Fasti (e Nefasti)

dei Sistemi Disordinati

in Biologia

Enzo Marinari

(Roma *La Sapienza*)

Fra gli altri lavori rilevanti: A. Pagnani, F. Ricci-Tersenghi, EM, cond-mat/0111172; A. Pagnani, G. Parisi, F. Ricci-Tersenghi, cond-mat/9907125; R. Bundschuh and T. Hwa, cond-mat/0107210, F. Krzkala, M. Mézard e M. Müller, cond-mat/0108374, G. Iori, EM e G. Parisi J. Phys. A **24** (1991) 5349.

UdR1 - INFM, Febbraio 2002

Non discuterò in generale delle attività del gruppo, ma cerchero' di discutere in (qualche) dettaglio dei risultati recenti.

Comunque, il gruppo di "sistemi disordinati e complessi":

Giorgio Parisi, EM, Andrea Cavagna, Irene Giardina, Tomas Grigera, Victor Martin-Mayor, Andrea Pagnani, Federico Ricci-Tersenghi.

Stefano Ciliberti, Loredana Correale, Jovanka Lukic, Andrea Maiorano, Mathieu Ratieville.

Fra gli altri interessi, oltre a quelli biologici discussi meglio qui:

- vetrosi
- spinglass-osi
- econofisici
- ottimizzatori...

Due aspetti: fisica dei materiali e paradigma.

Meccanica Statistica:

Newton

Legge dei Grandi Numeri

Il ruolo del disordine:

Sempre interessante, sempre cruciale? No!

Proteine (eteropolimeri), no.

Ma spesso, si'.

Vedi qui, RNA.

Vedi poi, fra gli altri,

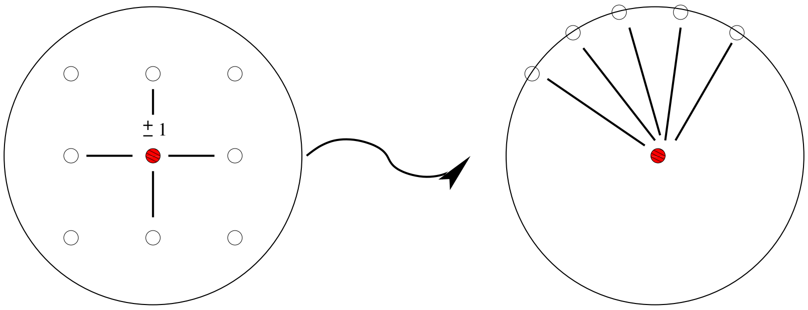
allineamento di sequenze (Progetto Genoma),

ed unzipping del DNA.

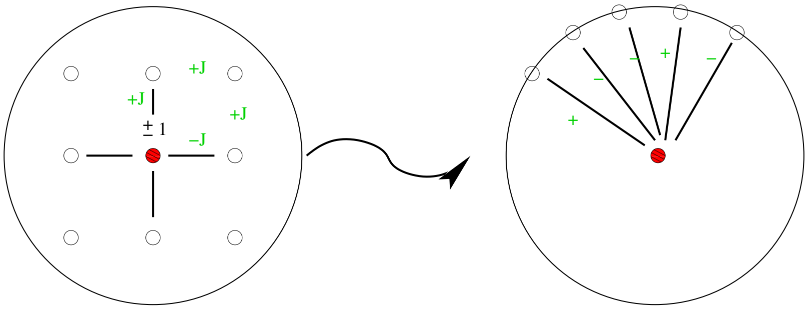
Il paradigma del disordine

(complicato
cioè quenched
e frustrato
anche “non disordinato”)

La teoria di campo medio



teoria di campo con i suoi enormi successi (RG)



Difficile. Teoria di Parisi. Una fisica molto diversa da quella usuale.

molti stati
transizione in campo
ultrametricita'
in corrispondenza:
evidenze sperimentali
e paradigma

Polimeri ed eteropolimeri $\longrightarrow$ modello per le proteine?

Folding in uno o pochi stati stabili e non triviali (strutturati).
(qual'è il ruolo dell'evoluzione?).

Polimeri:

fase aperta di alte temperature
fase chiusa a basse temperature transizione "coil-globule" ("random coil", informe)

$$E_{ij} = \delta_{ij} r_{ij}^2 + \frac{R}{r^{12}} - \frac{A}{r^6}$$

$$E'_{ij} = E_{ij} + \frac{\eta_{ij}}{r^6}$$

eteropolimero

η_{ij}: termine aleatorio quenched (cruciale).

Studi sia numerici

(simulazioni difficili
molti stati metastabili)

che analitici

("1SRSB"
1: one step,
RSB: Replica Symmetry Breaking)

$\longrightarrow$ Un generico eteropolimero non si comporta come una proteina.

Molti stati.
Diversi.
Vera fase vetrosa (troppa grazia...)

La selezione naturale ha un ruolo cruciale. Le proteine "funzionano" perche' sono altamente selezionate.

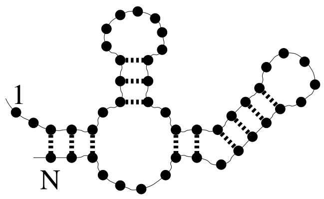
Metodi utili: dinamiche molecolari, ottimizzate con metodi tipo "density scaling".

RNA: un biopolimero cruciale per tutti i sistemi viventi.

Come nel DNA 4 basi: A, C, G, U che possono formare coppie stabili di Watson-Crick (G-C, A-U)

(Al contrario del DNA) "single stranded".

autointeragisce, e forma complesse strutture spaziali



Quest'operazione di "chiusura" dell'RNA è concettualmente simile al folding delle proteine, ma ha degli aspetti pratici molto diversi.

Formazione della struttura secondaria (posizione delle coppie stabili di Watson-Crick dell'RNA).

1. Esistono algoritmi (molto) efficienti per il calcolo esatto della funzione di partizione (matrice di trasferimento...).

2. Si può lavorare utilizzando parametri presi dagli esperimenti (costi in energia libera).

Domanda:

Meccanica Statistica di lunghe sequenze aleatorie composte da 4 lettere, distribuite secondo certe regole a priori.
Che succede quando abbasso T (alte T: fase "fusa", "molten")? Esiste una fase "vetrosa" (dinamiche lente, comportamenti di scala anomali).

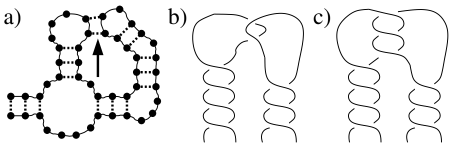
Ad esempio: cercare di avere un controllo sui precisissimi strumenti di unzipping.

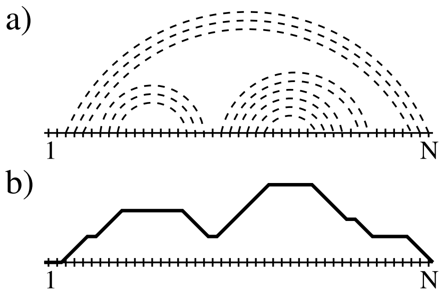
Basi i e j di un eteropolimero fatto di N basi.
$lei < j \leq N$.

Struttura secondaria $\mathcal{S}$: lista di accoppiamenti. Ogni base appare nella lista 0 o 1 volta (0: base non accoppiata, 1 base accoppiata).

Energie e_{ij}, quenched, random, "semplici".

Vengono introdotte anche altre restrizioni "fisiche":
strutture planari, escludo gli "pseudo-nodi" che contano poco. Due coppie di basi connesse possono essere indipendenti o "nested" ma non intrecciate.





Teoria dei campi...

$e^{-\beta E[\mathcal{S}]}$ fattore di Boltzmann.

Scelta di E

(come al solito, in fisica, da considerazioni fenomenologiche).

Per esempio: G-C (negativa, forte), A-U (negativa, piùdebole), e basta.

Termini addizionali: "loop energy"

Grazie a questi algoritmi vengono predette con precisione strutture composte da centinaia di basi.
Qui uno studio delle proprietà statistiche. Un modello semplice:

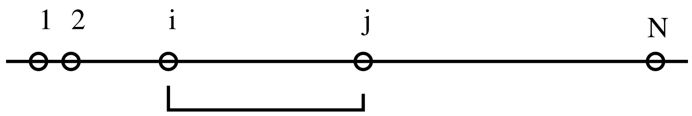
$$E[\mathcal{S}] = \sum_{(ij)\in\mathcal{S}} e_{ij} = \sum_{(ij)} e_{ij} l_{ij}$$

dove e è negativa per una coppia Watson-Crick, ed altrimenti žero o positiva (è lo stesso...), ed l è 0 o 1.
"disordine da sequenza".
Ulteriore semplificazione, per esempio: e_{ij} indipendenti, gaussiane.
Poi, Meccanica Statistica:

$$Z = \sum_{\mathcal{S}} e^{-\beta E[\mathcal{S}]}$$

Vediamo un pò il metodo (semplice, divertente, efficiente...).

$Z_{i,j}$ funzione di partizione ristretta ai siti compresi fra i e j.



$Z_{1,N} = Z$, $E = \sum_{(ij)\in\mathcal{S}} e_{ij}$ $Z = \sum_{\mathcal{S}} e^{-\beta E[\mathcal{S}]}$.

Relazione di ricorsione

$$Z_{i,j} = Z_{i,j-1} + \sum_{k=i}^{j-1} Z_{i,k-1}\; e^{-\beta e_{k,j}} Z_{k+1,j-1}\ ,$$

$$Z_{i,i} = Z_{i,i-1} = 1\ \forall\ i$$

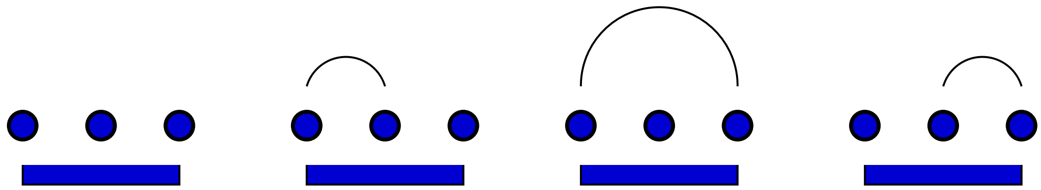
Per esempio cominciamo con due punti:

$$Z_{1,2} = Z_{1,1} + Z_{1,0}\; e^{-\beta e_{1,2}} Z_{2,1} = 1 + e^{-\beta e_{1,2}}$$

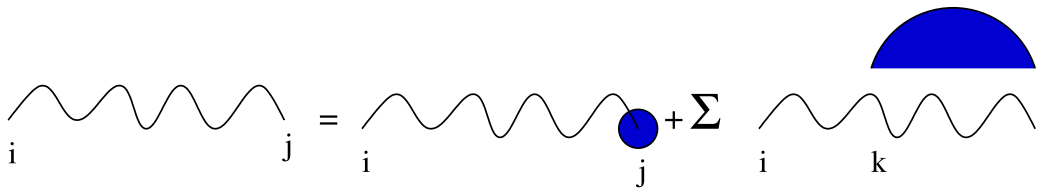
Andiamo oltre ed applichiamo la ricorsione ad una catena fatta di tre basi:

$$Z_{1,3} = Z_{1,2} + Z_{1,0}\ e^{-\beta e_{1,3}} Z_{2,2} + Z_{1,1}\ e^{-\beta e_{2,3}} Z_{3,2}$$

$$= \left(1 + e^{-\beta e_{1,2}}\right) + e^{-\beta e_{1,3}} + e^{-\beta e_{2,3}}$$



La regola di iterazione è sostanzialmente un'approssimazione di Hartree-Fock:



E' resa possibile dalla planarità.

È veloce: $O(N^3)$ passi. Numericamente fino ad $O(N) = 10^4$. Base dell'approccio analitico.

Per andare oltre:

Fisica di basse temperature.
Analisi dello stato fondamentale,
e degli stati di basse energie.

Domanda chiave:

quali sono le eccitazioni tipiche dominanti a basse temperature.
"Caratterizzare" questa fase.

Metodo basato su una modifica dell'Hamiltoniana: "ϵ-coupling method".

- Data una configurazione $\{e_{i,j}\}$ delle energie di interazioni (quenched, random) si determina lo stato fondamentale $\{l_{i,j}^{(0)}\}$;
- Modifico l'Hamiltoniana

$$H' = H - \epsilon(1-q)$$

$$q \equiv \frac{1}{L} \sum_{i,j} l_{i,j} l_{i,j}^{(0)}$$

(repulsione dal primo stato fondamentale trovato).

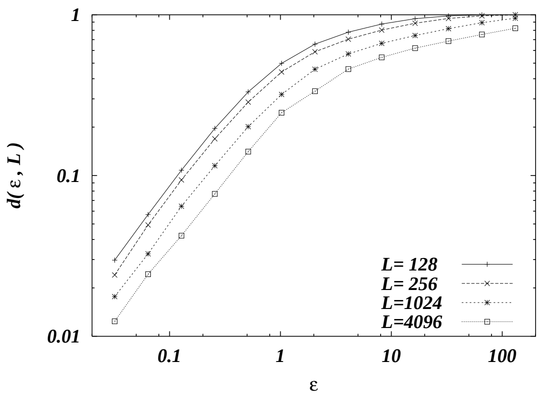
- Si cerca un nuovo stato fondamentale $\{l_{i,j}^{(\epsilon)}\}$sotto H'. Distanza dal vecchio:

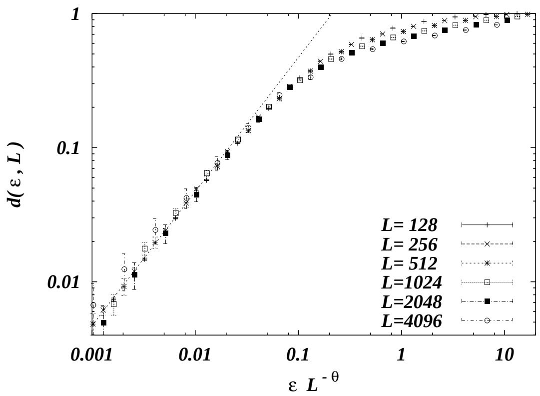
$$d_J(\epsilon, L) = 1 - \frac{1}{L}\ \vec{l}^{(\epsilon)} \cdot \vec{l}^{(0)}$$

$$d(\epsilon) = \lim_{L \to \infty} d(\epsilon, L)$$

$$d(\epsilon, L) \simeq \epsilon L^{-\theta}$$

$$\Delta E_{\text{tipica}} \simeq L^{\theta}$$





$\theta \simeq 0.3$, fase “vetrosa”, “semplice”.