gamma_{eff} = 5$ para el damping interior, coincidente con $\gamma = 5$ en la uniforme, y $\gamma_{eff} = 0,1$ en la exterior, coincidente con $\gamma = 0,1$ en la uniforme.

Esto tiene sentido, dado que en dichos puntos las sigmoides son completamente planas, confirmando el buen funcionamiento del sistema.

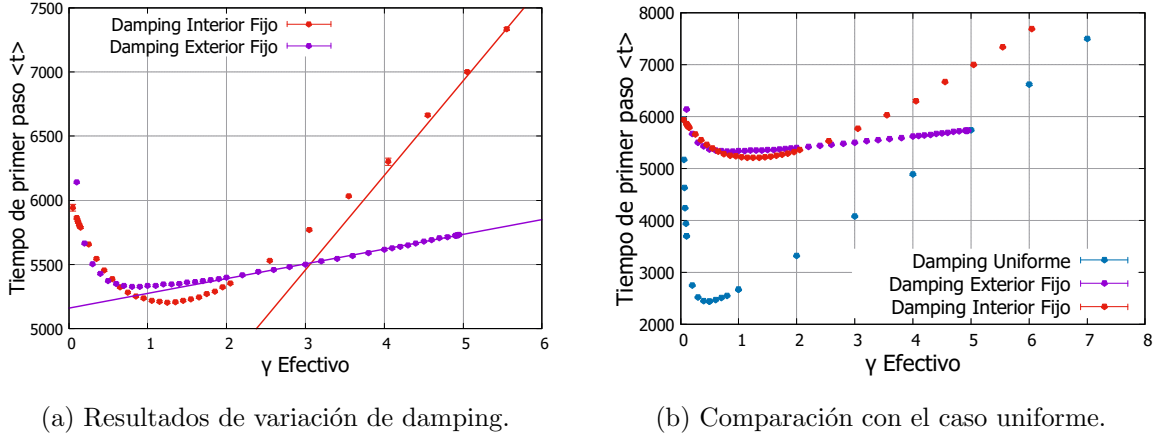


Figura 7: Cambio en la tendencia al incluir un damping variable.

Por último notar que la tendencia general se mantiene aún habiendo introducido la dependencia con la posición: a alto damping se sigue observando una dependencia lineal y en 7b se puede apreciar que para bajo damping el paso de tiempo comienza a aumentar de nuevo.

De forma similar al caso uniforme, podemos tratar de ajustar las dependencias de los tiempos de paso con gamma. Las expresiones teóricas (10) y (11) no nos servirán en este caso, ya que fueron desarrolladas asumiendo damping uniforme.

			Distribución Variable	
			γ Interior Fija	γ Exterior Fija
Función	$f(x)$	a	736 ± 3	114.9 ± 1.7
		b	3250 ± 21	5160 ± 7
	$h'(x)$	q	829 ± 3	121.3 ± 0.9
		p	6770 ± 150	103.6 ± 0.9
		s	1790 ± 40	5107 ± 3
		x_{off}	-1.60 ± 0.02	0.0

Tabla 2: Resultados parámetros de ajuste de las figuras 7 y 8.

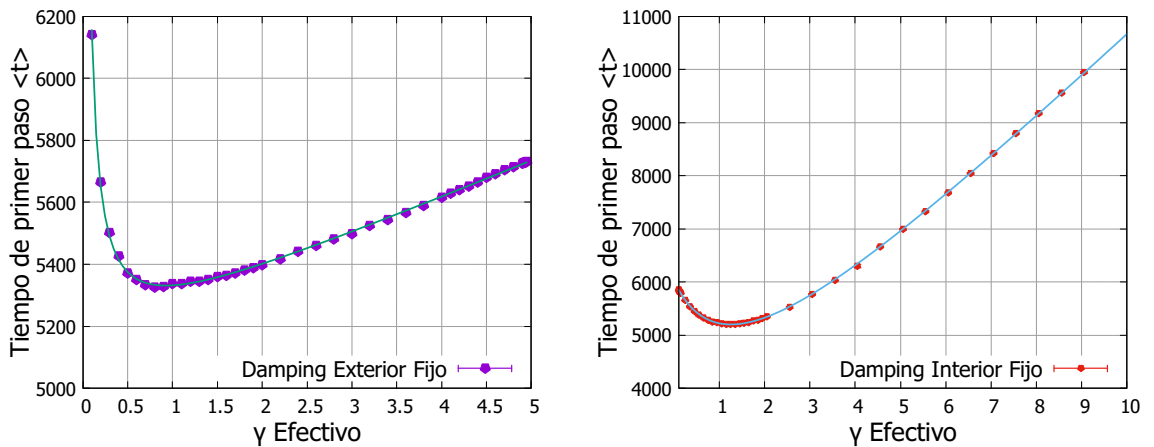
Sin embargo, y tal y como podemos observar en la Figura 7, las dependencias generales con gamma a bajo y alto damping sí parecen mantenerse. Es por eso que procedemos al ajuste con las mismas funciones planteadas en el apartado anterior.

La zona de alto damping se ajusta con $f(x)$, contenida en la ecuación (20). Los resultados de este ajuste pueden observarse en la Figura 7, mostrando que la tendencia es efectivamente lineal. Los valores de los parámetros de ajuste se encuentran en la Tabla 2.

Por otra parte, para ajustar la tendencia completa podemos volver a usar $h(x)$ pero con una pequeña modificación: dado que γ_0 introduce en el caso interior un damping mínimo en el sistema, debe emplearse un parámetro de offset y desplazar la curva hacia la derecha. Este parámetro x_{off} será 0 para el caso exterior. Así, la nueva función $h'(x)$ queda:

$$h'(x) = qx + p/(x - x_{\text{off}}) + s \quad (25)$$

Los ajustes, mostrados por separado en la Fig. 8, prueban ser muy satisfactorios. Los parámetros empleados se muestran en la Tabla 2.



(a) Resultados de variación de damping.

(b) Comparación con el caso uniforme.

Figura 8: Cambio en la tendencia al incluir un damping variable. Las escalas de las gráficas se han reescalado para observar la tendencia de cada caso. La tendencia se representa junto a un ajuste a $h'(x,t)$.

3.2. Efecto de los parámetros del damping variable

A continuación, se va a analizar cómo afecta la elección de los otros parámetros de (22) y (23). Para ello fijamos un valor de γ_1 , mantenemos los valores de γ_0 y vemos cómo cambia el valor del tiempo de paso en función de x_0 y de α .

Comencemos estudiando el efecto del parámetro x_0 . El comportamiento puede intuirse a priori sin necesidad de hacer simulaciones: tomando los límites $x \gg x_0$ y $x \ll x_0$ las exponenciales se aproximarán a 0 o infinito según el caso, de forma que

$$Si\ x \gg x_0 \begin{cases} \gamma_{int}(x) = \gamma_{0_{int}} + \gamma_{1_{int}} \\ \gamma_{ext}(x) = \gamma_{0_{ext}} \end{cases} \quad Si\ x \ll x_0 \begin{cases} \gamma_{int}(x) = \gamma_{0_{int}} \\ \gamma_{ext}(x) = \gamma_{0_{ext}} - \gamma_{1_{ext}} \end{cases}$$

Es decir, en los límites tendemos a alcanzar tiempos característicos de un sistema uniforme con γ_0 o con $\gamma_0 \pm \gamma_1$, según sea el caso interior o exterior. En las zonas intermedias tendremos un comportamiento acorde al valor del damping, de forma que los tiempos deberían describir una sigmoide. Todos estos resultados puede observarse en la Fig. 9, donde quedan representados los resultados de las simulaciones junto a los límites en el damping y el ajuste a una función sigmoide, confirmando el comportamiento del tiempo con x_0 predicho.

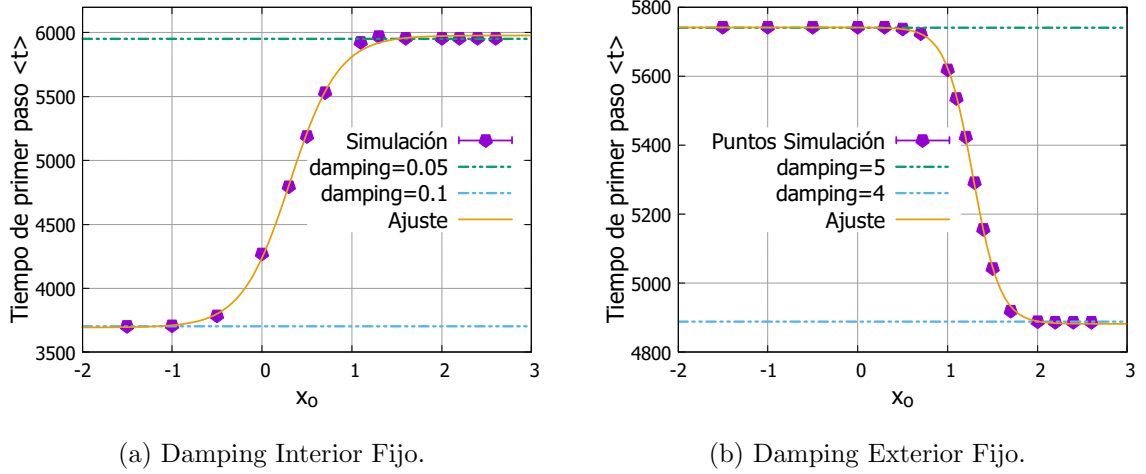
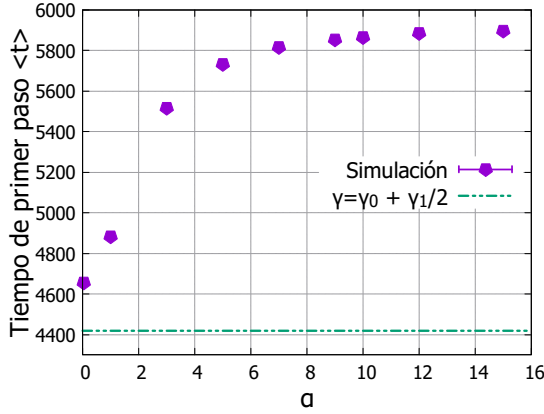


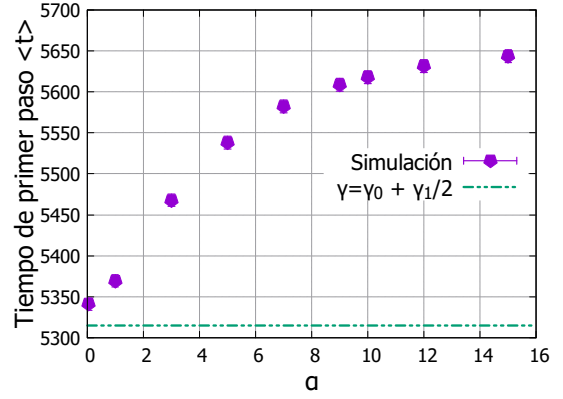
Figura 9: Variación del tiempo de salto en función del parámetro x_0 de la función de damping variable. La figura a) corresponde a fijar un damping interior $\gamma_{0_{int}} = 0,05$ e introducir un $\gamma_{1_{int}} = 0,05$. La figura b) corresponde a fijar un damping exterior $\gamma_{0_{ext}} = 5$ e introducir un $\gamma_{1_{ext}} = 1$.

El parámetro α es inversamente proporcional a la anchura de la sigmoide. De esta forma, un valor de $\alpha = 0$ devuelve una curva completamente uniforme, y los resultados se corresponden con un $\gamma'_{eff} = \gamma_0 \pm \gamma_1/2$ según el caso (no confundir con el damping efectivo definido en la subsección anterior). En el otro extremo, un valor de $\alpha \rightarrow \infty$ nos devuelve una función escalón, y resulta complicada la definición de un γ'_{eff} para el sistema.

Los resultados de la variación de α se muestran en la Figura 10. El resultado de estas simulaciones vuelve a coincidir con lo esperado de las expresiones teóricas; no se alcanza el límite de $\gamma'_{eff} = \gamma_0 \pm \gamma_1/2$ porque el valor mínimo simulado es $\alpha = 0,05$, explicando las posibles discrepancias.



(a) Damping Interior Fijo.



(b) Damping Exterior Fijo.

Figura 10: Variación del tiempo de salto en función del parámetro α de la función de damping variable. La figura a) corresponde a fijar un damping interior $\gamma_{0int} = 0,05$ e introducir un $\gamma_{1int} = 0,05$. La figura b) corresponde a fijar un damping exterior $\gamma_{0ext} = 5$ e introducir un $\gamma_{1ext} = 1$.

En la Tabla 3 está recogido un resumen de los valores relevantes que se han empleado al realizar las comparaciones con el caso uniforme en las figuras (9) y (10).

Damping uniforme	$\langle t \rangle$	Damping uniforme	$\langle t \rangle$
$\gamma_{0int} = 0,05$	5950 ± 17	$\gamma_{0ext} = 5$	5741 ± 16
$\gamma_{eff(int)} = 0,1$	3705 ± 10	$\gamma_{eff(ext)} = 4$	4889 ± 14
$\gamma_{0int} + \gamma_{1int}/2 = 0,075$	4420 ± 12	$\gamma_{1ext} + \gamma_{1ext}/2 = 4,5$	5315 ± 15

Tabla 3: Valor medio primer tiempo de paso para damping uniforme, estos valores han sido los empleados para las líneas rectas de las figuras 9 y 10.

4. Aplicación a la desnaturalización térmica del ADN

El ADN es la molécula que transmite la información genética en las células. Esta información está codificada en su estructura pero la lectura de la misma (transcripción) y su transmisión a las células hijas (duplicación) está determinada por complejos procesos donde la dinámica de la molécula es crucial. En este apartado estudiaremos la dinámica de la molécula del ADN cerca de la temperatura donde se produce su desnaturalización térmica. Esta se produce por el desarrollo de excitaciones no lineales (que denominaremos burbujas) que eventualmente disparan la separación de las cadenas. En primer lugar haremos un breve repaso de la estructura del ADN, y de las energías involucradas en su estabilidad. Luego introducimos un modelo físico estadístico y dinámico (PBD de Peyrard-Bishop-Daxois) que nos permitirá estudiar la dinámica de estas excitaciones.

4.1. Estructura del ADN

El ADN es un biopolímero, es decir, una molécula larga de componentes más sencillos. El componente básico del ADN son los nucleótidos que están constituidos por tres componentes: Una molécula de azúcar, un grupo fosfato y una base nitrogenada. Los nucleótidos se unen entre sí mediante un enlace covalente entre el grupo fosfato de uno y la molécula de azúcar del siguiente, de esta manera se forma una hebra de nucleótidos.

La molécula de ADN está compuesta por dos hebras entrelazadas formando una doble hélice. La unión entre las hebras se produce a través de enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas. Hay 4 tipos: Adenina (A), Citosina (C), Timina (T) y Guanina (G). Los posibles enlaces entre ellos son: A-T con 2 puentes de hidrógeno o G-C con 3 puentes de hidrógeno. Esto hace que el enlace del par de bases GC sea más estable que el de AT, siendo más difícil de romper, ver Figura 11.

También hay que tener en cuenta que el enlace de hidrógeno es un enlace débil comparado con los enlaces covalentes que forman las hebras y esto permite que los enlaces de hidrógeno puedan romperse debido a las fluctuaciones térmicas y por tanto, permita la desnaturalización térmica del ADN.

Además, cuando la doble hélice está unida, las bases quedan alineadas y esto permite que se produzca una interacción entre los electrones π de los anillos que forman las bases debido al solapamiento de sus orbitales. Esto da lugar a una interacción entre pares de bases vecinas que se denomina de apilamiento (o stacking) que estabiliza la molécula. Cuando la unión entre las bases complementarias se rompe, se puede producir una rotación de las mismas que hace que ya no estén alineadas y por tanto se pierda esa aportación a la estabilidad de la molécula.

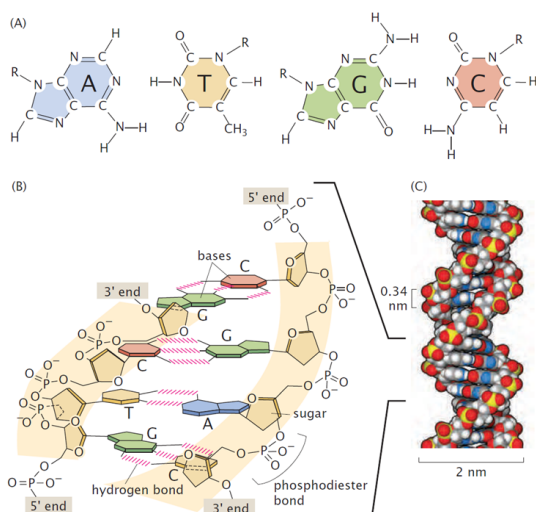


Figura 11: Estructura del ADN. En A se pueden ver las diferentes bases presentes en el ADN. En B se muestra cómo las bases están unidas para formar la doble hélice del ADN representada en C. Imagen obtenida de [9]

4.2. Modelo PBD

El modelo PBD es un modelo unidimensional minimalista que solo tiene en consideración las variables y parámetros que influyen en el proceso de desnaturalización. El modelo PBD tiene como variables la distancia entre pares de bases y_i . Solo considera dos interacciones posibles que corresponden a las descritas en el apartado anterior. La primera representa la energía de los enlaces de hidrógeno mediante un potencial $V(y_n)$. La segunda corresponde a la interacción entre nucleótidos vecinos de la misma hebra y por tanto depende de dos variables $W(y_n, y_{n-1})$. Un esquema de este modelo se presenta en la Figura 12.

El Hamiltoniano del sistema se puede escribir entonces como:

$$H = \sum_n \frac{p_n^2}{2m} + W(y_n, y_{n-1}) + V(y_n) \quad (26)$$

Para el potencial $V(y_n)$ se toma un potencial de Morse. Este potencial es comúnmente utilizado para describir enlaces químicos y su forma se puede ver en la Figura 12. Tiene un mínimo en la posición $y = 0$ y este valor corresponde al estado en el que el par de bases está cerrado. Además, permite que haya valores negativos de y que corresponden a una compresión del enlace respecto a su posición de equilibrio, aunque esta situación está muy penalizada debido a la repulsión entre las bases si se aproximan demasiado (obstáculo estérico). Finalmente, el potencial se vuelve casi plano para y grandes y por tanto describe una interacción que tiende a desvanecerse permitiendo la disociación completa de las bases.

$$V(y) = D_{bp}(e^{-a_{bp}y} - 1)^2 \quad (27)$$

donde D_{bp} es la energía de disociación del par y a_{bp} es un parámetro inverso a la distancia que fija la escala espacial del potencial. Ambos parámetros dependen del par de bases en el que nos encontremos (bp=GC o bp=AT).

Por otro lado, para el potencial de “stacking” $W(y_n, y_{n-1})$ utilizaremos un potencial armónico modificado (no lineal) que tenga en cuenta la diferencia de acoplo entre pares de bases vecinas en los estados abiertos y cerrados. La forma del potencial provoca que la constante de acoplo se reduzca desde $K(\rho + 1)$ a K cuando una de las bases se abre. Esta modificación fue introducida para tener en cuenta la interacción entre orbitales π mencionada antes. Cuando las bases dejan de estar alineadas y por tanto se reduce la estabilidad de la molécula, se produce la disminución del acoplo. La expresión de la energía de stacking (28) refleja adecuadamente este comportamiento.

$$W(y_n, y_{n-1}) = \frac{1}{2}K(1 + \rho e^{-\delta(y_n + y_{n-1})})(y_n - y_{n-1})^2 \quad (28)$$

La elección de los parámetros que definen el hamiltoniano ($D_{bp}, a_{bp}, K, \rho, \delta$) se determina mediante el ajuste de la temperatura de transición del modelo, $k_B T_c \sim (K D_{bp})^{1/2} / a_{bp}$ [5] y de su anchura (fuertemente condicionada por δ y ρ). En este trabajo utilizaremos los siguientes parámetros descritos en la literatura [5, 10, 11]: para el potencial $V(y_n)$ tomaremos $D_{AT} = 0,03 \text{ eV}$ y $a_{AT} = 4,5 \text{ \AA}^{-1}$ y para el potencial $W(y_n, y_{n-1})$ usaremos $K = 0,06 \text{ eV \AA}^{-2}$, $\delta = 0,35 \text{ \AA}^{-1}$ y $\rho = 3$. La masa promedio de un par de bases es de $m = 300 \text{ uma}$.

Por último es conveniente trabajar en variable y parámetros adimensionales y para ello definimos las variables distancia, momento y tiempo normalizados (29).

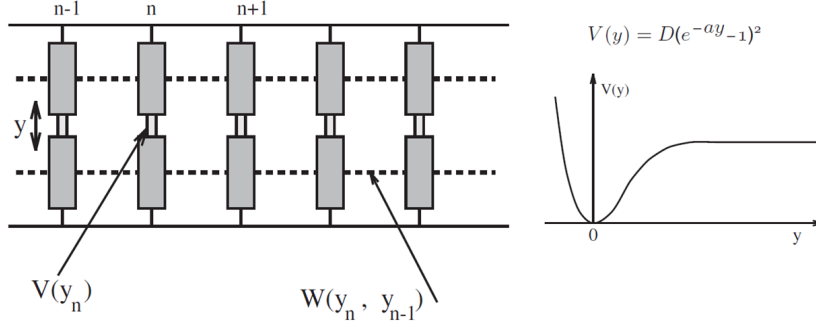


Figura 12: Esquema del modelo PBD. A la izquierda se puede ver la simplificación de la estructura del ADN, la variable del modelo son la distancia entre bases y . Se tienen en consideración las dos interacciones consideradas $V(y_n)$ y $W(y_n, y_{n-1})$. A la derecha se muestra la forma del potencial de Morse correspondiente a $V(y_n)$. La imagen ha sido obtenida de [5].

Así mismo, las energías y temperaturas se miden en unidades de D_{pb} .

$$\tilde{y} = ay \quad ; \quad \tilde{p} = \frac{p}{\sqrt{mD}} \quad ; \quad \tilde{t} = \frac{t}{\sqrt{\frac{m}{Da^2}}} \quad (29)$$

El modelo PBD permite estudiar tanto propiedades de equilibrio como dinámicas, logrando reproducir comportamientos observados experimentalmente, siendo este uno de los puntos de su éxito. Se han propuesto a lo largo de los años varias versiones modificadas de este modelo. Por ejemplo en [10] se incluyen en el modelo una barrera de potencial para así tener en cuenta los efectos del solvente en la energía de ruptura del enlace (ecuación 27). Este término refleja la dificultad de replegamiento de las bases una vez se han separado debido a la necesidad de expulsar el agua en este proceso. La expresión para este potencial queda por tanto:

$$V(y) = D_{bp}(e^{-a_{bp}y} - 1)^2 + Ge^{-\frac{(y-y_0)^2}{b}} \quad (30)$$

la elección de los parámetros en 27 que se han incluido son: $G = 3D_{bp}$, $b = 1/2a_{bp}^2$, $y_0 = 2/a_{bp}$. En la Figura 13 se representa el potencial $V(y_n)$ en unidades normalizadas, ahí se puede observar cómo se modifica el potencial al incluir la barrera de potencial.

La mecánica estadística del modelo PDB se puede resolver de forma exacta (aunque numérica) usando métodos basados en la matriz de transferencia (u operador de transferencia para sistemas continuos). Sin embargo, el estudio de las propiedades dinámicas requiere el uso de la simulación numérica.

Las simulaciones se realizarán con una cadena homogénea de 100 pares de bases AT, a la que se imponen condiciones periódicas de contorno.

4.3. Desnaturalización térmica: Formación de burbujas

Cuando el ADN es calentado por encima de una temperatura crítica, la doble hélice se separa por completo quedando dos hebras simples de ADN [12]. Este proceso se denomina desnaturalización térmica del ADN y corresponde a una transición de fase de primer orden ya que pasamos de tener un estado donde las dos hebras que componen el ADN están unidas a otro estado donde estas están completamente separadas. Este es un proceso mediado por la entropía ya que, a altas temperaturas, el aumento de entropía al separarse las hebras compensa la energía necesaria para romper los enlaces de hidrógeno. La temperatura de

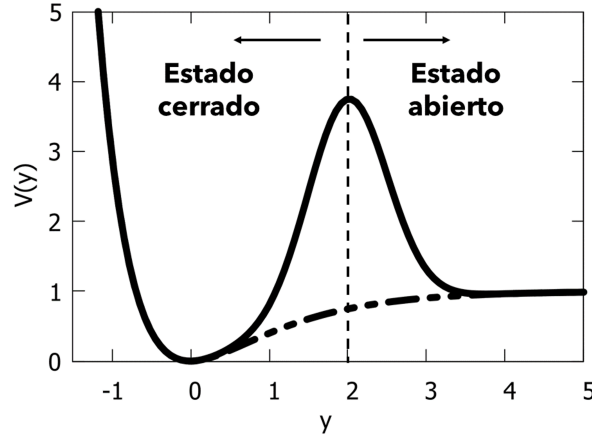


Figura 13: La interacción entre las bases de un par está definida por el potencial $V(y)$, representado en unidades normalizadas en línea punteada, este corresponde a un potencial de Morse, pero se le puede añadir una barrera para tener en cuenta efectos del solvente (línea sólida). Se considerará que una base se encuentra abierta si su apertura y es mayor que la posición del máximo.

transición depende de la cadena de ADN, recordemos que los enlaces GC se producen por tres enlaces de hidrógeno y los enlaces AT por dos enlaces de hidrógeno, por tanto, una secuencia más rica en GC tendrá una temperatura de transición mayor por el simple hecho de tener que romper una mayor cantidad de puentes de hidrógeno para separar las hebras de ADN.

La transición de fase no se produce de manera abrupta sino que comienza localmente para temperaturas por debajo de la transición. Se producen simultáneamente en diferentes regiones de la secuencia de ADN aperturas, a nivel local, de bases vecinas rodeadas de bases que se encuentran cerradas, las estructuras que se generan se denominan burbujas de transición. Cuando la temperatura aumenta, las burbujas van aumentando de tamaño hasta que, al llegar a la temperatura de transición, se produce la transición de fase global donde se separan completamente las hebras [13]. Una representación esquemática de la transición de fase puede verse en la Figura 14.

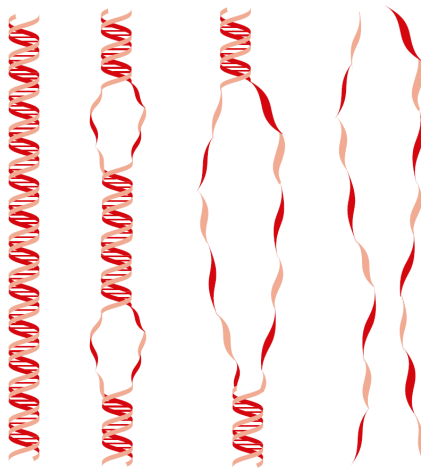


Figura 14: Esquematización de la transición de fase de la desnaturalización térmica del ADN. Al aumentar la temperatura, las bases se van abriendo formando burbujas que van creciendo de tamaño hasta que las dos hebras se separan por completo. Imagen obtenida de [13].

Para caracterizar la transición debemos definir cuando consideramos que una base se encuentra abierta. Para ello se define una longitud umbral \tilde{y}_{th} a partir de la cuál se considera que el enlace del par de bases se ha roto. Se ha tomado $\tilde{y}_{th} = 2$, es decir, si se observa en la Figura 13, se ha tomado justo en la posición del máximo de la barrera, y así se separan los dos estados posibles (abierto o cerrado).

En la simulación seguimos la evolución de las variables y_n , y al igual que en el apartado anterior usamos las ecuaciones de Langevin (16) de cada sitio de la cadena introduciendo en este caso los potenciales (27) y (28). Cada 50 pasos de tiempo se comprueban si las bases están abiertas y se recoge en un fichero un “1” si está abierta o un “0” si está cerrada. Las curvas describiendo la transición del sistema, en la que se observan el incremento medio de las bases en función de la temperatura, se pueden encontrar en el Anexo 7.5.

Empleando estos archivos se pueden obtener imágenes similares a la Figura 15, donde el valor “1” se ha representado en blanco y el valor “0” en negro, obteniendo así una representación visual de la evolución en el tiempo de la generación de burbujas.

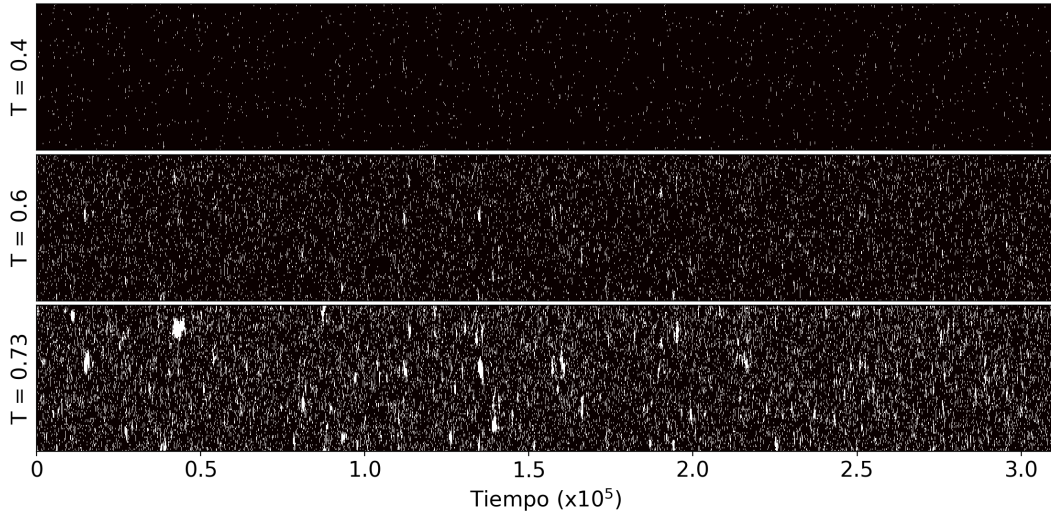


Figura 15: Representación de la transición de fase de desnaturalización. La transición comienza localmente generándose burbujas. Se representan 300000 pasos de tiempo para tres temperaturas, de más baja (imagen superior) a más alta (imagen inferior). El color blanco representa que la base está abierta.

Una vez definida la apertura y cerrado de una base, podemos proceder al estudio de la formación de burbujas. Sin embargo, existen una serie de problemas a la hora de caracterizar estas estructuras, fundamentalmente ligados a la combinación o escisión de una abertura mayor en dos o más burbujas de menor tamaño; podría considerarse que la burbuja mayor ha “desaparecido”, y otras burbujas han surgido en ese instante, o que el tiempo de vida de esa burbuja se mantiene, considerando que la burbuja se cierra cuando todas las bases de esas subdivisiones se han cerrado. En la literatura existen diversos acercamientos a este problema [14], más o menos estrictos en su definición de burbuja. Se podrían considerar los distintos pros y contras de las posibilidades planteadas, o buscar otras opciones, pero tras analizar este problema se ha optado por una solución más sencilla.

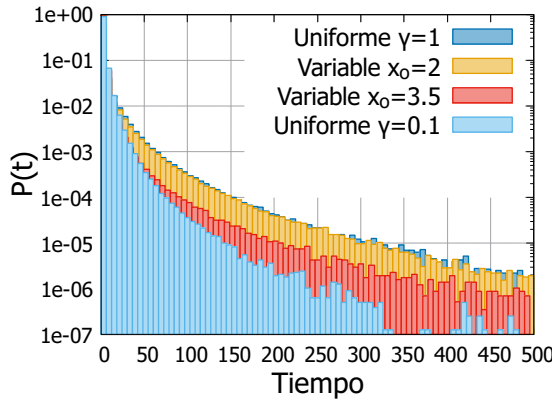
Escogeremos estudiar las burbujas a partir de su ingrediente principal, las bases. Por un lado, se contabilizará el tiempo que las bases permanecen abiertas, siendo este valor

representativo del tiempo de vida de las burbujas. Por otro lado, se medirán cuantos grupos de bases contiguas se encuentran abiertas en un tiempo dado, y así tener una medida del tamaño que pueden adquirir las burbujas. Naturalmente, tanto la distribución de tiempos y/o tamaño de las burbujas son función de los parámetros del modelo, pero también de la interacción con el solvente que introduciremos (además de una posible barrera de potencial) como un parámetro de damping dependiente de la separación de las bases \tilde{y}_n . En su estado cerrado las bases no están expuestas al solvente y por tanto el damping será bajo, mientras que en su estado abierto la interacción con el solvente llevará a un damping alto. Este cambio lo representaremos como en la sección anterior como una función sigmoide.

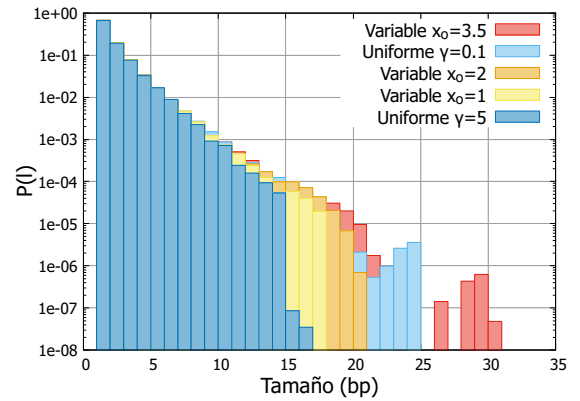
El objetivo será ver cómo la introducción de un damping variable afecta a la creación de burbujas. Para mostrar los resultados se representarán los histogramas generados de las distribuciones tanto de tiempos de apertura como de tamaños de burbujas superponiendo los diferentes casos. En color azul se representan los resultados de haber introducido en el sistema un damping igual a γ_0 o γ_{eff} uniforme. Luego, en colores cálidos se representan diferentes resultados obtenidos aplicando el damping variable (22) modificando el centro de la sigmoide x_0 . El valor de α se fija en 10 y el de γ_0 en 0,1 en todos los casos. La temperatura escogida para el estudio de la formación de estas burbujas es $k_B T = 0,67$ ya que esta temperatura se encuentra cercana a la transición.

Considerar el caso de un damping uniforme bajo no tiene sentido biológico ya que, a las escalas en las que se desarrollan los procesos biológicos, predomina el efecto de sobrearmortiguamiento. Analizar los resultados que se obtiene en ese caso solo tiene como objetivo poder observar el efecto que está provocando incluir un damping variable en el sistema.

En primer lugar, en la Figura 16 se muestran los resultados obtenidos para la distribución de tiempo. Se ha fijado un damping $\gamma_1 = 1$ y se representan los resultados para damping variable con $x_0 = \tilde{y}_{th} = 2$ y $x_0 = 3.5$.



(a) Distribución tiempo.



(b) Distribución de tamaño

Figura 16: Distribución del tiempo y tamaño de las burbujas formadas a lo largo de la simulación sin barrera. Se representan en colores azules los casos de damping uniforme, en claro $\gamma = 0,1$ y en oscuro $\gamma = 1,0$ para la distribución de tiempos y $\gamma = 5,0$ para la de tamaños. Por otro lado, en rojo y naranja los casos de damping variable para diferentes valores del centro de la sigmoide x_0 y tomando $\gamma_0 = 0,1$ y $\gamma_1 = 1$ para distribución de tiempos y $\gamma_1 = 5$ para la de tamaños.

Los resultados muestran cómo el tiempo en el que las bases permanecen abiertas aumenta al introducir el damping variable respecto al caso con damping uniforme con $\gamma = 0,1$. Por otro lado, si el centro de la sigmoide se coloca justo en la posición donde se ha definido el umbral $x_0 = \tilde{y}_{th} = 2$, las distribuciones coinciden con la del damping uniforme alto, $\gamma = 1,0$. Esto significa que el tiempo de vida está determinado por el valor del damping al otro lado del umbral. Este hecho tiene sentido, ya que se está midiendo el tiempo que tarda la base en pasar del estado abierto al cerrado y entonces, tomando $x_0 = \tilde{y}_{th}$, los valores del damping en el estado abierto coinciden. Por último, si se comparan los resultados de damping variable para diferentes valores de x_0 , se observa que si el centro de la sigmoide se coloca después de la posición del umbral, los tiempos se reducen respecto al caso $x_0 = \tilde{y}_{th}$, pero siguen siendo mayores que para el caso uniforme con $\gamma = 0,1$. Puede entenderse entonces que el damping efectivo experimentado por el sistema es un punto intermedio entre el 0.1 y el 1.0 uniformes.

En caso contrario, si se elige un valor de x_0 anterior al umbral, de nuevo la distribución coincide con la obtenida para $x_0 = \tilde{y}_{th}$. Siguiendo el argumento anterior, en el estado abierto, las bases solo se ven afectadas por el damping más allá del umbral. Por tanto, adelantar el centro de la sigmoide al umbral de estado abierto no tiene ningún efecto en el tiempo de vida; solo cuando la variación de damping cae en una zona posterior al umbral se ve afectada la distribución. Cabe esperar que escoger x_0 antes del umbral afecte al tiempo que le cueste a las bases abrirse, pero este es un observable que no se ha medido. Este comportamiento recuerda al resultado obtenido en 9 donde el valor de tiempo de primer salto al mover el centro de la sigmoide se encontraba limitado entre dos valores correspondientes al caso uniforme.

Si ahora se analizan los resultados que se obtienen para la distribución de tamaños de burbujas, Figura 17, se observa que se forman burbujas de menor tamaño al incluir el damping variable respecto al caso uniforme de bajo damping.

Sin embargo, a diferencia de la distribución de tiempos, no coincide la distribución de damping variable con $x_0 = \tilde{y}_{th}$ con la distribución del caso uniforme con el damping alto. Es más, observamos un cambio en la distribución de tamaños al mover el centro de la sigmoide en ambos sentidos.

Si se aleja del umbral el tamaño de las burbujas aumenta y si se aproxima, se hacen más pequeñas. Esto da indicios de que el tamaño de las burbujas está mediado por el damping interior, ya que ahora sería necesario que $x_0 \gg \tilde{y}_{th}$ para recuperar la distribución del caso uniforme. Una posible razón es que cuando las bases se acercan al umbral sí comienzan a notar la variación del damping antes de llegar a abrirse. Por último, debemos resaltar que para poder observar estos cambios ha sido necesario aumentar el valor del damping variable alto a $\gamma_1 = 5$. Es decir, al menos en este caso estudiado, el damping variable afecta de manera más notable antes a la distribución de tiempos que a la distribución de tamaños, siendo necesario aumentar el valor de γ_1 para poder percibir un efecto en los tamaños de las burbujas.

4.4. Introducción de la barrera de potencial.

Introducimos la barrera en nuestro sistema, tal y como se ha descrito en la ecuación (30), y repetimos las simulaciones hechas en el apartado anterior. La temperatura escogida para el estudio en este caso, acorde a las curvas de desnaturalización del Anexo 7.5, es de $k_B T = 0,67$.

Es importante mencionar que la dinámica que se observa al introducir la barrera es mucho más lenta y se necesitan simulaciones más largas para producir números de burbujas

comparables al caso anterior. De esta forma, los resultados obtenidos son todavía preliminares y sujetos a fluctuaciones estadísticas. Además, aunque los resultados no son inmediatamente comparables con el caso sin barrera, dado el cambio que la introducción de esta impone en las temperaturas de transición, sí pueden analizarse las tendencias generales del sistema.

En relación a los tiempos de supervivencia de las burbujas, en la Figura 17 se observa una tendencia muy similar al caso anterior: el tiempo de supervivencia de las burbujas depende fundamentalmente del damping al otro lado del umbral $y > \tilde{y}_{th}$. Es por esto que las curvas con damping variable y $x_0 \leq 2,0$ coinciden con la curva uniforme con damping alto $\gamma = 1,0$, y por qué estas a su vez muestran tiempos mayores que el caso variable de $x_0 = 1,0$, y esta última también es mayor que la uniforme con $\gamma = 0,1$. La cola del final de las distribuciones es muy ruidosa, causado principalmente por falta de estadística en las simulaciones.

Respecto al tamaño de las burbujas, este parece seguir estando determinado por el damping en la zona interior de la barrera. En la Fig. 17, observamos tamaños más grandes en aquellos sistemas con menor damping, teniendo dos agrupaciones: una formada por las curvas con valores de γ menores, como la de damping uniforme bajo $\gamma = 0,1$ y la curva con sigmoide centrada en posiciones posteriores a la barrera $x_0 = 3,5$, y otra constituida por la curva con damping alto constante, y las de posiciones $x_0 \leq 2,0$.

Es complicado decir dentro de cada grupo cuál es la tendencia; cabe asumir que los resultados están afectados por dos factores: la presencia de la barrera, que al retrasar la dinámica significativamente da lugar a menor número de burbujas, y la propia estadística de las simulaciones, que no son suficientemente largas. El tamaño finito del sistema ($N = 100$) contribuye a estos factores, y un mayor valor de N permitiría aumentar el número de burbujas observadas.

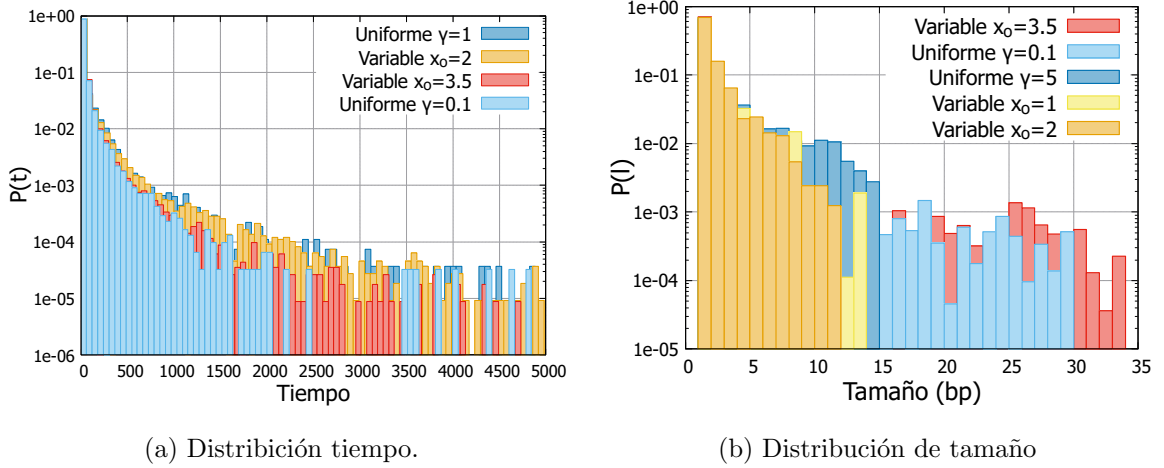


Figura 17: Distribución del tiempo y tamaño de las burbujas formadas a lo largo de la simulación con barrera. Se representan en colores azules los casos de damping uniforme, en claro $\gamma = 0,1$ y en oscuro $\gamma = 1,0$ para la distribución de tiempos y $\gamma = 5,0$ para la de tamaños. Por otro lado, en rojo y naranja los casos de damping variable para diferentes valores del centro de la sigmoide x_0 y tomando $\gamma_0 = 0,1$ y $\gamma_1 = 1$ para distribución de tiempos y $\gamma_1 = 5$ para la de tamaños.

5. Conclusiones

A lo largo de este trabajo se ha comprobado la validez de los resultados de la teoría de Kramers, mostrando la concordancia entre las expresiones analíticas y simulaciones para el cálculo de la tasa de escape en un amplio rango de valores del damping uniforme γ .

Hemos observado como, ante la introducción de un damping dependiente de la posición, las expresiones analíticas dejan de funcionar. Sin embargo, puede definirse un damping efectivo dependiendo de cada caso que verifica la tendencia general delineada por la teoría, con resultados satisfactorios, mostrando ajustes precisos a las simulaciones realizadas.

Hay que resaltar que aún no existe una teoría completa (en todos los regímenes de damping) en el caso de damping variable. Los avances producidos ([4] entre otros) se limitan al régimen sobreamortiguado, que facilita enormemente el desarrollo de cálculos analíticos. De esta forma, las simulaciones numéricas han probado ser una buena guía para el desarrollo y verificación de nuevas propuestas teóricas.

Finalmente, se han aplicado los conocimientos desarrollados en estas secciones al estudio de la desnaturalización térmica del ADN a través del modelo PBD, observando la formación de burbujas en el sistema. Se ha podido observar como el factor determinante en el tiempo de vida de las burbujas es el damping que experimentan los pares de bases una vez abiertos, mientras que el tamaño máximo de estas es dominado por el damping en la zona antes del umbral de apertura. La introducción de un damping más realista, dependiente de la posición, permite ajustar cada uno de estos parámetros de forma independiente, dando lugar a una dinámica posiblemente más realista; uno de los problemas conocidos del modelo PBD es el corto tiempo de vida de las burbujas, que podría ser solucionado de esta forma.

Al introducir una barrera de potencial entre los estados abiertos y cerrados, la dinámica general del sistema se vuelve mucho más lenta, provocando que se generen un menor número de burbujas. Las distribuciones de tiempo y tamaño obtenidas presentan significativamente más ruido que en el caso sin barrera, aunque aún se llega a atisbar un comportamiento análogo.

En el caso de la distribución de tiempo, la dependencia con el damping exterior se sigue observando, siendo las diferencias bastante menos destacables, aunque presentes. La cola de la distribución es también bastante ruidosa, indicando falta de estadística en las simulaciones.

Respecto a la distribución de tamaños, se sigue observando una dependencia con el damping en el interior de la barrera, aunque es difícil establecer una ordenación de las curvas debido al ruido estadístico, requiriendo tiempos de simulación significativamente más largos, o temperaturas más elevadas.

Otro efecto que cabe mencionar es que nuestros resultados pueden estar afectados por el tamaño finito de nuestras cadenas, compuestas de $N = 100$ bases. Este fenómeno podría ser el origen de los gaps los histogramas del tamaño de las Figs. 16 y 17, y parte de la incertidumbre de nuestros sistemas en el caso con barrera. Aumentar el tamaño de estas cadenas aumentaría tanto el número de burbujas como el tamaño máximo de estas.

Posibles opciones de trabajo futuro en esta línea incluyen la introducción en el modelo de parámetros de damping basados en datos experimentales. Estos permitiría ajustar los valores del damping en el interior y exterior de la barrera, así como el reescalado de parámetros entre los casos con y sin barrera de potencial del modelo PBD para poder comparar los valores numéricos obtenidos de las simulaciones.

6. Referencias

- [1] Kim Sneppen and Giovanni Zocchi. *Physics in Molecular Biology*. Cambridge University Press, 2005.
- [2] Eli Pollak and Peter Talkner. Reaction rate theory: What it was, where is it today, and where is it going? *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, 15:26116, 07 2005.
- [3] Peter Hänggi, Peter Talkner, and Michal Borkovec. Reaction-rate theory: fifty years after kramers. *Rev. Mod. Phys.*, 62:251–341, Apr 1990.
- [4] Roman Belousov, Ali Hassanali, and Édgar Roldán. Statistical physics of inhomogeneous transport: Unification of diffusion laws and inference from first-passage statistics. *Physical Review E*, 106(1), July 2022.
- [5] Michel Peyrard. Nonlinear dynamics and statistical physics of dna. *Nonlinearity*, 17(2):R1, jan 2004.
- [6] H.A. Kramers. Brownian motion in a field of force and the diffusion model of chemical reactions. *Physica*, 7(4):284–304, 1940.
- [7] Juan Mazo, O. Fajardo, and D Zueco. Thermal activation at moderate-to-high and high damping: Finite barrier effects and force spectroscopy. *The Journal of chemical physics*, 138:104105, 03 2013.
- [8] W. Rümelin. Numerical treatment of stochastic differential equations. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 19(3):604–613, 1982.
- [9] R. Phillips, J. Kondev, J. Theriot, and H. Garcia. *Physical Biology of the Cell*. CRC Press, 2012.
- [10] R. Tapia-Rojo, J. J. Mazo, and F. Falo. Thermal and mechanical properties of a dna model with solvation barrier. *Phys. Rev. E*, 82:031916, Sep 2010.
- [11] Boian S. Alexandrov, Vladimir Gelev, Yevgeniya Monisova, Ludmil B. Alexandrov, Alan R. Bishop, Kim Ø. Rasmussen, and Anny Usheva. A nonlinear dynamic model of DNA with a sequence-dependent stacking term. *Nucleic Acids Research*, 37(7):2407, 02 2009.
- [12] S. Ares, N. K. Voulgarakis, K. Ø. Rasmussen, and A. R. Bishop. Bubble nucleation and cooperativity in dna melting. *Phys. Rev. Lett.*, 94:035504, Jan 2005.
- [13] M. Peyrard. Melting the double helix. *Nature Physics*, 2(1):13–14, 2006.
- [14] M. Hillebrand, G. Kalosakas, Ch. Skokos, and A. R. Bishop. Distributions of bubble lifetimes and bubble lengths in dna. *Phys. Rev. E*, 102:062114, Dec 2020.

7. Anexos

7.1. Ecuación de Langevin 1D

La ecuación de Langevin es una ecuación diferencial estocástica introducida en 1908 por Paul Langevin para explicar las propiedades del movimiento browniano de una forma alternativa a la contribución de Einstein. La forma general de la ecuación describe el movimiento de una partícula en equilibrio con un baño térmico a temperatura T y sometido a fuerzas externas.

$$M \frac{d^2x}{dt^2} = -\gamma \frac{dx}{dt} - \frac{dV(x)}{dx} + \xi(x, t) \quad (31)$$

El término de inercia se iguala a las fuerzas que actúan sobre la partícula. En orden de aparición las fuerzas son: el rozamiento viscoso con el medio, la fuerza externa derivada de un potencial y una fuerza estocástica que representa las colisiones con las partículas del baño y que tiene las siguientes propiedades estadísticas:

$$i) \langle \xi(x, t) \rangle = 0 \quad ii) \langle \xi(x, t) \xi(x, t') \rangle = c_0 \delta(t - t')$$

Por tanto, una posible elección para representarla será emplear números aleatorios con distribución gaussiana, debido a que esta distribución tiene las mismas propiedades estadísticas que el término estocástico.

Además, a la ecuación de Langevin se le debe imponer que cumpla las siguientes relaciones:

$$\text{Relación fluctuación-disipación 1D: } mv^2 = k_B T \rightarrow c_0 = 2\gamma k_B T$$

$$\text{Relación Einstein: } \langle x^2 \rangle = 2Dt \rightarrow D = \frac{k_B T}{\gamma}$$

donde D es la constante de difusión.

7.2. Ruido Multiplicativo: Algoritmo de Heun

Dada la ecuación diferencial estocástica:

$$\dot{y} = F(y) + G(y)\xi(t) \quad (32)$$

la evolución temporal de la variable y se calcula en dos pasos:

▪ Predictor:

$$\bar{y} = y_0 + F(y)\Delta t + G(y)\Delta w \quad (33)$$

▪ Corrector:

$$y(t+h) = y_0 + \frac{1}{2}[F(y) + F(\bar{y})]\Delta t + \frac{1}{2}[G(y) + G(\bar{y})]\Delta w \quad (34)$$

donde

$$\Delta w = \int_t^{t+h} ds \xi(s) \quad (35)$$

es un número aleatorio con distribución gaussiana de media 0 y anchura 1.

7.3. Generadores de números aleatorios.

- Algoritmo de Box Muller

El algoritmo de Box Muller nos permite obtener números aleatorios con distribución gaussiana a partir de 2 números aleatorios con distribución uniforme d_1 y d_2 . Hay dos posibilidades para generar los números aleatorios, pero se obtiene la misma distribución con ambas, se pueden escoger indistintamente.

$$g_1 = \sqrt{-2\ln(d_1)}\cos(2\pi d_2) \quad g_2 = \sqrt{-2\ln(d_1)}\sin(2\pi d_2) \quad (36)$$

que tienen las propiedades $\langle g_i \rangle = 0$ y $\langle g_i g_j \rangle = \delta_{ij}$.

- Algoritmo ran2

Este algoritmo permite generar números aleatorios entre 0 y 1 con una distribución uniforme. El fragmento de código se obtuvo de “Numerical Recipes in C³” y se muestra a continuación:

```

1 #define IM1 2147483563
2 #define IM2 2147483399
3 #define AM (1.0/IM1)
4 #define IMM1 (IM1-1)
5 #define IA1 40014
6 #define IA2 40692
7 #define IQ1 53668
8 #define IQ2 52774
9 #define IR1 12211
10 #define IR2 3791
11 #define NTAB 32
12 #define NDIV (1+IMM1/NTAB)
13 #define EPS 1.2e-7
14 #define RNMX (1.0-EPS)
15
16 float ran2(long *idum)
17 /*Long period ($>$ 2 1018) random number generator of L Ecuyer
18 with Bays-Durham shuffle and added safeguards. Returns a uniform
19 random deviate between 0.0 and 1.0 (exclusive of the endpoint
20 values). Call with idum a negative integer to initialize; thereafter,
21 do not alter idum between successive deviates in a sequence. RNMX
22 should approximate the largest floating value that is less than 1.*/
23 {
24     int j;
25     long k;
26     static long idum2=123456789;
27     static long iy=0;
28     static long iv[NTAB];
29     float temp;
30     if (*idum <= 0) { //Initialize.
31         if (-(*idum) < $ 1) *idum=1; // Be sure to prevent idum = 0.
32         else *idum = -(*idum);
33         idum2=(*idum); \
34         for (j=NTAB+7; j$>=$0; j--) { //Load the shuffle table

```

³Press, W. H.; Teukolsky, S. A.; Vetterling, W. T. & Flannery, B. P. (1992), Numerical Recipes in C , Cambridge University Press , Cambridge .

```

35 k=(*idum)/IQ1; // (after 8 warm-ups).
36 *idum=IA1*( *idum-k*IQ1)-k*IR1;
37 if ( *idum $<$ 0) *idum += IM1;
38 if (j $<$ NTAB) iv[j] = *idum;
39 }
40 iy=iv[0];
41 }
42 k=(*idum)/IQ1; // Start here when not initializing.
43 *idum=IA1*( *idum-k*IQ1)-k*IR1; // Compute idum=(IA1*idum)
44 // % IM1 without
45 if ( *idum $<$ 0) *idum += IM1; // overflows by Schrages method.
46 k=idum2/IQ2;
47 idum2=IA2*(idum2-k*IQ2)-k*IR2; // Compute idum2=(IA2*idum)
48 // % IM2 likewise.
49 if (idum2 $<$ 0) idum2 += IM2;
50 j=iy/NDIV; // Will be in the range 0..NTAB-1.
51 iy=iv[j]-idum2; // Here idum is shuffled, idum and idum2 are
52 iv[j] = *idum; // combined to generate output.
53 if (iy $<$ 1) iy += IMM1;
54 if ((temp=AM*iy) $>$ RNMx) return RNMx; // Because users do not
55 // expect endpoint values.
56 else return temp;
57 }

```

7.4. Dilema de “Îto-Stratonovich” ⁴.

A la hora de estudiar un sistema inhomogéneo, hay que tener en cuenta que surge un problema asociado a la existencia de dos posibles interpretaciones relacionadas con la integración de funciones estocásticas, el llamado dilema de “Îto-Stratonovich”; ambas acercamientos nos proporcionan resultados diferentes y, por tanto, es necesario fijar desde un principio que interpretación se está usando. Afortunadamente, como veremos en nuestro caso, ambas interpretaciones dan lugar a las mismas ecuaciones para las distribuciones de probabilidad.

Para verlo comencemos considerando un sistema lo más general posible con una única variable

$$\frac{dx}{dt} = a(x, t) + b(x, t)\xi(t) \quad (37)$$

El primer término $a(x, t)$ corresponde al conjunto de fuerzas que afecten al sistema y el segundo término corresponde a un ruido general, separando la dependencia espacial y temporal de este en la función $b(x, t)$. Hay que destacar que esta ecuación es la generalización de 16 despreciando el término de inercia.

A partir de la ecuación de Langevin se puede deducir la llamada ecuación de Fokker-Planck. Esta rige la evolución de la densidad de probabilidad $P(x, t)$ de encontrar una partícula de nuestro sistema en la posición x a tiempo t , y consta de dos términos

$$\frac{dP(x, t)}{dt} = J_{\text{Drift}} + J_{\text{Difusion}} \quad (38)$$

⁴Gardiner, C. W. Stochastic Methods: A Handbook for the Natural and Social Sciences. 4th ed., Springer, 2009

Estos dos términos, denominados corrientes de drift y difusión respectivamente, tienen su origen en las dos partes de la ecuación de Langevin (37). Por una parte, el término de drift es la corriente causada por los potenciales que describen el comportamiento del sistema,

$$J_{\text{Drift}} = -\frac{\partial}{\partial x} [a(x, t)P(x, t)] \quad (39)$$

Por otra, el término de difusión viene asociado al baño térmico formado por el medio. Este último es el objeto de discusión del dilema de Îto y Stratonovich, ya que existen dos formas distintas de escribirlo, llevando a resultados diferentes:

- Stratonovich:

$$J_{\text{Difusion}} = +\frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial x} \left[b(x, t) \frac{\partial}{\partial x} (b(x, t)P(x, t)) \right] \quad (40)$$

- Îto

$$J_{\text{Difusion}} = +\frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [b(x, t)^2 P(x, t)] \quad (41)$$

En el caso uniforme overdamped $b(x, t) = \sqrt{2D}$ es independiente de la posición, saliendo de la expresión y haciendo ambas interpretaciones equivalentes. Sin embargo, en nuestro caso particular, $b(x, t) = \sqrt{\frac{2k_B T \gamma(x)}{m}} = \sqrt{2D(x)}$ y las interpretaciones de Îto y Stratonovich no coincidirían.

Esto lleva a una serie de problemas en el límite sobreamortiguado, ya que dependiendo de la interpretación escogida los resultados de las simulaciones podrían variar. Nuestras simulaciones sin embargo, tal y como hemos mencionado anteriormente se han hecho sin despreciar el término inercial y en el régimen de damping moderado o alto. Si no se desprecia este término de inercia, podemos partir de (16) y empleando la definición de momento reescribirla.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= p \\ \frac{dp}{dt} &= -\gamma(x)p - V'(x) + \sqrt{2k_B T \gamma(x)} \xi(t) \end{aligned} \quad (42)$$

En el caso general la distribución de probabilidad depende de 3 variables $P(x, p, t)$: posición x , el momento p y el tiempo t . De esta forma, ahora $a(x, t)$ se convierte en un vector y $b(x, t)$ en una matriz.

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1(x, p, t) \\ a_2(x, p, t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_{11}(x, p, t) & b_{12}(x, p, t) \\ b_{21}(x, p, t) & b_{22}(x, p, t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \xi_1(x, p, t) \\ \xi_2(x, p, t) \end{bmatrix} \quad (43)$$

A partir de 42, se identifican los correspondientes términos a_i y b_{ij} para las variables x y p obteniendo así, de forma análoga al caso sobreamortiguado, las expresiones para la evolución de la distribución de probabilidad para ambas interpretaciones:

- Stratonovich:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(x, p, t) &= -\frac{\partial}{\partial x} P(x, p, t)p - \frac{\partial}{\partial p} [-\gamma(x)p - V'] P(x, p, t) \\ &+ \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial p} \left[-\sqrt{2\gamma(x)k_B T} \frac{\partial}{\partial p} (\sqrt{2\gamma(x)k_B T} P(x, p, t)) \right] \end{aligned} \quad (44)$$

■ Îto

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(x, p, t) = & -\frac{\partial}{\partial x} P(x, p, t) p - \frac{\partial}{\partial p} [-\gamma(x)p - V'] P(x, p, t) \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial p^2} [-(2\gamma(x)k_B T) P(x, p, t)] \end{aligned} \quad (45)$$

Como el damping no depende del momento, ambas ecuaciones coinciden. Por tanto, está justificado haber empleado la ecuación (16) para la integración de la evolución del sistema, y los resultados de las simulaciones pueden considerarse correctos.

7.5. Curvas de transición del DNA: modelo PBD.

Presentamos en esta sección las curvas de desnaturalización obtenidas con el modelo PBD en los casos sin barrera y con barrera. La transición se determina a partir del cambio en la energía del sistema, calculada con el Hamiltoniano (26), en función de la temperatura.

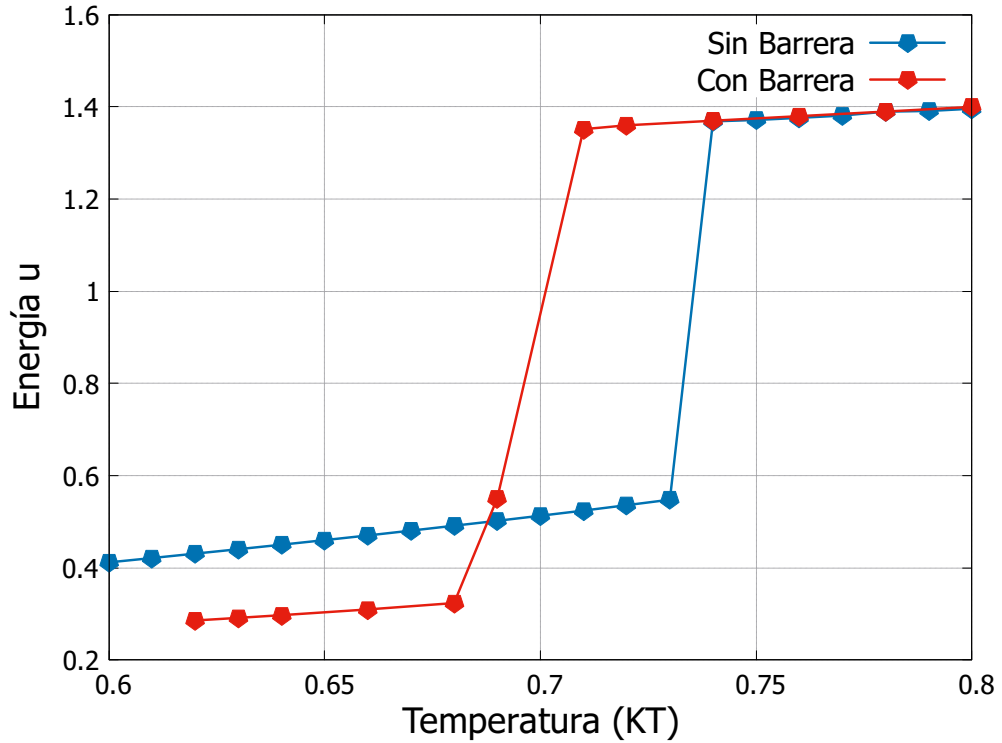


Figura 18: Curvas de desnaturalización del ADN. En rojo está representada la curva para el caso con barrera y en azul para el caso sin barrera.

Las temperaturas de transición se corresponden con 0.74 para el caso sin barrera, y 0.69 para el caso con barrera.

La elección de nuestras temperaturas de simulación para medir la formación de burbujas, 0.67 en ambos casos, las consideramos suficientemente cercanas a la transición.