

# Modelo para traslocación de polímeros a través de nanoporos

## Model for polymer translocation through nanopores

Miguel A. Ré

Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional.  
Maestro López y Cruz Roja Argentina - (5010) - Córdoba - Argentina  
Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Universidad Nacional de Córdoba  
Ciudad Universitaria - (5010) - Córdoba - Argentina  
*e-mail: mre@cbasicas.frc.utn.edu.ar*

Recibido 30/03/2012; aprobado 17/09/2012

El proceso de traslocación de polímeros a través de biomembranas es un problema de gran importancia en una variedad de procesos biológicos. Transporte de proteínas a través de membranas celulares, de ARN a través de membranas nucleares, transporte de macromoléculas en distribución de fármacos o transferencia de genes en biotecnología son ejemplos de este tipo de procesos.

El proceso de traslocación, en sus distintas manifestaciones, es complejo debido a la flexibilidad que presentan las cadenas y las fluctuaciones del medio.

Se presenta en esta comunicación un modelo para la traslocación de polímeros, inspirado en un método propuesto para secuenciación de ADN, basado en el esquema de Caminatas Aleatorias de Tiempo Continuo. Se incluye una dinámica que reproduce el comportamiento no exponencial a tiempos largos para la distribución de tiempos de traslocación observado en esta técnica de secuenciación y se analiza el efecto del sesgo en el desplazamiento.

**PALABRAS CLAVE:** traslocación, nanoporos, anómalo, primer pasaje, caminata al azar

The process of polymer translocation through biomembranes is a problem of great importance in a diversity of biological functions. Proteins transport through cellular membranes, RNA across nuclear membranes, macromolecules in drug delivery or genes transferences in biotechnology are examples of this kind of processes.

The translocation process, in its different instances, is highly complex due to conformational changes and chain flexibility.

It is presented in this communication a model for polymer translocation, motivated by experimental data in a proposed method for DNA sequencing. The model is based on Continuous Time Random Walk schema. It is included a trapping dynamic that can reproduce non exponential behaviour at long times in the translocation time distribution, which has been reported in the sequencing technique.

**KEYWORDS:** traslocation, nanopores, anomalous, random walk, first passage time

## 1 Introducción

El transporte de biopolímeros a través de canales proteicos es un proceso ubicuo y de gran importancia en biología<sup>(1)</sup>. Procesos infecciosos o distribución de fármacos son ejemplos en los que estos procesos de transporte presentan importancia. La importancia del proceso de traslocación en sistemas biológicos y la posibilidad de desarrollar métodos de secuenciación rápida<sup>(2)</sup> han motivado la realización de experimentos en los que una cadena simple de ADN (*single stranded DNA*, *ssDNA*) es forzada a atravesar un canal de  $\alpha$ -*hemolysin* de estructura conocida mediante una diferencia de potencial eléctrico. En estos experimentos se mide el tiempo que le lleva a una única molécula

*ssDNA* pasar a través del canal en la membrana.

La proteína  $\alpha$ -*hemolysin* ( $\alpha$ HL) es una toxina que forma poros de pocos nm de diámetro (aproximadamente 2.6nm) a través de una bicapa lipídica y el canal puede permanecer abierto por períodos de tiempo prolongados. Cuando la membrana separa dos cámaras que contienen una solución electrolítica y se aplica una diferencia de potencial a través de la membrana se genera el paso de una corriente iónica continua a través del poro de la membrana. La reducción o fluctuación de la corriente iónica cuando una molécula cargada es forzada a introducirse en el poro por un campo eléctrico indica la presencia de la molécula y permite obtener información estructural estática o dinámica<sup>(2)</sup>.

Variaciones de este método han sido propuestas

para análisis de ácidos nucleicos o secuenciación rápida de ADN<sup>(3)</sup>. La mayoría de estos métodos se basan en el desplazamiento de la molécula de ADN a través del poro y por lo tanto su factibilidad depende de una comprensión de la cinética del movimiento.

Al estar regido por la influencia mutua entre los efectos de las fluctuaciones térmicas, cambios conformacionales y la interacción específica de los elementos de la cadena con las paredes del poro<sup>(4)</sup>, la descripción del proceso deberá ser de carácter estocástico, rescatando los elementos esenciales del proceso<sup>(5)</sup>.

El proceso de traslocación puede dividirse en dos etapas: la aproximación del polímero al poro y la traslocación o transporte a través del poro en sí mismo. Resulta de particular interés el tiempo de supervivencia de la cadena en el poro, es decir el tiempo que le toma atravesarlo.

Un experimento interesante para separar temporalmente estas etapas ha sido diseñado y llevado a cabo por Wiggin *et al.* <sup>(6)</sup>. Este diseño ha permitido determinar el tiempo de permanencia de la cadena en el poro desacoplado del tiempo de llegada al mismo. En este trabajo una molécula *ssDNA* acoplada a Avidin se fuerza a ingresar en un nanoporo  $\alpha$ HL electroforéticamente estableciendo una diferencia de potencial de 200 mV a través de la membrana y luego se le permite escapar térmicamente en contra de un potencial electrostático reducido a 80 mV (fig. 1 en referencia<sup>(6)</sup>). La presencia de Avidin impide la traslocación total de la cadena *ssDNA* en el sentido *cis-trans*.

Los tiempos de atrapamiento o permanencia de las cadenas *ssDNA* en el nanoporo fueron registrados individualmente y la probabilidad de supervivencia o del tiempo de permanencia en el poro se determinó a partir del histograma. Se observa un decaimiento a tiempos largos según una ley de potencias, comportamiento observado en otros experimentos similares. Los autores atribuyen este comportamiento a la interacción poro-ADN que da lugar a la ocurrencia estocástica de eventos de ligadura débil entre la molécula de ADN y residuos aminoácidos en el poro.

En esta comunicación se presenta un modelo para el proceso de traslocación basado en una caminata aleatoria multiestado de tiempo continuo que da el comportamiento subdifusivo a tiempos largos y el comportamiento difusivo a tiempos cortos. El caminante del modelo puede asumir dos estados en su trayectoria: un estado “libre” con desplazamiento difusivo y un estado “ligado” en el que no puede desplazarse. La dinámica para el cambio de estado determina el comportamiento a tiempos largos de la probabilidad de supervivencia. Los dos estados propuestos para el desplazamiento del caminante modelan de manera simple las fluctuaciones en la interacción entre la cadena y el poro. Como se verá luego de calcular la probabilidad de supervivencia, este modelo permite obtener un decaimiento según una ley de potencias a tiempos largos,

que puede asociarse a un régimen subdifusivo, en tanto que a tiempos cortos se obtiene un decaimiento de tipo exponencial correspondiente a un régimen difusivo. El tiempo de transición de un régimen a otro depende en particular del largo de la cadena.

## 2 Modelo de Caminata Aleatoria de dos estados

Para representar el proceso de traslocación proponemos una generalización del modelo de multiatrapamiento para Caminatas Aleatorias de Tiempo Continuo (CTRW) presentado por Haus y Kehr<sup>(7)</sup>, una subclase de los modelos multiestado, sobre una red finita. Los modelos de multiatrapamiento incorporan estados internos en las CTRW. En esta comunicación consideramos dos estados internos: un estado difusivo, identificado como estado *d*, y un estado de atrapamiento o estado *a*. En el estado *d* el caminante realiza una CTRW ordinaria sobre la red, con transiciones a primeros vecinos. Cuando el caminante pasa al estado *a* queda inmóvil en el sitio que está ocupando hasta que se produzca una transición  $a \rightarrow d$ .

Denotamos la longitud de la red por  $N$ , y es proporcional a la longitud de la cadena de polímero. La posición del caminante en la red, dada por el número entero  $s$  que identifica el sitio de red, representa el número de segmentos de la cadena de polímero en el lado *cis*, donde el polímero se encuentra antes de ser atrapado en el poro, de modo que  $s = 0$  corresponde a la cadena totalmente atrapada en el poro, en tanto que  $s = N$  corresponde a la cadena liberada. El modelo incluye una condición reflectante en  $s = 0$ , puesto que la presencia del ancla (Avidin) impide la traslocación completa al lado *trans*, y una condición absorbente en  $s = N$ , que corresponde a la liberación de la cadena hacia el lado *cis* finalizando el atrapamiento de la cadena en el poro.

Las fluctuaciones de la cadena y su interacción con el poro se representan por los cambios de estado del caminante.

El modelo propuesto se representa esquemáticamente en la figura 1. Generalizando el modelo de dos estados en<sup>(7)</sup>, caracterizamos el mismo por cuatro parámetros: la tasa de transiciones a la derecha  $\lambda p_d$ , la tasa de transiciones a la izquierda  $\lambda p_i$ , la tasa de atrapamiento en cada sitio  $\mu$  y la tasa de liberación  $\beta(t)$ . En esta generalización del modelo de dos estados estamos suponiendo un proceso difusivo sesgado en el estado *d*. El sesgo está dado por los parámetros  $p_d$  y  $p_i$  ( $p_d + p_i = 1$ ;  $p_d = p_i = 1/2 \Rightarrow$  proceso insesgado), siendo  $\lambda$  la tasa de transición total a sitios vecinos o de escape del sitio en el estado *d*. También se supone una tasa de liberación dependiente del tiempo transcurrido en el estado atrapado: en  $\beta(t)$   $t = 0$  es el instante de atrapamiento. En un paralelo con la confiabilidad de sistemas<sup>(8)</sup>,  $\beta(t)$  corresponde a la tasa de riesgo o tasa de falla del sistema, asociando la puesta en marcha del sistema con el instante de atrapamiento y la falla con

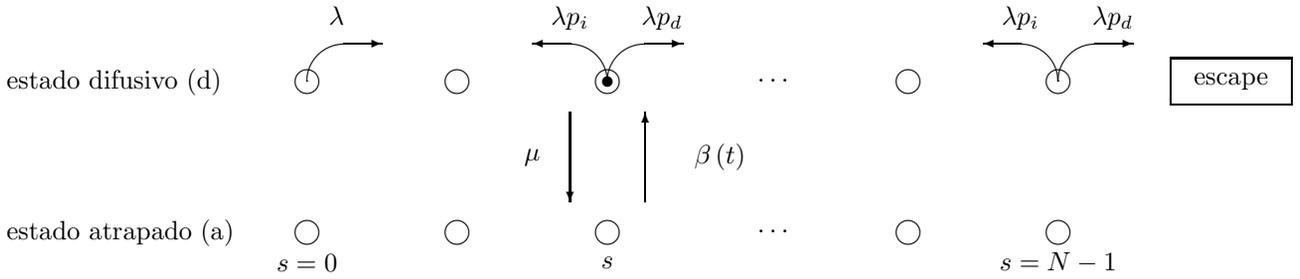


Figura 1: Esquema del modelo de caminata aleatoria de tiempo continuo (CTRW) formulado. La tasa de transiciones entre sitios de red es  $\lambda$  en el estado difusivo. El proceso es sesgado con probabilidad  $p_d$  de saltar a la derecha en cada cambio de posición ( $p_d + p_i = 1$ ). A su vez el cambio de estado  $d \rightarrow a$  se produce con una tasa de transiciones  $\mu$ . Suponemos una tasa de liberación  $a \rightarrow d$   $\beta(t)$  dependiente del tiempo transcurrido desde el atrapamiento. En el sitio  $s = 0$  se propone una condición reflectante ( $p_d = 1, p_i = 0$ ), en tanto que en el sitio  $N$  se propone una condición absorbente: cuando el caminante llega a esta posición escapa de la red. Esta condición corresponde al escape de la cadena de ADN del poro.

la liberación del caminante.

La densidad de probabilidad para los tiempos de transición en el modelo se calculan como en<sup>(9)</sup>: la probabilidad de que un caminante que llega a la posición  $s$  (en el estado  $d$ ) al tiempo  $t = 0$ , permanezca en esta posición y sin cambiar de estado es

$$\Psi_d(s; t) = e^{-(\lambda + \mu)t} \quad (1)$$

suponiendo estos procesos estadísticamente independientes. La densidad de probabilidad para el tiempo de transición a un sitio vecino sin cambiar de estado es

$$\psi(s, s'; t) = [p_i \delta_{s, s'-1} + p_d \delta_{s, s'+1}] \lambda \Psi_d(t) \quad (2)$$

en tanto que la densidad de probabilidad para el tiempo de transición  $d \rightarrow a$  sin cambiar de posición es

$$f_d(t) = \mu \Psi_d(t) \quad (3)$$

Dado que en el estado  $a$  el caminante no puede cambiar de posición, la probabilidad de que el caminante permanezca en el estado  $a$  un tiempo  $t$  es

$$\Psi_a(s; t) = \exp \left[ - \int_0^t dt' \beta(t') \right] \quad (4)$$

y la densidad de probabilidad para el tiempo de liberación es

$$f_a(t) = \beta(t) \Psi_a(t) \quad (5)$$

Los modelos de multiatrapamiento presentan una mayor simplicidad que el esquema más general multi-estado dado que puede utilizarse una descripción comprimida equivalente a una CTRW monoestado. Para el cálculo de la densidad de probabilidad de transición entre sitios en esta descripción comprimida seguimos a<sup>(7)</sup>: supongamos que un caminante llega a la posición  $s$  en  $t = 0$ . La transición sólo puede ocurrir con el

caminante en el estado  $d$ . La probabilidad de que el caminante abandone la posición  $s$  entre  $t$  y  $t + dt$  es  $\psi_0(t) dt$  donde la densidad total de tiempo de pausa (WTD) debe cumplir la relación de recurrencia

$$\psi_0(t) = \lambda \Psi_d(t) + f_d(t) \star f_a(t) \star \psi_0(t) \quad (6)$$

donde  $\Psi_d(t)$  es la función calculada en (1) y el símbolo  $\star$  representa el producto de convolución entre dos funciones

$$f(t) \star g(t) = \int_0^t dt' f(t-t') g(t')$$

La relación de recurrencia (6) se plantea como un cálculo de tiempo del primer pasaje por un sitio vecino de red: el primer término toma en cuenta las transiciones sin que el caminante cambie de estado. El segundo término toma en cuenta las contribuciones de las realizaciones en las que el caminante cambia al estado  $a$  y posteriormente recupera el estado  $d$ , comenzando el proceso nuevamente (regeneración del sistema). La relación de recurrencia puede resolverse tomando transformada de Laplace, resultando

$$\hat{\psi}_0(u) = \frac{\lambda}{u + \lambda + \mu (1 - \hat{f}_a(u))} \quad (7)$$

donde el símbolo  $\hat{\cdot}$  indica la transformada de Laplace de una función

$$\hat{\psi}_0(u) = \int_0^{\infty} dt e^{-ut} \psi_0(t)$$

Con esta WTD la densidad de probabilidad para transiciones entre sitios es

$$\phi_0(s, s'; t) = [p_i \delta_{s, s'-1} + p_d \delta_{s, s'+1}] \psi_0(t) \quad (8)$$

Con el modelo propuesto calculamos la FPTD por el sitio  $s = N$  para un caminante que arranca en  $s = 0$ .

El pasaje por  $s = N$  corresponde a la liberación de la cadena de polímero que inicialmente está atrapada en el poro y anclada por Avidin y el tiempo de traslación del polímero. A partir de la FPTD calculamos la SP, correspondiente a la fracción de realizaciones con la cadena aún atrapada al tiempo  $t$ . Como se verá en la sección 8, el comportamiento a tiempos largos de la FPTD está regulado por el comportamiento en el mismo límite de la densidad  $f_a(t)$ .

Para completar el cálculo de la FPTD hacemos uso de resultados conocidos de la teoría de CTRW monoestado sobre redes infinitas homogéneas que resumimos a continuación.

### 3 CTRW homogéneo

En esta sección se resumen algunos resultados conocidos de la teoría de Caminatas Aleatorias con un doble propósito: unificar la notación en el trabajo e introducir las cantidades relevantes en el cálculo de la FPTD.

Consideremos una CTRW sobre una red unidimensional infinita con la densidad de probabilidad para las transiciones entre sitios dada por (8). Denotamos por  $G_h(s; t | s_0)$  a la densidad de probabilidad para el tiempo de arribo a la posición  $s$  de un caminante que arranca en  $s_0$  en  $t = 0$ . El subíndice  $h$  nos recuerda que esta densidad corresponde al problema homogéneo. De esta manera  $G_h(s; t | s_0) dt$  es la probabilidad de que el caminante llegue al sitio  $s$  entre  $t$  y  $t+dt$  suponiendo que comenzó en  $t = 0$  en el sitio  $s_0$ . Esta densidad de probabilidad debe cumplir con la relación de recurrencia

$$G_h(s; t | s_0) = \delta_{s,s_0} \delta(t - 0^+) + \sum_{s'} \phi_0(s, s'; t) \star G_h(s'; t | s_0) \quad (9)$$

En la relación de recurrencia el primer término corresponde a la primera transición en  $t = 0$ , cuando el caminante llega a la posición  $s_0$ . El segundo término es la contribución de todas las realizaciones en las que el caminante llega a una posición intermedia  $s'$  en un tiempo  $t' < t$  y hace una transición  $s' \rightarrow s$  luego de un tiempo  $t - t'$  en  $s'$ .

Resolvemos la ecuación, calculando la transformada de Fourier en la coordenada espacial y de Laplace en la coordenada temporal

$$\hat{G}_h^*(k; u | s_0) = \sum_s e^{iks} \int_0^\infty e^{-ut} G_h(s; t | s_0) dt \quad (10)$$

donde  $*$  indica la transformada de Fourier de la función.

En la representación de Fourier-Laplace la ecuación (9) toma la forma

$$\hat{G}_h^*(k; u | s_0) = e^{iks_0} + \hat{\phi}_0^*(k; u) \hat{G}_h^*(k; u | s_0) \quad (11)$$

Resolviendo la ecuación para  $\hat{G}_h^*$  y recuperando la representación espacial obtenemos la densidad de probabilidad para el tiempo de llegada a la posición  $s$  en la representación de Laplace

$$\hat{G}_h(s; u | s_0) = \frac{1}{\hat{\psi}_0(u) R_t(u)} \frac{C(u)^{|s-s_0|}}{R_c^{s-s_0}} \quad (12)$$

con las definiciones

$$\begin{aligned} R_c &= \sqrt{\frac{p_i}{p_d}} R_p \sqrt{p_i p_d} \\ R_t(u) &= \sqrt{\frac{1}{\hat{\psi}_0^2(u)} - (2R_p)^2} \\ C &= \frac{1}{2R_p \hat{\psi}_0(u)} - \sqrt{\left(\frac{1}{2R_p \hat{\psi}_0(u)}\right)^2 - 1} \end{aligned} \quad (13)$$

### 4 Tiempo del Primer Pasaje

Calculamos en esta sección la FPTD por el sitio  $s = N$  para el modelo de CTRW descrito en la sección 2. La transición entre sitios de red está regulada por la WTD en (8). Para el cálculo de la FPTD generalizamos el método de inhomogeneidad local en<sup>(10)</sup> incluimos las condiciones de contorno definiendo las densidades de probabilidad de transición para los sitios borde

$$\phi(s, 0; t) = \delta_{s,1} \psi_0(t) \quad \phi(s, N; t) = 0 \quad (14)$$

de manera tal que cuando el caminante ocupa la posición  $s = 0$  sólo puede pasar a la posición  $s = 1$  (condición reflectante en  $s = 0$ ) en tanto que el caminante no puede escapar de la posición  $s = N$  (condición absorbente).

Denotamos por  $G(s, t | s_0)$  a la densidad de probabilidad para el tiempo de arribo a la posición  $s$  para un caminante que arranca en  $s_0 \neq N$ . Esta densidad debe satisfacer una relación de recurrencia similar a la del problema homogéneo

$$G(s; t | s_0) = \delta_{s,s_0} \delta(t - 0^+) + \sum_{s'} \phi(s, s'; t) \star G(s'; t | s_0) \quad (15)$$

la diferencia con la ecuación (9) radica en la contribución de los sitios borde a la suma en el segundo miembro.

Para resolver la ecuación de recurrencia tomamos transformada de Laplace y la reescribimos como

$$\begin{aligned} \hat{G}(s; u | s_0) &= \sum_{s'} \hat{\phi}_0(s, s'; u) \hat{G}(s'; u | s_0) + \\ &\delta_{s,s_0} - \hat{\phi}_0(s, N; u) \hat{G}(N; u | s_0) + \\ &+ [\hat{\phi}(s, 0; u) - \hat{\phi}_0(s, 0; u)] \hat{G}(0; u | s_0) \end{aligned} \quad (16)$$

multiplicamos por  $\hat{G}_h(s_1; u | s)$  y sumamos sobre todo  $s$ . Haciendo uso de la relación de recurrencia (9) obtenemos

$$\begin{aligned} \hat{G}(s_1; u | s_0) &= \hat{G}_h(s_1; u | s_0) - \\ &- [\hat{G}_h(s_1; u | N) - \delta_{s_1, N}] \hat{G}(N; u | s_0) - \\ &- [\chi(s_1; u | 0) - \delta_{s_1, 0}] \hat{G}(0; u | s_0) \end{aligned} \quad (17)$$

con

$$\chi(s; u | 0) = \hat{G}_h(s; u | 0) - \sum_{s'} \hat{G}_h(s; u | 1) \hat{\psi}_0(u)$$

Para completar la resolución del problema inhomogéneo evaluamos (17) en  $s_1 = 0$  y en  $s_1 = N$  obteniendo un sistema de dos ecuaciones. De su resolución, haciendo  $s_0 = 0$ , obtenemos en particular

$$\hat{G}(N; u | s_0) = \frac{2}{R_c^N} \frac{C^N}{1 + C^{2N} + (p_d - p_i) \frac{1 - C^{2N}}{\hat{\psi}_0(u) R_t(u)}} \quad (18)$$

con la densidad de probabilidad para el tiempo de llegada expresado en términos de las funciones definidas en (13).

Dado que el sitio  $s = N$  es un sitio absorbente el tiempo de llegada a este sitio es el tiempo del primer pasaje (no hay realizaciones que partan de este sitio como quedó establecido en (14)).

## 5 Tiempo de traslocación

En el modelo propuesto el tiempo de escape de la cadena de polímero del poro coincide con el tiempo del primer pasaje por  $s = N$  de un caminante que arranca en  $s = 0$ . Sin embargo, dado que desconocemos el estado inicial, deberá promediarse sobre el estado inicial del caminante, por lo que la expresión obtenida en (18) se modifica a

$$\hat{E}(u) = \frac{1 + f_a(u)}{R_c^N} \frac{C^N}{1 + C^{2N} + (p_d - p_i) \frac{1 - C^{2N}}{\hat{\psi}_0(u) R_t(u)}} \quad (19)$$

denotando por  $E(t)$  la densidad de probabilidad para el tiempo de escape: la probabilidad de que la cadena quede liberada entre  $t$  y  $t + dt$  es  $E(t) dt$ .

La probabilidad de supervivencia (SP), que denotamos por  $S(t)$ , corresponde a la probabilidad de que la cadena esté atrapada al tiempo  $t$  o equivalentemente a la fracción de realizaciones en las que la cadena no ha escapado al tiempo  $t$ . Podemos calcularla a partir de la densidad  $E(t)$  por la integral

$$S(t) = \int_t^\infty dt' E(t') \quad (20)$$

o calculando la transformada de Laplace

$$\hat{S}(u) = \frac{1}{u} \left[ 1 - \hat{E}(u) \right] \quad (21)$$

El comportamiento asintótico a tiempos largos para la densidad  $E(t)$  puede analizarse a partir del comportamiento de su transformada de Laplace  $\hat{E}(u)$  en el límite  $u \rightarrow 0$  usando un teorema Tauberiano<sup>(11)</sup>. Este comportamiento estará regulado por la dinámica  $f_a(t)$  que se asuma para el proceso de liberación del caminante. En particular supondremos aquí un comportamiento asintótico a tiempos largos con decaimiento según una ley de potencias

$$f_a(t) \sim \left( \frac{\tau}{t} \right)^{1+\alpha} \quad (22)$$

con  $0 < \alpha < 2$ , de manera que no satisface los requisitos del teorema central del límite<sup>(11)</sup>. Mediante un teorema Abeliano encontramos que la transformada de Laplace presenta un comportamiento

$$\hat{f}_a(u) \sim 1 - (\tau u)^\alpha \quad (23)$$

en el límite  $u \rightarrow 0$ . En estas expresiones  $\tau$  es una constante característica de la dinámica de liberación que establece la escala de tiempos.

En el rango  $0 < \alpha < 1$  el término dominante en el desarrollo de  $\hat{E}(u)$  alrededor de  $u = 0$  proviene de la contribución de  $\hat{f}(u)$ , lo que da un comportamiento proporcional a  $u^\alpha$ . En el rango  $1 < \alpha < 2$  la primera corrección es lineal con  $u$ . Sin embargo a tiempos largos domina la siguiente corrección, mostrando un decaimiento según una ley de potencias con el exponente presente en  $f_a(t)$ .

El comportamiento asintótico a tiempos largos para  $S(t)$  puede obtenerse mediante un teorema Tauberiano del desarrollo sustituyendo en (21) el desarrollo de (19). Encontramos así que  $S(t)$  presenta también un decaimiento según una ley de potencias a tiempos largos.

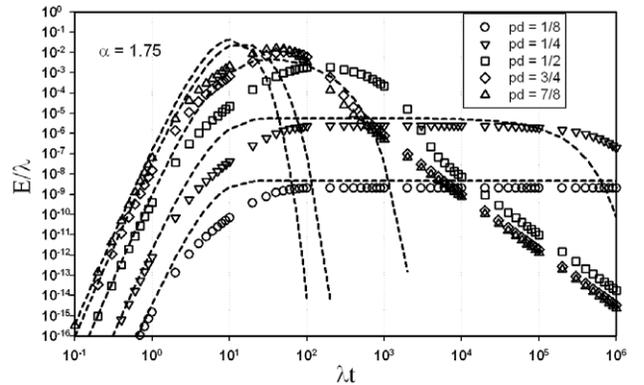


Figura 2: Probabilidad de supervivencia (SP) en función del tiempo en unidades del tiempo medio entre transiciones entre sitios de red. Se muestra en forma paramétrica la dependencia con el sesgo en el desplazamiento en el estado difusivo, indicando el valor de  $p_d$  (ver texto). Para la confección del gráfico se eligió  $1/\tau = \lambda = \mu$ ,  $b = 0.5$ ,  $\alpha = 1.75$  y  $N = 10$ .

Se incluyen en líneas de trazos las curvas correspondientes al proceso sin estados internos, *i.e.* el proceso puramente difusivo.

Para ilustrar los resultados obtenidos hacemos un cálculo explícito de la densidad de probabilidad de escape y la SP asumiendo para la dinámica de liberación la forma<sup>(12)</sup>

$$f_a(t) = \frac{1 - b^\alpha}{\tau b^\alpha} \sum_{k=1}^{\infty} b^{(1+\alpha)k} \exp\left(-b^k \frac{t}{\tau}\right) \quad (24)$$

que decae a tiempos largos según la ley de potencias (22).

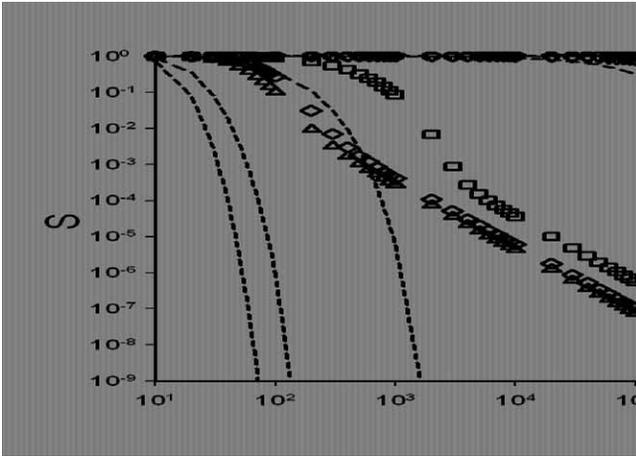


Figura 3: Densidad de probabilidad para el tiempo del primer pasaje (FPTD) en unidades del tiempo medio entre transiciones entre sitios de red. Se incluye en forma paramétrica la dependencia con el sesgo en el desplazamiento en el estado difusivo, indicando el valor de  $p_d$  (ver texto). Para la confección del gráfico se eligió  $1/\tau = \lambda = \mu$ ,  $b = 0.5$ ,  $\alpha = 1.75$  y  $N = 10$ . Se incluyen en líneas de trazos las curvas correspondientes al proceso sin estados internos, *i.e.* el proceso puramente difusivo.

Sustituimos la transformada de Laplace de esta función

$$\hat{f}_a(u) = \frac{1 - b^\alpha}{b^\alpha} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{b^{(1+\alpha)k}}{\tau u + b^k} \quad (25)$$

en la expresión (19) y calculamos numéricamente la inversa de Laplace con el algoritmo LAPIN<sup>(13)</sup>, obteniendo la representación temporal para  $E(t)$ . Con un procedimiento similar obtenemos  $S(t)$ . Los resultados de este cálculo se presentan en las figuras 3-5, donde se incluye en forma paramétrica su dependencia con los valores de sesgo y  $\alpha$ . En los gráficos el tiempo ha sido reescalado en unidades del tiempo medio entre transiciones ( $1/\lambda$ )

En las figuras 3 y 2 se muestra la dependencia con el sesgo parametrizado por  $p_d$  la probabilidad de salto a derecha (en el sentido del escape) en cada transición entre sitios. Puede apreciarse que además de retrasar el escape de la cadena el sesgo también retrasa y hace menos apreciable la ley de potencias en el comportamiento asintótico. En estas figuras se eligieron además los valores  $1/\tau = \mu = \lambda$  y  $\alpha = 1.75$  para  $N = 10$  sitios.

En las figuras 4 y 5 se muestra la dependencia con el valor de  $\alpha$ . Puede apreciarse el decaimiento según una ley de potencias incluso para valores  $\alpha > 1$ . En estos casos el comportamiento según la ley exponencial a tiempos cortos se hace más evidente, marcándose el cambio de régimen para  $\lambda t \sim 2 \times 10^3$  tiempo a partir del cual el régimen exponencial se hace poco significativo. En estos gráficos se ha elegido  $1/\tau = \mu = \lambda$ ,  $p_d = 0.5$  y  $N = 10$ .

En las figuras se han incluido también para comparación las curvas correspondientes al proceso mo-

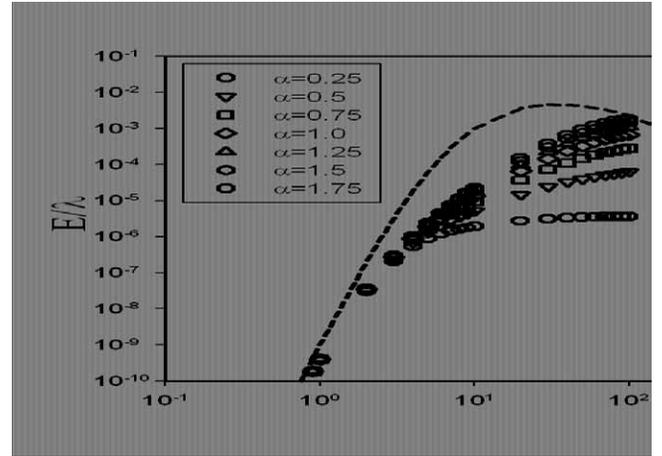


Figura 4: Densidad de probabilidad para el tiempo del primer pasaje (FPTD) en función del tiempo en unidades del tiempo medio entre transiciones entre sitios de red. Se muestra en forma paramétrica la dependencia con el exponente  $\alpha$  en la dinámica de transiciones. Se eligió aquí  $1/\tau = \lambda = \mu$ ,  $b = 0.5$ ,  $p_d = 0.5$  y  $N = 10$ .

Se incluyen en líneas de trazos las curvas correspondientes al proceso sin estados internos, *i.e.* el proceso puramente difusivo.

noestado sin atrapamiento, que da lugar a un decaimiento exponencial.

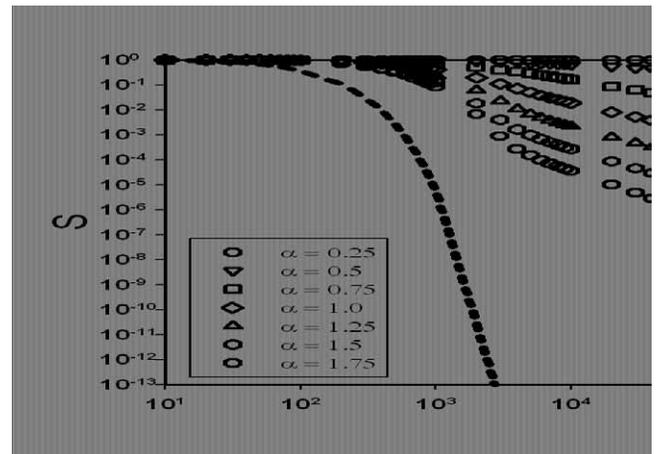


Figura 5: Probabilidad de supervivencia en función del tiempo en unidades del tiempo medio entre transiciones entre sitios de red. Se muestra en forma paramétrica la dependencia con el exponente  $\alpha$  en la dinámica de transiciones. Se eligió aquí  $1/\tau = \lambda = \mu$ ,  $b = 0.5$ ,  $p_d = 0.5$  y  $N = 10$ .

Se incluyen en líneas de trazos las curvas correspondientes al proceso sin estados internos, *i.e.* el proceso puramente difusivo.

## 6 Resumen y Conclusiones

Se ha presentado un Modelo de Caminata Aleatoria de Tiempo Continuo (CTRW) para representar el proceso de traslocación de un polímero a través de un

nanoporo. La CTRW propuesta se realiza sobre una red unidimensional dado que el proceso de traslocación considerado sólo permite el paso de un nucleótido a la vez. Para representar las fluctuaciones en la cadena y la interacción con el poro se incluyen estados internos: un estado difusivo que permite el movimiento de la cadena y un estado atrapado en el que la cadena queda inmóvil. El comportamiento de la distribución de tiempos de escape a tiempos largos se ve afectada por la dinámica de transición entre ambos estados.

Se ha verificado el comportamiento según una ley de potencias incluso en el rango  $1 < \alpha < 2$ , como puede verse en las figuras 4 y 5, lo que reproduce esquemáticamente los resultados experimentales.

También se ha considerado el efecto del sesgo en la CTRW en la distribución  $E(t)$ , asociado a distintos valores en la diferencia de potencial aplicada a través de la membrana. Modificaciones en el valor de sesgo, además de acelerar o demorar el escape de la cadena, como es dable esperar, también modifica el tiempo en el que la probabilidad de escape alcanza el régimen asintótico.

Encontramos así que el modelo propuesto reproduce esquemáticamente los comportamientos observados a tiempos cortos y largos. Esto sugiere que el comportamiento a tiempos largos está regulado por la dinámica de las fluctuaciones.

**Agradecimientos:** El autor agradece el financiamiento de SeCyT-UTN para este proyecto.

## Referencias

- [1] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, R. Roberts y P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, Nueva York (2002).
- [2] K. Healy, *Nanomedicine* **2**, 459 (2007).
- [3] J. Kasiarowicz *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **93**, 13770 (1996).
- [4] M. Bates, M. Burns y A. Meller, *Biophys. J* **84**, 2366 (2003).
- [5] W. Sung y P. Park, *Phys. A* **254**, 62 (1998) y referencias allí incluidas.
- [6] M. Wiggin, C. Tropini, V. Tabard-Cossa, N. Jetha y A. Marziali, *Biophys. J.* **95**, 5317 (2008).
- [7] J. Haus y K. Kehr, *Phys. Rep.* **150**, 263 (1987).
- [8] A. Papoulis, *Probability, Random Variables and Stochastic Processes*, 3 Ed. McGraw Hill (1991).
- [9] M. Ré y C. Budde, *Phys. Rev. E* **61**, 1110 (2000).
- [10] M. Cáceres, C. Budde y M. Ré, *Phys. Rev. E* **52**, 3462 (1995).
- [11] W. Feller, *An Introduction to Probability Theory*, Wiley, New York (1967).
- [12] H. Schnörer *et al.*, *Phys. Rev. B* **38**, 8097 (1988).
- [13] G. Honig y U. Hirdes, *J. Comp. Appl. Math.* **10**, 113 (1984).