Universidade de São Paulo
Instituto de Física

Um modelo de exclusão assimétrico para o transporte de partículas mediado por motores moleculares

Elisa Thomé Sena

Orientadora: Profa. Dra. Carla Goldman

Dissertação de mestrado apresentada ao
Instituto de Física da USP para obtenção
do título de Mestre em Ciências

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Carla Goldman (IF-USP)
Profa. Dra. Vera Bohomoletz Henriques (IF-USP)
Prof. Dr. Pablo Augusto Ferrari (IME-USP)

São Paulo
2008

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Sena, Elisa Thomé

Um modelo de exclusão assimétrico para o transporte de partículas mediado por motores moleculares – São Paulo, 2008.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Instituto de Física, Depto. de Física Geral

Orientador: Profa Dra Carla Goldman

Área de Concentração: Física

Unitermos: 1. Física da matéria condensada;
2. Fenômeno de transporte; 3. Mecânica estatística;
4. Biofísica.

USP/IF/SBI-024/2008

Ao meu tio, Tadeu Alves de Sena
e ao meu avô, Ernesto Alves de Sena.

Agradecimentos

Aos meus colegas e ex-colegas do Unibanco: Aieda, Roberta, Gabriel, Flávio, Paulo, Arthur, Carlos, Felipe e Irina por me encobrirem enquanto eu estudava no período de trabalho (que meu chefe não leia isso...). Espero que um dia eu possa olhar para cada um de vocês e dizer: *“Tea with me, I book your face!”*.

Ao meu chefe, Marco César dos Santos Barbosa, pela sua compreensão, incentivo e amizade. Serei eternamente grata por cada tarde em que fui dispensada mais cedo para desenvolver esta dissertação e por cada dia em que fui encoberta por não poder comparecer às diversas reuniões e eventos corporativos (que o chefe dele não leia isso...).

Aos meus amigos físicos: Solange, Karina e Leandro pelas inúmeras vezes em que nos reunimos para estudar ou simplesmente para jogar conversa fora. Nunca achei que fosse dizer isso, mas sinto saudades das listas de mecânica quântica.

Aos meus amigos: Daniel, Luciana, Márcio, Edson, Elaine, Adriana, Fábio, Ludmila, Fernando, Carol, Alecssandra, Richard, Marco Antônio, Renata, Rafael, Tiago e Leandro Nikitin. Talvez vocês não saibam a importância que tiveram ao longo desta caminhada, mas eu sei.

Um agradecimento especial ao meu amigo Leandro R. S. Barbosa e à professora Rosângela Itri por todo o carinho e atenção nas horas em que mais precisei.

Faltam palavras para agradecer à próxima pessoa da lista. Ou talvez sobre... Se eu fosse colocar no papel tudo que tenho para dizer a ele, com certeza a seção de agradecimentos seria maior do que qualquer capítulo deste trabalho. Esta pessoa esteve ao meu lado, me ouvindo, me dando força e tornando a minha vida mais fácil e mais bonita com pequenos e grandes gestos. Muito mais do que um amigo, trata-se do meu companheiro, meu cúmplice, meu parceiro, Evandro Luiz Duarte. Muitíssimo obrigada, querido!

Um imenso obrigada àqueles que sempre torceram pela minha felicidade, confiaram em mim e me apoiaram em todas as minhas decisões: minha avó Cida, minha irmã Ana Cláudia, meu pai Fernando e minha mãe Maria.

Sinto-me realmente abençoada por ter encontrado em meu caminho tantas pessoas especiais.

Agradeço ainda à minha orientadora, Carla Goldman, por toda a sua amizade e dedicação ao longo deste trabalho, a todos os meus colegas do grupo de biofísica e à FAPESP pelo auxílio financeiro.

Resumo

Motores moleculares são proteínas capazes de transportar objetos tais como vesículas, organelas e macromoléculas ao longo do citoesqueleto. Tratam-se de dispositivos bastante interessantes do ponto de vista físico, pois produzem trabalho em um ambiente extremamente ruidoso. Recentemente, diversos experimentos realizados *in vivo* têm revelado que objetos transportados por motores moleculares ao longo dos microtúbulos apresentam movimento bidirecional. Embora o movimento unidirecional dos motores envolvidos no transporte destes objetos seja bem caracterizado tanto experimentalmente quanto teoricamente, o movimento bidirecional das partículas transportadas pelos motores ainda não é bem entendido. Contudo, acredita-se que este fenômeno seja causado pela cooperatividade dos motores moleculares.

Existem na literatura diversos trabalhos que visam descrever o comportamento coletivo de partículas locomovendo-se sobre uma rede unidimensional com interações de volume excluído e taxas de transição assimétricas. Estes modelos são conhecidos como TASEP (*Totally asymmetric simple exclusion processes*) ou ASEP (*Asymmetric simple exclusion processes*) e fazem parte de uma classe de modelos denominados “sistemas difusivos dirigidos”. Embora alguns autores tenham utilizado modelos do tipo ASEP e TASEP para descrever o movimento dos motores moleculares exclusivamente [37], [38], não há ainda nesta visão microscópica, extensões deste modelo para incorporar as partículas cuja dinâmica depende exclusivamente da presença de motores.

No presente trabalho propomos um modelo de exclusão, desenvolvido com o intuito de descrever o movimento conjunto de motores moleculares e das partículas carregadas pelos mesmos, as quais por simplicidade denominamos vesículas. Neste modelo, as vesículas não possuem dinâmica própria, ou seja, dependem da interação com os motores moleculares para se movimentarem. Procuramos soluções analíticas para este modelo para o

caso em que há apenas uma vesícula locomovendo-se sobre a rede. Utilizando o método das matrizes [32], calculamos a velocidade média da vesícula no estado estacionário e analisamos seu comportamento em situações de interesse.

Abstract

Molecular motors are proteins that transport objects such as vesicles, organelles and macromolecules along the cytoskeleton of cells. For physics, they are very interesting devices because they are able to generate work in an extremely viscous environment. Recently, many *in vivo* experiments have revealed that objects transported by molecular motors move bidirectionally along microtubules. Although the unidirectional movement of such molecular motors is experimentally and theoretically well characterized, the movement of particles transported by these motors is not well understood yet. However, this phenomenon is believed to be caused by the cooperativity of molecular motors.

A great number of works are found in literature, which were formulated to describe the collective behaviour of many particles moving in a one-dimensional lattice with a preferred hop rate and exclusion. These models are known as TASEP (Totally asymmetric simple exclusion processes) or ASEP (Asymmetric simple exclusion processes) and are part of a class of models named “driven diffusive systems”. Although some authors made use of ASEP and TASEP models to describe the movement of molecular motors [37], [38], there is not yet, in this microscopic point of view, extensions of these models capable of incorporate particles which the dynamics depends exclusively from the presence of motors.

In this work we propose a exclusion model developed to describe the joint movement of molecular motors and particles, generally called vesicles. In this model, vesicles do not have a proper dynamics, that is, they on the interaction with molecular motors to move. We look after analytical solutions of this model when there is only one vesicle moving on the lattice. We use a matrix formulation [32] to obtain the mean velocity of the vesicle and analyse its behaviour in situations of interest.

Sumário

1	Introdução	1
2	Transporte bidirecional de partículas	10
2.1	Introdução	10
2.2	Objetos que apresentam bidirecionalidade	11
2.3	Razões para o transporte bidirecional	12
2.4	Cenários propostos para explicar o transporte bidirecional	14
3	Primeiros modelos para motores moleculares	18
3.1	Introdução	18
3.2	Modelo de Adjari e Prost	20
3.2.1	Regime de difusão rápida: $4D^0\tau_1 \gg (a+b)^2$	26
3.2.2	Regime de difusão lenta: $4D^0\tau_1 \ll (b-a)^2$	27
4	Processos de exclusão assimétricos	30
4.1	Introdução	30
4.2	Modelo do tipo TASEP / ASEP com partículas de segunda classe	31
5	Processo de exclusão com vesículas	36
5.1	Introdução	36
5.2	Definição do modelo	37
6	A velocidade média da vesícula	45

6.1	Introdução	45
6.2	Velocidade média da vesícula	47
6.2.1	Definição de velocidade média para a vesícula	47
6.2.2	Expressão analítica para a velocidade média da vesícula	51
6.3	Aproximação da velocidade média da vesícula	58
7	Discussão e Conclusões	65

Capítulo 1

Introdução

Todos os organismos vivos são compostos por minúsculas estruturas denominadas células. As células biológicas são sistemas complexos e heterogêneos, responsáveis por diversos processos bioquímicos dinâmicos, tais como replicação e transcrição genética, transporte de vesículas e organelas entre diferentes locais da célula, segregação de cromossomos durante a mitose (divisão celular) entre outros [1]. Estes processos são realizados de uma forma rápida e eficiente graças às proteínas. As unidades que compõem as proteínas chamam-se aminoácidos e possuem um tamanho fixo, por isso, quando alguma complexidade é adicionada a elas, torna-se necessário aumentar o tamanho total da célula.

As células podem ser classificadas em procariontes, que não possuem carioteca (envoltório nuclear), e eucariontes, que possuem uma membrana nuclear individualizando o núcleo. As células procariontes, também denominadas primitivas, estão presentes nos organismos unicelulares, em geral, bactérias. Já as células eucariontes, são mais sofisticadas e complexas, com diversos compartimentos onde ocorrem atividades metabólicas específicas. Por este motivo, são uma ordem de magnitude maiores. O aumento de tamanho gera um problema, pois se todos os mecanismos de transporte fossem difusivos, um aumento no tamanho celular por um fator 20 implicaria em uma diminuição do metabolismo por um fator 400. Para solucionar este problema, a natureza dotou o interior das células eucariontes com uma rede complexa de “estradas”, denominada citoesqueleto [2]. Sobre estas

“estradas”, uma classe de proteínas motoras, também conhecidas como motores moleculares, pode mover-se e transportar objetos tais como vesículas, organelas e macromoléculas para diferentes localizações subcelulares, com grande precisão espacial e controle temporal [3]. Como estes dispositivos consomem energia, geralmente proveniente da hidrólise da molécula de ATP (adenosina trifosfato), este processo é conhecido em biologia como transporte ativo. Embora diversos progressos tenham sido obtidos no estudo do funcionamento de tais motores, o modo como as células conseguem obter todo este controle e precisão, ainda é muito pouco entendido. [4]

O citoesqueleto é composto por duas classes de “estradas” formadas por filamentos de polímeros direcionados: *i)* a rede de microtúbulos que é utilizada para transporte de longa distância, e *ii)* os filamentos de actina que funcionam como estradas locais.

Os microtúbulos são tipicamente arranjados radialmente, com seus pólos positivos direcionados para fora, junto à periferia celular, e seus pólos negativos perto do núcleo, no centro da célula¹. Logo, se um objeto está na periferia da célula e necessita alcançar o centro, basta mover-se ao longo dos microtúbulos em direção ao pólo negativo. Da mesma forma, um objeto pode ser transportado para a periferia celular movimentando-se em direção ao pólo positivo dos microtúbulos (vide figura 1.1). A organização dos filamentos de actina é mais variada. Perto do limite celular elas predominantemente apontam para fora, porém dentro da célula (ou seja, longe da membrana plasmática) elas são orientadas aleatoriamente. [5]

¹A palavra “pólo” nesta literatura não está necessariamente associada ao conceito de carga elétrica. Trata-se apenas de uma notação utilizada usualmente como referência. Caso contrário não haveria transporte de partículas desprovidas de carga.

Figura 1.1: Diagrama de uma célula, mostrando a organização radial dos microtúbulos. Esta figura foi extraída do texto [5].

Existem três classes de motores moleculares que utilizam estas redes de filamentos:

1. as miosinas que se movem ao longo dos filamentos de actina;
2. as kinesinas que se movem ao longo dos microtúbulos, predominantemente em direção aos seus pólos positivos;
3. e as dineínas que se movem em direção aos pólos negativos dos microtúbulos.

Atualmente pode-se distinguir ao menos 18 classes diferentes de miosinas, 10 famílias de kinesinas e 2 grupos de dineínas, cada qual com mais de uma dúzia de membros. Quanto mais complexo for o organismo, maior é a variedade de motores moleculares presentes nas células. Por exemplo, para os fungos foram identificados aproximadamente 6 tipos de kinesina, 5 tipos de miosina e um tipo de dineína, enquanto para os mamíferos estes números sobem para mais de 40 tipos de kinesina, 40 tipos de miosina e 12 tipos de dineína. [6]

A maioria das proteínas motoras são formadas por dois domínios distintos: uma “cabeça” que muda sua conformação ao longo do ciclo ATP-ásico dando início ao movimento do motor, e uma “cauda” que pode formar fibras, como no caso da miosina muscular, ou ligar-se a um objeto que será transportado, por exemplo, uma vesícula lipídica. [7]

Estes motores podem apresentar dois comportamentos distintos. No primeiro, uma única molécula motora pode mover-se ao longo do filamento por longas distâncias sem se desligar do mesmo. A este tipo de comportamento dá-se o nome de processividade. No segundo, os motores perdem contato com o filamento, em geral, após um ciclo ATP-ásico, e portanto, são não processivos. Os motores processivos são individualistas, e tendem a permanecer ligados ao filamento pelo maior tempo possível. Já os não processivos em geral trabalham em conjunto, e o transporte realizado por este tipo de motores é otimizado por interações rápidas com o filamento protéico. Estes modos de operar são adaptações fisiológicas a diferentes funções celulares. [6]

Acreditava-se inicialmente que os diferentes tipos de motores estivessem associados a funções completamente distintas, ou seja, que a miosina fosse responsável pela contração e movimento, a dineína pelo batimento ciliar e a kinesina pelo transporte de organelas. Entretanto, recentemente foram encontradas miosinas envolvidas no transporte de organelas, dineínas associadas a transporte de vesículas dentro das células e kinesinas requeridas para o funcionamento de células ciliares [6]. Além disso, sabe-se que tais motores possuem papéis importantes na divisão celular, e que outros tipos de proteínas são capazes de gerar força e torque dentro das células, tais como as RNA e DNA polimerases, responsáveis pela transcrição do RNA e replicação do DNA, respectivamente.

O mau funcionamento destes motores pode implicar no desenvolvimento de diversas doenças, por exemplo, perda da audição (miosinas IIIa, VI, VIIa e XVa) [8], retinite pigmentosa (dineína citoplasmática, kinesina Krp85/95) [9], rim policístico (dineínas e kinesinas) [10] e doenças degenerativas tais como Alzheimer (kinesina e dineína citoplasmática) [11], [12]. À parte dessas doenças, muitos vírus [13], [14], tais como adenovírus [15], herpes simplex (HSV) [16] e HIV [17], ligam-se aos microtúbulos para se locomoverem

rapidamente através do citoplasma. A compreensão do mecanismo utilizado por tais proteínas motoras pode ser um primeiro passo para a cura destas doenças.

A última década apresentou grandes progressos em estudos experimentais das proteínas motoras. Hoje em dia é possível monitorar e controlar o movimento de uma única molécula motora sob uma variedade de condições externas com alta resolução espacial e temporal [1]. Além disso, avanços nas técnicas e materiais utilizados em experimentos realizados *in vivo* têm revelado diversas características previamente desconhecidas sobre o comportamento cooperativo dos motores moleculares. Uma destas propriedades que vêm instigando o interesse dos pesquisadores atualmente é o movimento bidirecional observado para vesículas lipídicas, macromoléculas e vírus, transportados pelos motores moleculares ao longo dos microtúbulos. Embora o termo bidirecional seja amplamente utilizado na literatura, o movimento descrito nestes experimentos ocorre em apenas uma dimensão. Na realidade, são observadas diversas inversões alternadas do sentido para o qual o objeto está sendo transportado, que podem durar intervalos de tempo da ordem de segundos [4], [5]. No passado, este tipo de movimento havia sido observado em poucos sistemas, e portanto, era considerado de pouca importância para a compreensão do funcionamento das proteínas motoras. Atualmente, no entanto, sabe-se que a bidirecionalidade é um fenômeno bastante comum. No próximo capítulo, faremos uma revisão dos principais resultados presentes na literatura sobre esta propriedade apresentada pelos motores moleculares e dos modelos propostos para explicá-la.

Do ponto de vista mecânico, as proteínas motoras podem ser consideradas como motores nanométricos que consomem combustível (via processos químicos) para produzir trabalho mecânico. Conforme mencionamos anteriormente, a fonte de energia química mais comum para proteínas motoras é, em primeiro lugar, a hidrólise da molécula de ATP ou componentes relacionados², e, em segundo lugar, a polimerização de ácidos nucleicos e proteínas tais como a tubulina. Estas transformações de energia química em trabalho mecânico em geral envolvem uma rede complexa de reações bioquímicas e pro-

²A hidrólise de uma molécula de ATP libera aproximadamente $20 k_B T$ (temperatura ambiente) em energia química, que é transformada em energia mecânica pelo sistema.

cessos físicos, que ocorrem em escalas de tempo da ordem de milissegundos ou menores. Ao contrário das máquinas macroscópicas, os motores moleculares operam em condições isotérmicas em um meio altamente viscoso e, devido ao seu tamanho, estão sujeitos a um forte ruído térmico, o que torna seu movimento estocástico [18].

Apesar das condições, à primeira vista, adversas do meio intracelular, estes motores biológicos são altamente eficientes. Medições mostram que as forças desenvolvidas pelas kinesinas, miosinas e dineínas são de aproximadamente 1 a 10 pN. Analisados de um ponto de vista macroscópico estes valores são extremamente baixos, no entanto, para a célula estes valores são imensos. Um único motor é capaz de mover objetos muito maiores do que ele através do citoplasma viscoso com velocidades altíssimas para a escala de comprimento estudada (da ordem de centenas de micrometros por segundo) [6]. Inspirados por estas proteínas, engenheiros, físicos, químicos e biólogos unem esforços na tentativa de, imitando a natureza, criar motores em miniatura e dispositivos capazes de manipular uma molécula de cada vez. Embora alguns avanços, já tenham sido efetuados nesta área, conhecida como nanotecnologia, como por exemplo, a síntese em laboratório de moléculas orgânicas que funcionam como motores rotacionais e translacionais [19], o sonho do controle da matéria átomo a átomo ainda parece estar distante de se realizar.

A idéia de que seja possível gerar trabalho e produzir forças em um ambiente intrinsecamente ruidoso é pouco intuitiva, pois, a princípio, parece violar a segunda lei da termodinâmica. Entretanto, devemos lembrar que o sistema biológico de nosso interesse é mantido fora do equilíbrio através da reação de hidrólise do ATP, que faz com que o sistema mude repentinamente de estado químico, logo, as leis que regem a termodinâmica de equilíbrio não se aplicam para este sistema. A fim de compreendermos os mecanismos físicos envolvidos neste processo, procuramos estudar modelos estocásticos que possam representar o fenômeno do transporte das vesículas pelos motores moleculares. No capítulo 3, apresentaremos o princípio de funcionamento de um dispositivo denominado catraca térmica, conforme um trabalho de *Adjari e Prost* [20]. Neste artigo, os autores propõem um modelo que mistura assimetria espacial e modulação temporal, para induzir

o movimento direcionado de uma partícula browniana a partir do ruído térmico presente no meio. A dependência temporal de um potencial assimétrico mantém o sistema fora de equilíbrio e induz o movimento da partícula.

As primeiras idéias do modelo de *Adjari e Prost* [20] foram formuladas através da equação de Langevin, que visa descrever o movimento de uma partícula browniana se locomovendo em um meio viscoso, sujeita ao ruído térmico deste meio, dada por

$$m \frac{d^2 x(t)}{dt^2} = -\gamma \frac{dx(t)}{dt} - \frac{dU_{\sigma(t)}(x(t))}{dx} + \xi(t) + F(t), \quad (1.1)$$

onde $x(t)$ nos dá a posição da partícula no instante de tempo t , m corresponde à sua massa, γ é o coeficiente de viscosidade do meio, $U_{\sigma}(x)$ é um potencial periódico, onde $\sigma = \{0, 1\}$ indica os diferentes estados deste potencial (desligado ou ligado), em associação com o estado químico do sistema, $\xi(t)$ é o ruído branco do meio, que se comporta de acordo com uma distribuição gaussiana de média 0 e variância $2\gamma k_B T$ (onde k_B é a constante de Boltzmann e T é a temperatura absoluta do meio) e $F(t)$ representa uma eventual força externa perturbativa, contra a qual a partícula browniana realizará trabalho [21].

Como o meio intracelular é altamente viscoso e a massa da partícula é muito pequena, o termo inercial da equação (1.1) pode ser desprezado, e, em geral, passa-se a considerar a versão super-amortecida da equação de Langevin

$$\gamma \frac{dx(t)}{dt} = -\frac{dU_{\sigma(t)}(x(t))}{dx} + \xi(t) + F(t). \quad (1.2)$$

Busca-se soluções para os valores médios destas grandezas no estado estacionário do sistema a partir da equação de Fökker-Planck associada à equação de Langevin (1.2). Os resultados obtidos até agora na literatura são essencialmente numéricos [22], [23], [24]. Embora o trabalho de *Adjari e Prost* [20] tenha sido formulado com o intuito de descrever o movimento de uma partícula browniana isolada, foram efetuadas adaptações deste modelo para estudar o movimento bidirecional de objetos transportados no meio intracelular [25], [26], [27].

Como diversas proteínas motoras apresentam comportamento cooperativo, especialmente aquelas envolvidas no movimento bidirecional que discutimos brevemente acima, procuramos por modelos capazes de descrever o movimento de muitas partículas. Nos deparamos, então, com uma série de trabalhos presentes na literatura que utilizam modelos denominados ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*), para explicar fenômenos de tráfego e transporte de partículas, entre outros [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36]. A proposta destes modelos é estudar partículas que deslocam-se assimetricamente sobre uma rede unidimensional com interação de volume excluído. A abordagem utilizada nestes textos analisa a dinâmica das partículas de um ponto de vista mais macroscópico se comparado com o modelo proposto por *Adjari e Prost* [20]. Estes sistemas são conhecidos como “sistemas difusivos dirigidos” e são colocados fora de equilíbrio *à priori*, uma vez que as taxas de transição das partículas de um sítio para o outro não satisfazem balanço detalhado.

No capítulo 4 introduziremos o leitor a um modelo do tipo ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*), que possui dois tipos de partículas se locomovendo sobre uma rede periódica, extraído do texto [32] de *Derrida et al.* A revisão deste texto servirá de base para apresentarmos ao leitor um novo modelo, proposto por nós, que tem por objetivo descrever o movimento conjunto de motores moleculares e dos objetos transportados por estes ao longo do filamento protéico. A idéia é a de que este modelo possa servir como um primeiro passo na busca por uma explicação alternativa para a bidirecionalidade apresentada por estes objetos. Modelos do tipo ASEP ou TASEP (*Totally asymmetric simple exclusion process*) já haviam sido utilizados anteriormente para descrever o movimento de motores moleculares exclusivamente [37], [38]. No entanto, o único trabalho do qual temos conhecimento até agora que busca descrever a interação dos motores moleculares com o objeto transportado a partir de modelos deste tipo, foi elaborado recentemente por *Lichtenthäler e Goldman* [39]. Neste trabalho, os autores procuraram entender como a vesícula pode ser capaz de produzir perturbações na densidade dos motores, dando início a fenômenos de choque que influenciarão em seu transporte. Este estudo foi realizado

no limite do contínuo com aproximação de campo médio e os resultados que indicam a bidirecionalidade do movimento foram obtidos para estados transientes do sistema. Já no modelo que propomos aqui, as vesículas são consideradas partículas pontuais que interagem com outros tipos de partículas (motores moleculares) de acordo com uma dinâmica bem definida e o nosso interesse concentra-se nas propriedades do estado estacionário deste sistema.

A escolha que fizemos para a dinâmica das partículas em um processo do tipo ASEP tem por finalidade implementar no modelo o fato das vesículas não possuírem dinâmica própria, de maneira que o movimento destas só é possível mediante interação com os motores. Isto distingue o sistema unidimensional estudado aqui de outros sistemas do tipo ASEP existentes na literatura nos quais também existem partículas de diferentes tipos que interagem umas com as outras, cada uma delas, no entanto, munida de uma dinâmica independente [31], [32], [34], [35], [36].

Procuramos analisar, então, um caso particular do sistema que propusemos, no qual existe apenas uma vesícula se locomovendo na presença de muitos motores, a fim de obtermos uma solução analítica para o cálculo da velocidade média deste objeto. Os resultados obtidos neste caso, bem como o comportamento desta grandeza no limite em que o número de sítios da rede é muito grande serão descritos no capítulo 6. Para finalizar, apresentaremos as ilustrações gráficas da velocidade média da vesícula no limite estudado em função dos parâmetros do modelo, assim como as discussões e perspectivas para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Transporte bidirecional de partículas

2.1 Introdução

O crescente interesse de pesquisadores de diversas áreas pelo modo de operação dos motores moleculares tem proporcionado grandes avanços no estudo e caracterização de tais proteínas nos últimos anos. Diversos experimentos *in vitro* buscam compreender detalhes microscópicos das estruturas e propriedades biofísicas e bioquímicas de proteínas motoras individualmente (por exemplo [40], [41], [42], [43]). Apesar destes avanços, muito pouco é conhecido com relação aos mecanismos envolvidos no controle espacial e temporal de tais motores durante o transporte de organelas. Experimentos realizados *in vivo* têm revelado diversas características previamente desconhecidas acerca do comportamento cooperativo dos motores moleculares. Vale salientarmos que em tais experimentos o movimento dos motores não é observado diretamente, mas sim, o movimento do objeto transportado ao longo do filamento.

Neste capítulo discutiremos uma característica bastante interessante recentemente observada para o movimento de diversos objetos transportados por motores moleculares ao longo de microtúbulos: o movimento bidirecional de vesículas lipídicas, macromoléculas e vírus. Neste ponto, é importante fazermos uma pausa a fim explicarmos o termo bidirecionalidade. Este termo vem sido amplamente utilizado para descrever o movimento unidimensional de objetos que se movem ao longo de filamentos e freqüentemente alternam o sentido de seu curso após um certo tempo se movimentando em uma dada direção. Ou

seja, os trabalhos presentes na literatura utilizam a expressão movimento bidirecional para descrever fenômenos que envolvem mudanças no sentido da trajetória de uma partícula, e não em sua direção. Estas reversões de sentido não podem ser atribuídas simplesmente a flutuações térmicas uma vez que tais objetos desenvolvem, entre as inversões, movimentos processivos com velocidades da ordem de $1 \mu m/s$, e que podem durar até mesmo intervalos de tempo da ordem de segundos [5].

O transporte direcionado do objeto é obtido devido às diferenças das somas das distâncias percorridas por este em cada um dos sentidos. Por exemplo, se em média o objeto percorre uma distância d em direção ao pólo positivo, e uma distância l em direção ao pólo negativo, e $d > l$, o transporte resultante será em direção ao pólo positivo; caso contrário, será em direção ao pólo negativo [4].

2.2 Objetos que apresentam bidirecionalidade

Conforme explicamos na introdução deste trabalho, os dois tipos de proteínas motoras que se locomovem sobre os microtúbulos são unidirecionais, sendo que as kineínas se movem predominantemente em direção aos pólos positivos, e as dineínas, em direção aos pólos negativos destes filamentos. Desta forma, pode-se imaginar que no transporte intracelular, os objetos sejam carregados ao longo do filamento, presos às “caudas” globulares destes motores, acompanhando assim o movimento das proteínas motoras que os transportam. Ou seja, o objeto transportado se moveria unidirecionalmente tal como os motores [4], [5].

Embora o modelo de transporte unidirecional mediado por motores moleculares faça sentido, diversos experimentos têm revelado que uma grande variedade de partículas são transportadas bidirecionalmente no meio intracelular. Alguns exemplos são as mitocôndrias [44], [45], grânulos pigmentares em peixes, sapos e mamíferos [46], [47], [48], vesículas lipídicas em embriões de *Drosophila* [49], em células de tecidos de mamíferos [50], neurônios [51], endossomos [52] e vesículas secretórias [53]. Além disso, este movimento

vem sendo observado também para partículas de RNA mensageiro [54], filamentos intermediários [55], e até mesmo, alguns vírus, que se aproveitam do sistema de transporte do microtúbulo hospedeiro para se locomoverem dentro da célula. Tais patogêneses incluem o vírus da Herpes [16], adenovírus [15] e HIV [17].

Mas, afinal, se tantos objetos apresentam movimento bidirecional no meio intracelular, por que esta propriedade não foi observada antes? Acontece que para que seja possível detectarmos uma reversão do objeto, é necessário selecionar sua posição com uma alta resolução temporal. Logo, se uma uma imagem é capturada uma vez por segundo, mas as reversões duram 0,5 segundo, quase todas as imagens da reversão serão perdidas. Nos últimos anos, houve grandes avanços na sensibilidade das câmeras. Isto, em conjunto com fluoróforos¹ melhorados, acarretou em um aumento considerável nas taxas das seqüências de imagens fluorescentes. Hoje em dia, as câmeras podem captar de 20 a 30 quadros por segundo, enquanto, há poucos anos a taxa mais comum para a obtenção destas imagens era de 1 quadro por segundo [4], [5]. Esta é provavelmente a principal razão pela qual atualmente é possível perceber o movimento bidirecional de tantos objetos. Muitos objetos que são observados movendo-se unidirecionalmente, podem, de fato, estar se movendo de uma maneira bidirecional, mas com reversões tão curtas que o caráter bidirecional do movimento ainda não foi detectado. Provavelmente, no futuro, com os novos desenvolvimentos tecnológicos, muitos outros objetos poderão ser observados revertendo o sentido de suas trajetórias dentro das células.

2.3 Razões para o transporte bidirecional

À primeira vista, o transporte bidirecional pode parecer um processo bastante ineficiente. Afinal, se o intuito é transportar uma partícula para uma localização específica da célula, levá-la constantemente para o sentido oposto, desviando-a de seu destino, parece ser uma péssima escolha em termos de velocidade e economia de energia. Entretanto, acredita-se que este tipo de transporte deva apresentar certas vantagens biológicas quando

¹Fluoróforo: Nome dado a qualquer componente de uma molécula que a torne fluorescente.

comparado ao transporte unidirecional. Abaixo relacionaremos algumas hipóteses formuladas a fim de explicar quais seriam estas vantagens [4], [5]. Vale ressaltar, porém, que se tratam apenas de especulações e que a grande maioria destas idéias ainda não foram comprovadas.

a) Uma das vantagens apontadas é a de que um objeto que se move bidirecionalmente está pronto para reverter seu sentido a qualquer momento, seja para corrigir erros em seu destino, seja para diminuir sua velocidade média a fim de ajustar o transporte às necessidades da célula.

b) O objetivo do transporte pode não ser mover o objeto para um local específico, mas sim, obter uma distribuição específica de objetos na célula, ou seja, arranjá-los de um determinado modo no meio intracelular. Observações de mitocôndrias em axônios mostram que embora estas organelas se acumulem nas áreas de alta demanda por ATP, algumas delas permanecem em regiões menos ativas da célula [44].

c) Outra hipótese, é a de que o transporte bidirecional seja utilizado para evitar obstáculos e tráfego de partículas. Por exemplo, ao mover-se ao longo de um axônio, um objeto poderia se deparar com um microtúbulo bloqueado, impedindo a passagem do motor. Se este objeto conseguisse reverter seu curso e retornar, ele poderia, a princípio, mudar-se para um microtúbulo vizinho. Em sistemas de vesículas lipídicas e grânulos pigmentares, observações de objetos mudando de microtúbulo já foram observadas [56], [57].

d) Finalmente, como muitos objetos podem se locomover sobre ambos os tipos de filamento (microtúbulos ou filamentos de actina) a bidirecionalidade pode ter um papel importante no controle da transferência destes objetos de um filamento para o outro. Isto poderia ocorrer, através do controle da quantidade de tempo que o objeto gasta se movendo para cada um dos sentidos [58]. Em sistemas de grânulos pigmentares, a transferência de um objeto para o filamento de actina, ocorre somente quando o mesmo se movimenta em direção ao pólo negativo do microtúbulo [46].

2.4 Cenários propostos para explicar o transporte bidirecional

Nas seções anteriores vimos que o transporte bidirecional de partículas mediado pelos motores moleculares trata-se de um fenômeno bastante comum. Por este motivo, com base nos sistemas experimentais que vêm sendo estudados nos últimos anos, pesquisadores de diversas áreas tentam propor idéias capazes de explicar tal fenômeno. Revisaremos a seguir, três cenários que procuram descrever o movimento bidirecional de objetos no meio intracelular. Estes modelos utilizam a premissa de que os motores devem estar ligados simultaneamente ao objeto e ao filamento para que ocorra o movimento. Além disso, uma vez que experimentos *in vitro* indicam que a kinesina e a dineína se movem unidirecionalmente ao longo dos microtúbulos, imagina-se que devam existir ao menos dois tipos de motores, que se movem em direção a polaridades opostas, envolvidos no transporte [4], [5].

1) No primeiro cenário, supõe-se que as duas espécies de motores competiriam pelo mesmo sítio de ligação na superfície do objeto, logo, somente um deles poderia permanecer ligado ao objeto transportado em um dado momento. A reversão de sentido ocorreria quando um determinado motor se desligasse, e outro motor, de polaridade oposta a este, se ligasse ao objeto (Figura 2.1 A).

2) No segundo cenário, ambos os motores estariam simultaneamente ligados ao objeto e ao microtúbulo. Isto daria início a uma espécie de “cabo de força” entre os motores, e, como consequência, o objeto se moveria para uma direção ou para a outra dependendo do motor que estivesse momentaneamente ganhando a “batalha”. As reversões no sentido do movimento ocorreriam devido à variação da quantidade de motores ativos de cada tipo em um determinado instante de tempo (Figura 2.1 B).

3) Já o terceiro modelo prega que o transporte bidirecional seria fundamentalmente distinto do transporte unidirecional, e que os diferentes tipos de motores funcionariam

de modo a não interferirem entre si. Neste cenário, ambos os motores estariam ligados ao objeto simultaneamente, mas suas atividades seriam coordenadas, de maneira que, em um dado momento, somente um dos motores estaria ligado ao filamento, ou seja, quando um tipo de motor estivesse ativo, o outro estaria inativo. A coordenação de tais motores seria efetuada por complexos protéicos ainda não identificados (Figura 2.1 C).

Figura 2.1: Possíveis cenários para o transporte bidirecional de partículas no meio intracelular. Esta figura foi retirada da referência [4]. (A) Primeiro cenário: apenas um tipo de motor poderia estar ligado ao objeto em um dado instante de tempo. (B) Segundo cenário: ambos os tipos de motores poderiam estar ligados ao objeto em um dado instante de tempo, iniciando, assim, uma espécie de “cabo de guerra”. (C) Terceiro cenário: a atividade dos motores seria coordenada por complexos ainda não identificados. [4]

Diversos resultados experimentais presentes na literatura, indicam que o primeiro cenário apresentado não é suficiente para descrever a natureza do transporte bidirecional. Podemos citar como exemplo, um experimento que utiliza dineína citoplasmática modificada por uma substância fluorescente, que mostra que os pontos fluorescentes, que representam os complexos de dineína ligados aos objetos, movem-se ao longo de ambos os sentidos e, freqüentemente, revertem seu curso [59]. Desta observação, conclui-se que a dineína está ligada ao objeto durante todo o seu percurso, independente do sentido para o qual se move o objeto transportado. Um outro experimento, no qual observa-se o transporte de vesículas lipídicas em embriões de *Drosophila*, mostra que mutações dos motores que se movem em direção ao pólo negativo do microtúbulo podem alterar o movimento das vesículas durante o período de tempo no qual estas movem-se em direção ao pólo positivo [49].

Passemos, agora, a analisar o segundo cenário proposto. De acordo com este modelo se ambas as espécies de proteínas motoras estivessem ligadas ao objeto transportado, e, por algum motivo, o número de motores ativos que se movem para um determinado sentido fosse diminuído, isto acarretaria em um aumento da velocidade do objeto no sentido oposto ao que estes motores se dirigiam. Entretanto, muitos estudos experimentais têm comprovado que tratamentos que visam extinguir o movimento de organelas em direção ao pólo negativo da célula prejudicam o movimento destes objetos em direção ao pólo positivo [51], [60], [61], [62], e vice-versa [63], [64], [65].

Logo, as observações experimentais citadas nos parágrafos anteriores não condizem com o que se esperaria obter caso um dos dois primeiros cenários fosse verdadeiro. Por este motivo, dentre os modelos apresentados, o terceiro cenário é o melhor aceito pela comunidade científica atualmente. Contudo, ainda não existem quaisquer evidências diretas que comprovem que a coordenação dos motores realmente ocorra na natureza. Como este modelo pressupõe que exista um complexo protéico com a função de controlar a atividade dos motores moleculares, busca-se identificar possíveis candidatos para esse cargo. Experimentos mostram que a dinactina pode mediar a ligação da dineína com o objeto

transportado e parece aumentar a processividade deste motor [61], [66], [67], [68], [69]. A proteína Klar também parece ser importante para a coordenação dos motores no transporte de vesículas lipídicas em *Drosophila* [70].

Ao longo deste trabalho, formularemos um modelo alternativo aos demais, baseado em processos do tipo ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*) a fim de descrever o movimento conjunto de motores moleculares e dos objetos transportados por estes ao longo de um filamento protéico. Acreditamos que este modelo seja capaz de proporcionar uma nova explicação para a bidirecionalidade apresentada por estes motores, decorrente da interação entre os diferentes tipos de partículas presentes no sistema.

Antes, porém, procuraremos entender os elementos que regem o funcionamento de um motor molecular do ponto de vista mecânico-microscópico. Para isto, no próximo capítulo, estudaremos um trabalho de *Adjari e Prost* [20], no qual os autores introduzem os conceitos básicos de um dispositivo deveras interessante, denominado catraca térmica. O intuito de tal dispositivo é induzir o movimento direcionado de uma partícula browniana a partir do ruído térmico presente no meio. É importante ressaltar que este modelo foi formulado originalmente para descrever o movimento unidirecional dos motores. Extensões das idéias contidas neste trabalho, elaboradas posteriormente, permitem descrever o movimento bidirecional de objetos extensos (filamentos) conduzidos pelos motores [25], [26], [27].

Capítulo 3

Primeiros modelos para motores moleculares

3.1 Introdução

Na introdução deste trabalho procuramos explicar o modo de funcionamento dos motores moleculares. Estes dispositivos biológicos convertem a energia química, disponível durante a hidrólise do ATP, em energia mecânica para transportar, com alta eficiência, diversos tipos de partículas, tais como vesículas e macromoléculas, ao longo de filamentos presentes nas células. Eles operam em um meio altamente viscoso e, devido ao seu tamanho (da ordem de nanômetros), estão sujeitos a um forte ruído térmico, o que torna seu movimento estocástico. Ou seja, estes motores geram trabalho e produzem forças em um ambiente intrinsicamente ruidoso. Além disso, como é impossível gerar grandes gradientes de temperatura entre pequenas distâncias, o referido processo de transporte é isotérmico [18].

À primeira vista, a idéia de que seja possível induzir o deslocamento de partículas a partir de ruído térmico parece violar a segunda lei da termodinâmica. Mas será possível criar um dispositivo que não obedeça às leis da termodinâmica? Para responder à esta pergunta, vamos rever um conceito, conhecido em física como “*demônio de Maxwell*”

[71]. Imagine um dispositivo composto por duas caixas com gás a mesma temperatura, separadas por uma pequena porta, onde vive um “demônio” (que pode ser, por exemplo, uma máquina). Este demônio observa as partículas que vêm da esquerda. Quando ele vê uma partícula rápida, ele abre a porta. Quando ele vê uma lenta, ele fecha a porta. Para as moléculas do outro lado, ele faz o oposto. É fácil perceber que em pouco tempo o lado esquerdo esfriaria, enquanto o direito, esquentaria, violando a segunda lei da termodinâmica. Ocorre que, depois de um certo tempo, o demônio não conseguirá mais distinguir qual partícula é quente e qual partícula é fria, pois este ser possui uma temperatura própria, que mudará de acordo com as mudanças do sistema. A única maneira deste procedimento funcionar indefinidamente seria se o “demônio” pudesse manter a temperatura de seu corpo diferente da do meio que o rodeia. Logo, o sistema deve estar fora de equilíbrio para que ocorra trabalho.

Estas idéias foram posteriormente revisitadas por *Feynman* [72], que analisou o funcionamento de uma catraca, confinada em um reservatório térmico de temperatura T , ligada a uma pá, contida em um segundo reservatório de mesma temperatura (“*ratchet and pawl*”). Com este exemplo foi possível ilustrar o teorema de Carnot, de que não é possível converter calor em trabalho por meio de um processo cíclico e isotérmico. Este argumento é a base para refutar qualquer máquina capaz de produzir movimento perpétuo.

Nosso intuito neste capítulo é apresentar o princípio de funcionamento de um dispositivo denominado catraca térmica, conforme um trabalho de *Adjari e Prost*, publicado em 1992 [20]. Neste artigo, os autores propõem um modelo bastante simples, que mistura assimetria espacial e modulação temporal, para induzir o movimento direcionado de uma partícula browniana a partir do ruído térmico presente no meio. A dependência temporal de um potencial assimétrico mantém o sistema fora de equilíbrio e induz o movimento da partícula.

Este trabalho foi inicialmente concebido para ser aplicado a um processo de separação de partículas com coeficientes de difusão microscópicos ligeiramente diferentes entre si,

através da utilização, por exemplo, de um arranjo de eletrodos intercalados assimetricamente, que resultará em um potencial assimétrico. Entretanto, é possível fazer uma conexão deste modelo com o sistema biológico estudado. A partícula browniana representa um motor molecular e o potencial assimétrico sua interação com o filamento protéico. A variação temporal deste potencial representa as mudanças de estado do motor causadas pela hidrólise do ATP.

Diversos outros autores introduziram modificações e acrescentaram idéias a este trabalho pioneiro de *Adjari e Prost* [20], a fim de explicar o funcionamento dos motores moleculares a partir do conceito de catraca térmica, criando, assim, modelos mais sofisticados e robustos [2], [18], [73], [74]. Por este motivo, acreditamos que vale a pena revisar este texto, devido à sua beleza e simplicidade.

3.2 Modelo de Adjari e Prost

Nesta seção apresentaremos um modelo bastante simples, extraído do texto de *Adjari e Prost* [20], que consegue, com poucos elementos físicos, ilustrar o modo de operação das proteínas motoras.

Para isso, consideremos o movimento unidimensional de uma partícula browniana ao longo do eixo x . Esta partícula está sujeita a uma força que deriva de um potencial $U(x, t)$, periódico no tempo e no espaço.

A evolução temporal da partícula de acordo com este potencial é tal que, durante um intervalo de tempo τ_1 , a partícula se difunde livremente ($U(x, t) = 0$). Em seguida, é ligado um potencial do tipo “dente de serra” periódico e assimétrico ($U(x, t) = U_0(x)$) caracterizado pelas escalas de comprimentos a e b , com $a > b$ (vide figura 3.2).

Este potencial aproxima-se daquele percebido por uma partícula carregada quando esta se move sobre uma cadeia de dipolos elétricos alinhados de tal forma que a distância entre uma carga positiva e uma carga negativa à sua direita seja distinta da distância

entre esta mesma carga positiva e a carga negativa à sua esquerda, conforme ilustra a figura (3.1). Os dipolos individuais estariam associados a monômeros macromoleculares que se agregam para formar um polímero linear e a partícula, a uma proteína motora [18].

Figura 3.1: Representação de uma rede linear de dipolos sobre o qual uma partícula browniana (possivelmente uma proteína) se move. Esta figura foi extraída da referência [18].

Este potencial permanece ligado durante um intervalo de tempo τ_2 , quando então é desligado, permanecendo assim durante o intervalo de tempo τ_1 subsequente. O processo é repetido indefinidamente.

Desta forma, o potencial observado pela partícula pode ser expresso por:

$$\begin{cases} U(x, t) = 0 \text{ para } n(\tau_1 + \tau_2) \leq t \leq n(\tau_1 + \tau_2) + \tau_1 & n = 0, 1, 2, \dots \\ U(x, t) = U_0(x) & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (3.1)$$

Para que seja possível obter uma solução analítica para este modelo, supõe-se que o sistema encontra-se no regime adiabático. Este regime possui as seguintes características:

- A partícula não possui energia suficiente para ultrapassar a barreira do potencial “dente de serra”, ou seja, $\Delta E \gg kT$, onde k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura do sistema.
- O intervalo de tempo τ_2 é escolhido de forma que, quando o potencial é ligado, a partícula tenha tempo de atingir o mínimo correspondente à região onde se encontra, mas não tenha tempo de escapar deste vale devido à agitação térmica.

Com estas considerações, uma vez que o potencial assimétrico é ligado, a partícula estará localizada em um dos mínimos deste potencial, conforme a figura 3.2, para $t = 0$.

Figura 3.2: Esquematização de uma catraca térmica. Em $t = 0$ a densidade de probabilidade da partícula está totalmente concentrada em um dos mínimos do potencial. A assimetria do potencial é caracterizada pelos parâmetros a e b . Durante o intervalo de tempo $t < \tau_1$ a partícula difunde-se livremente, com uma distribuição de probabilidades gaussiana. Em $t = \tau_1$ o potencial é ligado novamente. P_f representa a probabilidade de a partícula ter se deslocado para a direita, e P_b , a probabilidade de a partícula ter se deslocado para a esquerda. As probabilidades P_b , P_f , e $(1 - P_b - P_f)$ são dadas pelas integrais sob as curvas vermelhas.

Em seguida, ao desligarmos o potencial, a partícula se difundirá livremente durante o intervalo de tempo τ_1 de acordo com uma distribuição de probabilidades gaussiana, dada por

$$p(x) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D^0 \tau_1}} \exp \left\{ -\frac{x^2}{4D^0 \tau_1} \right\}, \quad (3.2)$$

onde D^0 é o coeficiente de difusão microscópico da partícula (Figura 3.2, $t < \tau_1$).

Ao ligarmos novamente este potencial, esta partícula será novamente atraída para um vale (Figura 3.2, $t = \tau_1$). A partícula poderá ter se deslocado para um vale a esquerda com probabilidade P_b , dada pela integral da distribuição gaussiana (3.2) entre $-\infty$ e $-a$. Analogamente, a probabilidade P_f de que a partícula tenha se deslocado um vale para a direita é dada pela integral de (3.2) entre b e ∞ . Isto acarretará em um “*drift*” de velocidade para a direita, pois, como a é maior do que b , a corrente de probabilidades, J , é tal que $J = P_f - P_b > 0$.

Um dos pontos importantes que devemos mencionar refere-se à escolha dos intervalos de tempo entre ligar e desligar o potencial $U_o(x)$. Se o intervalo durante o qual o potencial permanece desligado (τ_1) for muito pequeno, a partícula não terá tempo suficiente para se difundir por uma distância maior que b , e, assim, quando o potencial for ligado novamente, ela será atraída para o mesmo vale de onde partiu. Por outro lado, se τ_1 for muito grande, a partícula se difundirá livremente com probabilidade $p = \frac{1}{2}$ de ir para a esquerda ou para a direita. Portanto, para garantir a eficácia do processo descrito tal que a partícula possua um movimento preferencial para um dos lados, a escolha de τ_1 deve ser adequada.

De acordo com a descrição do processo no trabalho de *Adjari e Prost* [20], a probabilidade $P(m)$ de a partícula se encontrar na região de um vale indexado por m , quando o potencial é ligado, é identificada pela integral da distribuição de probabilidades da partícula livre ($p(x)$) na região do vale, de forma que, conforme a figura (3.2),

$$P(\sigma_i = m) = P(m) = \int_{b+(m-1)(a+b)}^{b+m(a+b)} p(x) dx. \quad (3.3)$$

O ponto crucial desta descrição está em transformar o problema do movimento da partícula no espaço contínuo, na presença de um potencial que “liga e desliga”, em um problema de uma caminhada aleatória discreta, renormalizando o coeficiente de difusão

microscópico da partícula D^0 em termos dos parâmetros do potencial.

Para a caminhada discreta, a probabilidade $P(m)$ de a partícula atingir um sítio m qualquer é dada pela expressão (3.3). Este processo pode ser considerado como uma extensão do processo de Bernoulli [75], para o qual teríamos a possibilidade de m assumir apenas dois valores ($m = \pm 1$) em cada instante de tempo.

Para determinarmos os momentos associados à distribuição de probabilidades da caminhada discreta basta introduzirmos uma seqüência de variáveis aleatórias auxiliares σ_j que assumem o valor $m = \dots -2, -1, 0, 1, 2, \dots$ com probabilidade $P(\sigma_j = m)$ no instante $j = 0, 1, 2, 3, \dots$. A média de σ_j é dada por

$$\langle \sigma_j \rangle = \sum_{\sigma_j=-m}^m \sigma_j P(\sigma_j). \quad (3.4)$$

Desta forma, a posição X_j da partícula em relação à origem definida no “passo” anterior, após o j -ésimo intervalo de tempo (“passo”) correspondente a um ciclo liga/desliga completo ($\tau = \tau_1 + \tau_2$), é uma variável aleatória cuja média e variância são dadas por

$$\langle X_j \rangle = \sum_{m=-\infty}^{\infty} m(a+b)P(m) = (a+b)\langle \sigma_j \rangle \quad (3.5)$$

e

$$\langle X_j^2 \rangle - \langle X_j \rangle^2 = (a+b)^2 (\langle \sigma_j^2 \rangle - \langle \sigma_j \rangle^2), \quad (3.6)$$

e a posição da partícula após n passos é dada pela variável

$$l_n = \sum_{j=1}^n \sigma_j = (a+b) \sum_{j=1}^n \sigma_j. \quad (3.7)$$

Como as variáveis X_j são independentes e igualmente distribuídas e, se n for suficientemente grande, o teorema central do limite [75] garante que a distribuição de probabilidades de l_n é dada por uma função gaussiana de média

$$\langle l_n \rangle = n \langle X \rangle \quad (3.8)$$

e variância

$$\langle l_n^2 \rangle - \langle l_n \rangle^2 = n (\langle X^2 \rangle - \langle X \rangle^2), \quad (3.9)$$

onde os índices j foram omitidos por simplicidade.

Ou seja, o movimento fica caracterizado como um processo de difusão assimétrico e, em um instante $t_n = n\tau$, a distribuição de probabilidades para a posição da partícula $P(l_n)$ será dada por

$$P(l_n) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D_m n(\tau_1 + \tau_2)}} \exp \left\{ -\frac{(l_n - n\langle X \rangle)^2}{4D_m n(\tau_1 + \tau_2)} \right\}, \quad (3.10)$$

onde

$$D_m = \frac{\langle X^2 \rangle - \langle X \rangle^2}{2(\tau_1 + \tau_2)}. \quad (3.11)$$

é o coeficiente de difusão "macroscópico" deste processo, e, portanto,

$$V_m = \frac{n\langle X \rangle}{n(\tau_1 + \tau_2)} = \frac{\langle X \rangle}{\tau_1 + \tau_2} \quad (3.12)$$

é a velocidade média de arrastamento (*"drift"*) da partícula.

Após estas considerações gerais, os autores passam a estudar dois diferentes regimes de difusão para o cálculo das grandezas físicas macroscópicas acima, que se resumem no cálculo da integral em (3.3). Estes dois regimes são resolvidos analiticamente no texto estudado [20] e serão explicitados a seguir.

3.2.1 Regime de difusão rápida: $4D^0\tau_1 \gg (a+b)^2$

Neste regime a partícula pode se difundir livremente por distâncias muito grandes se comparadas com o espaçamento $a+b$, durante o intervalo de tempo τ_1 . Assim sendo, a distribuição de probabilidades da posição da partícula quando esta se difunde livremente será dada por uma gaussiana muito larga. Podemos, portanto, aproximar a integral de $p(x)$ em (3.3) pela área do trapézio formada entre dois vales consecutivos, $m-1$ e m , obtendo:

$$P(\sigma_j = m) \simeq \frac{(a+b)}{2\sqrt{4\pi D^0\tau_1}} \left\{ \exp \left[-\frac{[m(a+b)+b]^2}{4D^0\tau_1} \right] + \exp \left[-\frac{[m(a+b)-a]^2}{4D^0\tau_1} \right] \right\} \quad (3.13)$$

O valor esperado da variável X_j pode ser calculado através da equação (3.5). Note que neste regime, a soma é dominada por valores grandes de $|m|$. Se tomarmos, então $|m| \rightarrow \infty$ e o espaçamento entre cada vale $a+b \rightarrow 0$, a variável $X_j = (a+b)\sigma_j$ passa a assumir valores contínuos $x = (a+b)m$ em cada instante de tempo j , de maneira que a soma em (3.5) pode ser aproximada pela integral

$$\langle X \rangle \simeq \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x}{2\sqrt{4\pi D^0\tau_1}} \left\{ \exp \left[-\frac{(x+b)^2}{4D^0\tau_1} \right] + \exp \left[-\frac{(x-a)^2}{4D^0\tau_1} \right] \right\} dx, \quad (3.14)$$

o que resulta

$$\langle X \rangle = \frac{a-b}{2}. \quad (3.15)$$

Substituindo o resultado acima na equação (3.12) a velocidade macroscópica da partícula será dada por

$$V_m = \frac{a-b}{2(\tau_1 + \tau_2)}. \quad (3.16)$$

De forma análoga, obtemos os seguintes resultados para a posição quadrática média

$$\langle X^2 \rangle = \frac{a^2 + b^2 + 4D^0\tau_1}{2}, \quad (3.17)$$

e, a partir dos resultados (3.15) e (3.17), para o coeficiente de difusão macroscópico D_m :

$$D_m = \frac{(a+b)^2 + 8D^0\tau_1}{8(\tau_1 + \tau_2)}. \quad (3.18)$$

Utilizando a condição de difusão rápida, podemos desprezar o primeiro termo desta equação. Após esta aproximação D_m será dado por

$$D_m \simeq \frac{D^0\tau_1}{(\tau_1 + \tau_2)}. \quad (3.19)$$

3.2.2 Regime de difusão lenta: $4D^0\tau_1 \ll (b-a)^2$

Neste regime a probabilidade de que a partícula se difunda por uma distância a durante o intervalo de tempo τ_1 é desprezível. Assim, em um intervalo de tempo τ_1 , a partícula poderá apenas se mover para o vale imediatamente à direita, ou permanecer parada em seu vale atual. Neste caso podemos escrever

$$P(m) = \delta_{m,0}p + \delta_{m,1}(1-p), \quad (3.20)$$

onde p é a probabilidade de que a partícula se mova para a esquerda, dada por (3.3)

$$p = \int_{-b-2a}^{-a} \frac{1}{\sqrt{4\pi D^0\tau_1}} \exp\left(\frac{-x^2}{4D^0\tau_1}\right) dx. \quad (3.21)$$

Substituindo

$$y = \frac{x}{\sqrt{4D^0\tau_1}} \quad (3.22)$$

na equação (3.21), lembrando que a função gaussiana de média zero é par, e tomando

$$\frac{b+2a}{\sqrt{4D^0\tau_1}} \rightarrow \infty, \quad (3.23)$$

temos o seguinte resultado

$$p \simeq \int_{\frac{a}{\sqrt{4D^0\tau_1}}}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-y^2} dy. \quad (3.24)$$

Este resultado pode ser explicitado em termos da função erro [76],

$$p \simeq \frac{1}{2} \operatorname{Erfc} \left[\frac{a}{\sqrt{4D^0\tau_1}} \right]. \quad (3.25)$$

Assim, os valores calculados para a velocidade e coeficiente de difusão macroscópicos da partícula neste regime são:

$$V_m = \frac{(1-p)(a+b)}{(\tau_1 + \tau_2)} \quad (3.26)$$

e

$$D_m = \frac{p(1-p)(a+b)^2}{2(\tau_1 + \tau_2)} \quad (3.27)$$

Com base no modelo que acabamos de estudar, *Libchaber* e sua equipe [77] desenvolveram um experimento muito interessante que tinha por objetivo criar uma catraca térmica. Para isso, eles utilizaram uma micropartícula de plástico que flutua em um recipiente cheio de água e pode ser manipulada a partir do uso de feixes de laser. Um feixe gera um círculo de luz que confina a partícula, a “estrada” sobre a qual esta partícula caminha. Sobreposto a este feixe, há um segundo feixe luminoso periódico e assimétrico que pode ser ligado e desligado intermitentemente. Quando desligado, a partícula difunde-se livremente sobre a “estrada”, e quando ligado, a partícula é atraída para regiões de maior intensidade luminosa. Devido à assimetria deste potencial, a partícula possui uma probabilidade maior de mover-se no sentido horário. A este dispositivo dá-se o nome de

armadilha óptica. Com este experimento, é possível obter a corrente de probabilidades J em função do intervalo de tempo τ_1 em que o potencial assimétrico é desligado. O ajuste dos dados experimentais no modelo descrito acima dá suporte ao mecanismo proposto por *Adjari e Prost* [20].

Vale ressaltar que este modelo visa descrever o movimento de uma partícula browniana isolada. Contudo, conforme explicamos na introdução, diversas proteínas motoras apresentam comportamento cooperativo. Com o intuito de explicar este tipo de fenômeno, os autores, em parceria com *Jülicher*, propuseram modificações neste modelo, para possibilitar a descrição do comportamento de muitas partículas [25], [26], [27].

Existem na literatura diversos trabalhos que visam descrever o movimento de muitas partículas deslocando-se assimetricamente sobre uma rede unidimensional com interação de volume excluído ([28] a [36]). Estes modelos são denominados ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*) e têm sido amplamente utilizados para explicar fenômenos de tráfego, transporte de partículas, entre outros. A relevância deste tipo de modelo no contexto da física estatística de não-equilíbrio reside no fato de ser um protótipo de baixa dimensionalidade que apresenta uma transição de fase (condensação). Nestes modelos a dinâmica das partículas é analisada de um ponto de vista mais macroscópico e o sistema é colocado fora de equilíbrio *à priori* através da assimetria das taxas de “hopping” das partículas, que não satisfazem à condição de balanço detalhado. Sofisticações destes modelos permitem descrever o movimento de diferentes tipos de partículas locomovendo-se sobre a rede e interagindo entre si.

Na segunda seção do próximo capítulo introduziremos o leitor a um modelo do tipo TASEP (*Totally asymmetric simple exclusion process*), que possui dois tipos de partículas se locomovendo sobre uma rede periódica, proposto por *Andjel et al* [36], e, estudado posteriormente por *Ferrari et al* [35] e *Derrida et al* [32]. A revisão deste último texto servirá de base para, no capítulo 5, apresentarmos o leitor ao modelo que propusemos para descrever o movimento conjunto de motores moleculares e dos objetos transportados por estes.

Capítulo 4

Processos de exclusão assimétricos

4.1 Introdução

Atualmente, existe na literatura um crescente interesse por modelos em uma dimensão que representem sistemas fora do equilíbrio. Em particular, modelos denominados ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*) [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36] têm sido largamente estudados para explicar diversos fenômenos, desde tráfego, transporte de partículas, polimerização, dentre outros.

Nestes modelos, as partículas se movem estocasticamente ao longo de uma rede unidimensional com um sentido preferencial, ou seja, possuem probabilidades p e q distintas de saltarem para o sítio vizinho à esquerda ou à direita, respectivamente, e possuem interações de volume excluído, ou seja, não saltam para o sítio vizinho se este já estiver ocupado por outra partícula. Um caso particular destes modelos é o chamado TASEP (*Totally asymmetric simple exclusion process*), onde as partículas podem movimentar-se apenas em um sentido, ou seja, uma das probabilidades de transição, p ou q , é nula.

Apesar de sua simplicidade, diversos resultados interessantes podem ser obtidos destes modelos, dentre os quais destacam-se transições de fases que ocorrem de acordo com a densidade de partículas presentes no sistema e / ou as condições de contorno escolhidas.

É importante ressaltar que, no modelo proposto por *Adjari e Prost* [20], estudado

no capítulo anterior, o movimento de uma partícula é analisado do ponto de vista microscópico, e o sistema é retirado do equilíbrio ao ser “ligado” e “desligado” um potencial assimétrico. As propriedades deste modelo são geralmente obtidas no limite adiabático, no qual, durante um pulso a partícula tem tempo de cair no vale mais próximo, mas não tem tempo de “escalar” para vales vizinhos. Já nos modelos do tipo ASEP e TASEP os sistemas estudados estão *à priori* fora do equilíbrio, ou seja, as taxas de transição com que as partículas mudam para o sítio vizinho não satisfazem balanço detalhado. Modelos deste tipo, que assumem desde o princípio o movimento direcionado de uma ou mais partículas, são conhecidos na literatura por “*sistemas difusivos dirigidos*”.

Neste capítulo apresentamos um modelo que possui dois tipos diferentes de partículas movendo-se sobre uma rede unidimensional. Neste sistema um dos tipos de partícula move-se conforme um processo TASEP, enquanto o segundo tipo de partícula move-se através de um processo ASEP, como descrito por *Derrida et al.* na referência [32].

4.2 Modelo do tipo TASEP / ASEP com partículas de segunda classe

Iniciaremos esta seção, discutindo um modelo que mistura processos do tipo TASEP (*Totally asymmetric simple exclusion process*) e ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*), extraído do texto [32], de *Derrida et al.* Este modelo consiste em um sistema formado por uma rede unidimensional com N sítios, K_1 partículas denominadas “partículas de primeira classe”, ou “partículas do tipo 1”, K_2 partículas denominadas “de segunda classe”, ou “do tipo 2”, e $K_0 = N - K_1 - K_2$ buracos.

Cada sítio da rede pode estar ocupado por uma partícula de primeira classe, por uma partícula de segunda classe, ou pode estar vazio. Desta forma, uma configuração qualquer

do sistema pode ser especificada pela enúpla $\{\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N\}$, onde

$$\sigma_i = \begin{cases} 0 & , \text{ se o sítio estiver vazio} \\ 1 & , \text{ se o sítio estiver ocupado por uma partícula do tipo 1} \\ 2 & , \text{ se o sítio estiver ocupado por uma partícula do tipo 2.} \end{cases} \quad (4.1)$$

São impostas condições periódicas de contorno para esta rede tal que $\sigma_{N+i} = \sigma_i$.

Durante um intervalo de tempo dt , um par de sítios adjacentes $i, i+1$ possui uma probabilidade dt de ser selecionado para uma possível troca de seus estados. Esta troca pode ocorrer

- se o sítio i estiver ocupado por uma partícula de primeira classe e o sítio $i+1$ estiver vazio ou ocupado por uma partícula de segunda classe.
- ou se o sítio i estiver ocupado por uma partícula de segunda classe e o sítio $i+1$ estiver vazio.

Ou seja, as transições possíveis para este sistema são

$$\left. \begin{array}{l} 10 \longrightarrow 01 \\ 12 \longrightarrow 21 \\ 20 \longrightarrow 02 \end{array} \right\} \text{ com taxa } 1, \quad (4.2)$$

sendo quaisquer outras formas de atualização dos sítios proibidas.

Note que neste modelo as partículas de segunda classe possuem dinâmica própria e que se não houvesse interações entre os dois tipos de partículas, estas executariam movimentos apenas para a direita, respeitando a restrição de volume excluído. Entretanto, a interação entre as partículas de primeira e segunda classe introduz a possibilidade de a partícula de segunda classe mover-se para a esquerda na rede. Vale ressaltar, ainda, que o número de partículas de cada tipo presentes no sistema é conservado.

A figura (4.1) ilustra a dinâmica do modelo estudado por *Derrida et al.*[32], onde as partículas de primeira espécie estão representadas pelas bolinhas brancas, e as partículas de segunda espécie estão representadas pelas bolinhas pretas.

Figura 4.1: Representação de modelo do tipo TASEP / ASEP com partículas de primeira e segunda classe.

No trabalho mencionado, os autores fazem uso de um método que utiliza produtos de matrizes para representar os pesos de cada configuração no estado estacionário. Neste “ansatz”, a solução do problema se reduz a encontrar a álgebra que deve ser obedecida por estas matrizes de modo a satisfazer a condição de estacionariedade para a dinâmica especificada em (4.2). De acordo com este método, a probabilidade de uma dada configuração de partículas $\{\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N\}$ ocorrer no estado estacionário é proporcional ao traço de um produto de matrizes

$$W_K\{\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N\} \equiv \text{Tr}(X_1 \dots X_N), \quad (4.3)$$

onde

$$X_i = \begin{cases} E & , \text{ se } \sigma_i = 0 \\ D & , \text{ se } \sigma_i = 1 \\ A & , \text{ se } \sigma_i = 2. \end{cases} \quad (4.4)$$

É interessante notar que a invariância da rede pela rotação de seus sítios, imposta pelas condições periódicas de contorno, é preservada pela invariância do traço.

As condições de estacionariedade do sistema são impostas igualando-se todas as possíveis formas de sair de uma dada configuração a todas as possíveis formas de entrar

nesta mesma configuração em um intervalo de tempo dt . A maneira de implementar esta condição nos estados do sistema que seguem a dinâmica (4.2) é explicada na referência [32]: denota-se uma configuração do tipo $\sigma = \{\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_i, \sigma_j, \dots, \sigma_N\}$ e uma segunda configuração $\sigma^{i,j} = \{\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_j, \sigma_i, \dots, \sigma_N\}$, obtida da configuração σ pela troca entre σ_i e σ_j . Para cada par de índices $i, i+1$ com $\sigma_i \sigma_{i+1}$ da forma 10, 12 ou 20 existe uma probabilidade dt de que estes sítios troquem de lugar durante este intervalo de tempo, saindo da configuração σ ; por outro lado, para cada par de índices $i, i+1$ com $\sigma_i \sigma_{i+1}$ da forma 01, 21 ou 02 em σ , existe uma probabilidade dt de que estes sítios tenham trocado de lugar na configuração $\sigma^{i,i+1}$ gerando a configuração σ . Tendo isto em mente, podemos escrever a condição de estacionariedade para os pesos $W_K\{\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N\}$ como

$$\begin{aligned}
& \sum_{\substack{i=1 \\ \sigma_i \sigma_{i+1} = 10}}^N W_K(\sigma) + \sum_{\substack{i=1 \\ \sigma_i \sigma_{i+1} = 12}}^N W_K(\sigma) + \sum_{\substack{i=1 \\ \sigma_i \sigma_{i+1} = 20}}^N W_K(\sigma) = \\
& = \sum_{\substack{i=1 \\ \sigma_i \sigma_{i+1} = 01}}^N W_K(\sigma^{i,i+1}) + \sum_{\substack{i=1 \\ \sigma_i \sigma_{i+1} = 21}}^N W_K(\sigma^{i,i+1}) + \sum_{\substack{i=1 \\ \sigma_i \sigma_{i+1} = 02}}^N W_K(\sigma^{i,i+1}). \quad (4.5)
\end{aligned}$$

O artigo mostra que se as matrizes A , D e E satisfizerem a seguinte álgebra

$$\begin{aligned}
DE &= D + E \\
A &= DE - ED \\
DA &= A \\
AE &= A \\
AA &= A,
\end{aligned} \tag{4.6}$$

então a equação (4.5), e, portanto, a condição de estacionariedade é satisfeita. Com isto, podemos, em princípio, calcular os valores esperados das grandezas físicas de interesse,

como, por exemplo, as velocidades médias das partículas de primeira e segunda classe.

No capítulo seguinte, utilizaremos um raciocínio similar ao que acabamos de descrever para solucionarmos um modelo novo, proposto por nós, que visa interpretar de uma forma alternativa os movimentos observados para as vesículas nos experimentos que apresentam bidirecionalidade, citados no capítulo 2.

Capítulo 5

Processo de exclusão com vesículas

5.1 Introdução

No capítulo anterior apresentamos um modelo do tipo TASEP / ASEP, extraído do texto de *Derrida et al.* [32] que possui dois tipos diferentes de partículas, denominadas partículas de primeira e segunda classe, movendo-se sobre uma rede unidimensional de acordo com a dinâmica (4.2). Verificamos que os pesos de cada configuração da rede no estado estacionário pode ser representado por um produto de matrizes. A dinâmica destas partículas é obtida ao encontrarmos a álgebra que deve ser obedecida por estas matrizes no estado estacionário.

A seguir, introduziremos um modelo de exclusão que propusemos com base neste texto, no qual os motores moleculares, representados pelas partículas do tipo 1, movem-se para a direita se o sítio vizinho à direita estiver vazio. No entanto, a presença de vesículas no sistema, representadas pelas partícula do tipo 2, introduz um segundo processo, no qual vesícula e motor trocam de lugares na rede com taxas predefinidas. Este modelo possui uma dinâmica distinta daquele estudado por *Derrida et al* [32], e foi proposto a fim de descrever o movimento conjunto de motores moleculares e dos objetos transportados por estes, como por exemplo, as vesículas. Novamente, vale ressaltar que o mecanismo microscópico do modelo de *Adjari e Prost* [20] é assumido *à priori*, ou seja, o movimento

direcionado dos motores é imposto pela dinâmica do sistema.

Modelos do tipo ASEP e TASEP já foram utilizados anteriormente para descrever o movimento de motores moleculares. *Parmeggiani et al.* [37] se utilizam de um modelo do tipo ASEP, juntamente com uma dinâmica de Langmuir, para descrever o movimento dos motores exclusivamente, na aproximação de campo médio, no limite do contínuo. Com o nosso modelo, em contrapartida, estaremos interessadas em descrever o movimento das vesículas induzido pelos motores.

5.2 Definição do modelo

Tendo por base o texto [32], que acabamos de estudar no capítulo anterior, propusemos um novo modelo que visa explicar o movimento das vesículas a partir da interação destas com os motores moleculares presentes em um microtúbulo, representado aqui por uma rede unidimensional. A idéia principal deste modelo é que a introdução de uma vesícula no sistema pode causar uma perturbação no movimento dos motores moleculares, e que esta perturbação, por sua vez, pode ter reflexos no movimento das vesículas.

Consideremos um sistema formado por uma rede unidimensional com N sítios, M partículas do tipo 1, representando os motores moleculares, K partículas do tipo 2, representando as vesículas e $N-M-K$ buracos. Para este sistema, consideraremos condições periódicas de contorno.

Cada sítio da rede pode estar ocupado por uma partícula do tipo 1, por uma partícula do tipo 2, ou pode estar vazio. Durante um intervalo de tempo dt , um par de sítios adjacentes $i, i + 1$ é selecionado aleatoriamente e atualizado para uma possível troca de estados.

Propusemos que a dinâmica desses três tipos de partículas se dê da seguinte maneira

$$\begin{aligned}
 10 &\longrightarrow 01 && \text{com taxa } \kappa = 1 && (\text{probabilidade } dt) \\
 12 &\longrightarrow 21 && \text{com taxa } \omega && (\text{probabilidade } \omega dt) \\
 21 &\longrightarrow 12 && \text{com taxa } p && (\text{probabilidade } p dt),
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

sendo quaisquer outras formas de atualização dos sítios proibidas. É importante notar que as vesículas do nosso modelo não possuem dinâmica própria, ou seja, só podem se movimentar na presença de motores vizinhos a elas. Por este motivo, elas são diferentes das partículas de segunda classe definidas no modelo da seção anterior.

A dinâmica deste modelo está ilustrada na figura (5.1), onde as bolinhas pretas representam as vesículas e as bolinhas brancas representam os motores moleculares deslocando-se sobre um microtúbulo.

Figura 5.1: Representação do modelo para o tráfego de motores moleculares e vesículas em um microtúbulo.

Conforme explicado anteriormente, o estado estacionário desse sistema pode ser calculado a partir de um *ansatz* de matrizes. De acordo com este método, a probabilidade

de uma dada configuração de partículas $C = \{\sigma_i\}$ ocorrer no estado estacionário é proporcional ao traço de um produto de matrizes

$$P_{N,M,K}(C) = \text{Tr} \prod_{i=1}^N (\delta_{\sigma_i,1} D + \delta_{\sigma_i,2} A + \delta_{\sigma_i,0} E), \quad (5.2)$$

onde

$$\sigma_i = \begin{cases} 0 & , \text{ se o sítio estiver vazio} \\ 1 & , \text{ se o sítio estiver ocupado por uma partícula do tipo 1} \\ 2 & , \text{ se o sítio estiver ocupado por uma partícula do tipo 2.} \end{cases} \quad (5.3)$$

Iniciaremos agora a dedução da álgebra que as matrizes que representam esse sistema obedecem. Para que seja possível encontrá-la partiremos do seguinte *ansatz*

$$\begin{aligned} DA - xAD &= \alpha D + \beta E \\ DE &= \gamma E \\ EA &= \xi E \\ EE &= \lambda E. \end{aligned} \quad (5.4)$$

Com o intuito de encontrar os coeficientes $\alpha, \beta, \gamma, \xi, \lambda, x$ que satisfazem a dinâmica do modelo proposto analisaremos os estados estacionários de algumas configurações conforme a explicação dada na seção anterior (equação 4.5). Seleccionamos três exemplos de configurações, que serão explicadas a seguir:

• **Exemplo 1:**

Vamos inicialmente analisar a configuração 1201 de uma rede cíclica com $N=4$.

A única forma de sairmos desta configuração é através da transição dos sítios $12 \rightarrow 21$ que ocorre com taxa ω . O sistema pode entrar nesta configuração, no entanto, *i*) através da configuração 2101 pela transição $21 \rightarrow 12$ que ocorre com taxa p , ou ainda *ii*) através da configuração 1210 com a transição $10 \rightarrow 01$ que ocorre com taxa $\kappa = 1$. A dinâmica que acabamos de descrever está representada na figura (5.2).

Configuração 1201

Saída

Entradas

Figura 5.2: Dinâmica de saída e entrada na configuração 1201 para uma rede cíclica com $N=4$.

Logo, a condição de estacionariedade do sistema é dada pela equação abaixo, onde o lado esquerdo representa a dinâmica de saída de uma dada configuração, e o lado direito a dinâmica de entrada na mesma.

$$\omega Tr(DAED) = p Tr(ADED) + \kappa Tr(DADE). \quad (5.5)$$

• **Exemplo 2:**

Da mesma forma, vamos analisar a configuração 120 de uma rede cíclica com $N=3$.

Novamente, a única forma de deixarmos esta configuração é através da transição dos sítios $12 \rightarrow 21$ que ocorre com taxa ω . O sistema pode entrar nesta configuração *i)* a partir da configuração 210 pela transição $21 \rightarrow 12$ que ocorre com taxa p , ou *ii)* através da configuração 021 com a transição $10 \rightarrow 01$ que ocorre com taxa $\kappa = 1$. Esta dinâmica está representada na figura (5.3).

Configuração 120

Saída

Entradas

Figura 5.3: Dinâmica de saída e entrada na configuração 120 para uma rede cíclica com $N=3$.

Desta forma, a partir da condição de estacionariedade do sistema, é possível obter o seguinte resultado

$$\omega Tr(DAE) = pTr(ADE) + \kappa Tr(EAD). \quad (5.6)$$

• **Exemplo 3:**

A última configuração que escolhemos para analisar foi a configuração 0021 de uma rede cíclica com $N=4$.

O sistema pode deixar esta configuração de duas formas: *i)* através da transição dos sítios $21 \rightarrow 12$ que ocorre com taxa p , ou *ii)* através da transição $10 \rightarrow 01$ que ocorre com taxa $\kappa = 1$. A entrada nesta configuração se dá a partir da configuração 0012 com a transição $12 \rightarrow 21$ que ocorre com taxa ω . Esta dinâmica está representada na figura (5.4).

Figura 5.4: Dinâmica de saída e entrada na configuração 0021 para uma rede cíclica com $N=4$.

A condição de estacionariedade do sistema nos fornece o seguinte resultado

$$(p + \kappa)Tr(E E A D) = \omega Tr(E E D A). \quad (5.7)$$

Introduzindo o *ansatz* (5.4) nas equações (5.5), (5.6) e (5.7) obtivemos o seguinte sistema de equações lineares, onde as incógnitas são α , β , γ , ξ , λ , e x

$$\beta\lambda(\omega(1+x) - p - \kappa) + \alpha\gamma(\omega - p - \kappa) + x\gamma\xi(\omega x - p - \kappa) + x\gamma\alpha\omega = 0 \quad (5.8)$$

$$\beta\lambda + \alpha\gamma + \gamma\xi(\omega x - p - \kappa) = 0 \quad (5.9)$$

$$\beta\lambda\omega + \alpha\gamma\omega + \gamma\xi(\omega x - p - \kappa) = 0. \quad (5.10)$$

Embora tenhamos estudado o comportamento de outras configurações, a condição de estacionariedade das mesmas nos forneceram equações linearmente dependentes das equações acima (equações 5.8-5.10). Este sistema de equações é satisfeito se as seguintes relações forem obedecidas

$$x = \frac{(\kappa + p)}{\omega} = \frac{(1 + p)}{\omega} \quad (5.11)$$

e

$$\beta\lambda = -\alpha\gamma. \quad (5.12)$$

Fizemos, então, a seguinte escolha para os parâmetros restantes

$$\beta = \lambda = \gamma = -\alpha = 1. \quad (5.13)$$

Substituindo os resultados obtidos para os parâmetros α , β , γ , ξ , λ , x (equações 5.11 e 5.13) na equação (5.4), chegamos à conclusão de que para que essas matrizes descrevam o estado estacionário do sistema elas devem obedecer à seguinte álgebra¹

¹Este resultado é uma conjectura e não uma prova.

$$\begin{aligned}
DA - \frac{(\kappa + p)}{\omega}AD &= -D + E \\
DE &= E \\
EA &= E \\
EE &= E.
\end{aligned}
\tag{5.14}$$

Esta álgebra será utilizada para, no próximo capítulo, calcularmos a velocidade média de uma vesícula que se movimenta na rede para o caso especial em que o sistema contém apenas uma vesícula ($K=1$).²

²Vale ressaltar que para a simplificação $K = 1$ o sistema satisfaz a esta álgebra, porém, para valores maiores de K , por exemplo, $K = 2$, aparentemente o sistema não é ergódico, uma vez que se partirmos de uma configuração que possui exclusivamente sítios vazios entre as partículas do tipo 2 não é possível alcançarmos configurações com uma quantidade diferente de sítios vazios entre essas partículas, por exemplo, partindo da (...20002...) não é possível alcançar a configuração (...2002...).

Capítulo 6

A velocidade média da vesícula

6.1 Introdução

No capítulo anterior, propusemos um modelo para descrever a dinâmica de dois tipos de partículas que se movem sobre uma rede unidimensional, com o intuito de representar o sistema biológico de nosso interesse. Neste modelo as partículas do tipo 1 representam motores moleculares, enquanto as partículas do tipo 2 representam vesículas transportadas por estes motores. Neste contexto, a rede pode ser interpretada como um microtúbulo ou um filamento de actina. A exemplo do texto [32], deduzimos a álgebra de matrizes capaz de descrever tal sistema (equação [5.14]). Neste capítulo, mostraremos como utilizar estes resultados para compreender o movimento da vesícula nesta rede de um ponto de vista mais macroscópico se comparado com o modelo de *Adjari e Prost* [20].

Em 1997, *Lee et al.* propuseram explicar tráfego em vias duplas a partir de um modelo do tipo ASEP [31]. A proposta inicial consistia em considerar duas redes unidimensionais paralelas com N sítios cada. Sobre uma destas redes deslocam-se M carros e sobre a outra, K caminhões. Cada carro “salta” para o sítio vizinho à direita com taxa 1. Os caminhões possuem a mesma dinâmica dos carros, porém, para a esquerda e com taxa γ . Quando um carro “vê” o caminhão passando do outro lado da pista, sua taxa de saltos é diminuída e torna-se $\frac{1}{\beta}$, e a do caminhão, $\frac{\gamma}{\beta}$, onde $\beta > 1$.

Este modelo foi modificado para que fosse possível obter uma solução analítica para o mesmo através do método das matrizes. No modelo modificado, existem M carros e apenas um caminhão, sendo que um carro e o caminhão não podem ocupar dois sítios paralelos simultaneamente. Com isso, é possível descrever este sistema a partir de apenas uma rede unidimensional. A configuração das partículas nesta rede pode ser descrita por um conjunto de variáveis $\{\sigma_i\}_{i=1}^N$, onde $\sigma_i = 0, 1, 2$ se o sítio i estiver vazio, ocupado por um carro ou ocupado por um caminhão, respectivamente. A dinâmica destas partículas é dada por

$$\begin{aligned} 10 &\longrightarrow 01 && \text{com taxa } 1 \\ 02 &\longrightarrow 20 && \text{com taxa } \gamma \\ 21 &\longrightarrow 12 && \text{com taxa } \frac{1}{\beta}. \end{aligned} \tag{6.1}$$

Um resultado importante que este trabalho apresenta são as velocidades médias dos carros e do caminhão, calculadas analiticamente para o estado estacionário do sistema no limite em que o número M de partículas do tipo 1 e o número N de sítios da rede são tomados muito grandes, o que passaremos a chamar aqui de *limite termodinâmico*.

Tendo por base este trabalho, utilizaremos, na seção seguinte, a dinâmica e a álgebra que descrevem nosso modelo, previamente calculadas (equações [5.1] e [5.14]), a fim de obtermos a velocidade média de uma vesícula que se movimenta ao longo de um microtúbulo para um sistema que possui apenas uma vesícula na rede ($K=1$). Em seguida, na seção 6.3 deste capítulo, será feita a aproximação desta velocidade no limite termodinâmico. A análise dos resultados obtidos neste limite será apresentada no próximo capítulo.

6.2 Velocidade média da vesícula

6.2.1 Definição de velocidade média para a vesícula

Nesta subsecção iremos considerar um caso especial do modelo que propusemos no capítulo anterior, em que existem M partículas do tipo 1 (motores moleculares) e apenas uma partícula do tipo 2 (vesícula), que saltam de um sítio para o vizinho em uma rede unidimensional de N sítios, ou seja, $K=1$. A dinâmica destas partículas está definida nas equações (5.1) do capítulo anterior.

Para que possamos obter a velocidade média da partícula do tipo 2 é necessário lembrar que a única maneira desta partícula se movimentar na rede é através da troca de lugar com uma partícula do tipo 1. Desta forma, é necessário considerar as seguintes possibilidades:

- i)* a partícula 2 pode se mover para a direita com taxa p , caso haja uma partícula do tipo 1 no sítio vizinho à sua direita;
- ii)* a partícula 2 pode se mover para a esquerda com taxa ω , caso haja uma partícula do tipo 1 no sítio vizinho à sua esquerda;
- iii)* para quaisquer outras configurações da rede distintas das descritas nos itens *i* e *ii*, a partícula 2 não se move.

Tendo em vista a dinâmica descrita acima, a velocidade média da partícula do tipo 2 é proporcional à soma sobre todas as configurações possíveis do sistema que contenham o par 21 em quaisquer dois sítios consecutivos, i e $i+1$, multiplicada pela taxa p , menos a soma sobre todas as configurações possíveis que contenham o par 12 em quaisquer dois sítios consecutivos multiplicada pela taxa ω . Com isso, a velocidade média da vesícula será dada por

$$\langle v_I \rangle = \frac{1}{Z_{N,M}} \left\{ p \left(\sum_{config.} \text{possuem o par } (21) \right) - \omega \left(\sum_{config.} \text{possuem o par } (12) \right) \right\}, \quad (6.2)$$

onde $Z_{N,M}^1$ foi introduzida na fórmula da velocidade com o intuito de normalizar o resultado obtido. Esta função é dada pela soma de todas as configurações permitidas para o sistema, ou seja,

$$Z_{N,M} = \sum_{\{\sigma_i\}} P_{N,M}(C), \quad (6.3)$$

onde a função $P_{N,M}(C)$, definida na equação (5.2) do capítulo anterior, nos fornece o peso de uma dada configuração $C = \{\sigma_i\}$. De acordo com esta definição, $\sigma_i = 0, 1, 2$ se o sítio i estiver vazio, ocupado por uma partícula do tipo 1 ou ocupado por uma partícula do tipo 2, respectivamente.

Como o sistema estudado é cíclico e possui apenas uma partícula do tipo 2, podemos fixar esta partícula em um dos sítios da rede, e representar a função $Z_{N,M}$ a partir da soma sobre todas as configurações possíveis para os sítios restantes, ou seja

$$Z_{N,M} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1 \sigma_2 \dots \sigma_{N-1} 2). \quad (6.4)$$

A fim de prosseguirmos com nossos cálculos, definiremos funções $W_{\sigma_i \sigma_{i+1}}$ para representarmos configurações tais que o par de partículas ou buracos, σ_i e σ_{i+1} , permaneçam fixos em dois sítios consecutivos da rede, i e $i+1$, enquanto cada um dos sítios restantes pode estar vazio ou ocupado por alguma das partículas restantes, lembrando que o número de partículas do tipo 1 presentes na rede deve totalizar M . Abaixo seguem as expressões de nosso interesse:

$$\sum_{conf.} W_{21} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1 \sigma_2 \dots \sigma_{N-2} 21), \quad (6.5)$$

$$\sum_{conf.} W_{12} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1 \sigma_2 \dots \sigma_{N-2} 12), \quad (6.6)$$

¹A notação correta seria $Z_{N,M,K=1}$ e $P_{N,M,K=1}(C)$, no entanto, a mesma foi simplificada e o termo $K=1$ foi omitido.

$$\sum_{conf.} W_{02} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1\sigma_2\ldots\sigma_{N-2}02), \quad (6.7)$$

e

$$\sum_{conf.} W_{20} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1\sigma_2\ldots\sigma_{N-2}20). \quad (6.8)$$

Uma das maneiras de representar $Z_{N,M}$ a partir das funções $W_{\sigma_i\sigma_{i+1}}$ consiste em decompô-la em dois termos. O primeiro destes termos é dado pela soma sobre todas as configurações possíveis para o caso em que existe uma partícula do tipo 1 à esquerda da partícula 2 ($\sum_{conf.} W_{12}$) e o segundo, pela soma sobre todas as configurações possíveis para o caso em que existe um buraco à esquerda da partícula 2 ($\sum_{conf.} W_{02}$). A adição destes dois termos nos fornece a soma sobre todas as configurações possíveis do sistema, ou seja,

$$Z_{N,M} = \sum_{conf.} W_{12} + \sum_{conf.} W_{02}. \quad (6.9)$$

Seguindo o mesmo raciocínio, podemos, ainda, escrever $Z_{N,M}$ a partir da soma das equações (6.5) e (6.8), tal que

$$Z_{N,M} = \sum_{conf.} W_{21} + \sum_{conf.} W_{20}. \quad (6.10)$$

A velocidade média da vesícula, (6.2) pode ser expressa em termos das funções $W_{\sigma_i\sigma_{i+1}}$, de acordo com as equações (6.5) e (6.6)

$$\langle v_I \rangle = \frac{1}{Z_{N,M}} \left\{ p \left(\sum_{conf.} W_{21} \right) - \omega \left(\sum_{conf.} W_{12} \right) \right\}. \quad (6.11)$$

Se isolarmos o termo $\sum_{conf.} W_{21}$ na equação (6.10), e o substituirmos na expressão acima, podemos reescrevê-la da seguinte forma

$$\langle v_I \rangle = \frac{1}{Z_{N,M}} \left\{ p \left(Z_{N,M} - \sum_{conf.} W_{20} \right) - \omega \left(\sum_{conf.} W_{12} \right) \right\}. \quad (6.12)$$

Conforme anunciado na introdução, segundo a proposta de *Derrida et al.* [32], representaremos as configurações de partículas no estado estacionário através do traço de um produto de matrizes, D , E e A , que representam a ocupação de um dado sítio por uma partícula do tipo 1, um buraco, ou uma partícula do tipo 2, respectivamente, de acordo com a definição (5.2). A partir desta representação, utilizaremos a álgebra (5.14), deduzida no capítulo anterior, para obtermos uma expressão analítica para $Z_{N,M}$ e para a velocidade média da vesícula. Esta álgebra nos fornece expressões distintas de acordo com o tipo de partícula que ocupa o sítio à esquerda da partícula do tipo 2:

i) se este sítio estiver vazio, utilizaremos a equação $EA=E$, da álgebra (5.14) para simplificarmos a expressão da velocidade média da vesícula;

ii) se este sítio estiver ocupado por uma partícula do tipo 1, utilizaremos a relação (6.25) que será deduzida na próxima seção a partir da álgebra (5.14), de acordo com o tipo de configuração a ser simplificada.

Por este motivo, é necessário expressar as funções $W_{\sigma_i \sigma_{i+1}}$ explicitamente em termos da partícula ou buraco que ocupa o sítio à esquerda da partícula do tipo 2. Desta forma, de maneira análoga ao que foi feito em (6.9), vamos decompor a função $\sum_{conf.} W_{20}$ na forma

$$\sum_{conf.} W_{20} = \sum_{conf.} W_{120} + \sum_{conf.} W_{020}, \quad (6.13)$$

onde as duas componentes da equação acima são dadas por

$$\sum_{conf.} W_{120} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1 \sigma_2 \dots \sigma_{N-3} 120) \quad (6.14)$$

e

$$\sum_{conf.} W_{020} = \sum_{\{\sigma_i=0,1\}} (\sigma_1 \sigma_2 \dots \sigma_{N-3} 020) \quad (6.15)$$

Utilizando as equações (6.14) e (6.15), podemos finalmente expressar a velocidade média da vesícula (6.12) como

$$\langle v_I \rangle = p - \frac{1}{Z_{N,M}} \left\{ p \left(\sum_{conf.} W_{120} + \sum_{conf.} W_{020} \right) + \omega \left(\sum_{conf.} W_{12} \right) \right\}, \quad (6.16)$$

onde $Z_{N,M}$ está explicitado em (6.9) em termos das somas sobre as configurações $\sum_{conf.} W_{12}$ e $\sum_{conf.} W_{02}$.

Tendo sido efetuadas estas decomposições nas equações da velocidade média da vesícula e no fator de normalização, finalmente estamos prontos para utilizarmos o *ansatz* de matrizes (5.14), com o intuito de obtermos uma expressão analítica para estas grandezas na subseção seguinte.

6.2.2 Expressão analítica para a velocidade média da vesícula

Teremos por objetivo nesta subseção obter a velocidade média da vesícula. O cálculo envolve as somas que aparecem no numerador e denominador (contidas em $Z_{N,M}$) de (6.16), ou seja, $\sum_{conf.} W_{12}$, $\sum_{conf.} W_{02}$, $\sum_{conf.} W_{120}$ e $\sum_{conf.} W_{020}$.

Podemos descrever uma dada configuração de partículas nos sítios da rede a partir do traço de um produto de matrizes D , E e A , conforme a equação (5.2). Para isso, basta pensarmos que qualquer configuração poderá ser escrita como uma seqüência de q_1 buracos, seguida por uma seqüência de m_1 partículas do tipo 1, seguida por uma segunda seqüência de q_2 buracos, e assim por diante.

Desta forma, as somas sobre as configurações expressas nas funções (6.6), (6.7), (6.14) e (6.15) podem ser calculadas somando-se sobre os inteiros $q_1, \dots, q_k$ e $m_1, \dots, m_k$. Em termos destas matrizes, a função $\sum_{conf.} W_{12}$ é dada por

$$\sum_{conf.} W_{12} = \sum_{\{m_i\};\{q_i\}} tr(E^{q_1} D^{m_1} \dots E^{q_{k-1}} D^{m_{k-1}} E^{q_k} D^{m_k} A), \quad (6.17)$$

com $m_k \geq 1$, pois nesta configuração deve haver, necessariamente, ao menos uma partícula do tipo 1 no sítio anterior à partícula 2.

As outras somas de nosso interesse, (6.7), (6.14) e (6.15), são expressas nesta representação pelas equações

$$\sum_{conf.} W_{02} = \sum_{\{m_i\};\{q_i\}} tr(E^{q_1} D^{m_1} \dots D^{m_{k-1}} E^{q_k} A), \quad (6.18)$$

com $q_k \geq 1$,

$$\sum_{conf.} W_{120} = \sum_{\{m_i\};\{q_i\}} tr(E^{q_1} D^{m_1} \dots E^{q_k} D^{m_k} A), \quad (6.19)$$

com $q_1 \geq 1$ e $m_k \geq 1$, e

$$\sum_{conf.} W_{020} = \sum_{\{m_i\};\{q_i\}} tr(E^{q_1} D^{m_1} \dots D^{m_{k-1}} E^{q_k} A), \quad (6.20)$$

com $q_1 \geq 1$ e $q_k \geq 1$.

Para as expressões (6.17-6.20) o número total de partículas do tipo 1, bem como o número total de buracos do sistema estudado, são fixos e dados por $m_1 + m_2 + \dots + m_k = M$ e $q_1 + q_2 + \dots + q_k = N - M - 1$, respectivamente.

O próximo passo consiste na redução das equações (6.17-6.20) a partir da álgebra (5.14). Antes de prosseguirmos, no entanto, vamos deduzir um rápido resultado preliminar que será amplamente utilizado neste capítulo:

- Resultado preliminar:

O resultado que gostaríamos de apresentar, é obtido de forma bastante simples. Precisamos, inicialmente, definir a função

$$g_m \equiv D^m AE. \quad (6.21)$$

Na equação acima, aplicaremos a álgebra (5.14). Desta forma, a função g_m poderá ser escrita como

$$g_m = D^{m-1}(xAD - D + E)E. \quad (6.22)$$

Vamos, agora, distribuir os termos desta equação e utilizar novamente a álgebra (5.14), seguida da definição (6.21). Com isso, chegamos à relação de recorrência

$$g_m = xD^{m-1}AE = xg_{m-1}. \quad (6.23)$$

Podemos utilizar a relação acima para calcular os índices inferiores, $m - 1$, $m - 2$, etc. Para estes índices, obtemos as expressões $g_{m-1} = xg_{m-2}$, $g_{m-2} = xg_{m-3}$, e assim por diante. Substituindo as funções g_i recorrentemente na equação (6.23), temos

$$g_m = x^m g_0, \quad (6.24)$$

onde, da equação (6.21), $g_0 = AE$, ou seja

$$D^m AE = x^m AE. \quad (6.25)$$

Tendo sido deduzido este resultado (equação [6.25]), retornaremos ao desenvolvimento dos termos (6.17), (6.18), (6.19) e (6.20), conforme proposto no início desta subseção. Para isso, utilizaremos a álgebra (5.14) e a equação de recorrência (6.25) a fim de reduzir os traços dos produtos de matrizes que aparecem nestas equações.

Com o intuito de exemplificarmos o procedimento, obteremos uma nova maneira de expressar o termo $\sum_{conf.} W_{12}$. Da equação (6.17), temos

$$W_{12} = tr(E^{q_1} D^{m_1} \dots D^{m_{k-1}} E^{q_k} D^{m_k} A). \quad (6.26)$$

Fazendo uso das igualdades $DE = E$ e $EE = E$, extraídas da álgebra (5.14), e da propriedade de invariância do traço, podemos reduzir a equação (6.26) para

$$W_{12} = tr(ED^{m_k} A) = tr(D^{m_k} AE). \quad (6.27)$$

Finalmente, utilizando (6.25), chegamos ao traço reduzido

$$W_{12} = x^{m_k} tr(AE) = x^{m_k} tr(EA) = x^{m_k} tr(E). \quad (6.28)$$

De maneira análoga, podemos obter os seguintes resultados para as funções W_{02} , W_{120} e W_{020} (6.18- 6.20):

$$W_{02} = tr(E), \quad (6.29)$$

$$W_{120} = x^{m_k} tr(E) \quad (6.30)$$

e

$$W_{020} = tr(E). \quad (6.31)$$

Para finalizarmos o cálculo, é necessário contar o número de configurações do sistema em que ocorrem cada um dos termos (W_{12} , W_{02} , W_{120} e W_{020}). Estas possíveis configurações estão ilustradas nas figuras (6.1) a (6.4) a partir de representações da rede explicitando os sítios que deverão permanecer fixos em cada caso. A contagem da quantidade de configurações possíveis para um dado tipo, será obtida através das diferentes maneiras possíveis de arranjarmos as partículas do tipo 1, restantes no sistema, nos sítios

não fixos. Nestas figuras, a bolinha preta representa a partícula do tipo 2 e as bolinhas brancas representam as partículas do tipo 1.

Analisemos, então, as possíveis maneiras de obtermos configurações do tipo W_{02} . Estas são obtidas ao distribuirmos M partículas do tipo 1 em $N - 2$ sítios, conforme ilustra a figura (6.1).

Figura 6.1: Representação das configurações do tipo W_{02} .

Desta forma, podemos contar

$$C_{02} = \binom{N-2}{M} \quad (6.32)$$

configurações do tipo W_{02} distintas, ou seja,

$$\sum_{conf.} W_{02} = \binom{N-2}{M} tr(E). \quad (6.33)$$

De maneira análoga, para contarmos o número de configurações possíveis do tipo W_{020} , basta distribuímos M partículas do tipo 1 em $N - 3$ sítios, conforme a figura (6.2).

Figura 6.2: Representação das configurações do tipo W_{020} .

Teremos, portanto,

$$C_{020} = \binom{N-3}{M} \quad (6.34)$$

configurações distintas, e a soma sobre todas as configurações do tipo W_{020} será dada por

$$\sum_{conf.} W_{020} = \binom{N-3}{M} tr(E). \quad (6.35)$$

Já para obtermos o número de configurações do tipo W_{12} possíveis, devemos distribuir $M - m_k$ partículas do tipo 1 em $N - m_k - 2$ sítios, onde m_k representa um agrupamento (*cluster*) de partículas do tipo 1 à esquerda da partícula 2, e, portanto, é um número que pode variar entre 1 e M , conforme ilustra a figura (6.3).

Figura 6.3: Representação das configurações do tipo W_{12} .

É importante notar que, uma vez que a função (6.28) possui uma dependência com m_k , é necessário contar separadamente as configurações de acordo com o tamanho de cada *cluster*, ou seja, primeiro contamos todas as configurações possíveis para $m_k = 1$, depois para $m_k = 2$, e assim por diante. Por este motivo, o sítio à esquerda de um *cluster* de partículas do tipo 1 deve permanecer fixo e vazio, a fim de limitar o tamanho do *cluster* que estamos somando. Em seguida, para obtermos a expressão para a soma sobre todas as configurações do tipo W_{12} , somamos sobre todos os valores possíveis para a variável m_k (para simplificar omitiremos o índice k),

$$\sum_{conf} W_{12} = \sum_{m=1}^M \left[\binom{N-m-2}{M-m} \right] x^{mtr(E)}. \quad (6.36)$$

Da mesma forma, para contarmos as possíveis configurações do tipo W_{120} , devemos distribuir $M - m_k$ partículas do tipo 1 em $N - m_k - 3$ sítios, com $1 \leq m_k \leq M$, de acordo com a figura (6.4).

Figura 6.4: Representação das configurações do tipo W_{120} .

Com isso, teremos o seguinte resultado para a soma sobre todas as configurações do tipo W_{120}

$$\sum_{conf} W_{120} = \sum_{m=1}^M \left[\binom{N-m-3}{M-m} \right] x^m tr(E). \quad (6.37)$$

Com a substituição das equações (6.36) e (6.33) na expressão (6.9), obtemos

$$Z_{N,M} = \left\{ \sum_{m=1}^M \left[\binom{N-m-2}{M-m} \right] x^m + \binom{N-2}{M} \right\} tr(E). \quad (6.38)$$

Inserindo as expressões (6.35), (6.36), (6.37) e (6.38) na expressão para a velocidade média da partícula do tipo 2, (equação [6.16]), obtemos

$$\langle v_I \rangle = p - \left\{ \frac{p \left[\binom{N-3}{M} + \sum_{m=1}^M \binom{N-m-3}{M-m} x^m \right] + \omega \sum_{m=1}^{M-1} \binom{N-m-2}{M-m} x^m}{\sum_{m=1}^M \left[\binom{N-m-2}{M-m} \right] x^m + \binom{N-2}{M}} \right\} \quad (6.39)$$

Na próxima seção, as somas indicadas acima serão efetuadas no limite em que tanto o número N de sítios da rede, quanto o número M de partículas 1 são muito grandes.

6.3 Aproximação da velocidade média da vesícula

para o limite de $N \rightarrow \infty$, $M \rightarrow \infty$ e $\frac{M}{N} \rightarrow \rho$

Iremos considerar aqui as somas em (6.39) no limite em que $N \rightarrow \infty$, $M \rightarrow \infty$ e $\frac{M}{N} \rightarrow \rho$. Embora o sistema estudado esteja *à priori* fora de equilíbrio, denominaremos este limite de *limite termodinâmico* por referência. A densidade de partículas do tipo 1 (motores moleculares) do sistema é fixa e dada por

$$\rho = \frac{M}{N} < 1 \quad (6.40)$$

Neste limite, utilizaremos a fórmula de Stirling para os termos fatoriais e todos os somatórios serão aproximados por integrais. Estas integrais serão efetuadas utilizando o método de Laplace. Este procedimento foi utilizado pela primeira vez por *Marchetti, Hurd e da Veiga* em um estudo sobre geração de massa em sistemas fermiônicos com N componentes ($N \rightarrow \infty$) [78].

Vamos analisar separadamente os termos que aparecem na equação da velocidade média da vesícula. Esta equação possui dois combinatórios, C_{02} e C_{020} , definidos nas equações (6.32) e (6.34), respectivamente. Para estes termos, basta utilizarmos a expansão de Stirling [79] para os fatoriais

$$N! \simeq \sqrt{2\pi N} \frac{N^N}{e^N}. \quad (6.41)$$

Com esta aproximação, e utilizando a definição (6.40) para a densidade de partículas do tipo 1, os combinatórios serão dados por

$$\begin{aligned} C_{02} &= \binom{N-2}{M} = \frac{N!}{N(N-1)} \frac{(N-M)(N-M-1)}{(N-M)!M!} = \frac{(1-\rho)^2 N!}{(N-M)!M!} \\ &\simeq \frac{(1-\rho)^2 \sqrt{2\pi N}}{\sqrt{2\pi(N-M)}\sqrt{2\pi M}} \frac{N^N}{(N-M)^{(N-M)}M^M} = \frac{(1-\rho)^2}{\sqrt{2\pi N\rho(1-\rho)}} \frac{N^N}{[N(1-\rho)]^{N(1-\rho)}[N\rho]^{N\rho}} \\ &= \frac{(1-\rho)^2 e^{N[-\rho \ln \rho - (1-\rho) \ln(1-\rho)]}}{\sqrt{2\pi N\rho(1-\rho)}} \end{aligned} \quad (6.42)$$

e, analogamente

$$C_{020} = \binom{N-3}{M} \simeq \frac{(1-\rho)^3 e^{N[-\rho \ln \rho - (1-\rho) \ln(1-\rho)]}}{\sqrt{2\pi N\rho(1-\rho)}}. \quad (6.43)$$

Além dos combinatórios acima, duas somas sobre o índice m aparecem na equação da velocidade média (6.39), a saber

$$S_1 = \sum_{m=1}^M \left[\binom{N-m-3}{M-m} \right] x^m \quad (6.44)$$

e

$$S_2 = \sum_{m=1}^M \left[\binom{N-m-2}{M-m} \right] x^m. \quad (6.45)$$

A fim de solucionarmos estas duas equações no limite analisado, vamos definir a variável

$$z = \frac{m}{N}, \quad (6.46)$$

e utilizar a expansão de Stirling (6.41) para os combinatórios presentes na primeira destas somas (equação 6.44). Com estas modificações, podemos reescrever a equação (6.44) como

$$\begin{aligned} S_1 &= \sum_{z=\frac{1}{N}}^{\frac{M}{N}} \frac{[N(1-z)]!}{[N(1-\rho)]![N(\rho-z)]!} \frac{(1-\rho)^3 x^{Nz}}{(1-z)^3} \\ &\simeq \sum_{z=\frac{1}{N}}^{\frac{M}{N}} \frac{\sqrt{2\pi N(1-z)}}{\sqrt{2\pi N(1-\rho)}\sqrt{2\pi N(\rho-z)}} \frac{[N(1-z)]^{N(1-z)}}{[N(1-\rho)]^{N(1-\rho)}[N(\rho-z)]^{N(\rho-z)}} \frac{(1-\rho)^3 x^{Nz}}{(1-z)^3} \\ &= \frac{(1-\rho)^3}{\sqrt{2\pi N(1-\rho)}} \sum_{z=0}^{\rho} \left(\frac{1-z}{\rho-z} \right)^{1/2} \frac{e^{Nf(z)}}{(1-z)^3}, \end{aligned} \quad (6.47)$$

onde a função $f(z)$ é definida como

$$f(z) = (1-z)\ln(1-z) - (\rho-z)\ln(\rho-z) - (1-\rho)\ln(1-\rho) + z\ln(x). \quad (6.48)$$

Em seguida, aproximaremos o somatório da equação (6.47) por uma integral, uma vez que no limite termodinâmico a soma em z converge para

$$\frac{1}{N} \sum_z \rightarrow \int_0^\rho dz. \quad \text{para } N \rightarrow \infty \quad (6.49)$$

de maneira que a soma S_1 , (6.47), será aproximada por

$$S_1 \simeq \frac{\sqrt{N}(1-\rho)^3}{\sqrt{2\pi}(1-\rho)} \int_0^\rho \left(\frac{1-z}{\rho-z} \right)^{1/2} \frac{e^{Nf(z)}}{(1-z)^3} dz. \quad (6.50)$$

Podemos facilmente verificar que a função $f(z)$ possui um ponto de máximo em

$$z_{\max} = \frac{1-x\rho}{1-x}, \quad (6.51)$$

lembrando que $x = \frac{(1+p)}{\omega}$.

Para darmos continuidade aos nossos cálculos, é necessário analisar o comportamento de integrais do tipo

$$I(N) = \int_a^b f(t) e^{Nh(t)} dt \quad (6.52)$$

quando $N \rightarrow \infty$. Para isso, utilizaremos o Método de Laplace, de acordo com as referências [80], [81] e [82]. Este método consiste em aproximar assintoticamente integrais deste tipo pelo ponto onde a função $h(t)$ é máxima dentro do intervalo de integração. Temos, portanto, duas possibilidades que deverão ser analisadas separadamente:

1) Se $h'(c) \neq 0$ no intervalo $[a, b]$:

Neste caso, $h(t)$ possui um máximo local em a ou em b . Para uma função decrescente, como a que estamos analisando, este máximo localiza-se no ponto a , e a expansão assintótica nos fornece

$$\int_a^b f(t) e^{Nh(t)} dt \sim -\frac{f(a)}{Nh'(a)} e^{Nh(a)}. \quad (6.53)$$

2) Se $h'(c) = 0$ e $h''(c) < 0$ no intervalo $[a, b]$.

Logo, o ponto c é um máximo da função $h(t)$ e está contido no intervalo de integração de (6.52). Para este caso, a aproximação de Laplace para a integral (6.52) será

$$\int_a^b f(t)e^{Nh(t)}dt \sim \sqrt{\frac{2\pi}{-h''(c)N}} f(c)e^{Nh(c)}. \quad (6.54)$$

Vamos, agora, aplicar estes dois resultados, (6.53) e (6.54), ao nosso problema. Analisando a integral S_1 (equação [6.50]), vemos que

- Para $x\rho \geq 1$, e, portanto, $x > 1$, uma vez que $\rho < 1$ necessariamente, o máximo z_{max} (equação [6.51]) da função $f(z)$ está dentro do intervalo de integração. Substituindo a equação (6.51) em (6.48), obtemos $f(z_{max}) = \ln(x) - (1 - \rho)\ln(x - 1)$. Logo, utilizando a fórmula (6.54), a integral (6.50) será dada por

$$S_1 \simeq \left(\frac{x-1}{x}\right)^2 e^{N[\ln(x)-(1-\rho)\ln(x-1)]}. \quad (6.55)$$

- Já para $x\rho < 1$ e $x > 1$, temos $z_{max} < 0$, e, portanto, a função $f(z)$ assume valor máximo fora do intervalo de integração. Logo, pelo Método de Laplace, devemos utilizar o máximo local do intervalo que neste caso ocorre no ponto $z_{mlocal} = 0$. Neste ponto, $f(z_{mlocal}) = -\rho\ln\rho - (1 - \rho)\ln(1 - \rho)$, desta forma, de acordo com a fórmula (6.53), teremos

$$S_1 \simeq -\frac{(1-\rho)^3}{\sqrt{2\pi N\rho(1-\rho)}} \frac{e^{N[-\rho\ln\rho-(1-\rho)\ln(1-\rho)]}}{\ln(\rho x)}. \quad (6.56)$$

- Devemos considerar, ainda, um terceiro caso, no qual $x\rho < 1$ e $x < 1$. Neste caso, a função $f(z)$ é estritamente decrescente, ou seja, assume valor máximo para $z_{max} \rightarrow -\infty$. Portanto, como no caso anterior, utilizaremos o máximo local do intervalo, $z_{mlocal} = 0$. Com isso, a aproximação para a soma S_1 será dada por (6.56).

De maneira análoga, os seguintes resultados podem ser obtidos para a soma S_2 (equação [6.45])

- Para $x\rho \geq 1$:

$$S_2 \simeq \left(\frac{x-1}{x} \right) e^{N[\ln(x) - (1-\rho)\ln(x-1)]} \quad (6.57)$$

- Para $x\rho < 1$:

$$S_2 \simeq -\frac{(1-\rho)^2}{\sqrt{2\pi N\rho(1-\rho)}} \frac{e^{N[-\rho\ln\rho - (1-\rho)\ln(1-\rho)]}}{\ln(\rho x)} \quad (6.58)$$

Comparando os resultados obtidos para as expansões dos combinatórios (6.42) e (6.43) com as expressões obtidas para as somas (6.55 a 6.58), podemos notar que no limite de $N \rightarrow \infty$ temos dois casos distintos:

i) para $x\rho < 1$, os combinatórios C_{02} e C_{020} e as somas S_1 e S_2 possuem o mesmo comportamento com N ;

ii) já para $x\rho \geq 1$, as somas S_1 e S_2 dominam no numerador e denominador da expressão (6.39) para a velocidade, pois os binômios decaem com $O(N^{-1/2}e^{-N})$, enquanto as somas são da ordem $O(e^{-N})$.

Desta forma, podemos desprezar os termos (6.42) e (6.43) na região em que $x\rho \geq 1$. Substituindo estas expressões nas equações (6.38) e (6.39), obtemos os seguintes resultados para $Z_{N,M}$ e para a velocidade média da vesícula, respectivamente,

$$\left\{ \begin{array}{ll} Z_{N,M} = \left(\frac{x-1}{x} \right) e^{N[\ln(x) - (1-\rho)\ln(x-1)]} \text{tr}(E), & \text{para } x\rho \geq 1 \\ Z_{N,M} = \frac{(1-\rho)^2 e^{-N[\rho\ln\rho + (1-\rho)\ln(1-\rho)]}}{\sqrt{2\pi N\rho(1-\rho)}} \left[1 - \frac{1}{\ln(\rho x)} \right] \text{tr}(E), & \text{para } x\rho < 1 \end{array} \right. \quad (6.59)$$

e

$$\langle v_I \rangle \simeq -\frac{\kappa}{x} = -\frac{\omega}{(1+p)}, \text{ para } x\rho \geq 1, \quad (6.60)$$

$$\langle v_I \rangle \simeq p\rho + \frac{\omega}{\ln(\rho x) - 1}, \text{ para } x\rho < 1, \quad (6.61)$$

onde para a equação (6.60), utilizamos a taxa de transição dos motores $\kappa = 1$, de acordo com a dinâmica do modelo (equação [5.1]), e a definição do parâmetro x (5.11).

É interessante analisarmos as dimensões dos parâmetros envolvidos nas equações (6.60) e (6.61). Da dedução do estado estacionário do sistema estudado (equações [5.8-5.10]), temos que o parâmetro x pode ser representado pela equação $x = \frac{\kappa + p}{\omega}$, ou seja, é adimensional, uma vez que κ , p e ω são expressos em $1/s$. Logo, as velocidades médias acima calculadas possuem dimensão de $1/s$, ou, se preferirmos, de sítios por segundo, de acordo, portanto, com o que esperaríamos obter para a dimensão desta grandeza.

Desta forma, os cálculos mostram que a velocidade média da partícula do tipo 2 apresenta comportamentos distintos de acordo com as regiões acima estipuladas, indicando que o sistema apresenta uma transição de fase no ponto $x\rho = 1$. Estes comportamentos serão analisados no próximo capítulo.

Capítulo 7

Discussão e Conclusões

Ao longo deste trabalho procuramos formular um modelo teórico, alternativo aos demais existentes na literatura, capaz de explicar o fenômeno de bidirecionalidade apresentado por objetos transportados pelos motores moleculares. Acredita-se que este fenômeno seja causado pela cooperatividade dos motores. Assim, buscamos modelos que consideram o movimento conjunto de partículas, no contexto dos chamados sistemas difusivos dirigidos, mais especificamente dos modelos do tipo ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*).

Em particular, revisamos um modelo que estuda a locomoção de partículas de primeira e de segunda classe sobre uma rede unidimensional periódica, extraído do texto [32] de *Derrida et al.* Este artigo mostra que o estado estacionário de sistemas deste tipo pode ser obtido a partir da utilização de um *ansatz* de matrizes. Com base neste texto, elaboramos um novo modelo que tem por objetivo descrever o movimento conjunto de motores moleculares e dos objetos transportados por estes ao longo do filamento protéico. Neste modelo os motores interagem com os vizinhos mais próximos em uma rede unidimensional via interações de volume excluído, e as vesículas interagem com os motores moleculares através de interações de troca. Vale ressaltar, novamente, que modelos do tipo ASEP e TASEP já haviam sido utilizados por outros autores para descrever o movimento dos motores moleculares exclusivamente [37], [38]. Contudo, até onde sabemos, abordagens

que buscam descrever a interação dos motores moleculares com o objeto transportado a partir de sistemas difusivos dirigidos só foram utilizadas anteriormente por *Lichtenthäler* e *Goldman* [39].

A partir da dinâmica que propusemos para as partículas, em nosso modelo, fomos capazes de deduzir a álgebra de matrizes que rege o estado estacionário deste sistema, de acordo com o método estudado em [32]. Procuramos soluções analíticas para o caso em que o sistema de interesse contém apenas uma partícula do tipo 2 (a qual denotamos de modo geral como “vesícula”) e M partículas do tipo 1 (motores moleculares) que se deslocam sobre a rede. Utilizando a álgebra de matrizes (5.14) que deduzimos, calculamos a velocidade média desta vesícula e analisamos seu comportamento no limite em que tanto o número de sítios, quanto o número de motores presentes na rede são muito grandes, de forma que a densidade ρ de motores no sistema é mantida finita. Embora o sistema em questão esteja fora do equilíbrio, este limite foi denominado por nós de “*limite termodinâmico*”, por referência.

Neste capítulo discutiremos alguns resultados interessantes acerca do comportamento da velocidade da partícula do tipo 2 (vesícula) em função dos parâmetros p e ω , provenientes da dinâmica imposta pelo modelo, bem como da densidade ρ .

Inicialmente, vamos analisar o comportamento da velocidade média da vesícula em função do parâmetro x , calculado a partir dos parâmetros, p e ω , conforme a equação (5.11). A figura (7.1) apresenta estes resultados para $p = 1$ e para diversos valores de ρ .

Figura 7.1: Gráfico da velocidade da vesícula em função de x para diferentes valores da densidade de motores moleculares no sistema e $p = 1$.

O gráfico acima ilustra que existe uma transição de fase no sistema, o que resulta em uma mudança no comportamento da velocidade média da vesícula. O ponto onde se dá esta transição depende dos parâmetros do sistema estudado. Quanto maior a densidade de motores moleculares presentes no sistema, menor será o valor de x para o qual ocorre a transição. A partir deste ponto crítico $\left(x_{cr} = \frac{1}{\rho}\right)$, a velocidade média da vesícula não depende mais da densidade de motores e segue o comportamento dado por (6.60). Por isso, após este ponto as linhas do gráfico seguem o mesmo comportamento.

Nosso intuito agora é analisar os resultados obtidos sob uma ótica diferente. Para isso, fixaremos o parâmetro $p = 1$, e faremos o gráfico da velocidade média da vesícula em função da densidade de motores, para diferentes valores de ω (Figura 7.2).

Figura 7.2: Gráfico da velocidade da vesícula em função da densidade de motores moleculares no sistema para $p = 1$ e diferentes valores de ω .

Podemos notar que quanto maior o valor do parâmetro ω , maior é a velocidade média da vesícula em valor absoluto, o que está de acordo com a dinâmica proposta para o sistema na seção 5.2 (equação 5.1), uma vez que esta é a taxa com que a partícula 2 se move para o sítio à esquerda. Além disso, como o parâmetro x é inversamente proporcional a ω , ($x = \frac{1+p}{\omega}$), verificamos que, para p fixo, com o aumento de ω , aumenta o valor da densidade de transição, até que, para ω suficientemente grande, não observaremos mais transição. Para estas escolhas de parâmetros, a velocidade média da vesícula aumenta, em módulo, com o aumento da densidade de partículas do tipo 1.

Em seguida ilustraremos o comportamento da velocidade da vesícula em função da densidade ρ no sistema para $\omega = 2$, fixo, e diferentes valores de p [Figura (7.3)].

Figura 7.3: Gráfico da velocidade da vesícula em função da densidade de motores moleculares no sistema para $\omega = 2$ e diferentes valores de p .

Este gráfico complementa as informações fornecidas pela figura (7.2), ou seja, uma vez que x é diretamente proporcional a p , temos que para ω fixo, quanto maior o valor de p , menor a densidade de transição. Da mesma forma, para valores de p suficientemente pequenos, a transição deixará de existir. Podemos notar que, como na figura 7.2, para valores baixos de p , a velocidade média da vesícula aumenta em valor absoluto com o aumento da densidade de motores, no entanto, conforme o valor de p aumenta, observa-se flutuações na velocidade média da vesícula com o aumento da densidade de motores, até que após a transição, esta velocidade se estabiliza. Nos parágrafos seguintes procuraremos explicar porque isso ocorre.

Os resultados ilustrados nos gráficos (7.1), (7.2) e (7.3) mostram a transição de fase que ocorre no sistema e se reflete no comportamento da velocidade da vesícula, de acordo

com as equações (6.60) e (6.61). O fato de o sistema apresentar esta transição de fase já é, por si só, um resultado bastante interessante. É importante ressaltar, entretanto, que para quaisquer escolhas de parâmetros ω , p e ρ , esta velocidade média permanece sempre negativa. Vamos procurar entender como isto ocorre: de acordo com a dinâmica proposta (equação [5.1]), o movimento da vesícula depende da presença de motores moleculares nos sítios vizinhos (à sua direita ou à sua esquerda); porém, como individualmente os motores podem se movimentar apenas em um sentido (para a direita), de acordo com uma dinâmica do tipo TASEP (*Totally asymmetric simple exclusion process*), a probabilidade de que se acumulem motores à esquerda da vesícula é muito maior do que a de que os mesmos se acumulem à sua direita.

Para ilustrar o comportamento individual dos motores, vamos analisar uma dada configuração inicial que contém dois “clusters” de motores moleculares, ambos do mesmo tamanho, acumuladas à esquerda e à direita da vesícula. Vamos supor que, durante o período de tempo analisado, a partícula do tipo 2 não se mova, ou que os passos dados por esta partícula para a direita sejam compensados pelos passos dados para a esquerda. Com o passar do tempo, a tendência do “cluster” à direita da vesícula será diminuir de tamanho, enquanto o “cluster” à esquerda tenderá a aumentar (ver figura 7.4, onde a vesícula é representada pela bolinha preta e os motores são representados pelas bolinhas brancas).

Figura 7.4: Ilustração da dinâmica de “clusters” de motores moleculares próximos à vesícula.

Tendo isto em mente, vamos analisar qualitativamente, por meio de um exemplo simples (Figura 7.5), a evolução temporal do sistema de partículas ilustrado.¹

Figura 7.5: Exemplo da evolução temporal de um sistema de partículas de acordo com o modelo proposto.

¹Embora as figuras mostrem diversas transições ocorrendo no sistema, vale lembrar que em um intervalo de tempo dt ocorre apenas uma transição, ou seja, as transições das figuras não são simultâneas. Elas estão representadas na mesma figura apenas para não termos que desenhar muitos passos para explicar o processo.

A figura 7.5 mostra que no instante de tempo $t = \tau_1$ a vesícula (em preto) parte do ponto $y = 0$ e troca de lugar com o motor vizinho à sua direita, tal que no instante $t = \tau_2$, esta partícula esteja no ponto $y = 1$. Vemos que a partir de $t = \tau_2$, a vesícula não poderá mais se movimentar para a direita, pois não há mais motores moleculares no sítio vizinho à sua direita para possibilitar uma troca de lugar com a mesma. Vale lembrar que, como os motores individualmente movem-se para a direita, estes sempre se acumulam à esquerda da vesícula. Portanto, como a vesícula depende de motores para se movimentar, ela só poderá mover-se para a esquerda. Após algum tempo, a vesícula voltará para a posição $y = 0$, e, em algum momento, o motor que se encontra à sua direita poderá mover-se para o sítio vizinho ($t = \tau_3$). Novamente, como não haverá mais motores no sítio vizinho à direita da vesícula, a mesma só poderá se movimentar para a esquerda ($t = \tau_4$), ocupando a posição $y = -1$. Com o passar do tempo, este processo continua, e a vesícula será “*carregada*” para a esquerda, ao caminhar sobre os “*clusters*” de motores que se formam atrás da mesma ($t = \tau_n$).

Ou seja, como o movimento da vesícula depende da presença de motores moleculares nos sítios vizinhos, e estes motores, por sua vez, tendem a se mover para a direita, acumulando-se à esquerda da mesma, isto faz com que a vesícula, em média, mova-se para a esquerda, independentemente da densidade de motores presentes na rede, ou das taxas de transição p e ω . Logo, não importa quão grande seja o parâmetro p (responsável pelo movimento da partícula do tipo 2 para a direita), a velocidade média da vesícula será sempre negativa. Contudo, os parâmetros do sistema (p , ω , e ρ) determinarão, em módulo, qual será a magnitude da velocidade média da vesícula.

Agora fica mais fácil entender como se dá o comportamento da velocidade média da vesícula em função da densidade de motores moleculares. Voltemos a analisar, então, os gráficos (7.2) e (7.3). Quando a densidade de motores moleculares no sistema for pequena, espera-se que inicialmente os motores estejam bastante dispersos, ou seja, não haverá motores próximos à vesícula. Isto fará com que, durante algum tempo, até que o sistema evolua, esta permaneça parada. Logo, sua velocidade média será baixa, em valor

absoluto. Por outro lado, conforme a densidade de partículas for aumentada, “clusters” de motores se formarão próximos à vesícula. O tamanho destes “clusters” será maior quanto maior for a densidade de motores. Quanto menor for o valor de p , e maior for o valor de ω , a vesícula se moverá mais rapidamente para a esquerda. Por outro lado, conforme o valor de p aumentar, a vesícula tenderá a mover-se para a direita com mais frequência, e com isso, o valor absoluto da velocidade média da vesícula será pequeno.

A transição de fase ocorrerá quando o valor da densidade ρ do sistema for suficientemente grande para formar, após algum tempo de evolução do sistema, um “cluster” de motores à esquerda da vesícula, de forma que a cada “passo” dado pela vesícula, esta sempre possua um motor à sua esquerda. Lembrando que os motores presentes no “cluster” encontram-se “presos”, podendo apenas se movimentar por meio da interação com a vesícula, espera-se que os motores à direita da vesícula se movam para a direita, uma vez que o lado direito da vesícula encontra-se rarefeito de motores. Como a rede é cíclica estes motores se juntarão ao final do “cluster”. Conforme explicamos no parágrafo anterior, sistemas com valores altos de p (ou baixos ω) são tais que a vesícula tenderá a se locomover o máximo possível para a direita até que não haja mais partículas à sua direita para possibilitar a troca de sítios com a mesma. Isso fará com que os motores se acumulem à esquerda da vesícula rapidamente, de forma que não seja necessária uma densidade muito alta de motores para que se forme o “cluster” de motores à esquerda da vesícula, e, conseqüentemente ocorra a transição de fase [Figuras (7.2) e (7.3)].

Em vista destes resultados, somos levados à conclusão de que, para o caso em que existe apenas uma partícula do tipo 2 (vesícula) na rede e o comportamento do sistema é estudado no “limite termodinâmico”, não é possível verificar para a vesícula um movimento bidirecional semelhante ao dos objetos observados nos experimentos mencionados no segundo capítulo desta dissertação. Temos, porém, algumas propostas interessantes, que poderão ser desenvolvidas em trabalhos posteriores. Uma delas, consiste em analisar o comportamento da flutuação da partícula do tipo 2 (vesícula) em função da densidade de partículas do tipo 1 (motores moleculares). Um ponto de partida para este tipo análise

poderia ser o texto [83], que estuda a difusão de partículas que se movem sobre uma rede unidimensional periódica com uma dinâmica do tipo ASEP (*Asymmetric simple exclusion process*). Uma outra possibilidade, seria estudar o que ocorre com o sistema quando o mesmo contém duas vesículas se locomovendo na rede ($K=2$)². Com isto, os cálculos tornam-se mais complexos e trabalhosos, mas ainda assim, plausíveis de serem desenvolvidos analiticamente. Esta modificação introduzirá no modelo uma interação de longo alcance entre estas duas vesículas. Acreditamos que esta interação possa causar efeitos capazes de dar início ao movimento bidirecional da vesícula. Contudo, como em todo trabalho teórico, só poderemos confirmar estas suspeitas após o desenvolvimento de todos os cálculos necessários para a análise deste modelo.

²Novamente aqui vale lembrar que deve-se tomar muito cuidado ao efetuar a análise de tal sistema devido à questão da não ergodicidade do sistema para $K=2$. Ver nota de rodapé da página 44.

Referências Bibliográficas

- [1] A. B. Kolomeisky, M. E. Fisher, Molecular Motors: A Theorist Perspective, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 58, 675-695 (2007)
- [2] M. O. Magnasco, Forced Thermal Ratchets, *Phys. Rev. Lett.*, 71, 1477-1481 (1993).
- [3] D. Lodish, *Molecular Cell Biology*, W. H. Freeman, São Francisco (1990)
- [4] M. A. Welte, Bidirectional Transport Along Microtubules, *Curr. Biol.*, 14, R525-R537 (2004).
- [5] S. P. Gross, Hither and yon: a review of bi-directional microtubule-based transport, *Phys. Biol.*, 1, R1-R11 (2004).
- [6] M. Schliwa, G. Woehlke, Molecular motors, *Nature*, 422, 759-765 (2003)
- [7] A. Kamal, L. S. B. Goldstein, Principles of cargo attachment to cytoplasmic motor proteins, *Curr. Op. in Cell Biology*, 14 63-68. (2002)
- [8] K. B. Avraham, The genetics of deafness: a modelo for genomic and biological complexity, *Ernst Schering Res. Found Workshop*, 36 – 271-297 (2002)
- [9] J. R. Marszalek et al, Genetic evidence for selective transport of opsin and arrestin by kinesin II in mammalian photoreceptors, *Cell*, 102, 175-187 (2000)
- [10] H. Qin, J. L. Rosenbaum, M. M. Barr, An autosomal recessive polycystic kidney disease gene homolog is involved in intraflagellar transport in *C. elegans* ciliated sensory neurons, *Curr. Biol.*, 11, 457-461 (2001)

- [11] S. Gunawardena, L. S. B. Goldstein, Disruption of Axonal Transport and Neuronal Viability by Amyloid Precursor Protein Mutations in *Drosophila* Neuron, *Neuron*, 32, 389-401 (2001)
- [12] B.H. LaMonte, K.E. Wallace, B.A. Holloway, S.S. Shelly, J. Ascaño, M. Tokito, T. Van Winkle, D. Howland, E. Holzbaur, Disruption of Dynein/Dynactin Inhibits Axonal Transport in Motor Neurons Causing Late-Onset Progressive Degeneration, *Neuron*, 34, 715-727 (2002)
- [13] J. Rietdorf et al, Kinesin-dependent movement on microtubules precedes actin-based motility of vaccinia virus, *Nature Cell Biol.*, 3, 992-1000 (2001)
- [14] A. Ploubidou, M. Way, Viral transport and the cytoskeleton, *Curr. Op. in Cell Biol.*, 13, 97-105 (2001)
- [15] M. Suomalainen, M. Y. Nakano, S. Keller, K. Boucke, R. P. Stidwill, .U. F. Greber, Microtubule-dependent Plus- and Minus End-directed Motilities Are Competing Processes for Nuclear Targeting of Adenovirus, *J. Cell Biol.*, 144 (4), 657-672 (1999)
- [16] K. Döhner, A. Wolfstein, U. Prank, C. Echeverri, D. Dujardin, R. Vallee, B. Sodeik, Function of Dynein and Dynactin in Herpes Simplex Virus Capsid Transport, *Mol. Biol. Cell*, 13, 2795-2809 (2002)
- [17] D. McDonald, M. A. Vodicka, G. Lucero, T. M. Svitkina, G. G. Borisy, M. Emerman, T. J. Hope, Visualization of the intracellular behavior of HIV in living cells, *J. of Cell Biol.*, 159 (3), 441-452 (2002)
- [18] R. D. Astumian, Thermodynamics and Kinetics of a Brownian Motor, *Science*, 276, 917-922 (1997).
- [19] A. J. Bard, P. Day, J. A. Ibers, T. J. Meyer, H. W. Rosesky, J. P. Sauvage, F. Wudl, Molecular machines and Motors, Springer in Structure and Bonding, 99 (2001) [J. P. Sauvage(ed.)]

- [20] A. Adjari e J. Prost, Mouvement induit par un potentiel périodique de basse symétrie: diélectrophorèse pulsée, C. R. Acad. Sci. Paris, t. 315, Série II, p. 1635-1639 (1992).
- [21] T. Harada, S. Sasa, Fluctuations, responses and energetics of molecular motors, Math. Biosciences, 207, 365-386 (2007)
- [22] C. R. Doering, J. C. Gadoua, Resonant activation over a fluctuating barrier, Phys. Rev. Lett., 69(16), 2318-2321 (1992)
- [23] D. Walz , S. R. Caplan, A kinetic and stochastic analysis of crossbridge-type stepping mechanisms in rotary molecular motors, Biophysical Journal, 89, 1650-1656 (2005)
- [24] Y. Jamali, A. Lohrasebi, H. Rafii-Tabar, Computational modelling of the stochastic dynamics of kinesin biomolecular motors, Physica A, 381, 239-254 (2007)
- [25] F. Jülicher, J. Prost, Spontaneous Oscillations of Collective Molecular Motors, Phys. Rev. Lett., 78 (23), 4510-4513 (1997).
- [26] F. Jülicher, A. Adjari, J. Prost, Modeling Molecular Motors, Rev. Modern Phys., 69 (4), 1269-1281 (1997).
- [27] F. Jülicher, J. Prost, Cooperative Molecular Motors, Phys. Rev. Lett., 75 (13), 2618-2621 (1995).
- [28] M. R. Evans, Bose-Einstein condensation in disordered exclusion models and relation to traffic flow, Europhys. Lett, 36 (1), pp. 13-18 (1996).
- [29] M. R. Evans, Y. Kafri, E. Levine, D. Mukamel, Phase transitions in a non-conserving driven diffusive system, J. Phys. A: Math. Gen., 35, L433-438 (2002).
- [30] M. R. Evans, T. Hanney, Nonequilibrium statistical mechanics of the zero-range process and related models, J. Phys. A: Math. Gen., 38, R195-R240 (2005).
- [31] H-W Lee. V. Popkov, D. Kim, Two-way traffic flow: Exactly solvable model of traffic jam, J. Phys. A: Math. Gen., 30, 8497-8513 (1997).

- [32] B. Derrida, S. A. Janowsky, J. L. Lebowitz, E. R. Speer, Exact solution of the totally asymmetric simple exclusion process: shock profiles, *Journal of Statistical Physics*, Vol. 73, Números 5/6, 813-842 (1993).
- [33] B. Derrida, M. R. Evans, V. Hakim, V. Pasquier, An exact solution of a 1D asymmetric exclusion model using a matrix formulation, *J. Phys. A*, 26: 1493-1517 (1993).
- [34] B. Derrida, M. R. Evans, The asymmetric exclusion model: exact results through a matrix approach, *Nonequilibrium statistical mechanics in one dimension*, University Press, UK, Cap. 14, 277-304 (1997).
- [35] P. A. Ferrari, C. Kipnis, E. Saada, Microscopic Structure of Travelling Waves in the Asymmetric Simple Exclusion Process, *Ann. Prob.*, 19, 226-244 (1991)
- [36] E. D. Andjel, M. Bramson, T. M. Liggett, Shocks in the asymmetric exclusion process, *Prob. Theor. Rel. Fields*, 78, 231-247 (1988)
- [37] A. Parmeggiani, T. Franosch, E. Frey, Totally asymmetric simple exclusion process with Langmuir kinetics, *Physical Review E*, 70, 046101 (2004).
- [38] S. Klumpp, R. Lipowsky, Traffic of Molecular Motors Through Tube-Like Compartments, *J. Stat. Phys.*, 113, 233-268 (2003)
- [39] D. G. Lichtenthäler, Movimento bidirecional no transporte intracelular mediado por motores moleculares, São Paulo: Instituto de Física, Universidade de São Paulo, Dissertação de mestrado (2007)
- [40] K. Svoboda, S. M. Block, Force and velocity measured for single kinesin molecules, *Cell*, 77, 773-784 (1994)
- [41] H. Higushi, E. Muto, Y. Ynoe, T. Yanagida, Kinetics of force generation by single kinesin molecules activated by laser photolysis of caged ATP, *Proc. Acad. Sci. USA* 94, 4395-4400 (1997)

- [42] M. J. Schnitzer, K. Visscher, S. M. Block, Force production by single kinesin motors, *Nature Cell Biol.*, 2, 718 - 723 (2000)
- [43] D. L. Coy, M. Wagenbach, J. Howard, Kinesin Takes One 8-nm Step for Each ATP That It Hydrolyzes, *J. Biol. Chem.*, 274 (6), 3667-3671 (1999)
- [44] R. L. Morris, P. J. Hollenbeck, The regulation of bidirectional mitochondrial transport is coordinated with axonal outgrowth, *J. Cell Sci.* 104, 917-927 (1993)
- [45] K. J. de Vos, J. Sable, K. E. Miller, M. P. Sheetz, Expression of phosphatidylinositol biophosphate-specific pleckstrin homology domains alters direction but not the level of axonal transport of mitochondria, *Mol. Biol. Cell*, 14, 3636-3649 (2003)
- [46] S. P. Gross, M. C. Tuma, S. W. Deacon, A. S. Serpinskaya, A. R. Reilein, V. I. Gelfand, Interactions and regulation of molecular motors in *Xenopus melanophores*, *J. Cell Biol.*, 156, 855-865 (2002)
- [47] S.L. Rogers, I. S. Tint, P. C. Fanapour, V. I. Gelfand, Regulated bidirectional motility of melanophore pigment granules along microtubules in vitro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 3720-3725 (1997)
- [48] X. Wu, J. A Hammer, Making sense of melanosome dynamics in mouse melanocytes, *Pigment Cell Res.*, 13, 241-247 (2000)
- [49] S. P. Gross, M. A. Welte, S. M. Block, E. F. Wieschaus, Coordination of opposite-polarity microtubule motors, *J. Cell Biol.*, 156, 715-724 (2002)
- [50] C. Valetti et al., Role of dynactin in endocytic traffic: effects of dynamitin overexpression and colocalization with CLIP-170, *Mol. Biol. Cell*, 10, 4107-4120 (1999)
- [51] C. M. Waterman-Storer, S. B. Karki, S. A. Kuznetsov, J. S. Tabb, D. G. Weiss, G. M. Langford, E. L. Holzbaur, The interaction between cytoplasmic dynein and dynactin is required for axonal transport, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 12180-12185 (1997)

- [52] J. W. Murray, E. Bananis, A. W. Wolkoff, Reconstitution of ATP-dependent movement of endocytic vesicles along microtubules in vitro: an oscillatory bidirectional process, *Mol. Biol. Cell*, 11, 419-433 (2000)
- [53] I. Wacker et al, Microtubule-dependent transport of secretory vesicles visualized in real time with a GFP-tagged secretory protein, *J. Cell Sci.*, 110, 1453-1463 (1997)
- [54] S. L. Bullock, D. Zicha, D. Ish-Horowicz, The *Drosophila* hairy RNA localization signal modulates the kinetics of cytoplasmic mRNA transport, *Embo J.*, 22, 2484-2494 (2003)
- [55] B. T. Helfand, P. Loomis, M. Yoon, R. D. Goldman, Rapid transport of neural intermediate filament protein, *J. Cell Sci.*, 116, 2345-2359 (2003)
- [56] S. P. Gross, Molecular Motors: A Tale of Two Filaments, *Current Biology*, 17 (8), R277-R280 (2007)
- [57] B. M. Slepchenko, I. Semenova, I. Zaliapin, V. Rodionov, Switching of membrane organelles between cytoskeletal transport systems is determined by regulation of the microtubule-based transport , *Journal of Cell Biol.*, 179 (4), 635-641 (2007)
- [58] V. Rodionov, J. Yi, A. Kashina, A. Oladipo, S. P. Gross, Switching between microtubule and actin-based transport systems in melanophores is controlled by cAMP levels, *Curr. Biol.*, 13, 1837-1847 (2003)
- [59] S. Ma, R. L. Chisholm, Cytoplasmic dynein-associated structures move bidirectionally in vivo, *J. Cell Sci*, 115, 1453-1460 (2002)
- [60] C. M. Waterman-Storer, S. Karki, E. L. Holzbaur, The p150Glued component of the dynactin complex binds to both microtubules and the actin-related protein centractin (Arp-1), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 1634-1638 (1995)

- [61] M. Martin, S. J. Iyadurai, A. Gassman, J. G. Gindhart, T. S. Hays, W. M. Saxton, Cytoplasmic dynein, the dynactin complex, and kinesin are interdependent and essential for fast axonal transport, *Mol. Biol. Cell*, 10, 3717-3728 (1999)
- [62] P. J. Hollenbeck, Products of endocytosis and autophagy are retrieved from axons by regulated retrograde organelle transport, *J. Cell Biol.*, 121, 305-315 (1993)
- [63] S. W. Deacon, A. S. Serpinskaya, P. S. Vaughan, M. L. Fanarraga, I. Vernos, K. T. Vaughan, V. I. Gelfand, Dynactin is required for bidirectional organelle transport, *J. Cell Biol.*, 160, 297-301 (2003)
- [64] S. T. Brady, K. K. Pfister, G. S. Bloom, A monoclonal antibody against kinesin innibits both anteretrogade and retrograde fast axonal transport in squid axoplasm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 1061-1065 (1990)
- [65] D. L. Stenoien, S. T. Brady, Immunochemical analysis of kinesin light chain function, *Mol. Biol. Cell*, 8, 675-689 (1997)
- [66] S. S. Fan, D. F. Ready, Glued participates in distinct microtubule-based activities in *Drosophila* eye development, *Development* 124, 1497-1507 (1997)
- [67] M. J. Allen, X. Shan, P. Caruccio, S. J. Froggett, K. G. Moffat, R. K. Murphey, Targeted expression of truncated glued disrupts giant fiber synapse formation in *Drosophila*, *J. Neurosci.* 19, 9374-9384 (1999)
- [68] T. L Culver-Hanlon, S. A Lex, A. D. Stephens, N. J. Quintyne, S. J. King, A microtubule-binding domain in dynactin increases dynein processivity by skating along microtubules, *Nature Cell Biology*, 8 (3), 264-270 (2006).
- [69] J. L Ross, K. Wallace, H. Shuman, Y. E. Goldman, E. L. F. Holzbaur, Processive bidirectional motion of dynein-dynactin complexes in vitro, *Nature Cell Biology*, 8 (6), 562-570 (2006).

- [70] M. A. Welte, S. P. Gross, M. Postner, S. M. Block, E. F. Wieschaus, Developmental regulation of vesicle transport in *Drosophila* embryos: forces and kinetics, *Cell* 92, 574-557 (1998)
- [71] J. C. Maxwell, Letter to P. G. Tait, 11 December 1867. in C. G. Knott (1911) *Life and Scientific Work of Peter Guthrie Tait*, Cambridge University Press.
- [72] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, *The Feynman Lectures on Physics*. Vol. I. Reading MA: Addison-Wesley, 1963.
- [73] R. D. Astumian, M. Fier, Fluctuation Driven Ratchets: Molecular Motors, *Phys. Rev. Lett.*, 72, 1766-1769 (1994).
- [74] R. D. Astumian, Making Molecules Into Motors, *Scientific American*, (2001) 45-51
- [75] T. Tomé, M. J. Oliveira, *Dinâmica Estocástica e Irreversibilidade*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2001.
- [76] I. S. Gradshteyn, I. M. Ryzhik, Academic Press, New York (1980)
- [77] D. K. Fygenson, L. Bordieu, L. Faucheux, A. Libchaber em Mechanical forces in the biological world, 153-171, T. Riste, D. Sherrington (eds.), *Physics of Biomaterials: Fluctuations, Selfassembly and Evolution*, Kluwer Academic Publishers (1996)
- [78] D. H. U. Marchetti, P. A. F. da Veiga, T. R. Hurd, The $1/N$ -expansion as a perturbation about the mean field theory: A one-dimensional fermi model, *Comm. in Math. Physics*, 179 (3), 623-646 (1996)
- [79] S. R. Salinas, *Introdução à física estatística*, EDUSP, São Paulo (1997).
- [80] N. G. de Bruijn, *Asymptotic methods in analysis*, Dover Publications Inc., New York (1981).
- [81] N. Bleistein, R. A. Handelsman, *Asymptotic expansions of integrals*, Dover Publications Inc., New York (1986).

- [82] J. D, Murray, Asymptotic analysis, Springer (1984).
- [83] B. Derrida, . Mallick, Exact diffusion constant for the one-dimensional partially asymmetric exclusion model, J. Phys. A: Math. Gen., 30, 1031-1046 (1997)