

EL MOVIMIENTO BROWNIANO: UN PARADIGMA DE LA MATERIA BLANDA Y DE LA BIOLOGÍA

JESÚS SANTAMARÍA ANTONIO*

* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Valverde 22, 28004 Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense. 28040 Madrid. E-mail: jsanta@quim.ucm.es

RESUMEN

En 1827 el botánico escocés Robert Brown observó al microscopio que pequeñas partículas (granos de polen y partículas inorgánicas) suspendidas en líquidos realizan sin parar movimientos muy irregulares. Este comportamiento fue designado movimiento browniano y ya en 1887 L. Gouy concluyó que era una manifestación del movimiento térmico de las partículas del disolvente, de acuerdo con la teoría cinética de la materia. Sin embargo, fue A. Einstein, que ignoraba los experimentos de Brown, quien en 1905 dio una explicación del fenómeno, al resolver el conflicto entre las altas velocidades de las partículas, calculadas según el principio de equipartición, y sus modestos desplazamientos medios observados, $\langle \Delta r^2 \rangle^{1/2}$, no estando definidas en este **proceso mesoscópico** las velocidades de esas partículas ($\langle \Delta r^2 \rangle = 6D\Delta t$, con difusión $D = k_B T / \zeta$, y fricción Stokes $\zeta = 6\pi a\eta$), sentando así las bases de la Física atómico-molecular del siglo XX así como de la Matemática pura de los procesos estocásticos o al azar. La teoría se amplió con los trabajos de Smoluchowski en 1906 y de Langevin en 1908, y fueron J. Perrin en 1908 y T. Svedberg en 1912 los que demostraron con experimentos la existencia respectiva de los átomos y las moléculas. El movimiento browniano, compatible con el equilibrio termodinámico, es una consecuencia de las **fluctuaciones** de la densidad del fluido, y en general los coeficientes cinéticos (D , ζ , etc.) de las ecuaciones termodinámicas o hidrodinámicas se expresan en términos de funciones de autocorrelación

de fluctuaciones de variables microscópicas (relaciones de M.Green 1952-R. Kubo 1957).

El movimiento browniano en materia condensada blanda y biología, ambas gobernadas por estructuras de mesoescala y fluctuaciones importantes, es crucial para determinar la dinámica relevante que une lo microscópicamente rápido con lo macroscópicamente lento, que se resume en las dos fórmulas: *energética*, $k_B T \approx 4 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ (pN, piconewtons; nm, nanometro) y *cinética*, $k_B T / \eta = 6\pi a D \approx 4 \mu\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ (μm , micrómetro; s, segundo). Este movimiento permite, en situaciones de no equilibrio, la aparición de fluctuaciones del trabajo, violaciones transitorias de la segunda ley termodinámica y variaciones de la energía libre ΔF . Jarzynski en 1997 demostró que ΔF se puede obtener promediando, a diferentes tiempos, el trabajo fuera del equilibrio W , es decir $\Delta F = -k_B T \langle \exp - \beta W \rangle$. En la Química ordinaria (materia blanda) se estudian así procesos como reacciones oscilantes, forma espectral de las líneas en RMN, percolación, difusión, relajación, etc. Sin embargo, la Química, en su visión estructural, busca construir superficies de energía libre, definidas a través del potencial de campo medio, en función de variaciones de las coordenadas moleculares, mejor que frente al tiempo, lo que se consigue en los experimentos de pinzas ópticas, microscopía de fuerza atómica, etc. Los biosistemas funcionales presentan **motores moleculares brownianos** rectificados, que explotan las fluctuaciones tanto térmicas como de no equilibrio y a la vez son muy robustos (estables) para no perturbar su propio proceso biológico. Se darán

algunos ejemplos del funcionamiento de estos últimos (miosina, kinesina, ATP sintasa, etc.), pero se insistirá principalmente en el significado y consecuencias del movimiento browniano en sí mismo.

1. EVOLUCIÓN DE IDEAS Y NIVEL DE TRATAMIENTO

De las tres grandes revoluciones científicas del siglo XX (Relatividad, Mecánica Cuántica, Movimiento browniano que llevó a la Teoría del caos y Dinámica no lineal) que desencadenó Einstein en su año admirable de 1905, la tercera es la menos aclamada, a pesar de afectar al mayor número de científicos (incluyendo ahora a todos los químicos y biólogos, además de a los físicos) dado que ha conducido a la introducción de la molecularización (necesidad de emplear la realidad de las moléculas) para la descripción completa de cualquier fenómeno natural, hecho resaltado por Feynmann en sus Lecciones de Física (Lectures on Physics, 1963).

a. Historia del movimiento browniano

La historia del movimiento browniano comenzó como la paradoja entre la teoría cinética y la Termodinámica, y llevó al debate filosófico entre L. Boltzmann y los energeticistas (E. Mach y W. Ostwald) para resolver la paradoja de la reversibilidad/irreversibilidad, que se logró a través de la interpretación estadística del movimiento de las partículas individuales. La historia se ha contado recientemente con motivo de la celebración del año 2005 como año de la Física (1) y conviene recordarla brevemente para resaltar cómo nuestro mundo macroscópico se asienta sobre un nervioso mar de fluctuaciones térmicas de partículas.

La primera observación al microscopio del movimiento de granos de polen fue realizada por S. Gray en 1696, que la describió como movimiento de diminutos objetos o animales en agua. Sin embargo, la observación científica del fenómeno en granos de polen y partículas inorgánicas disueltas en agua, fue llevada a cabo en 1827 por el botánico escocés Robert Brown (de ahí el nombre de movimiento browniano) que lo describió correctamente como un movimiento irregular y agitado, que no era manifestación de vida. La

interpretación de la causa, como manifestación del movimiento térmico de las moléculas del líquido que golpean los granos de polen, fue dada por J. Delsaux en 1877, cuando ya se conocía bien el fenómeno de la difusión establecido por A. Fick en 1855. Poco después, L. Gouy en 1887 comprobó que la velocidad de la partícula, cuyo movimiento se observa, es inversamente proporcional a la viscosidad del medio (2), con lo cual no se cumplía el principio de equipartición, que se suponía era el aval fundamental de la explicación del movimiento discreto de partículas. Entre tanto tenía lugar la discusión filosófica sobre la existencia de átomos y moléculas antes mencionada (ver p.e. ref. 3). Einstein, que ignoraba los experimentos del movimiento browniano, resolvió en 1905 la discrepancia, dando la explicación de la divergencia entre los valores de las velocidades medias observadas (en realidad desplazamientos medios en tiempos dados) y los valores mucho más altos (factor del orden de 1000) de la teoría cinética ($v \approx \sqrt{k_B T/m}$). Su interpretación se basó en que la velocidad de la partícula browniana no es una magnitud definida (efectivamente entre dos medidas consecutivas, la partícula choca multitud de veces cambiando su velocidad de dirección y módulo, llegando incluso a anularse muchas veces). Los dos puntos principales de la solución de Einstein son: 1) El movimiento de los granos de polen está provocado por el gran número de impactos (frecuencia de colisión en líquidos $\sim 10^{12} \text{ s}^{-1}$) con las moléculas del líquido en que están inmersos; 2) El movimiento de las moléculas es tan complicado que sólo se puede describir probabilísticamente en términos de un gran número de impactos independientes (veremos luego, en el tratamiento más general de Langevin, que los movimientos de soluto y disolvente no son independientes y se habla de fricción no markoviana). En definitiva, cada partícula ejecuta un movimiento que se asume independiente del de todas las demás y además dos movimientos de la misma partícula en intervalos diferentes de tiempo son también procesos independientes (4). Einstein encontró que la función de distribución de partículas $g(x,t)$ cumple la ecuación diferencial de difusión de Fick ($\partial g / \partial t = D \partial^2 g / \partial x^2$) cuya solución es $g(x,t) = n / \sqrt{4\pi Dt} \cdot \exp(-x^2/4Dt)$. El desplazamiento promedio que experimenta la partícula en la dirección x , viene dada por $\langle \Delta x^2 \rangle = 2Dt$ (en 3D, $\langle \Delta r^2 \rangle = 6Dt$) que es el resultado más interesante. Si comparamos el valor de la velocidad media así obtenida $\langle v \rangle = \sqrt{6D/t}$, con el de la teoría cinética de

gases, o de forma más general con el que se obtiene aplicando el principio de equipartición ($\langle x_i \partial H / \partial x_j \rangle = \delta_{ij} K_B T$) se observa que el valor primero es mucho menor que el segundo. Este resultado no es una sorpresa, dado que se sabía por la ley de Stokes, que la velocidad de movimiento de una partícula de radio a en un medio viscoso viene dada por la fórmula $F = 6\pi a \eta v = \zeta v$, donde ζ es la fricción. Por otra parte fricción y difusión D están relacionadas por la ley de Stokes-Einstein, $D = K_B T / \zeta$ (ver **Figura 1**).

Casi al mismo tiempo que Einstein, M. Smoluchowski (1906) realizó una elaboración independiente (4) que reconcilia el comportamiento de un sistema sujeto a la segunda ley de la Termodinámica con la dinámica no irreversible a escala atómica. La controversia en torno a la velocidad, teniendo en cuenta el recorrido libre medio de Clausius (que da la frecuencia de colisiones) conduce a la termalización del sistema con una velocidad típica de la partícula

$V = v \sqrt{(m/M)}$ (m , masa de molécula; M , masa de partícula browniana) que es mucho menor que la velocidad teórica del principio de equipartición. Smoluchowski distinguía tres conceptos: Difusión macroscópica, movimiento molecular microscópico (donde la velocidad de una partícula no está definida) y la variación de la concentración en un elemento de volumen (fluctuación del número de partículas en el mismo a lo largo del tiempo); es decir, usando la terminología actual, distinguía entre lo macroscópico, lo microscópico y lo mesoscópico. La más importante contribución de Smoluchowski ha sido sin duda la descripción del problema de muchos cuerpos en términos de procesos estocásticos y de teoría de probabilidades. Partiendo de un razonamiento tipo difusión de Rayleigh, llegó a la misma fórmula de Einstein de la evolución de la concentración de partículas brownianas en ausencia de fuerzas externas.

b. Avances teóricos y experimentales en la primera mitad del siglo XX

Einstein fue el desencadenante de los avances en Física atómico molecular, así como de la Matemática pura de los procesos estocásticos o al azar. Los avances en ciencia experimental llevaron al establecimiento irrefutable de la existencia (5) de los átomos (estudios de equilibrios de sedimentación, medidas de la constante de Avogadro, etc., por J. Perrin en 1908) y de las moléculas (medidas de centrifugación, por T. Svedberg en 1912). El tratamiento teórico de la dinámica de una partícula en un medio denso llevó a Langevin (6) a establecer una ecuación con tres contribuciones: gradiente de fuerzas de un potencial, fricción markoviana o no-markoviana (es decir, sin o con memoria de los pasos anteriores) y, finalmente, efectos de fuerzas aleatorias, es decir

$$mdv/dt = -dV/dx - m\gamma v + R(t), \text{ caso markoviano}$$

$$mdv/dt = -dV/dx - m \int \gamma(t-\tau) v(\tau) d\tau + R(t), \text{ caso no-markoviano}$$

En Estadística y Teoría de Probabilidades, los avances matemáticos se centraron en la *probabilidad condicional*, referida al hecho de calcular la probabilidad $W(x_2, t_2; x_1, t_1)$ de que una partícula se encuentre en la posición x_1 al tiempo t_1 , dado que se encontraba en x_2 en el tiempo t_2 . Esto fue estudiado por A. Markov

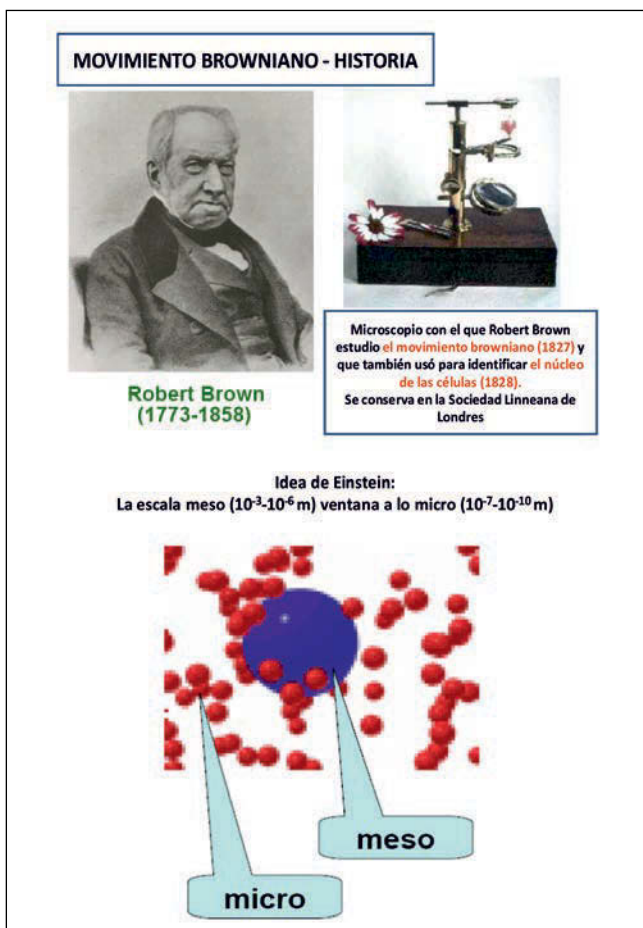


Figura 1. Historia e idea del movimiento browniano.

(postulado de Markov), S. Chapman y A. Kolmogorov (ecuación de Chapman- Kolmogorov) (7). Por otra parte el tratamiento del ruido (fluctuaciones) fue llevado a cabo por G. Taylor (funciones de autocorrelación), H. Nyquist (teorema de Nyquist), N. Wiener (análisis armónico generalizado) y A. Khinchin (teorema de Wiener- Khinchin) (8). En el caso de sucesos estadísticamente independientes (caso del conocido problema del borracho y la farola) la posición x al cabo de N pasos de longitud a será $X = \sum \Delta x_i = \pm Na$, cumpliéndose que el primer momento $\langle \Delta x \rangle = 0$ y el segundo momento (varianza) $\sigma^2 = \langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 = Na^2 > 0$ y, por tanto, la desviación estándar será $\sigma = a\sqrt{N}$ y la fluctuación o amplitud de ruido $\sigma/N = a/\sqrt{N}$. El interés en Física y Química de estos tratamientos se basa en que en la Naturaleza ocurren procesos según leyes que no se aplican a los individuos sino a las poblaciones (idea original de Maxwell). Son importantes por tanto las leyes más generales de la Estadística, como el Teorema del límite central o la Ley de los grandes números. El primero indica que la distribución de un gran número de medidas es una función gaussiana (tipo campana de Gauss) centrada en $\langle x \rangle$, con una desviación o fluctuación estándar proporcional a $1/\sqrt{N}$. Por otra parte, la segunda indica que el valor más probable de un conjunto de medidas se acerca al valor medio real, a razón que crece el número de medidas (ej. convergencia de probabilidades al arrojar los dados un número elevado de veces).

En vez de ecuaciones dinámicas por partícula, tipo Langevin, es muchas veces más conveniente describir la evolución de la probabilidad $\rho(x,t)$ de encontrar una partícula en una región del espacio, a partir del conocimiento de la probabilidades condicionales $W(x_2, t_2; x_1, t_1)$ de que hablamos antes. El modelo más simple es el de la *ecuación maestra* en forma continua ($\partial \rho / \partial t = \int dx [W(x_1, x_2) \rho(x_2, t) - W(x_1, x_2) \rho(x_1, t)]$) formulada (9) en 1940 (la fórmula discreta de esta ecuación es anterior y fue establecida por W. Pauli en 1928). Una versión simplificada, para el caso de pequeños saltos markovianos y ruido blanco (señal al azar) de la coordenada x , tiene la forma de ecuación de continuidad $\partial \rho(x, t) / \partial t + \partial J(x, t) / \partial x = 0$, donde J es la corriente de probabilidad o flujo que se define como $J(x, t) = [D^{(1)}(x, t) - \partial / \partial x D^{(2)}(x, t)]$, donde $D^{(1)} = -\gamma v$ (coeficiente de arraste) y $D^{(2)} = \gamma k_B T / m$ (coeficiente de fricción). Esta ecuación se conoce como *ecuación*

de Fokker-Planck (10) y ha sido muy usada en el estudio de procesos estocásticos. Las referencias bibliográficas clásicas del movimiento browniano se deben a Uhlenbeck y col. y aparecen recogidas en el libro de N. Wax sobre ruido y procesos estocásticos. Conviene recordar, por otra parte, que el primer trabajo que usó el modelo browniano fue aplicado por L. Bachelier en 1900 para la teoría de la especulación en Economía (11).

c. Situación actual

Hoy día, la descripción del comportamiento de un sistema de muchas partículas se hace, bien en la descripción de Liouville-von Newman considerando el sistema total (sistema + entorno) ($\partial \rho / \partial t = 1/i\hbar [H, \rho] + \partial \rho / \partial t$, H Hamiltoniano del sistema) como conservativo, o bien en la descripción de Langevin, reemplazando el entorno por fuerzas de disipación y añadiendo fuerzas de azar que provocan fluctuaciones en el sistema estudiado.

Por otra parte, la relación entre el mundo microscópico y el macroscópico viene dada por el *teorema de fluctuación-disipación*, enunciado por Onsager en 1930 en la versión de *regresión lineal* y probado por Welton y Callen en 1952, pero que ya aparece en el trabajo de Nyquist (1928). Básicamente este teorema relaciona las fluctuaciones microscópicas de situaciones de equilibrio con las propiedades macroscópicas de disipación en un sistema fuera de equilibrio. Si en la fórmula de Einstein $\langle \Delta r^2 \rangle = 6Dt$, sustituimos $\langle \Delta r^2 \rangle$ por $\langle \Delta r(0) \Delta r(t) \rangle$, donde esta última es el valor medio de la proyección cambiante (por fluctuaciones) de un vector $\Delta r(t)$ sobre la orientación inicial $\Delta r(0)$, tenemos lo que vamos buscando $\langle \Delta r(0) \Delta r(t) \rangle = 6Dt$, es decir, la función de autocorrelación del desplazamiento nos da D , el coeficiente macroscópico de difusión. El tratamiento general de las funciones de autocorrelación con memoria (caso no markoviano) lo desarrollaron M. S. Green (1952) y R. Kubo (1957), de forma que el teorema de fluctuación-disipación queda de la forma $\int dt \langle f(0) f(t) \rangle = k_B T \zeta$, donde f es una función al azar microscópica o mesoscópica y ζ una disipación genérica (difusión, etc.) macroscópica, lo que permite relacionar directamente magnitudes macroscópicas y estadísticas con microscópicas y dinámicas. La *hipótesis de regresión lineal* indica que

el decaimiento de una población llevada fuera del equilibrio, sigue el mismo comportamiento en el tiempo que el decaimiento de las correlaciones de las fluctuaciones espontáneas de la población en el equilibrio (12).

Esto permite acercarnos al problema de la irreversibilidad y por ende al de la causalidad y determinismo. Como sabemos, la dinámica microscópica es reversible, mientras que el segundo principio conduce a la irreversibilidad o flecha del tiempo. Por otra parte, la causalidad tiene un origen estadístico, ya que a nivel microscópico no hay causalidad, dado que ésta no aparece en el Hamiltoniano, sino en los propagadores. La causalidad implica irreversibilidad, pero no implica determinismo a nivel microscópico (la trayectoria de una partícula en un medio puede cruzarse consigo misma). La causalidad aparece a nivel mesoscópico, es decir cuando se cumple: 1) En tamaño, que $L_e < L < L_0$ (L tamaño de muestra, L_e recorrido libre medio, L_0 longitud de coherencia de fase) y 2) en tiempo, que el intervalo es igual o menor que el tiempo de autocorrelación de la velocidad de la partícula

$$(t_p = \int dt \langle v(0)v(t) \rangle / \langle v^2 \rangle = mD/k_B T),$$

pero mayor que el tiempo de colisión entre partículas.

Otro problema, que ha aparecido como profundización del movimiento browniano es el de la *Dinámica no lineal y caos determinístico* (13) cuyo nacimiento podemos poner en los trabajos de E.N. Lorentz sobre dinámica atmosférica. Esta teoría permite estudiar fenómenos irregulares donde el número de constantes del movimiento es menor que el de grados de libertad del sistema y establece una jerarquía del caos (ergódico, de mezcla, Kolmogorov, Bernoulli, etc.) basado en el teorema KAM (Kolmogorov-Arnold-Moser) de 1963.

A efectos prácticos, el mundo microscópico viene definido por el tamaño de las fluctuaciones y por la magnitud de la difusión según tamaño de partícula. El valor del tamaño de las fluctuaciones de energía o trabajo viene dado por

$$k_B T \approx 4.10^{-21} \text{ julios} = 4 \text{ pN} \cdot \text{nm} \text{ (pN piconewton, nm nanómetro);}$$

dicho en palabras, la fluctuación equivale a una fuerza de ~ 4 pN para un desplazamiento de 1 nanómetro. Por

otra parte, se sabe que en las cinéticas químicas ($A + B \rightarrow \text{Producto}$) controladas por difusión, la constante cinética viene dada por $k = 4\pi R_{AB} D_{AB} = 8/3 K_B T / \eta_w$ (R_{AB} distancia en el par de encuentro entre especies A y B , D_{AB} difusión, η_w viscosidad del agua), con lo cual se cumple que

$$k_B T / \eta_w \approx 6\pi R_{AB} D = 4 \mu\text{m/s} \text{ (}\eta_w \approx 10^{-3} \text{ poise, viscosidad del agua; } D \approx 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s; } R_{AB} \approx 1 \mu\text{m, distancia en el par de encuentro),}$$

es decir resulta un desplazamiento de $\sim 4 \mu\text{m}$ por cada segundo.

Por otro lado, los avances en *Termodinámica de no equilibrio* y en particular el *teorema de Jarzynski* (1997) afirman que pueden darse fluctuaciones que conducen a una producción de entropía negativa (aparición de orden) aunque el balance total sea de producción neta de entropía. Esto es muy relevante para permitir la aparición de la vida, que implica orden en el sistema, compatible con un aumento neto del desorden en el conjunto sistema+medio ambiente. Es decir, la vida es compatible con Termodinámica, que, por tanto, la hace posible. Por eso, a nivel microscópico y mesoscópico, el movimiento browniano, que no es una manifestación de la vida, como ya observó Brown en 1927, sin embargo la hace posible, en cuanto que los procesos vitales exigen movimientos que vienen facilitados por las fluctuaciones dadas en el movimiento browniano. Más aún, la vida se presenta como una capacidad de explotar el desorden, produciendo comportamientos robustos (repetibles y estables) frente a desorden externo. En efecto, los *motores moleculares* en los seres vivos implican una *rectificación* del movimiento al azar, en el sentido de producir avances y movimientos en un determinado sentido u orientación.

La estructura del resto de esta comunicación es como sigue. En primer lugar, describiremos las Matemáticas y Física del movimiento browniano aplicado a la materia blanda en su formulación original y en la de Langevin. A continuación trataremos de posibilidad de excepciones al segundo principio según el teorema de Jarzynski y de cómo se abre la posibilidad de la vida. Finalmente describiremos el funcionamiento de algunos motores moleculares en las células vivas.

2. FLUCTUACIONES Y MESOSCOPIA. MOVIMIENTO BROWNIANO, PROCESOS MARKOVIANOS Y DINÁMICAS DE LANGEVIN

Los conceptos termodinámicos del siglo XIX (temperatura, entropía y magnitudes derivadas) suponen aceptar un nivel de descripción de la realidad, que excluye el conocimiento preciso de posiciones y velocidades de la multitud de partículas del sistema. Así, el concepto de temperatura se define por medio del intercambio de energía, compatible con la incertidumbre acerca de parámetros microscópicos del sistema. Es decir, temperatura y entropía vienen definidas por fluctuaciones de magnitudes mecánicas (energía, presión, densidad) en una distribución dada (canónica, etc.). Otra forma de expresarlo es diciendo que las fluctuaciones de magnitudes mecánicas justifican la equivalencia termodinámica de los colectivos y en eso radica la universal importancia de estos últimos. La mesoscopia en los sistemas físicos viene caracterizada por efectos de tamaño (incluyendo efectos cuánticos), interferencia de la luz y dinámica resuelta en el tiempo (movimiento browniano, etc.) cuya huella experimental es la presencia de las fluctuaciones. En el apartado anterior hemos definido las escalas de longitud y tiempo de los procesos mesoscópicos.

Desde la introducción de los colectivos y de la función de distribución de Maxwell-Boltzmann, se pudo calcular la fluctuación de energía de un sistema a partir de la expresión del valor medio de la energía del mismo. Así, la fluctuación p.e. de la energía de un sistema gas ideal en un colectivo canónico será $\langle \Delta E^2 \rangle = \langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2 = k_B T^2 C_v$, con C_v capacidad calorífica, donde $\langle E \rangle = k_B T^2 (\partial \ln Z / \partial T) = 3/2 N k_B T$, con Z función de partición y $\langle E^2 \rangle = 1/Z (\partial^2 Z / \partial \beta^2)$, con lo cual la desviación estándar o error medio absoluto será $\sigma = k_B T (\sqrt{3/2 N})$ y el error medio por partícula $\sigma/N \sim k_B T / \sqrt{N}$, con un error relativo adimensional $\sigma/\langle E \rangle \sim 1/\sqrt{N}$ (p.e. para $N=10^4$, el error relativo es de sólo el 1%).

En el caso del movimiento browniano, Einstein realizó una derivación probabilística. Si dn/n es la fracción de moléculas que experimentan un cambio $f(\Delta x)$, cumpliéndose que $dn/n = f(\Delta x) d\Delta x$, el número de partículas por unidad de volumen $g(x,t)$ cumplirá también la ecuación

$$g(x, t + \tau) = \int g(x + \Delta x, t) f(\Delta x) d\Delta x,$$

que, si el tiempo τ es pequeño, puede expresarse como

$$g(x, t + \tau) = g(x, t) + \tau \partial g / \partial t,$$

y además Δx también lo será, con lo que en el segundo miembro $g(x + \Delta x, t)$ se puede desarrollar en potencias de Δx , de la forma

$$g(x + \Delta x, t) = g(x, t) + \Delta x \partial g / \partial x + (\Delta^2 x / 2) \partial^2 g / \partial x^2 + \dots$$

De esa manera, la ecuación primera (que luego se llamó ecuación de Chapman-Kolmogorov) se puede escribir como

$$g(x, t) + \tau \partial g / \partial t = g \int f(\Delta x) d\Delta x + \partial g / \partial x \int \Delta x f(\Delta x) d\Delta x + \partial^2 g / \partial x^2 \int (\Delta^2 x / 2) f(\Delta x) d\Delta x$$

Considerando que $\int f(\Delta x) d\Delta x$ es la unidad y que, además, el segundo término del segundo miembro se anula por simetría y haciendo $\int \Delta^2 x / 2 f(\Delta x) d\Delta x$ igual al producto de la difusión D por el tiempo τ , se obtiene la relación sencilla

$$\partial g / \partial t = D \partial^2 g / \partial x^2,$$

la cual es la *ecuación diferencial de difusión*. Su solución está matemáticamente determinada como

$$g(x, t) = n / \sqrt{4\pi Dt} \exp(-x^2 / 4Dt),$$

y proporciona la evolución de las partículas brownianas en ausencia de fuerzas externas. El desplazamiento cuadrático promedio que experimenta una partícula en la dirección x viene dada por

$$\langle \Delta x^2 \rangle = 2Dt,$$

que es la solución de Einstein. En tres dimensiones se cumplirá

$$\langle \Delta r^2 \rangle = 6Dt,$$

donde la difusión D está dada por la varianza del desplazamiento.

La ecuación de Langevin para el caso de fricción markoviana o al azar, con ruido blanco gaussiano (distribución normal de cada muestra), donde $-m\gamma v$ es la

fuerza de Stokes y $R(t)$ la fuerza al azar, sin incluir fuerza proveniente de un potencial, viene dada por

$$m \, dv/dt = -m\gamma v + R(t)$$

y cuya solución se obtiene por pasos. Multiplicando ambos miembros por x , resulta

$$mx \, dv/dt = m \left[d/dt (xv) - v^2 \right] = -m\gamma xv + xR(t)$$

Reordenando términos y tomando promedios térmicos ($\langle \rangle$) queda

$$d/dt \langle xv \rangle = \langle v^2 \rangle - \gamma \langle xv \rangle + \langle x \cdot R(t) \rangle / m,$$

donde al ser el tercer término nulo, se obtiene por integración

$$\langle xv \rangle = k_B T / m\gamma (1 - \exp(-\gamma t))$$

Recordando que

$$\langle xv \rangle = 1/2 \, d/dt \langle x^2 \rangle$$

$$d/dt \langle xv \rangle = 1/2 \, d^2/dt^2 \langle x^2 \rangle,$$

se llega a la ecuación

$$d^2/dt^2 \langle x^2 \rangle + \gamma d/dt \langle x^2 \rangle = 2k_B T / m,$$

cuya solución general es

$$\langle x^2 \rangle = 2k_B T / m\gamma \left[t - 1/\gamma (1 - \exp(-\gamma t)) \right]$$

Para tiempos largos $d^2/dt^2 \langle x^2 \rangle \rightarrow 0$, con lo que la ecuación diferencial queda

$$\gamma d/dt \langle x^2 \rangle = 2k_B T / m,$$

cuya solución es

$$\langle x^2 \rangle = (2k_B T / m\gamma) t = 2Dt,$$

que nos retrotrae a la solución de Einstein, donde el desplazamiento cuadrático medio se incrementa linealmente en el tiempo.

Einstein fue también el desencadenante, como se ha dicho, de los avances en Teoría de Probabilidades. En un proceso puramente al azar, la probabilidad condicional no depende de los valores anteriores, mientras

que en un proceso de Markov (1912) esa probabilidad depende del valor de la variable estocástica en el paso inmediatamente anterior. Finalmente, en casos en que se guarda memoria (proceso no markoviano) la probabilidad depende de los valores en varios pasos anteriores.

Considerando un caso sencillo, podemos obtener p.e. el histograma de la distribución de 1000 paseos de 16 pasos cada uno. El primer momento de la distribución, valor medio, será $\langle L_{16} \rangle = 0$, dado que $L_{16} = \sum p_i = \pm 16$. El segundo momento, la varianza, es

$$\sigma^2 = \langle (L_{16} - \langle L_{16} \rangle)^2 \rangle = \langle (\Delta L_{16})^2 \rangle = \langle L_{16}^2 \rangle - \langle L_{16} \rangle^2 = 16p^2,$$

dado que $\langle L_{16}^2 \rangle = (p_1 + p_2 + \dots + p_{16})^2 = 16p^2$, donde $p_i p_j = 0$. La desviación estándar $\sigma = 4p$ y la fluctuación o amplitud de ruido: $\sigma/16 = p/4$. Este problema es similar al del borracho y la farola: ¿A qué distancia de la farola se encontrará al cabo de p.e. 100 pasos? La respuesta es: Aproximadamente a 10 p de la farola (ver **Figura 2**).

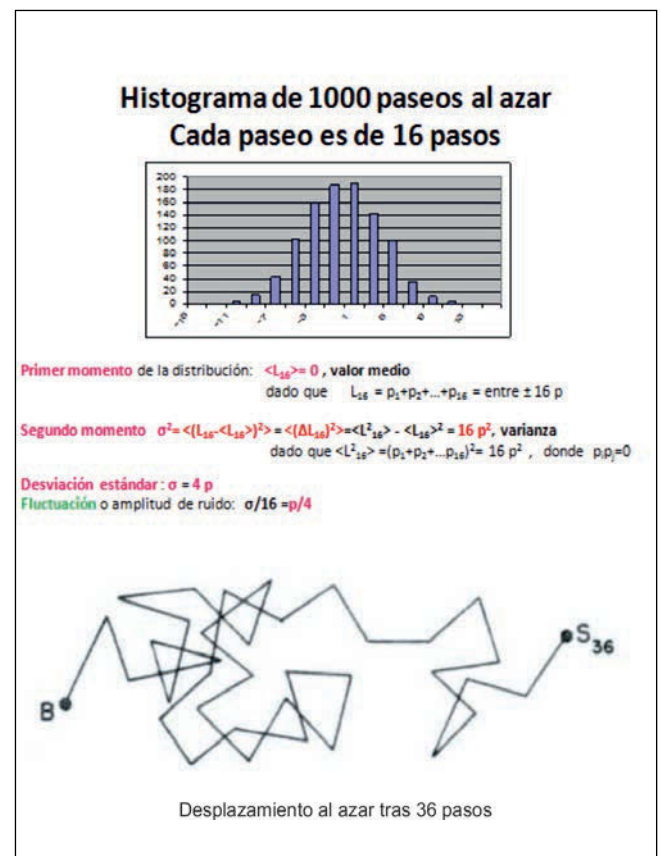


Figura 2. Estadística del movimiento al azar.

En un líquido real y en general en la materia blanda (líquidos, cristales líquidos, polímeros, membranas, estructuras supramoleculares, etc.) los movimientos no son *markovianos*, por lo que hay que introducir la función memoria. En este caso e introduciendo además la fuerza derivada de un potencial (ecuación de Kramers o Smoluchowski) la ecuación de Langevin toma la forma

$$m dv/dt = -dV/dx - m \int \gamma(t-\tau) v(\tau) d\tau + R(t),$$

a la que corresponde la ecuación Fokker-Planck siguiente

$$\partial \rho / \partial t = -v \partial \rho / \partial x + 1/m \partial V / \partial x \partial \rho / \partial v + \gamma \partial (v \rho) / \partial v + (\gamma k_B T / m) \partial^2 \rho / \partial v^2,$$

en la que los tres primeros términos del segundo miembro son de arrastre (el tercero de fricción) y el cuarto de difusión (14). Como curiosidad, el valor de la constante cinética en la ecuación de Kramers k_{KR} para atravesar una barrera de potencial parabólica (definida por la frecuencia ω_B) viene dada por

$$k_{KR} = 1/\omega_B \left[(\gamma^2/4 + \omega_B^2) - \gamma/2 \right] k_{TST},$$

con k_{TST} la constante de la teoría del estado de transición, $k_{TST} = \omega_0/2\pi \cdot \exp(-\beta E_B)$.

La teoría de Einstein está basada en la imposibilidad de conocer la velocidad instantánea de la partícula. Recientemente con los avances experimentales en nanociencia (uso de pinzas ópticas, microscopios de campo cercano STM y de fuerza atómica AFM) se llega casi a conocer la velocidad instantánea de una partícula en fase gas con una resolución espacial de 0.2 Å y temporal de 10 ns para partículas de sílice de 1 μm de radio (15). Esto ha llevado a algunos a decir que Einstein se equivocó. Sin embargo su formulación está basada en razonamientos estadísticos independientes del poder de las medidas actuales y los conceptos como difusión, fricción, etc. son independientes del conocimiento microscópico particular.

3. EXCEPCIONES AL SEGUNDO PRINCIPIO. TEOREMA DE JARZYNSKI. POSIBILIDAD DE LA VIDA

La Termodinámica de no equilibrio para sistemas pequeños (16), ha tenido un gran desarrollo desde la

última década del siglo pasado, debido a la puesta a punto de técnicas modernas de manipulación microscópica, fundamentalmente en Biofísica (pinzas ópticas, microscopios de campo cercano STM, AFM, etc.), así como a avances teóricos en nuevos teoremas de fluctuaciones (Jarzynski, Crooks, etc.).

Un rápido repaso a la Termodinámica ($dS \geq \delta Q/T$; $dS = dS_r + dS_{irr}$; $dS_r = \delta Q/T$; $dS_{irr} > 0$ siempre) nos indica que $\delta Q < TdS$, es decir, existe un término, que llamamos trabajo disipativo δW_{dis} , el cual es siempre mayor que cero, es decir $\delta Q = TdS - \delta W_{dis}$. Con esto se obtiene la expresión general de los dos principios, $dE = \delta Q + \delta W = TdS + (\delta W - \delta W_{dis})$. Una formulación más práctica se obtiene en términos de la energía libre de Helmholtz ($F = E - TS$) que resulta ser el trabajo máximo útil para sistemas a V y T constantes. En efecto

$$dF = dE - TdS - SdT = (TdS + \delta W - \delta W_{dis}) - TdS - SdT = \delta W - \delta W_{dis} - SdT$$

Si ahora hacemos $T = \text{cte.}$, resulta

$$dF = \delta W - \delta W_{dis} = \delta W_{\text{reversible}} \\ \Delta F = W - W_{dis} = W_{\text{reversible}}$$

Si se opera con la función libre de Gibbs, resulta que a p y $T = \text{ctes.}$, $\Delta G = W_{\text{rev}} + p\Delta V$, donde aparece el último término de trabajo mecánico. Por otra parte, en Termodinámica Estadística se relaciona directamente la función Helmholtz con la función de partición Z , $F = \beta^{-1} \ln Z$.

C. Jarzynski (16) en 1997 demostró que el movimiento browniano presenta, en situaciones de no equilibrio, la aparición de fluctuaciones del trabajo, y por ende de la energía libre ΔF , que son violaciones transitorias de la segunda ley de la Termodinámica. La demostración del *teorema de Jarzynski* tiene una parte matemática y otra física. Para cualquier función f se cumple $f = \langle f \rangle + (f - \langle f \rangle)$, en nuestro caso

$$W = \Delta F - (W - \Delta F) = \Delta F + W_{dis}.$$

Procediendo en forma exponencial, se cumplirá también

$$\exp(-\beta W) = \exp(-\beta \Delta F) \cdot \exp(-\beta W_{dis}),$$

por lo que, tomando valores medios, se obtiene

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle = \langle \exp(-\beta \Delta F) \rangle \langle \exp(-\beta W_{dis}) \rangle$$

Pero, dado que siempre se cumple que $\langle \exp(-f) \rangle \geq \exp(-\langle f \rangle)$, se obtiene finalmente

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle \geq \exp(-\beta \langle \Delta F \rangle) \langle \exp(-\beta W_{dis}) \rangle$$

A continuación la Física nos permite calcular el primer término, aplicando el principio de Liouville en el espacio fásico (p, q ; $6N$ variables), es decir

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle = \int dq dp f(p, q) \exp(-\beta W)$$

donde $f(p, q) = \exp(-\beta H)/Z_0$ (con H Hamiltoniana y Z_0 función de partición), y $W = H_1 - H_0$ (H_0 y H_1 , Hamiltonianas de los estados 0 y 1). Se cumplirá también

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle = 1/Z_0 \int dq dp \exp(-\beta H_0) \exp[-\beta(H_1 - H_0)] = Z_1/Z_0$$

$$(Z_i = \exp(-\beta F_i); F_i = -1/\beta \ln Z_i; i = 0, 1),$$

es decir

$$Z_1/Z_0 = \exp(-\beta \Delta F) = \langle \exp(-\beta W) \rangle.$$

Por lo tanto, la fórmula final será

$$\Delta F = -k_B T \langle \exp(-\beta W) \rangle$$

La variación de energía libre ΔF se calcula a partir del trabajo entre dos estados temporales (p_0, q_0) y (p_1, q_1), compatibles cada uno con posiciones q_0, q_1 , que definen un potencial de campo medio $V(q)$. La consecuencia, al comparar con el razonamiento anterior puramente matemático es que

$$\langle \exp(-\beta W_{dis}) \rangle = 1$$

Dado que, según la Termodinámica, $W_{dis} \geq 0$, para que el valor medio de la exponencial sea 1, se deben dar muchas situaciones en que se viole el segundo principio, es decir, debe ocurrir frecuentemente que $W_{dis} \leq 0$ y por lo tanto que $\Delta S \leq 0$. Así, en una situación próxima al equilibrio, la función de distribución de W_{dis} se puede asimilar a una gaussiana

$$f(W_{dis}) = 1/\sqrt{2\pi\sigma^2} \exp\left[-(W_{dis} - W_{medio})^2/2\sigma^2\right],$$

donde hay una zona en que ocurre una producción de entropía negativa o aumento del orden, tal como indica F. Ritort (16), haciendo posible la aparición de la vida,

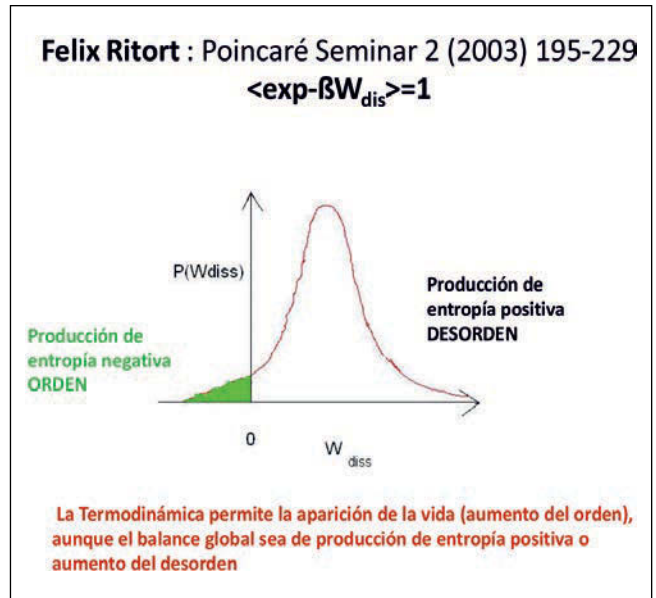


Figura 3. Relación entre entropía y desorden

que como sabemos indica orden, aunque el balance general, considerando el medio ambiente circundante sea de producción neta de entropía o desorden (ver Figura 3).

El tratamiento de Jarzynski se puede relacionar con la formulación de integrales de camino en Mecánica Cuántica. La solución, con condiciones iniciales $\Psi(x, 0) = \delta(x - x_0)$, de la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo $H\Psi = i\hbar \partial\Psi/\partial t$, es, según el teorema de Feynmann-Kac (16), el propagador o función de Green $G(x, t; x_0, 0)$, definido como $G(x, t; x_0, 0) = \langle \exp[-i \int_0^t V(x(t)) dt / \hbar] \rangle$ donde el promedio se extiende sobre caminos de la partícula libre cuántica que comienzan en x_0 a $t = 0$ y terminan en x a tiempo t .

Existen otras formulaciones, llamadas *teoremas de fluctuación*, que permiten relacionar el trabajo a lo largo de trayectorias de no equilibrio con diferencias de energía libre termodinámica. Así, el teorema de fluctuación de G.E. Crooks (16) predice una relación de simetría en las fluctuaciones del trabajo asociadas a caminos directos e inversos (d, r) en un sistema que se va fuera del equilibrio por acción de una perturbación externa, de forma que la relación de probabilidades, $P_d(W)$ y $P_r(W_r)$, viene dada como

$$P_d(W)/P_r(W_r) = \exp(\beta(W - \Delta F))$$

Este teorema se aplica a procesos que son microscópicamente reversibles y su evaluación experimental en sistemas pequeños es crucial para comprender mejor los fundamentos de la Física de no equilibrio.

Existen, como han resaltado A. Szabo y R. Zwanzig (17) muchos fenómenos donde son importantes las fluctuaciones, que ocurren en los campos de la Cinética Química, Espectroscopía RMN y otras áreas nuevas de la Espectroscopía de campo cercano en moléculas individuales. En este último caso se trata de obtener la superficie de energía libre (campo medio) en función de la fuerza, con respecto a desplazamientos de coordenadas individuales de esas moléculas.

En Cinética Química con aplicaciones en Bioquímica, se suele distinguir el *desorden estático* (donde diferentes moléculas del conjunto poseen barreras de activación diferentes) del *desorden dinámico* (en que el valor de la barrera de activación de una molécula varía en el tiempo). En el primer caso, para una cinética de primer orden tenemos $dc/dt = -k(B)c$, donde $k(B)$, depende de la barrera de energía B en la forma $k(B) = k_0 \exp(-B/K_B T)$. Si conocemos la distribución de valores de la barrera $\rho(B)$, entonces el valor medio de la concentración c al cabo de un tiempo t , o dependencia temporal media de la concentración, será $\langle c(t) \rangle_B = c_0 \int dB \rho(B) \exp(-k(B)t)$. En caso de desorden dinámico, no se obtiene una dependencia exponencial de $c(t)$ frente a t , sino que la expresión resulta ser $c(t) = c_0 \exp[-\int_0^t d\tau k(B(\tau))]$, en que, si el valor de la barrera B fluctúa rápidamente, se puede definir una constante temporal promedio $\langle k \rangle$, que recupera la caída exponencial dando

$$c(t) = c_0 \exp(-\langle k \rangle t).$$

En cambio, si B fluctúa lentamente se obtiene la misma expresión que en el caso de desorden estático, es decir $\langle c(t) \rangle = c_0 \langle \exp(-k(B)t) \rangle$. La dificultad se plantea en casos intermedios, ni rápidos, ni lentos, donde hay que acudir a ecuaciones tipo Fokker-Planck.

La forma de las líneas en Espectroscopía RMN en presencia de intercambio químico es muy ilustrativa de procesos biológicos (p.e. inversiones entre conformeros) donde es preciso realizar promedios temporales.

Más interesante y novedoso es el problema de reconstruir superficies de energía potencial $V(x)$, frente a la extensión de la coordenada, modificando esta última mediante instrumentos, como pinzas ópticas o microscopios AFM, etc. Jarzynski relaciona el trabajo de no equilibrio con la diferencia de energía a distintos tiempos, pero no directamente con las posiciones (p.e. coordenadas de partículas en un estiramiento microscópico, etc.) por lo que, para ser más útil, hay que relacionar fuerza con la extensión de las coordenadas. La Química en su enfoque estructural busca construir superficies de energía libre ΔF , definidas a través del potencial de campo medio $V(x)$ en función de variaciones de coordenadas moleculares (ángulos y distancias) mejor que frente al tiempo. (ver **Figura 4**)

Basándose en las ideas de Jarzynski y de los teoremas de fluctuación, ha surgido un importante campo de investigación dentro de la Física Biológica, dedicado al estudio teórico y experimental de la Termodinámica de no equilibrio para pequeños sistemas y sistemas biológicos, que incluye a nombres como C. Bustamante, I. Tinoco, F. Ritort, K. Svoboda, J. Liphardt, etc., que se han centrado en estudiar las posibilidades de la vida y su plasmación parcial en el funcionamiento de motores moleculares (18). Por otra parte, existe el extenso grupo de investigadores focalizados en el estudio de sistemas complejos: G. Nicolis, P. Gaspard, P. Schuster, D. Ruelle, M. Eigen, E. Domínguez, etc. (18).

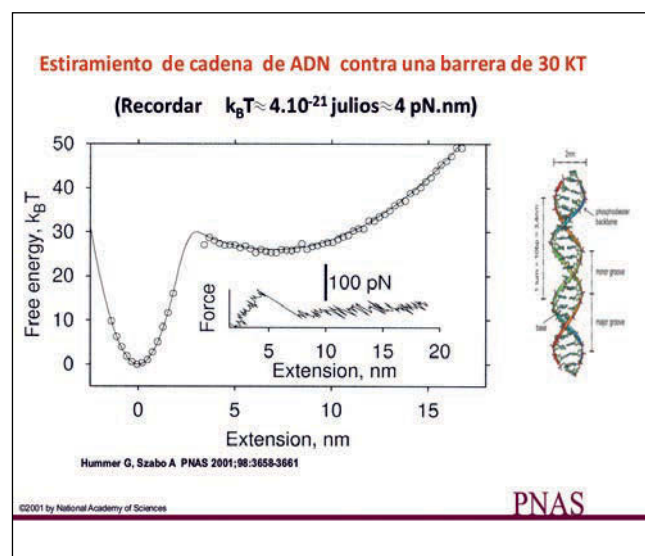


Figura 4. Potencial del campo medio en función del estiramiento de cadena de ADN (Con permiso de PNAS).

El fenómeno de la vida ha tenido históricamente diferentes enfoques, cada vez más precisos. Así, inicialmente tuvo un enfoque *fisiológico*, caracterizado por resaltar la importancia de funciones de nutrición, relación y reproducción. Posteriormente se destacó el aspecto *metabólico*, o sea atender al intercambio de materia y energía del ser vivo con el exterior. A continuación, la Bioquímica se enfocó en los aspectos *químicos* de la vida. Finalmente la Genética, ha concebido la vida como *la posibilidad de reproducirse a sí misma*. En este sentido, la vida está inextricablemente asociada a la teoría de la selección natural, en cuanto que la vida se replica, muta y replica cada una de las mutaciones exitosas. Se precisan para esto dos condiciones: a) Moléculas (ADN) que almacenen la información de la vida, y b) Máquinas nanométricas (proteínas en forma de enzimas, hormonas, etc.) que lean y conviertan la información (mediante replicación, transcripción, traslación) en acciones específicas (metabolismo, reproducción, respuesta al medio). La habilidad de transmitir la información fue resaltada por Schrödinger en su libro *What is Life?* (1944), que fue el desencadenante de la Biología Molecular con el concepto de cristal aperiódico, cuyo éxito fraguó en 1953 con el descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick. El segundo aspecto del funcionamiento de máquinas nanométricas está ligado a lo que venimos diciendo en este apartado sobre la posibilidad de generar entropía negativa en sistemas pequeños. Conviene por otra parte no olvidar el aspecto químico del funcionamiento eficiente de estas máquinas, resaltado por F. Lipmann (1941), al identificar y localizar el origen de la energía utilizada en los enlaces fosfato (en ATP y ADP) y por P. Mitchell que encontró en 1966 el mecanismo quimiosmótico de las membranas biológicas (19).

4. MOTORES MOLECULARES BROWNIANOS EN CÉLULAS VIVAS

Los motores moleculares son dispositivos microscópicos que aparecen de forma natural en los seres vivos y convierten la energía almacenada (química, eléctrica, térmica, etc.) en energía mecánica (cinética) de movimiento (traslación, rotación, oscilación). Estos motores están dominados por la viscosidad (disipación), pero, además, en ellos las fluctuaciones son muy importantes y pueden violar a veces las leyes de

la Termodinámica. En contraposición con ellos, los motores macroscópicos obedecen las leyes de la Termodinámica y las fluctuaciones en sus variables (p , T , etc.) son despreciables y, aunque operan un poco fuera del equilibrio (presentando gradientes de T , flujo de calor, etc.) lo hacen en estado estacionario. Por otra parte, conviene recordar que los fenómenos de electroforesis, centrifugación, cromatografía, etc., están causados por gradientes macroscópicos y son fenómenos macroscópicos. Los motores brownianos en general se suelen clasificar en trinquetes (ratchets), químicos y térmicos (20). En una comparativa de los valores de las diferentes fuerzas, que actúan a nivel químico en motores moleculares, conviene recordar: 1) Las fuerzas de fricción de Langevin son del orden de 10^{-14} N; 2) las de hidrólisis (ej. ATP) $\approx 10^{-11}$ N (energía $\approx 14 k_B T$, $d \approx 10$ nm); 3) las fuerzas de cohesión (hidrofóbicas, enlace de H) valen $\approx 10^{-11}$ N y, finalmente, 4) las de enlace covalente son del orden de 10^{-9} N (energía ≈ 1 eV, $d = 0.1$ nm).

La conveniencia y necesidad de motores moleculares en las células vivas viene avalada por varios argumentos:

- a) La estructura de una célula (tamaño de varios μm) es muy complicada (núcleo, multitud de orgánulos —mitocondrias, centriolo, Golgi, ribosomas, etc.—, retículo citoplasmático, membranas) y está próxima al colapso de tráfico de materia.
- b) Una bacteria como la *Escherichia coli* (procariota) vive unos 20 minutos, posee más de 5000 especies químicas (de las cuales unas 3000 son proteínas) y realiza millones de reacciones químicas diferentes.
- c) La difusión intracelular es muy ineficiente entre sitios alejados y más para el transporte pesado (de vesículas y ácidos nucleicos).
- d) Sin embargo, los motores moleculares guían el movimiento a lo largo de una ruta dada por el soporte (microtúbulo, etc.).
- e) Las células cambian continuamente de forma lo que modifica los gradientes de concentración, etc., dificultando la difusión.

El funcionamiento de los motores moleculares viene explicado por la Termodinámica y la Cinética.

Los motores moleculares en células vivas son un caso particular de los *motores brownianos rectificadores*, que convierten energía química en trabajo mecánico. El ruido (o fluctuaciones) es inevitable en cualquier sistema en contacto térmico con su ambiente. En los instrumentos o dispositivos tecnológicos conviene muchas veces hacerlo lo más pequeño posible. Sin embargo, otras veces conviene elevar el nivel del ruido (resonancia estocástica) para aprovecharse de él, como

en el transporte guiado por las fluctuaciones (cuando no hay fuerzas o gradientes macroscópicos), o en el caso de reacciones químicas lejos del equilibrio (ecuación de Kramers).

El funcionamiento exige una anisotropía espacial o un potencial asimétrico y además un ingrediente adicional que saque al sistema del equilibrio. Conviene recordar que Feynmann en sus Lecciones de Física demostró que el trinquete asimétrico en equilibrio térmico no produce movimiento neto. Para que el proceso se cierre en un ciclo y continúe en el tiempo se requiere un aporte de energía adicional en forma de fuente externa o de reacción química que modifique el potencial asimétrico, e introduzca la *direccionalidad*, es decir lo que se conoce como *rectificación*. En general, la rectificación puede lograrse mediante dispositivos meramente físicos, empleando un potencial rígido asimétrico (potencial de dientes de sierra asimétricos) y fluctuaciones térmicas. En los seres vivos, por una parte, las reacciones bioquímicas modifican las barreras de potencial, y, por otra, los efectos estéricos y las interacciones pegajosas entre motor y sustrato, favorecen estos comportamientos direccionales. Sin embargo, quedan todavía muchos detalles por esclarecer, para explicar un comportamiento tan robusto, estable y repetible, como el que se manifiesta en esos motores. En la **Figura 5** se describe cómo se desplaza una población paso a paso y a la vez cómo puede conseguirse que lo haga de forma repetitiva mediante una reacción química, que provoca barreras dinámicas cambiantes a lo largo del tiempo reactivo. En el tratamiento teórico de estos procesos hay que aplicar la ecuación de Fokker-Planck correspondiente, donde la corriente de probabilidad o flujo incluye, aparte de los térmicos de arrastre y fricción, los correspondientes de las derivadas del potencial asimétrico. En el caso de incluir reacciones químicas, la ecuación de continuidad de Fokker-Planck tiene la forma

$$\partial \rho(x,t) / \partial t + \partial J(x,t) / \partial x - \sum c_{ij} k_j(x) = 0$$

donde $J(x,t)$ viene descrito en el Apartado 1, $k_j(x)$ son las constantes cinéticas y c_{ij} los coeficientes estequiométricos de esas reacciones.

Los métodos experimentales de estudio de motores moleculares son los mismos que corresponden a la manipulación de moléculas individuales y dan la oportunidad de medir directamente fuerzas generadas en

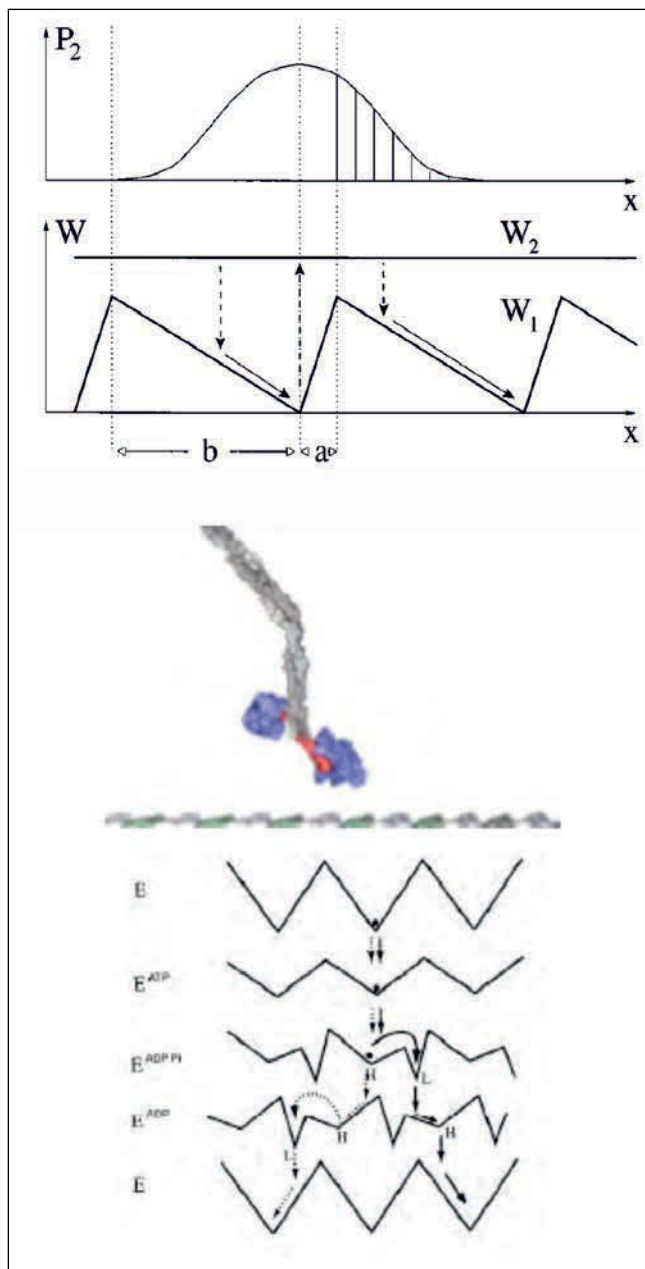


Figura 5. Desplazamiento de población a lo largo de una barrera dinámica cambiante, como consecuencia de un proceso reactivo.

reacciones químicas y de aplicar también fuerzas externas para alterar (estiramientos, desdoblamiento) las estructuras de esas moléculas. Esto constituye un área que puede llamarse *Mecanoquímica* (21). Existen numerosas técnicas, tanto para la *detección* de moléculas individuales, tales como los métodos de barrido sobre superficies (basadas en el microscopio de efecto túnel) y los métodos ópticos de campo cercano en disolución, como para su *manipulación*, destacando entre estos últimos las trampas ópticas, trampas eléctricas y técnicas de flujo. Así se ha podido medir, en un experimento de estiramiento la fuerza de la cadena de la enzima ARN polimerasa y también la fuerza de torsión para desenrollar el ADN. Del mismo modo se ha estirado la cadena de un polisacárido unido en un extremo a un anclaje covalente y en el otro a una punta de un microscopio de fuerza atómica, obteniéndose que la fuerza de los enlaces covalentes carbono-silicio es de 2 nN y la del enlace azufre-oro de 1.4 nN. Las pinzas ópticas explotan el hecho de que la luz ejerce una fuerza sobre la materia. Partículas dieléctricas, como las bacterias o pequeñas cuentas no metálicas son atraídas y atrapadas cerca del centro del haz de luz láser que se ha enfocado con la lente objetivo de un microscopio. El enfoque que se consigue es del orden del femtolitro (un cubo de 1 μm de arista). Así se ha observado, con ayuda de un microscopio de fluorescencia, la rotación de flagelos bacteriales, donde la subunidad F_0 hidrofóbica de la F_0F_1 -ATP sintasa está embebida en la membrana mitocondrial, mientras que la unidad hidrofílica F_1 es la que rota juntamente con la actina. También se ha seguido el transporte de una vesícula por una molécula de kinesina a lo largo de un microtúbulo, y se ha visto cómo una molécula individual de miosina estira un filamento muscular atado en sus extremos. En la **Figura 6** se presentan diagramas de experimentos con pinzas ópticas y microscopios de campo cercano.

La teoría de motores moleculares debe explicar cómo transformar la energía soltada en reacciones químicas individuales en energía mecánica y fuerza. En el caso más simple, los movimientos de fluctuación de una enzima motor se podrían describir por un proceso de difusión en una superficie de energía potencial de dos dimensiones, donde una dimensión es la coordenada de reacción química y, la otra, la dimensión espacial del motor. El acoplamiento entre la química y el movimiento se origina en la forma de la superficie, y

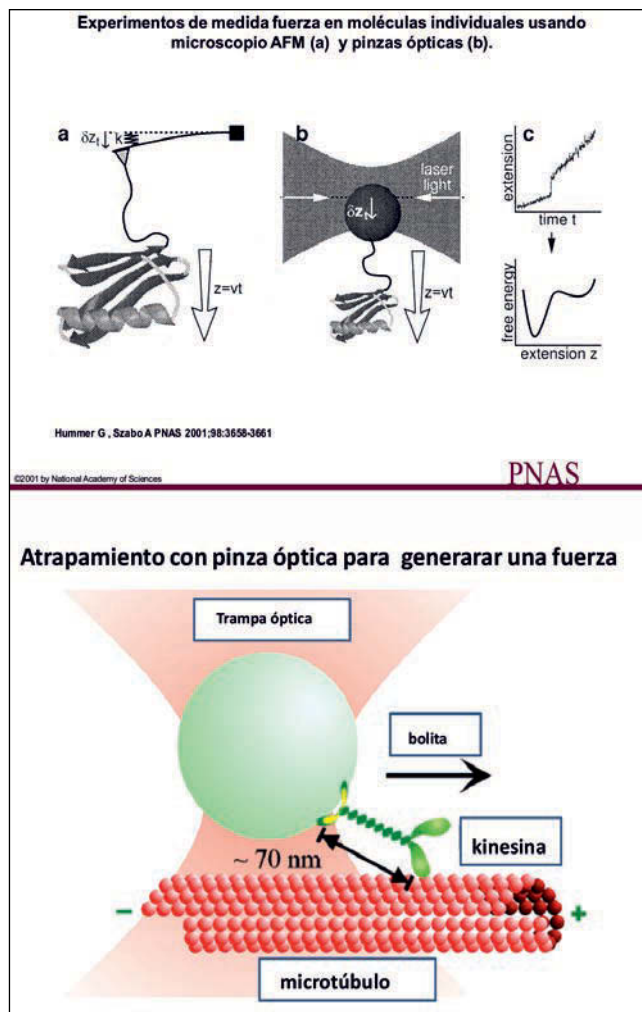


Figura 6. Diagramas de experimentos con pinzas ópticas y microscopios de campo cercano (con permiso de PNAS).

las velocidades del motor y las fuerzas resultan de las corrientes de difusión en esa superficie. La dinámica browniana como se ha dicho está gobernada por una ecuación tipo Fokker-Planck, que contiene además términos cinéticos (ver Peskin y col. y Keller y Bustamante en ref. 21).

Como ejemplos de motores moleculares (22) presentamos los siguientes:

- Lineales o lanzaderas: miosina (descubierta el año 1864), dineína, kinesina (1985), etc. para el transporte de vacuolas y materia en general.
- Muelles y trinquetes: Participan en el dogma central de la Biología Molecular: ADN-polimerasa, ribosomas, ADN-translocasas (p.e. Ftsk-translocasa).

- c) Rotatorios: Dan la moneda de energía biológica: ATP sintasa.

El primer tipo incluye pequeñas proteínas que usan sofisticados mecanismos intramoleculares de amplificación para realizar desplazamientos nanométricos discretos a lo largo de soportes proteínicos (microtúbulos, actinas) en el citoplasma. La estructura cristalina de alta resolución en ambas familias de miosinas y kinesinas es muy similar, en particular en la región (bolsa) de enlace al ATP. Además el primer paso, que es la pérdida del grupo fosfato que causa la reordenación en la región del enlace del ATP, es similar en ambas familias. A partir de ahí, el comportamiento es diferente (ver **Figura 7**). La miosina forma un complejo con la actina, el cual es disociado por el ATP, y el golpe de fuerza implica un giro de 70 grados y un desplazamiento en algunos casos (miosina V) de hasta 36 nm. Las kinesinas convencionales caminan a saltos de unos 9 nm sobre el filamento de un microtúbulo, ayudadas por un cambio configuracional en el puente

(neck linker) de las mismas. Se dan hasta 1000 pasos por segundo antes que el ATP se desate (ciclo del ATP), lo que requiere entre 2 y 3 pN, que es una fuerza enorme. Es decir, la kinesina es un dímero que se comporta como un motor *procesivo* e *individualista*, en el que las dos cabezas se mueven fuera de fase. Las miosinas son motores *no procesivos* y lo hacen una vez por cada ciclo del ATP, donde la longitud del salto de 36 nm viene dada por la suma de 25 nm provenientes del golpe de fuerza químico y 11 nm de la difusión térmica. Finalmente, las dineínas son motores *procesivos* pero monoméricos, donde la brida se origina en la interacción electrostática entre una parte cargada positivamente de la dineína y otra negativa de la tubulina del soporte. El punto más difícil de explicar y que todavía no está resuelto es el de la direccionalidad, que parece estar originado, bien en interacciones electrostáticas entre estos motores moleculares y el soporte a lo largo del cual se desplazan, o bien en la conexión entre el ciclo de hidrólisis del ATP con cambios conformacionales. Aparentemente también la estructura de las proteínas G rebela grandes semejanzas en la zona del enlace al ATP con las familias anteriores, lo que indicaría un origen evolutivo común. El premio Nobel de Química de 2012 se ha concedido a R.J. Lefkowitz y B. Kobilka por sus estudios sobre los receptores acoplados a proteínas G (con base en la guanina).

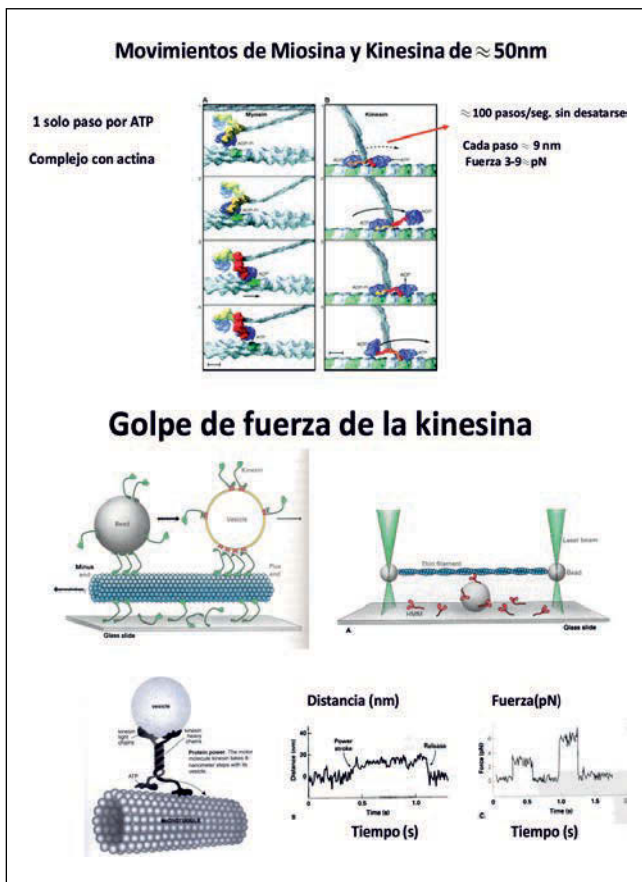


Figura 7. Estructura y movimientos de miosina y kinesina.

El segundo grupo de motores moleculares lo hemos ligado a proteínas (enzimas, etc.) que participan como agentes del Dogma Central de la Biología (Replicación, Transcripción, Traducción), es decir, actúan sobre los ácidos nucleicos. Los muelles biológicos sacan su fuerza de la hidrólisis de nucleótidos o de enlaces con ligandos, mientras que los trinquetes están alimentados por movimientos brownianos de filamentos que se polimerizan adicionando subunidades de ATP-actina al extremo del filamento y realizan cambios conformacionales asociados a la hidrólisis del nucleótido. La transcripción de ADN a ARN mensajero la lleva a cabo la ARN-polimerasa, mientras que la traducción de ARN a proteínas se lleva a cabo en los ribosomas. La RNA polimerasa se mueve sobre la pista del ADN, descodificando el código genético y polimeriza el ARN usando el ADN como soporte. El premio Nobel de Química de 2006 fue otorgado a R. Kornberg por determinar la estructura íntima de la RNA polimerasa. La determinación de la estructura de

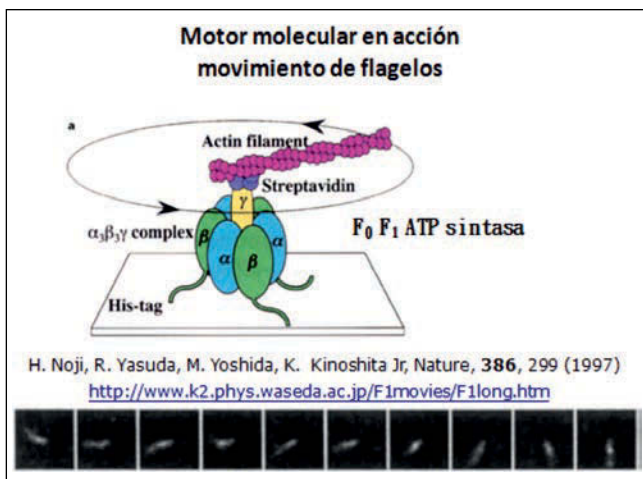


Figura 8. Funcionamiento de motores rotatorios (con permiso de Nature).

un ribosoma (que incluye 3043 nucleótidos), con sus dos unidades (grande y pequeña), fue realizada en el año 2000 por T. A. Steitz y P. B. Moore. Las ADN-translocasas son motores enzimáticos ligados a la membrana nuclear y participan en procesos cromosómicos. Así la FtsK-translocasa (factor translocasa K) coordina la división celular participando en varios procesos: 1) La segregación cromosómica, reparando, mediante recombinación, las roturas de la doble cadena que se hayan originado en la replicación previa; 2) Generación de un dímero cromosómico, y 3) Descatenación del dímero para originar dos cromosomas (dos células). Los detalles del proceso son muy complicados y caen fuera de esta comunicación (22).

Finalmente los *motores rotatorios* son muy espectaculares y por ello muy conocidos, destacando el motor F_0F_1 ATP sintasa, que produce el movimiento de flagelos en bacterias, como indicamos más arriba. Los detalles más importantes son los siguientes: El motor tarda tres giros de 120 grados en completar una rotación, hidrolizando una molécula de ATP por giro completo; En el primer giro, se atrapa ADP, en el segundo, se forma ATP en el proceso $ADP \rightarrow ATP$ y, en el tercero, se desprende el ATP (ver **Figura 8**).

El balance general sobre los motores moleculares se puede resumir en lo siguiente: 1) Aunque se tiene una idea general de la quimiomecánica de estos motores, aún falta una visión unificada de los principios de la fisiología de los mismos. 2) La caracterización funcional permitirá en el futuro responder a cuestiones

como la regulación y focalización mediante fármacos. 3) El descubrimiento del papel creciente de estos motores determinará un interés en el desarrollo de nuevos fármacos y, finalmente, 4) Estos motores podrán quizás en un futuro mimetizarse en dispositivos nanobiotecnológicos de indudable interés.

5. CONSIDERACIONES FINALES

La presente comunicación ha tenido por objeto presentar el significado y alcance del movimiento browniano en la Naturaleza, y consecuentemente en la Física, la Química y la Biología, pero no es, ni pretende ser, una revisión para especialistas del estado actual del tema. Por ejemplo, hoy día se puede superar el régimen difusivo y llegar al balístico, alcanzándose velocidades próximas a la equipartición de energía (23). Tampoco pretende presentar las últimas novedades de los motores moleculares en el ejercicio de los fenómenos vitales. Se ha intentado resaltar la presencia ubicua del ruido, fluctuaciones y movimiento browniano en todos los procesos naturales, así como la posibilidad de usar este hecho a nuestro favor, a la vez que se subraya el uso que hace la Naturaleza del mismo para facilitar y hacer posible los fenómenos vitales.

En particular, se ha resaltado lo siguiente:

1. El movimiento browniano es un proceso mesoscópico, compatible con el equilibrio termodinámico, que explica las fluctuaciones de magnitudes termodinámicas y fundamenta la Teoría Atómico-Molecular del siglo XX y la Teoría Matemática de los procesos al azar.
2. En la materia condensada y en Biología, ambas gobernadas por estructuras de mesoescala y fluctuaciones importantes, el movimiento browniano determina la dinámica de fluctuaciones que une lo microscópico rápido con lo macroscópico lento.
3. El movimiento browniano explica las violaciones al segundo principio de la Termodinámica en sistemas a mesoescala y la posibilidad de la vida en general.
4. Los sistemas biofuncionales presentan motores moleculares brownianos, que explotan las fluc-

tuaciones y a la vez son estables (robustos), dando un rendimiento que hace sostenible los procesos vitales.

REFERENCIAS

1. E. Frey y K. Kroy, Ann. Phys. (Leipzig) **14**, 1 (2005); J. Renn, Ann. Phys. (Leipzig) **14 Suplement**, 23 (2005); M. Haw, Physics World, **Enero 2005**, 19 (2005); D. Andelman y H. Diamant, Physica Plus (Israel), **7** (01.01. 2006).
2. S. Gray, Phil. Trans. **19**, 280 (1696); R. Brown, Edinb. New Phil. **5**, 358 (1828); A. Fick, Ann. Phys. Chem. **4**, 59 (1855); L. Gouy, J. Physique **7**, 561 (1888).
3. J. Santamaría, Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Phys. Nat. **102**, 65 (2008).
4. A. Einstein, Ann. Phys. (Leipzig) **17**, 549 (1905); M. Smoluchowski, Ann. Phys. (Leipzig) **756** (1906).
5. J. Perrin, C.R. Acad. Sci., **146**, 967 (1908); J. Perrin, Annales de Chimie y de Physique, **18**, 1 (1909); J. Perrin, *Les atomes*. Ed. Alcan, Paris 1913; T. Svedberg, *Die Existenz der Moleküle*. Leipzig, Akademische Verlag 1912.
6. P. Langevin, Comptes Rendues **146**, 530 (1908).
7. A. Markov, *Wahrscheinlichkeitsrechnung*, Leipzig 1912; S. Chapman, Trans. Roy. Soc. **A216**, 279 (1916); **A217**, 115 (1933); A. Kolmogorov, Math. Annalen **104**, 415 (1931); **108**, 149 (1933).
8. G. Taylor, Proc. London Math. Soc. **22**, 196 (1920); H. Nyquist, Phys. Rev. **32**, 110 (1928); N. Wiener, Acta Math. **55**, 117 (1930); A. Khinchin, Math Annalen **109**, 604 (1934).
9. A. Norsiek, W.E. Lamb y G. E. Uhlenbeck, Physica **7**, 344 (1940).
10. A. D. Fokker, Ann. Physik **43**, 810 (1914); M. Planck, Sitzber. Preuss. Akad. Wiss. Pag. 324 (1917); H. Risken: *The Fokker- Planck equation*. Springer. 2nd ed. Berlin 1989.
11. G. E. Uhlenbeck y L. S. Ornstein, Phys. Rev. **36**, 823 (1930); M. C. Wang y G. E. Uhlenbeck, Rev. Mod. Phys. **17**, 323 (1945); N. Wax: *Noise and Stochastic Processes*, Dover, N. Y. 1954; R. M. Mazo, *Brownian Motion. Fluctuation, Dynamics and application*, Clarendon, N. Y. 2002; N. G. van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*, North Holland, Amsterdam 1962; L. Bachelier, Annales Scientifiques de l'Ecole Normale Supérieure, **17**, 21 (1900).
12. L. Onsager, Phys. Rev. **37**, 405 (1931); H. B. Callen y R. F. Welton, Phys. Rev. **86**, 702 (1952); M.S. Green, J. Chem. Phys. **20**, 1281 (1952); **22**, 398 (1954); R. Kubo, M. Yokata y S. Nakajima, J. Phys. Soc. Jpn. **12**, 1203 (1957).
13. E. N. Lorentz, J. Atmos. Sci. **20**, 130 (1963); A. J. Lichtenberg y M.A. Lieberman: *Regular and Stochastic Motion*. Springer, N.Y. 1983; E. Ott: *Chaos in Dynamical Systems*. Cambridge UP, 1997.
14. P. Hänggi, P. Talkner y M. Borkovek; Rev. Mod. Phys. **62**, 251 (1990); D. Cohen y D.J. Tannor, Adv. Chem. Phys. **111**, 219 (2000).
15. T. Li, S. Kheifets, D. Medellin Y M. G. Raizen, Science **328**, 1673 (2010); R. Huang, B. Lukic, S. Jeney, M. G. Raizen y E. L. Florin, Nature Physics **7**, 576 (2011); J. Santamaría, Rev.R.Acad.Cienc. Exact.Fis. Nat. **104**, 311 (2010).
16. G. Lebon, D. Jou y J. Casas-Vázquez *Understanding non equilibrium Thermodynamics*, Springer, Berlin 2008; C. Jarzynski, Phys. Rev. Lett. **78**, 2690 (1997); F. Ritort, Poincaré Seminars **2**, 195 (2003); G. Crooks, Phys. Rev. E **60**, 2721 (1999); D. Collin, F. Ritort, C. Jarzynski, S. B. Smith, I. Tinoco y C. Bustamante, Nature **437**, 231 (2005).
17. G. Hummer y A. Szabo, Acc. Chem. Res. **38**, 504 (2005); R. Zwanzig, Acc. Chem. Res. **23**, 148 (1990).
18. C. Bustamante, J. Liphardt, F. Ritort, Phys. Today, pag. 43 (Julio 2005); J. Liphardt, S. Dumont, S. B. Smith, I. Tinoco Y C. Bustamante, Science **296**, 1832 (2002); D. Keller, D. Swigon y C. Bustamante, Biophys. J. **84**, 733 (2003); F. Ritort, J. Stat. Mech. **P10016** (2004); P. Gaspard, J. Stat. Phys. **117**, 599 (2004); P. Gaspard, New. J. Phys. **7**, 77 (2005).
19. F. Lipmann, Adv. Enzymol. **1**, 99 (1941); P. Mitchell, Biol. Rev. Camb. Phil. Soc. **41**, 445 (1966).
20. J. M. Parrondo, Appl. Phys. **A75**, 179 (2002); R. D. Astumian, Science **276**, 917 (1997).
21. D. Keller y C. Bustamante, Biophys. J. **78**, 541 (2000); I. Tinoco y C. Bustamante, Biophys. Chem. **101**, 513 (2002); C. Bustamante, Z. Bryant y S. B. Smith, Nature **421**, 423 (2003); W. J. Greenleaf, M. T. Woodside y S. M. Block, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Str. **36**, 171 (2007); M. Orrit, P. Tamarat, A. Maali y B. Lewis, J. Chem. Phys. **104**, 1 (1999); C. S. Peskin, G. M. Odell y G. Oster, Biophys. J. **65**, 316 (1993).
22. R. L. Vale, Trends Cell Biol. **9**, M38 (1999); R. L. Vale y R. A. Milligan, Science **288**, 88 (2000); R. L. Vale, Cell **112**, 467 (2003); M. Schliwa y G. Woehike, Nature **422**, 759 (2003); M. Schliwa, *Molecular Motors*, VCH-Wiley, Weinheim, 2003.
23. S. Kheifets, A. Simha, K. Melin, T. Li y M.K. Raizen, Science **343**, 1493 (2014). J. Santamaría, Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. **104**, 311 (2010).