

Difusión entre dos cámaras conectadas por un canal cónico

Inti Pineda Calderón

Asesor: Dr. Leonardo Dagdug Lima

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

octubre de 2008

Índice general

1. Introducción	6
2. Procesos de Difusión en Biología a nivel celular y subcelular	11
2.1. Los seres vivos y la Homeostasis	11
2.2. Procesos de Transporte a nivel celular	13
2.3. Transporte a través de las membranas celulares	15
2.3.1. Principios de Transporte a través de membranas	15
3. Estudio de la Difusión en geometrías complejas	18
3.1. El método del propagador	19
3.2. Solución general del método del propagador	23
4. La ecuación de Difusión de Fick-Jacobs	25
4.1. Deducción heurística	26
4.2. Deducción a partir de la ecuación de Smoluchowsky	28
5. Planteamiento del problema y resultados	31
5.1. Formulación del problema	31
5.2. La solución	33
5.2.1. Difusión en cada una de las cámaras	33
5.2.2. Difusión en el canal	36
5.2.3. Determinación de los flujos de traslocación y de re- greso por el canal	41
6. Rango de validez de los resultados obtenidos	46
6.1. Las eficiencias k_1 y k_2	46
6.2. Rango de validez de la Ecuación de Fick-Jacobs	48

7. Conclusiones y perspectivas	54
8. Apéndice I: La Ecuación de Smoluchowski	56
8.1. Tiempo de sobrevivencia dentro del canal	56
8.2. Deducción de la ecuación de Smoluchowski	57
9. Apéndice II: Difusión a través de un disco adsorbente	60
9.1. La Ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas	60
9.2. Condiciones a la frontera	61
9.3. La solución en el estado estacionario	62
10. Apéndice III: La Ecuación de Szabo-Zwanzig y su solución	67
10.1. Deducción de la Ecuación de Szabo-Zwanzig	67
10.2. Solución a la ecuación de Szabo-Zwanzig para las condicio- nes de un canal cónico	68

Presentación

La Biofísica y la Física Biológica son interdisciplinas que se están desarrollando mucho y con gran rapidez en la actualidad. No hay duda alguna que los subsistemas que componen a los sistemas biológicos obedecen las leyes fundamentales de la física y de la química, al menos cuando se considera una escala adecuada tanto espacial como temporal y del número de componentes. Esta concepción surge como consecuencia de la idea de la naturaleza atómica de la materia, que tiene poco más de cien años de haber sido establecida contundentemente no sin haber sufrido serias confrontaciones y dificultades a lo largo de su historia. Hoy día difícilmente alguien se atrevería a dudar de la existencia de los átomos, mismos que a su vez se asocian o enlazan para formar entes más complejos como las moléculas. Algunas de ellas en su turno interactúan bajo condiciones muy especiales para constituir los subsistemas moleculares de una célula, la cual es la unidad estructural y funcional en la Biología: *todos los organismos vivos están constituidos por células.*

En años recientes el estudio de problemas físicos inspirados en la Biología o bien, aquellos problemas cuya solución en sistemas físicos es aplicable o de utilidad a los sistemas biológicos es un tema recurrente tanto en revistas generales de ciencia como en revistas especializadas de Física, pero este tipo de trabajos han aparecido poco en las revistas especializadas de la Biología. A inicios del siglo XX los progresos de la Biofísica eran incipientes, pero los avances dejaron de ser discretos para volverse espectaculares en este siglo XXI. Los puentes entre la Física y la Biología son cada vez más robustos, aunque es justo señalar que han sido establecidos la mayoría de las veces desde la Física hacia la Biología y casi nunca al revés, tal vez en parte porque cada una de estas ciencias emerge de sistemas epistemológicos muy diferentes.

Así pues, esta tesis surge del interés de tratar de resolver un problema que bajo las simplificaciones pertinentes podría fomentar el interés entre los biólogos por su posible aplicación en el modelado de uno de los problemas que constituyen unos de los fenómenos biológicos más importantes a nivel celular: la difusión a través de canales iónicos. La justificación es inmediata, pues muchos fenómenos de difusión son la base de numerosos procesos fisiológicos a nivel subcelular, como la incorporación de nutrientes, la excreción de desechos, el reconocimiento de señales químicas, entre otros.

En esta tesis se pretende dar una visión general de la ecuación de Difusión y en particular de su solución en una geometría compleja inspirada en la forma de los canales iónicos. Se proporciona, además, la metodología y las rutas a seguir para conseguir su solución. Para ello también se citan los resultados que se han obtenido acerca de estos desarrollos y en especial aquellos que versan sobre la metodología del uso de los propagadores y aquellos donde se elaboraron simulaciones por computadora que son la fuente experimental para validar algunos de los modelos y aproximaciones realizadas.

Capítulo 1

Introducción

En este trabajo se estudia cómo es la difusión de partículas puntuales entre dos cámaras de volúmenes diferentes conectadas a través de un canal de sección transversal variable. La idea de resolver este problema está inspirada, en parte, en la forma en que se ha esquematizado el canal iónico para el potasio de una célula bacteriana, en particular el KcsA (ver Fig. 1.1) [1]. Por otro lado, este estudio constituye un antecedente directo para un trabajo futuro que aborde el modelamiento de una geometría más elaborada y con potenciales electrostáticos de tal suerte que se asemeje en mayor medida a estos canales.

Con el estudio del transporte en estos sistemas se pretende predecir cuál es la concentración de las partículas como función de su posición y el tiempo. La respuesta a esta pregunta representa uno de los retos más grandes de la física y de la matemática.

El modelado del transporte de sustancias a través de canales resulta ser sumamente importante. Muchos de los procesos celulares están relacionados o tienen su fundamento en el intercambio de material del exterior al interior de la célula y viceversa, y esto se debe esencialmente a que la célula es un sistema termodinámico abierto. Estos fenómenos ocurren a través de las membranas celulares y son eventos muy peculiares, muchos de ellos muy laboriosos y aún sin entenderse que suceden dentro de los intrincados laberintos de las formas vivas [2], y que han llamado la atención de numerosos investigadores desde hace varios años. Particularmente, los trabajos sobre el modelado de difusión en geometrías comple-

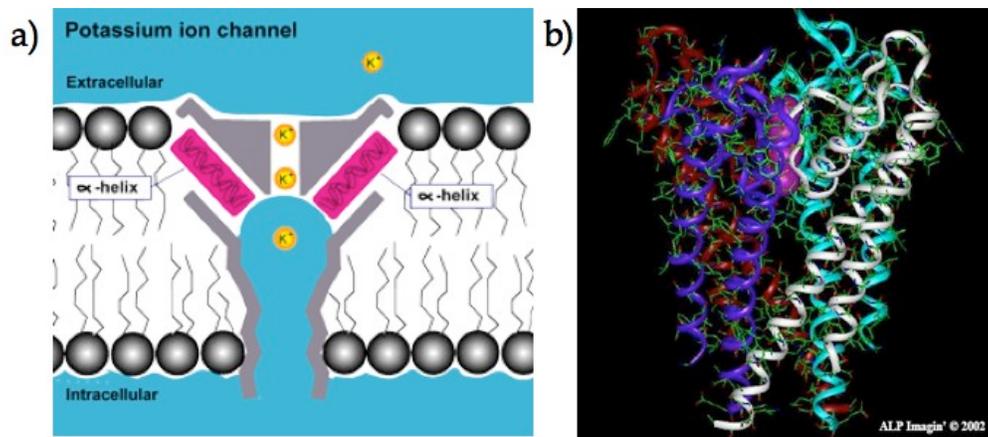


Figura 1.1: Representaciones de un canal iónico para potasio. a) Corte longitudinal donde se observa la forma cónica del canal a menos en una parte de la región hidrófoba de la membrana celular. b) Representación computacional en tres dimensiones de las subunidades proteicas que conforman al canal.

jas son relativamente recientes. En particular, la metodología que emplea un propagador y resuelve el transporte entre dos cámaras conectadas por un canal cilíndrico fue reportada en 2003 [5]. El modo en que difunden partículas puntuales en este sistema se averiguó teniendo en mente representar a los volúmenes locales exterior e interior de una célula ubicados en la vecindad de un canal situado en la membrana, como dos volúmenes conectados por un tubo de radio constante y separados por una membrana impermeable a la sustancia de interés. En ese estudio se demostró que el problema en parte se reduce al estudio de los flujos de entrada y salida por el canal. En la presente tesis se generaliza el resultado anterior al describir el transporte en una geometría que consiste de dos cámaras conectadas por un canal de sección transversal variable, específicamente un canal cónico. Esta generalización además de tener como intención tratar de modelar y entender, de un modo muy somero, el transporte de iones a través de canales transmembranales particulares como el canal iónico para el potasio, puede servir como base directa para futuros estudios sobre difusión en geometrías complejas en distintos ámbitos, pues si se conoce la solución a la ecuación de difusión en un determinado sistema se pue-

den llegar a predecir la concentración de una sustancia de interés en un lugar y tiempo determinados. Estos resultados tendrían impacto directo en el conocimiento del modo de difusión de varias sustancias y ligandos en el nivel de organización celular, y además en diversas aplicaciones tales como el diseño de la liberación de fármacos controlada (*verbi gratia*, por la forma de las cápsulas) e incluso, en el estudio de la difusión a través de nanotubos que interconecten microcavidades o nanoestructuras, que es un tema de vanguardia y con potenciales aplicaciones médicas e industriales.

Antes de entrar en materia, en el Capítulo 2 se ofrece una descripción de los procesos de difusión involucrados en los procesos biológicos, específicamente a nivel celular y subcelular a modo de introducción y justificación del trabajo realizado (cabe señalar que las ecuaciones tipo difusión se han empleado incluso a nivel ecológico y en el estudio de la genética de poblaciones). Este capítulo termina con una explicación breve pero concisa del proceso de difusión de algunos iones a través de canales iónicos, tema central que engloba a este trabajo y que ha sido atacado desde hace varios años desde perspectivas muy diversas y que poco a poco va elucidándose.

En el Capítulo 3 se menciona la metodología a seguir cuando se propone resolver la ecuación de difusión en geometrías complejas. Así pues, este capítulo nos conduce de manera lógica al planteamiento y a los métodos utilizados en esta tesis. Particularmente, se trata del uso de un propagador para cada una de las dos grandes cámaras de las que se compone la geometría que estudiamos; es decir, se divide el problema en regiones y una vez que éstas quedan bien definidas se procede a resolver la ecuación de difusión para cada una de ellas para luego empatar las soluciones en la zona donde se juntan, que son precisamente las aberturas del canal. Se usa la ecuación de Fick para las grandes regiones y se emplea la Ecuación de Fick-Jacobs en la región comprendida por el canal, pues esta ecuación describe apropiadamente las características del transporte difusivo en canales de sección transversal variable. Lo anterior se debe a que la ecuación de Fick-Jacobs mapea el problema de tres dimensiones a uno en una dimensión.

La importancia de la Ecuación de Fick-Jacobs es tal que el capítulo 4 se consagra en su estudio. En este capítulo 4 se presentan dos deducciones a esta ecuación, cada una de ellas parte desde una perspectiva muy peculiar.

La primera deducción es heurística y fue establecida por el propio Jacobs en 1967, mientras que la segunda es más reciente y parte de la ecuación de Smoluchowski y se debe a Zwanzig. Una vez entendido el origen de esta ecuación se establece la pertinencia de su empleo para estudiar la difusión en canales dependiendo del cambio de su sección transversal; es decir, en función de su inclinación, esto se amplía en el capítulo 6.

En el Capítulo 5 se plantea el problema a resolver en esta tesis y se postulan las condiciones y parámetros a tomar en cuenta en todos los procedimientos usados. Asimismo, se ofrecen las herramientas para poder alcanzar su solución y se describen los pasos y resultados más relevantes que se fueron obteniendo. En este capítulo 5 se resuelve la ecuación de Fick para cada uno de los reservorios y se calcula el modo en que las partículas llegan hacia las aberturas del canal, que es de vital importancia para poder establecer precisamente las condiciones de frontera radiativas de las regiones de interconexión. Por otro lado, se resuelve la ecuación de Fick-Jacobs dentro del canal y se calculan los flujos de translocación y de regreso a través de sus aberturas. Estos flujos servirán posteriormente para poder empatar esta solución con las condiciones de frontera radiativas que ya se habían determinado con anterioridad para cada una de las aberturas del canal. Finalmente se calculan, al menos en el espacio de Laplace, los dos propagadores usados desde el planteamiento del problema, pues éstos dependen directamente de la forma de los flujos de translocación y de regreso por el canal. Una vez establecidos estos dos propagadores se puede calcular de modo muy sencillo las funciones de relajación del sistema, que al invertirlos numéricamente y al graficarlos nos indican cómo alcanza el equilibrio el sistema conforme transcurre el tiempo.

En el Capítulo 6 se expone brevemente el rango de validez de estos resultados. En primer lugar se discute el uso de las eficiencias de llegada del soluto a cada una de las aberturas del canal en el estado estacionario. Por otro lado, también se habla sobre el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs para canales de sección transversal variable. El uso de la ecuación de Fick-Jacobs dentro del canal que esquematiza a un canal iónico de potasio que se tomó como modelo, queda justificado una vez que se determina que la inclinación de éste, al menos en la zona comprendida por la región hidrófoba de la membrana celular, es tal que se encuentra dentro de un intervalo óptimo.

En el Capítulo 7 se resumen las conclusiones de esta tesis y se subrayan algunas de las perspectivas más importantes que se pretenden estudiar tomando como fundamento al presente trabajo.

También se proporcionan una serie de Apéndices donde se ofrece la solución particular a una serie de resultados que se emplean en el marco teórico de esta tesis. Por ejemplo, en el Apéndice I se resuelve la ecuación de Fick en coordenadas cilíndricas, pues este resultado es imprescindible para calcular el modo en que las partículas llegan a cada una de las aberturas del canal desde los grandes reservorios. En el Apéndice II se deduce la ecuación de Smoluchowski, de la cual se parte en una de las deducciones de la ecuación de Fick-Jacobs. En el Apéndice III se establece la ecuación de Szabo-Zwanzig, que es muy importante en el cálculo de los tiempos de primera llegada, que dependen de la dirección de recorrido del canal de sección transversal variable.

Capítulo 2

Procesos de Difusión en Biología a nivel celular y subcelular

2.1. Los seres vivos y la Homeostasis

Los seres vivos están constituidos por numerosas partes y subsistemas. Son sistemas complejos altamente organizados, es decir, sistemas que tienen las propiedades de muchas veces no ser reducibles a versiones más simplificadas, o bien, de poder hacerse estas simplificaciones muy a menudo se pierden componentes que destruyen la esencia de lo que se quiere estudiar en conjunto. También, estos sistemas presentan generalmente una dinámica no lineal y frecuentemente son el resultado de un fenómeno colectivo con muchos grados de libertad en interacción o con interdependencia fuerte. Los seres vivos además, tienen la capacidad de desarrollarse, crecer, replicarse y evolucionar.

Por la forma en que operan, los organismos vivientes y muchos de sus sistemas y subsistemas, son sistemas que en la jerga termodinámica se les puede considerar como *sistemas abiertos*. Esto significa que se encuentran en una continua interacción con su alrededor o medio externo: intercambian materia y energía con el ambiente y dentro de ellos ocurren una serie de procesos cuya finalidad es mantener ciertas condiciones constantes o con pequeñas fluctuaciones de su medio interno. A estos fenómenos se les conoce, de modo general, como *homeostasis*.

El significado de la palabra homeostasis es *condición similar* a la constancia, esto es, el medio interno se regula para permanecer más o menos constante en el lapso de tiempo en el que se desarrollan los procesos vitales. Si pensamos, como se hace con los sistemas estudiados por la Termodinámica, que en el medio interno de un sistema vivo de interés existen o se pueden establecer por la experiencia obtenida a lo largo de años de estudios n variables o parámetros fisiológicos independientes que son regulados mediante homeostasis, entonces un estado particular de este sistema durante el proceso de la homeostasis en cierto sentido puede ser descrito mediante una ecuación de estado:

$$\Theta = f(A_1, A_2, \dots, A_n) \quad (2.1)$$

donde los valores numéricos de los parámetros A_1, A_2, \dots, A_n pertenecen cada uno a un cierto intervalo óptimo; es decir, son variables que fluctúan alrededor de un valor considerado ideal para el buen funcionamiento de los sistemas en cuestión.

La descripción completa del modo en que estos parámetros se mantienen constantes es muy complicada debido al número de los componentes involucrados y de la forma en que éstos, a su vez, se relacionan entre ellos. Sin embargo, se han encontrado algunos de los principios fundamentales que pueden ser comunes a todos los sistemas homeostáticos. En esta ocasión sólo mencionaremos aquel principio que tiene que ver con el balance de sustancias al interior y al exterior del sistema.

Para poder mantener la homeostasis, en términos generales, los organismos vivos deben ser capaces de introducir y sacar componentes específicos de su medio ambiente y de su medio interno de manera controlada. Asimismo, requieren de la identificación de señales para intensificar o atenuar algún proceso de transporte en una u otra dirección.

A nivel celular, en términos generales, los procesos de entrada y salida de sustancias ocurren a través de la membrana celular, pues *toda* célula está rodeada por este organelo. Por otro lado, los procesos de identificación de señales, que muy a menudo se dan mediante sistemas de reconocimiento de ligandos a receptores específicos, pueden ocurrir en la superficie celular o incluso, en el medio intracelular cuando los ligandos difunden

libremente a través de la membrana celular y sus receptores se encuentran dentro del citoplasma o anclados en los corpúsculos subcelulares.

Así pues, en este capítulo se revisan, sin entrar en demasiados detalles, las generalidades del transporte a nivel de la membrana celular de sustancias de bajo peso molecular. También, en otra sección, se describe el modelo general de la unión de ligandos a los receptores.

2.2. Procesos de Transporte a nivel celular

Todas las células están invariablemente rodeadas por una membrana celular, que las limita, les confiere de alguna manera de una forma y que media entre su espacio interior y el medio exterior. Cualquier sustancia que se incorpore al medio intracelular o bien sea expulsada hacia el exterior, de algún modo debe atravesar la membrana celular [2].

La estructura general de una membrana celular es de una bicapa lipídica de composición química variable, donde están embebidas otras moléculas de carácter no lipídico también de naturaleza química diversa, a excepción de los organismos pertenecientes al Dominio *Archaea* que sólo cuentan en determinados casos y condiciones de una sola capa lipídica pero con las mismas características hidrofóbicas al interior e hidrofílicas al exterior como las bicapas lipídicas. Se han estudiado intensamente los componentes de las membranas llegándose a establecer dos grupos moleculares muy notables: 1) Los fosfolípidos (los componentes lipídicos más abundantes en la mayoría de las membranas) y los múltiples compuestos de origen lipídico, y 2) las proteínas de membrana, que dependiendo de su interacción con la bicapa pueden clasificarse en dos categorías: proteínas integrales, que atraviesan a la bicapa lipídica, y proteínas periféricas, que interactúan poco o casi nada con la parte hidrofóbica de la bicapa. También se ha visto que ciertos carbohidratos establecen relaciones estrechas con las membranas celulares, en especial en la parte que yace del lado extracelular, donde constituyen lo que se llama *glicocálix* (ver Fig. 2.1) [2].

La distribución de moléculas de cada una de las monocapas lipídicas que conforman a las bicapas tanto del lado interior como del exterior de la

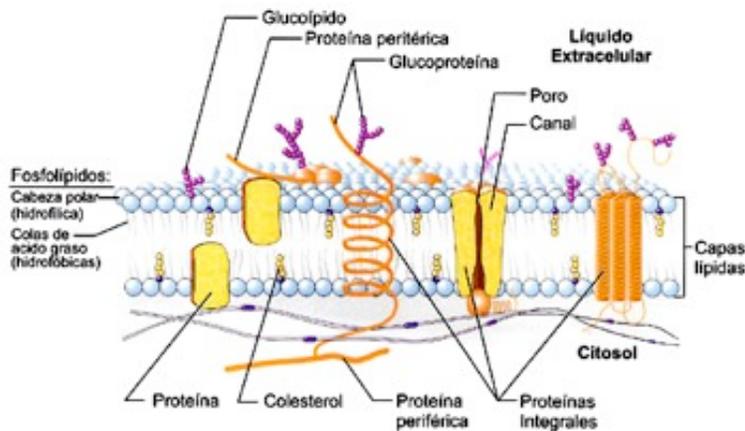


Figura 2.1: Esquema de una membrana celular típica que muestra la gran diversidad de estructuras y moléculas que la constituyen. La membrana celular es la barrera que deben atravesar todas las sustancias que se deseen incorporar a la célula.

membrana celular no es al azar; es decir, existe una asimetría en la composición de estas monocapas, lo que da cabida a dos dominios laterales. Esto se relaciona directamente con la disposición y correcto anclaje de varias de las proteínas embebidas en la bicapa lipídica y por lo tanto, con la función que desempeñan estas moléculas en esa región particular de la membrana. Por ejemplo, en un modelo general se podría establecer que en la cara exoplasmática de la membrana (la que yace del lado extracelular) abundan los fosfolípidos zwitteriónicos como la fosfatidilcolina, la esfingomiolina y los glicolípidos, mientras que la cara citosólica (la que yace del lado interior de la célula) está enriquecida por fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina, el fosfatidilinositol, la fosfatidiletalona y el colesterol. Pero esto no deja de ser un modelo muy general, pues en una misma membrana celular existen microdominios que se caracterizan por la presencia y/o abundancia de algunas moléculas muy propias que les confieren ciertas propiedades especiales, que tienen que ver sin duda alguna con las actividades que realizan cada uno de estos microdominios. Por otra parte, también la naturaleza de las proteínas en las caras exoplasmática y citosólica es muy diferente y, de nueva cuenta, esta diferencia es funcionalmente importante. Estas proteínas a su vez pueden experimentar difusión bidi-

mensional y llegar a concentrarse o distribuirse en ciertos microdominios bien establecidos para realizar tal o cual función en los procesos celulares (ver la referencia [2] para más información al respecto).

Una vez hecha la descripción de las membranas celulares, aunque de modo muy general, pasaremos en la siguiente sección a describir el paso de sustancias a través de ellas.

2.3. Transporte a través de las membranas celulares

Como se ha visto, las membranas biológicas están constituidas estructuralmente en gran medida por bicapas lipídicas que en su interior tienen una naturaleza química hidrófoba, por lo que de modo natural, esto constituye una barrera para el transporte de sustancias de carácter polar. Sin embargo, con la finalidad de tratar de mantener la constancia de algunos de los parámetros fisiológicos internos, la célula debe incorporar o sacar sustancias a su interior tanto de carácter polar y no polar [2]. Esto se resuelve precisamente con los diferentes tipos de transporte celular, que en breve se mencionan.

2.3.1. Principios de Transporte a través de membranas

Muchos de los procesos celulares están relacionados o tienen su fundamento en el intercambio de material del exterior al interior de la célula y viceversa, y esto se debe esencialmente a que la célula es un sistema termodinámico abierto. Estos fenómenos ocurren a través de las membranas celulares y son eventos muy peculiares, muchos de ellos muy laboriosos y aún sin entenderse. Algunas veces la complejidad de los fenómenos de transporte está íntimamente relacionada con el tamaño de las partículas que se transportan, que van desde los iones y moléculas de bajo peso molecular hasta grandes estructuras como bacterias completas. En general, el transporte celular de partículas de baja masa molecular se divide en transporte activo o pasivo. En el primero la célula debe gastar energía, mientras

el segundo ocurre libremente. Por otro lado, muchas de las sustancias que entran o salen de la célula lo hacen a través de regiones muy específicas de la membrana celular llamadas canales. Éstos tienen estructuras y propiedades muy diversas que dependen estrechamente de la propia naturaleza de las partículas que están destinados a transportar. La estructura y la composición de los canales puede ser muy compleja, y sus propiedades físicas y químicas muy difíciles de determinar. Numerosos procesos fisiológicos subcelulares involucran el intercambio de sustancias en algunos de sus eventos clave, y estos procesos van desde el mantenimiento de la homeostasis hasta la elaboración y recibimiento de señales.

Es destacable el hecho de que los procesos de transporte mencionados se llevan a cabo en última instancia en un medio acuoso que contiene numerosos iones y moléculas en solución que interactúan unas con otras y con las partículas de las cuales está constituido su medio circundante. Una forma de interacción puede ser a través de colisiones.

Pensemos en alguna sustancia en particular indispensable para el buen funcionamiento de algún determinado proceso celular, que se encuentra en el espacio extracelular y *debe*, por tanto, ser incorporada hacia el interior de la célula o bien, acercarse lo suficiente a una región determinada llamada receptor e interactuar luego con él para desencadenar una serie de eventos que tendrán consecuencias diversas en la función celular. No está de más recordar que la naturaleza de esta sustancia o soluto es corpuscular; es decir, se trata de diminutas partículas, por ejemplo, iones o incluso, moléculas.

Fijémonos en el movimiento que sigue una de estas diminutas partículas de soluto, que supongamos tiene una masa m y lleva una velocidad inicial v_0 . Si pudiéramos seguirla con claridad, por ejemplo, empleando un *super* microscopio, notaremos que continuamente cambia de dirección y de *impulso* ($\Delta \vec{p} = m\vec{v}_f - m\vec{v}_0$) mientras se mueve por el espacio extracelular antes de llegar a su destino final, que bien puede ser la membrana celular en su totalidad, un cierto tipo de canal o algún receptor específico de este soluto. Al trazar la trayectoria completa luego de un buen rato de observación veremos que el camino que ha seguido luce bastante sinuoso y se dice que la partícula ha tenido un *movimiento browniano*.

Fue precisamente en 1828 cuando Robert Brown observó que partículas de polen flotando en agua realizan un movimiento continuo y azaroso, tal como el que también describen las partículas que arriba se mencionan. Este fenómeno ahora lleva su nombre y a las partículas que llevan a cabo este movimiento, o que difunden, se les llama partículas brownianas. Por otra parte, Albert Einstein en 1905 publicó un trabajo en el cual explicó las causas y las propiedades del movimiento browniano, para ello, modeló el movimiento de las partículas como un proceso estocástico [4]. En aquel trabajo Einstein concluyó que el proceso puede ser descrito por la ecuación de difusión, la cual fue obtenida con argumentos heurísticos por primera vez por Adolf Fick en 1855 [3].

Entonces, para terminar este capítulo diremos que las partículas que son esenciales para el buen funcionamiento de la maquinaria celular o que están involucradas en cierta medida en los procesos vitales que se encuentran en el medio extracelular y deben ser incorporadas al interior de la célula (o incluso se puede tener el escenario opuesto, donde una sustancia debe ser secretada de la célula) se mueven como si fueran partículas brownianas, antes, durante y después de cruzar la membrana celular. Por lo tanto, para conocer la concentración de estas sustancias en todo lugar y a todo tiempo se debe resolver la ecuación de difusión en la región por donde se mueven. Esta región puede ser de lo más sencilla (como un reservorio muy grande) o bien puede ser muy elaborada. En esta tesis se simplifica de sobremanera esta geometría, de tal suerte que al volumen local que se encuentra en el medio extracelular se le puede considerar como un gran reservorio, lo mismo que al volumen que se encuentra en la vecindad del lado del medio intracelular. Éstos dos volúmenes se encuentran separados por una membrana impenetrable a la sustancia de interés que difunde salvo en una pequeña zona llamada canal. En el capítulo siguiente se procede a describir cómo se hace la formulación teórica de la difusión en este tipo de geometrías.

Capítulo 3

Estudio de la Difusión en geometrías complejas

Estudiar la difusión en sistemas biológicos es una tarea complicada debido a que se enfrenta el obstáculo de la gran complejidad de las geometrías asociadas a estos sistemas. La dificultad radica en que la ecuación de difusión aunque tiene validez universal, y por ello puede describir adecuadamente las características del transporte de materia en cualquier geometría, en la práctica no puede resolverse analíticamente para el conjunto de condiciones a la frontera que describen geometrías más complejas que una esfera o un canal cilíndrico [5].

El problema que se resuelve en esta tesis consiste de tres cavidades interconectadas: dos volúmenes mayores, V_1 y V_2 , y uno menor correspondiente a un canal, V_c , que comunica a estos reservorios, ver la Fig. 3.1. Los coeficientes de difusión para los grandes reservorios es D_r y para el canal es D_c , porque en principio podemos considerar la presencia de dos solventes cuyas cualidades son diferentes al interior y al exterior del canal. El tubo es de longitud L y tiene aberturas de radios a y b ($a < b$), por lo que su inclinación está dada por: $\lambda = (b - a)/L$.

En este caso se puede plantear la ecuación de difusión general para toda esta geometría y establecer condiciones de frontera reflejantes en todas las paredes que revisten al volumen. O bien, como se ha venido haciendo, dividir el problema para cada una de las cámaras que constituyen al problema. Esto es, se establece la ecuación de difusión por separado pa-

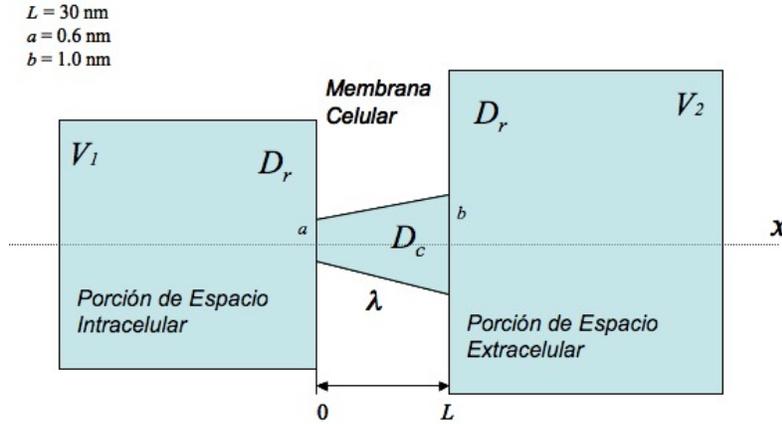


Figura 3.1: Esquema de la geometría compleja donde se averigua la difusión en esta tesis. Esta geometría recuerda la forma de un canal iónico, del cual se dan algunas de sus dimensiones.

ra cada una de las cavidades con condiciones de frontera reflejantes para todas sus fronteras excepto en aquellas regiones donde se conectan físicamente entre ellas, en cuyo caso se emplean las condiciones de frontera así llamadas *radiativas*. Sin embargo, aún así sólo se pueden obtener soluciones numéricas. Como propuesta metodológica para este tipo de situaciones se estableció el uso de un propagador con resultados inmediatos [5]. A continuación, en la siguiente sección, se describirá en qué consiste este procedimiento, que fue el que se siguió en la realización de esta tesis.

3.1. El método del propagador

Para encontrar el modo de cómo difunden partículas entre cavidades se ha visto que el problema se puede dividir para cada una de las cámaras en particular y posteriormente empatar las soluciones que se hallen para cada una de ellas en las regiones donde las cavidades se interconectan. Para este tratamiento se incorpora un propagador, $G_{ij}(t)$, que se define como la probabilidad de que una partícula esté en la cámara j al instante $t = 0$ y posteriormente se encuentre, al tiempo t , en la cámara i [5].

Además, si consideramos una geometría que se puede dividir fácilmente en tres regiones, como es el caso de la que vamos a estudiar, podemos pensar que para tiempos muy largos el sistema alcanzará el equilibrio. En esta situación se puede establecer que las partículas que difunden se encuentran uniformemente distribuidas en todo el volumen comprendido por las tres cavidades. Entonces, sea el volumen de la primera cavidad V_1 , el de la segunda V_2 , y el volumen del canal V_c . Así, las probabilidades de encontrar a una partícula en cada una de las cavidades, j , en el equilibrio (es decir, el valor de los propagadores) son:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} G_{ji} = P_j^{eq} = \frac{V_j}{V_1 + V_2 + V_c}, \quad j = 1, 2, c \quad (3.1)$$

donde, para el caso de un canal de sección transversal variable, $V_c = \pi(a^2 + b^2 + ab)/3$, donde a y b , como se había mencionado con anterioridad, son los radios de las aberturas en cada uno de los extremos del canal (éste es el volumen de un cono truncado).

Por otro lado, podemos incorporar una función llamada de *relajación*, $R_{ij}(t)$, que nos indica precisamente cómo relaja el sistema a medida que transcurre el tiempo. Por ejemplo, si una partícula se encuentra inicialmente en la cámara uno, podemos escribir:

$$G_{11}(t) = P_1^{eq} + (1 - P_1^{eq})R_{11}(t) \quad (3.2)$$

y también:

$$G_{21}(t) = P_2^{eq}[1 - R_{21}(t)] \quad (3.3)$$

donde claramente se puede determinar el dominio y la imagen de la función R_{ij} como $[0, \infty)$ y $[0, 1]$ respectivamente (siempre y cuando t se cuente a partir de $t = 0$).

Para calcular estas funciones de relajación es necesario introducir nuevas funciones que describen los flujos de probabilidad de que las partículas escapen desde los dos extremos del tubo al tiempo t , con la condición

de que la partícula haya entrado al canal desde la cámara i al instante $t = 0$, donde $i = 1, 2$. Estos flujos son producidos por las trayectorias que salen del tubo por primera vez al tiempo t . Entonces, tendremos dos direcciones para estas trayectorias, la de *traslocación* y la de *regreso*. Así, el flujo debido a la traslocación de partículas de la cavidad i se denotará mediante $f_{tr,i}(t)$, mientras que el flujo debido al regreso de las partículas como $f_{r,i}$. La integral de estos flujos son las probabilidades de translocación y de regreso a la cavidad correspondiente:

$$P_{tr,i} = \int_0^{\infty} f_{tr,i}(t) dt \quad (3.4)$$

$$P_{r,i} = \int_0^{\infty} f_{r,i}(t) dt \quad (3.5)$$

Para calcular estos flujos se tiene que averiguar cómo es la difusión dentro del canal específicamente, y estos fueron los resultados principales de esta tesis, mismos que se muestran en un capítulo posterior.

Ahora bien, las derivadas temporales de los propagadores satisfacen un par de ecuaciones no-Markovianas integro-diferenciales, a saber:

$$\dot{G}_{11}(t) = -k_1 G_{11}(t) + k_1 \int_0^t f_{r,1}(t - \tau) G_{11}(\tau) d\tau + k_2 \int_0^t f_{tr,2}(t - \tau) G_{21}(\tau) d\tau \quad (3.6)$$

$$\dot{G}_{21}(t) = -k_2 G_{21}(t) + k_2 \int_0^t f_{r,2}(t - \tau) G_{21}(\tau) d\tau + k_1 \int_0^t f_{tr,1}(t - \tau) G_{11}(\tau) d\tau \quad (3.7)$$

donde la constante k_1 es la eficiencia con que las partículas arriban desde la cámara 1 hasta la abertura de radio a , y análogamente, k_2 es la eficiencia de llegada desde la cámara 2 hasta la abertura de radio b . El cálculo de estas constantes se realiza en el Capítulo 5.

Veamos qué significan cada uno de los términos del lado derecho de estas dos últimas expresiones, para tal motivo nos auxiliaremos en la Fig. 3.2. El primer término de la ecuación para $dG_{11}/dt = \dot{G}_{11}$ contabiliza todas

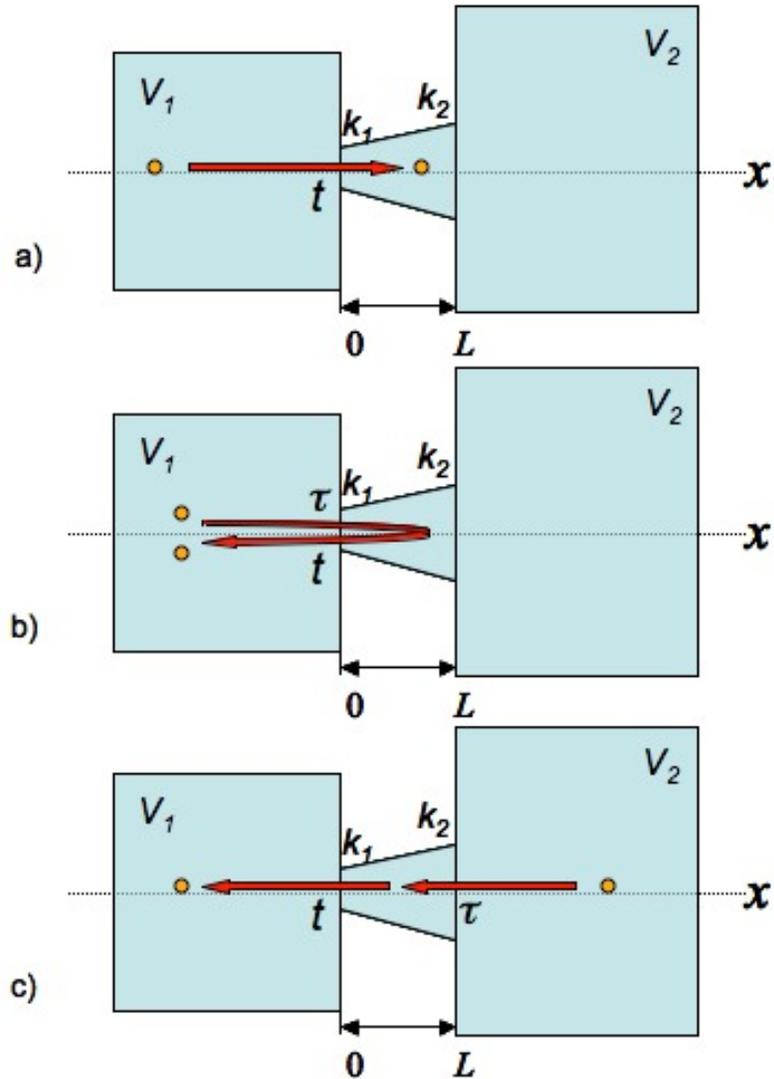


Figura 3.2: Representación de las trayectorias que corresponden a cada uno de los términos de la ecuación que cumple el cambio del propagador $G_{11}(t)$ con respecto del tiempo. a) Trayectorias que abandonan a la cavidad 1 a un tiempo t . b) Trayectorias que abandonan la cavidad 1 a un tiempo $\tau < t$, y que regresan a la cavidad 1 al tiempo t . c) Trayectorias que abandonan a la cavidad 2 al tiempo $\tau < t$, cruzan el canal y terminan en la cavidad 1 al tiempo t .

las trayectorias que abandonan la cavidad 1 al tiempo t , ver inciso a) en la Fig. 3.2. El segundo término contabiliza aquellas trayectorias que abandonan la cavidad primera a un tiempo $\tau < t$ y que posteriormente regresan a misma la cavidad a un tiempo t sin haber entrado a la cavidad 2, ver el inciso b) de la Fig. 3.2. El tercer término cuenta las trayectorias que entran al tubo desde la cavidad 2 a un tiempo $\tau < t$, pasan un tiempo $t - \tau$ dentro del canal, y posteriormente lo abandonan incursionando en la cámara 1 al tiempo t , inciso c) en la Fig. 3.2. De manera análoga se determinan los términos de la ecuación para G_{21} (y en la Fig. 3.2 las flechas serían al revés).

Basta entonces resolver este sistema para saber cómo es la difusión, o la distribución de las partículas a medida que transcurre el tiempo, en este sistema de cavidades conectadas por un canal. A esto le dedicaremos atención en la siguiente sección.

3.2. Solución general del método del propagador

Podemos establecer, por dar un ejemplo, que las partículas inicialmente se encontraban todas dentro de la primera cavidad; es decir, cumplían con las condiciones iniciales $G_{11}(0) = 1$ y $G_{21}(0) = 0$. Por otro lado, el conjunto de ecuaciones 3.6 y 3.7 se puede resolver muy fácilmente empleando la transformada de Laplace que se define como $\hat{h}(s) = \int_0^\infty e^{-st}h(t)dt$. De esta manera, al transformar, el sistema mencionado queda:

$$s\hat{G}_{11} - 1 = -k_1\hat{G}_{11} + k_1\hat{f}_{r,1}\hat{G}_{11} + k_2\hat{f}_{tr,2}\hat{G}_{21} \quad (3.8)$$

$$s\hat{G}_{21} = -k_2\hat{G}_{21} + k_2\hat{f}_{r,2}\hat{G}_{21} + k_1\hat{f}_{tr,1}\hat{G}_{11} \quad (3.9)$$

que al resolverlo se obtiene:

$$\hat{G}_{11}(s) = \frac{s + k_2[1 - \hat{f}_{r,2}(s)]}{\Delta(s)} \quad (3.10)$$

$$\hat{G}_{21}(s) = \frac{k_1\hat{f}_{tr,1}(s)}{\Delta(s)} \quad (3.11)$$

donde

$$\Delta(s) = \{s + k_1[1 - \hat{f}_{r,1}(s)]\}\{s + k_2[1 - \hat{f}_{r,2}(s)]\} - k_1k_2\hat{f}_{tr,1}\hat{f}_{tr,2} \quad (3.12)$$

Usando, por otra parte, las probabilidades en equilibrio dadas por las ecuaciones 3.2 y 3.3 , al transformar y al despejar a la función de relajación se halla:

$$\hat{R}_{i1}(s) = \frac{\hat{G}_{i1}(s) - \frac{1}{s}P_i^{eq}}{\delta_{i1} - P_i^{eq}}, \quad i = 1, 2 \quad (3.13)$$

donde δ_{i1} es la delta de Kronecker.

Hasta el momento hemos escrito las funciones y ecuaciones de interés en términos de otras y de constantes que todavía hay que encontrar. Así, una vez determinadas las constantes k_1 y k_2 , y las transformadas de los flujos de translocación y de regreso $f_{tr,1}$, $f_{tr,2}$, $f_{r,1}$ y $f_{r,2}$, se habrá resuelto el problema de la difusión entre dos cámaras conectadas por un canal, claro está, al menos obteniendo la transformada de Laplace de los propagadores y de la función de relajación. En el capítulo 5 se establecen las pautas a seguir para encontrar esta solución, pero antes se estudiará la ecuación de Fick-Jacobs, que se empleará para modelar la difusión dentro del canal, que como se dijo, es de suma importancia para calcular los flujos de translocación y de regreso, $f_{tr,i}$ y $f_{r,i}$, respectivamente.

Capítulo 4

La ecuación de Difusión de Fick-Jacobs

Los intentos por resolver la ecuación de difusión para diversas geometrías y con diferentes condiciones de frontera han llevado a numerosos investigadores a desarrollar nuevas técnicas y novedosos caminos para hallar su solución. Lo anterior se debe, a como se ha dicho, a la complejidad de cálculo que emana luego de establecer la ecuación de difusión en una geometría bien definida y de las diversas condiciones de frontera que se pretende satisfaga.

En el caso de problemas en dos y tres dimensiones algunas de las dificultades se han salvado al trasladar éstos a situaciones en una sola dimensión. Específicamente, para tratar de averiguar cómo es la difusión a través de canales con simetría radial, Jacobs en 1967 dedujo a partir de la ecuación de Fick, una ecuación para establecer la difusión en un canal con una sección transversal variable. En ella, el problema de la difusión en un canal en tres dimensiones puede reducirse al transporte efectivo en una dimensión.

En este capítulo se presentan dos deducciones para llegar a la ecuación de Fick-Jacobs. En la primera, seguiremos el razonamiento heurístico de Jacobs para encontrar una ecuación de difusión para canales con simetría radial. En la segunda, seguiremos la deducción debida a Robert Zwanzig. En esta última se parte de la ecuación de Smoluchowski (ecuación de difusión que toma en cuenta los potenciales externos) tomando como

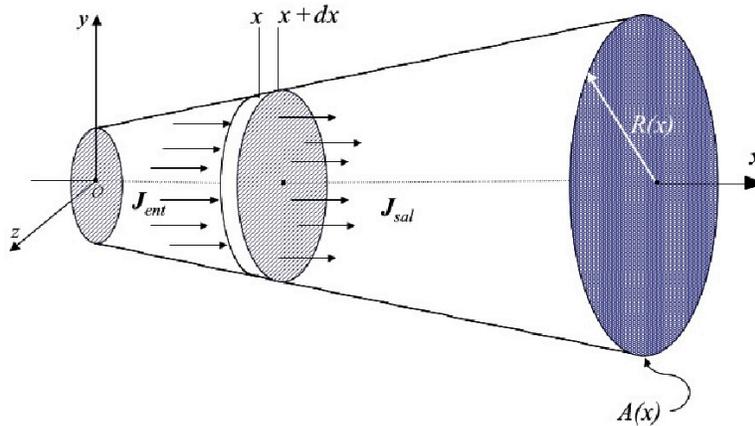


Figura 4.1: Elemento diferencial de volumen en un canal de sección transversal variable, $A(x)$, de longitud L . El radio $R(x)$ está dado por la expresión $R(x) = a + \lambda x$. El parámetro λ es igual a la tasa de cambio del radio respecto a la longitud del canal, $\lambda = dR(x)/dx$. Además $\lambda = (b - a)/L$

potencial la geometría del sistema. Para ello se supone que la geometría representa una barrera de potencial entrópico.

4.1. Deducción heurística

En esta sección seguiremos el razonamiento de Jacobs para encontrar una ecuación de difusión para canales con simetría radial, con su eje coincidiendo con el eje x .

Consideremos una rebanada infinitesimal de tubo perpendicular al eje de simetría [5]; es decir, un elemento de volumen de tamaño $A(x)dx$, donde $A(x)$ es el área de la sección transversal del tubo ubicada en x . Entonces, $C(x, t)dx$ es la cantidad total de partículas dentro de esta rebanada en la posición x al instante t , la cual también es igual a la integral de la concentración sobre el volumen $A(x)dx$, ver Figura 4.1.

Tomando en cuenta el flujo de partículas por unidad de tiempo, tene-

mos que la densidad de corriente, J , que entra o que sale de este volumen sigue el comportamiento establecido por la así llamada *primera ecuación de Fick*:

$$J = -D \frac{\partial}{\partial x} \frac{C(x, t)}{A(x)} \quad (4.1)$$

donde D es el coeficiente de difusión y $C(x, t)/A(x)$ es la concentración volumétrica local.

Ahora, vamos a establecer la razón de entrada y salida de partículas que difunden en el canal en (x, t) , que podemos suponer como la entrada de una rebanada infinitesimal, y para las coordenadas $(x + dx, t + dt)$, que corresponden a la salida de esta rebanada de grosor dx al tiempo $t + dt$. Indudablemente estas razones serán diferentes no solamente porque el gradiente de concentración depende de x , sino también porque la sección transversal varía a lo largo del canal. Por otra parte, sabemos que $J = dI/ds$, donde I es la corriente y ds un elemento diferencial de superficie, por lo que de la ecuación 4.1 vemos que la corriente de entrada hacia este volumen infinitesimal está dada por:

$$I_{ent} = -DA(x) \left[\frac{\partial}{\partial x} \frac{C(x, t)}{A(x)} \right] \quad (4.2)$$

Por otro lado al realizar un desarrollo en serie de Taylor de los flujos alrededor del punto de entrada se tiene que a la salida la corriente está dada por:

$$I_{sal} = -D \left\{ A(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{C(x, t)}{A(x)} + \frac{\partial}{\partial x} \left[A(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{C(x, t)}{A(x)} \right] dx + \dots \right\} \quad (4.3)$$

Finalmente, al considerar en la última ecuación 4.3 solo términos de primer orden en dx , tras hacer el balance $I_{ent} - I_{sal}$ y al igualar este resultado con el cambio de partículas por unidad de tiempo en dx , se llega a la ecuación de Fick-Jacobs:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} \left[A(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{C(x, t)}{A(x)} \right] \quad (4.4)$$

donde $C(x, t)$ es la concentración efectiva en una dimensión, $A(x)$ es el área de la sección transversal en la posición x y D el coeficiente de difusión a lo largo del canal.

En esta deducción se consideró un coeficiente de difusión constante D sencillamente para poder simplificar los cálculos. En general la difusión en la dirección longitudinal no tiene por qué ser la misma que la difusión en la dirección transversal. Es importante enfatizar que en el uso de la ecuación de Fick-Jacobs, ecuación 4.4, se parte de la hipótesis de que la distribución de partículas que difunden es uniforme en todas y cada una de las secciones transversales del canal. A esta ecuación posteriormente se le hicieron ciertas modificaciones y se especificó las situaciones y condiciones en las cuales se podía aplicar satisfactoriamente. De estas modificaciones se hablará en la tercera sección.

4.2. Deducción a partir de la ecuación de Smoluchowsky

En 1992 Zwanzig dedujo la ecuación de Fick-Jacobs a partir de la ecuación de Smoluchowsky. Su idea fue ver qué forma podría tener el potencial de la ecuación de Smoluchowsky para obtener la ecuación de Fick-Jacobs, y a partir de ello ver a qué situación física correspondía. Para hacer esta demostración, partiremos de la ecuación de Smoluchowsky en dos dimensiones con un potencial general $U(x, y)$ (ver Apéndice 2) [7]:

$$\frac{\partial C(x, y, t)}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta U(x, y)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta U(x, y)} C(x, y, t) + D \frac{\partial}{\partial y} e^{-\beta U(x, y)} \frac{\partial}{\partial y} e^{\beta U(x, y)} C(x, y, t) \quad (4.5)$$

donde $\beta = 1/kT$, k es la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta a la que se encuentra el sistema. Luego de considerar una distribución de partículas en el equilibrio y sus pequeñas desviaciones; es decir, de nue-

va cuenta consideró la hipótesis de una distribución uniforme, se integra en la variable y para obtener una reducción a una dimensión:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} \int e^{-\beta U(x, y)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta U(x, y)} C(x, y, t) dy \quad (4.6)$$

donde la concentración reducida $c(x, t)$ se define como:

$$c(x, t) = \int C(x, y, t) dy \quad (4.7)$$

Ahora, se puede introducir una energía libre promedio $F(x)$, con la intención de que sólo varíe en función de la posición x del canal independientemente del radio; es decir, al definir esta energía se aprovecha la la simetría radial del tubo. Además, este nuevo potencial $F(x)$ es el responsable de confinar el movimiento de difusión de las partículas dentro del canal. Esta energía libre se expresa mediante:

$$e^{-\beta F(x)} = \int e^{-\beta U(x, y)} dy \quad (4.8)$$

misma que se puede emplear para normalizar la probabilidad condicional de que las partículas se encuentren en el equilibrio en la coordenada x dado que se hallan transversalmente en la coordenada y :

$$\rho(x|y) = \frac{e^{-\beta U(x, y)}}{e^{-\beta F(x)}} \quad (4.9)$$

Bajo la aproximación al equilibrio local, la concentración lineal efectiva se puede escribir como

$$C(x, y, t) \cong c(x, t) \rho(x|y) \quad (4.10)$$

Considerando lo anterior y empleando las ecuaciones 4.7 a 4.10 la ecuación 4.6 queda

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) \cong D \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta F(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta F(x)} C(x, t) \quad (4.11)$$

Para la situación física que se modela en esta tesis, y en particular debido a

las condiciones de la pared del canal, $F(x)$ no es función de T , y entonces por diseño se trata de un potencial de tipo entrópico, por lo que la ecuación de Fick-Jacobs reescrita en la forma de la ecuación 4.11 describe la difusión a través de una barrera entrópica, establecida precisamente por la forma del tubo. Por lo tanto, podemos apreciar que este potencial $F(x)$ bien corresponde al área de la sección transversal del canal $A(x)$, pues la difusión de partículas ocurre sólo en esta región y no más allá en el plano transversal al tubo; es decir, la forma del canal confina la difusión de las partículas dentro del mismo como si se tratara de un potencial.

En esta deducción se consideró al coeficiente D constante. Si se acepta la hipótesis de la aproximación al equilibrio local se puede usar la ecuación de Fick-Jacobs, aunque esta ecuación se puede modificar introduciendo un coeficiente de difusión dependiente de la posición $D(x)$, pues como se sabe, el coeficiente de difusión puede ser anisotrópico y tener un carácter tensorial [8]:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} D(x) e^{-\beta A(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta A(x)} C(x, t) \quad (4.12)$$

Desde luego que este tipo de modificaciones traen como consecuencia que la resolución a la ecuación de Fick-Jacobs sea mucho más complicada de la que se expone en el capítulo siguiente. Este tipo de modificaciones se discutirán en el capítulo 6, en el sentido de ver hasta qué punto es posible emplear en la ecuación 4.4 un coeficiente de difusión independiente del tiempo, D . Una vez que se sabe el intervalo de validez de la ecuación de Fick-Jacobs se procede a ver si el canal que se esquematiza en esta tesis cae dentro de este intervalo.

Capítulo 5

Planteamiento del problema y resultados

5.1. Formulación del problema

El problema a resolver es sobre la difusión en una geometría compleja inspirada en la forma de los canales iónicos. Esta geometría consiste en dos cámaras o reservorios de volúmenes V_1 y V_2 separados por una membrana, conectados mediante un canal cuyas aberturas son de diferente tamaño, digamos de radios a y b tales que $a < b$. La longitud del canal es L y a lo largo de éste el radio del mismo aumenta uniformemente desde a hasta b . El volumen del canal es V_c . Los reservorios contienen partículas que difunden de una cámara a otra a través del canal. Los coeficientes de difusión para los reservorios y para el canal son D_r y D_c , respectivamente (ver la Fig. 3.1). Supongamos que el eje de simetría del canal coincide con el eje x y que la membrana de grosor L donde se encuentra el canal y que separa a los dos grandes reservorios es paralela al plano yz (por lo que un corte transversal de ésta va desde $x = 0$ hasta $x = L$). En el plano $x = 0$ se localiza la abertura del tubo de radio a y en el plano $x = L$ se encuentra la segunda abertura de radio b , ver Figura 5.1.

En este problema tridimensional para averiguar el modo en que las partículas difunden de una cámara a otra a través del canal se procedió empleando el método del propagador, tal y como se había comentado hace dos capítulos. En este nuevo capítulo se determinará la forma de las

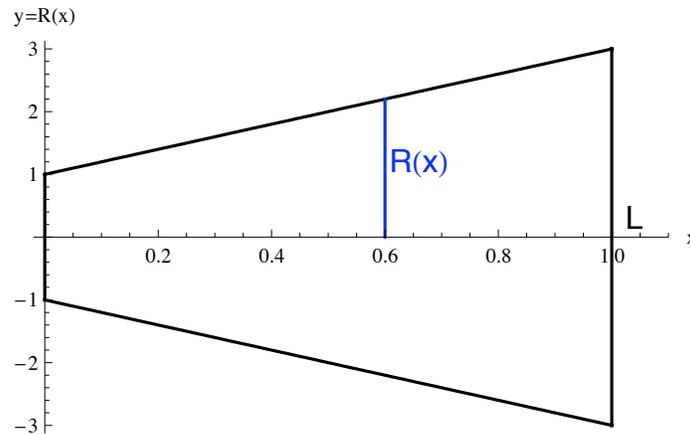


Figura 5.1: Vista esquemática del canal cónico donde se calcularon los flujos de entrada y salida (ver más adelante).

constantes de eficiencia de llegada hacia cada una de las aberturas del canal, k_i , y de los flujos de regreso, $f_{r,i}$, y de translocación, $f_{r,i}$, que quedaban por conocer (en los tres casos $i = a, b$).

En resumen, el procedimiento es el siguiente:

a) Obtener la solución de la ecuación de difusión para cada una de las cámaras. Cada una de éstas cámaras las consideraremos como volúmenes semi-infinitos limitados en su parte basal por una membrana impermeable al soluto de interés. Se puede establecer que esta membrana o pared es totalmente reflejante, salvo en la región comprendida por la abertura del canal, en donde la condición de frontera es de una pared adsorbente; es decir, cualquier partícula que llegue a cada una de las aberturas del canal será removida de la cámara donde originalmente se encontraba (sobre el disco adsorbente que limita la abertura del canal se considera como hipótesis que la concentración de partículas es cero, pues por un lado la concentración en el bulto es baja y por otro el tiempo de residencia de las partículas justo en este borde lo podemos considerar casi cero). Lo anterior se hace para poder determinar las constantes k_1 y k_2 , que tienen que ver con el modo en que las partículas llegan o salen de las aberturas del canal, usando la ecuación de difusión a través de un disco adsorbente, que

se plantea en el Apéndice II.

b) Encontrar la solución a la ecuación de difusión dentro del canal. Supondremos que el canal tiene paredes reflejantes, pues no consideraremos interacción alguna entre las paredes del canal y las partículas que difunden a través de él; además, las aberturas del canal serán tomadas en cuenta como paredes adsorbentes (otra vez, cualquier partícula que llegue desde el canal hacia cada una de las aberturas será removida del mismo, pues estará cruzando hacia una respectiva cámara). El modo en que difunden las partículas dentro del canal se averigua usando la Ecuación de Fick-Jacobs.

c) Empatar las soluciones que se encuentran en los dos incisos anteriores en las aberturas del canal. Esto se hace siguiendo la lógica de que las partículas que son removidas desde una cámara se encuentran inmediatamente después dentro del canal y viceversa. Tras juntar estas soluciones se pueden encontrar los flujos de translocación $f_{tr,i}$ y de regreso $f_{r,i}$, $i = 1, 2$, a través del canal, de los cuales a su vez, dependen los propagadores que describen la concentración en cada una de las cámaras del sistema.

5.2. La solución

5.2.1. Difusión en cada una de las cámaras

Vamos a suponer que cada una de las cámaras contiene un volumen mucho mayor al volumen que contiene el canal: $V_1, V_2 \gg V_c$. Entonces, podemos modelar la difusión de las partículas en estos compartimentos mediante la ecuación de Fick.

Básicamente, por el tamaño de las cámaras, se puede considerar el problema, ya resuelto, de la difusión a través de un disco completamente adsorbente (ver Apéndice II). Por ejemplo, las partículas en la cámara de volumen V_1 , en presencia de un disco adsorbente de radio a en el plano $x = 0$ y paredes adsorbentes en el resto de este plano yz difunden, en el caso estacionario, del siguiente modo:

$$C(r, x) = C_\infty - \frac{2C_\infty}{\pi} \int_0^\infty e^{-\zeta x} J_0(\zeta r) \frac{\sin \zeta a}{\zeta} d\zeta \quad (5.1)$$

donde $C(r, x)$ es la concentración de partículas a cualquier tiempo en la posición (r, x) , teniendo en mente que $r = \sqrt{y^2 + z^2}$; además, C_∞ es la concentración de partículas en esta cámara o concentración del *bulto* del reservorio y $J_0(\zeta r)$ es una *función Bessel de orden cero*.

Pero lo que nos interesa es la forma que las partículas arriban desde una cámara hacia una de las aberturas del canal. Para ello calcularemos el gradiente de concentración sobre la superficie del disco de radio $0 < r < a$ para que con este resultado podamos obtener la corriente I sobre el mismo. Este gradiente de concentración se calcula derivando y evaluando en $x = 0$ [8],

$$\left. \frac{\partial C(r, x)}{\partial x} \right|_{x=0} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ C_\infty - \frac{2C_\infty}{\pi} \int_0^\infty e^{-\zeta x} J_0(\zeta r) \frac{\sin \zeta a}{\zeta} d\zeta \right\} \Big|_{x=0} \quad (5.2)$$

para lo cual primero desarrollamos el término exponencial como $e^{-\zeta x} = 1 - \zeta x + \frac{1}{2}\zeta^2 x^2 - \dots$; tras quedarnos a primer orden y sustituir en la ecuación 5.4 obtenemos:

$$\left. \frac{\partial C(r, x)}{\partial x} \right|_{x=0} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ - \frac{2C_\infty}{\pi} \int_0^\infty (1 - \zeta x) J_0(\zeta r) \frac{\sin \zeta a}{\zeta} d\zeta \right\} \Big|_{x=0} \quad (5.3)$$

que luego de realizar un poco de álgebra se halla que:

$$\left. \frac{\partial C(r, x)}{\partial x} \right|_{x=0} = \frac{2C_\infty}{\pi} \int_0^\infty J_0(\zeta r) \sin \zeta a d\zeta \quad (5.4)$$

Esta última integral se conoce como la *integral discontinua de Weber* [14], que para $r > a$ da cero mientras que para $r < a$ da como resultado:

$$\left. \frac{\partial C(r, x)}{\partial x} \right|_{x=0} = \frac{2C_\infty}{\pi} \frac{1}{\sqrt{a^2 - r^2}} \quad (5.5)$$

Al multiplicar este resultado por el coeficiente de difusión, D_r , se encuentra el flujo en $x = 0$. Cuando integramos este flujo en toda la región comprendida por el disco de radio a se obtiene precisamente la corriente:

$$I = -2\pi D_r \int_0^a \frac{\partial C(r, x)}{\partial x} \Big|_{x=0} r dr \quad (5.6)$$

Así, la corriente en el disco de radio a es

$$I = -4D_r C_\infty a \quad (5.7)$$

donde el signo negativo indica que la corriente abandona al semiespacio superior. Análogamente para el disco de radio b ubicado en $x = L$. Ahora, si pensamos a la corriente como proporcional a la concentración del bulbo C_∞ del reservorio de volumen V_1 y a la superficie de la abertura del canal de radio a , $S = \pi a^2$:

$$I = -k_1 C_\infty S \quad (5.8)$$

donde k_1 es una constante. De este resultado, válido para tiempos mayores que a^2/D_r [5], se puede obtener la eficiencia k_1 con la que las partículas que originalmente estaban en la cámara de volumen V_1 llegan y son adsorbidas por la abertura del canal ubicada en $x = 0$. Igualmente para el reservorio de volumen V_2 y la abertura ubicada en $x = L$. Así:

$$k_1 = \frac{4D_r}{\pi a}, \quad k_2 = \frac{4D_r}{\pi b} \quad (5.9)$$

donde 1 y 2 corresponden a las cavidades. Estas son las dos constantes que había que determinar.

Ahora se pueden determinar las condiciones de frontera para las aberturas del canal incorporando los flujos de las partículas hacia el canal desde los dos reservorios, quedando como

$$D_c \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = k_1 C(0, t) \quad (5.10)$$

$$D_c \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=L} = -k_2 C(L, t) \quad (5.11)$$

Hay que destacar que antes de fijar estas ecuaciones 5.10 y 5.11 se consideró a la concentración de partículas, $C(r, x)$, como independiente del tiempo porque se tomó el caso estacionario en cada una de las cámaras para poder calcular de modo sencillo a las $k_i, i = 1, 2$ (la discusión al respecto se hace en el capítulo 6). Sin embargo, una vez obtenidas estas constantes y al establecer las condiciones de frontera para las aberturas adsorbentes del canal se considera de nuevo una concentración, $C(x, t)$, dependiente del tiempo, pues ahora se están introduciendo los flujos a través del canal, que se usarán en la siguiente sección.

5.2.2. Difusión en el canal

Para modelar la difusión de las partículas en el canal reducimos el problema tridimensional a un problema unidimensional basándonos en los argumentos mencionados en el capítulo anterior. Ahora entonces, trataremos con una concentración lineal efectiva, la cual satisface la ecuación de Fick-Jacobs:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} \left\{ A(x) \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{C(x, t)}{A(x)} \right] \right\} \quad (5.12)$$

Si consideramos como unidad de longitud el radio de la abertura en $x = 0$; es decir $a = 1$, entonces el tamaño del radio dentro del canal está dado por

$$R(x) = 1 + \lambda x, \quad 0 < x < L \quad (5.13)$$

por lo que ahora $\lambda = (b/a - 1)/L$. Por otro lado, el área de la sección transversal del canal es

$$A(x) = \pi R(x)^2 \quad (5.14)$$

al sustituir las ecuaciones 6.5 y 5.14 en la ecuación 4.4 se obtiene:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D_c \left\{ \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial^2 x} - \frac{2\lambda}{1 + \lambda x} \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} + \frac{2\lambda^2}{(1 + \lambda x)^2} C(x, t) \right\} \quad (5.15)$$

que es la ecuación que debe resolverse.

Para hallar la solución a la ecuación 5.15 empleamos la *Transformada de Laplace*, con la condición inicial

$$C(x, 0) = \delta(x - x_0) \quad (5.16)$$

que nos indica que alguna de las partículas inicialmente dentro del canal específicamente se encontraba en la posición x_0 , y obtenemos:

$$s\hat{c}(x, s) - \delta(x - x_0) = D_c \left\{ \hat{c}''(x, s) - \frac{2\lambda}{1 + \lambda x} \hat{c}'(x, s) + \frac{2\lambda^2}{(1 + \lambda x)^2} \hat{c}(x, s) \right\} \quad (5.17)$$

donde $\hat{c}'(x, s)$ y $\hat{c}''(x, s)$ son las transformadas de Laplace de las derivadas parciales primera y segunda de $C(x, t)$ con respecto de la posición x , respectivamente.

La solución a la ecuación 5.17 se halla en los intervalos $0 \leq x < x_0$ y $x_0 < x \leq L$ donde claramente $\delta(x - x_0) = 0$; es decir, en estos dos intervalos debe buscarse la solución a la ecuación siguiente:

$$\hat{c}''(x, s) - \frac{2\lambda}{1 + \lambda x} \hat{c}'(x, s) + \left[\frac{2\lambda^2}{(1 + \lambda x)^2} - s \right] \hat{c}(x, s) = 0 \quad (5.18)$$

Como las derivadas son respecto a x , esta ecuación tiene la forma:

$$y''(x) + p(x)y' + q(x)y = r(x) \quad (5.19)$$

Para hallar la solución a esta ecuación primero debe ser reducida a la *forma canónica* haciendo el cambio de variable $y = uv$. Se escoge además

que $2u' + p(x)u = 0$, por lo que u es de la forma $u = \exp[-1/2 \int p(x)dx]$. Luego de hacer las sustituciones, derivadas y agrupaciones pertinentes se encuentra:

$$v'' + \left[q(x) - \frac{1}{4}p(x)^2 - \frac{1}{2}p'(x) \right] = r(x)e^{\frac{1}{2} \int p(x)dx} \quad (5.20)$$

Si ahora identificamos en la ecuación 5.18

$$p(x) = -\frac{2\lambda}{1 + \lambda x}, \quad q(x) = \frac{2\lambda^2}{(1 + \lambda x)^2} - \frac{s}{D_c}, \quad r(x) = 0 \quad (5.21)$$

entonces al sustituir en la ecuación 5.20 y tras simplificar la expresión obtenemos:

$$v'' - \frac{s}{D_c}v = 0 \quad (5.22)$$

cuya solución tiene la estructura siguiente:

$$v = A \left[e^{\sqrt{s/D_c}x} - \alpha e^{-\sqrt{s/D_c}x} \right] \quad (5.23)$$

donde A y α son constantes. Recordando que $u = \exp[-1/2 \int p(x)dx]$, de la ecuación 5.21 se halla que

$$u = 1 + \lambda x \quad (5.24)$$

Finalmente, como $y = uv$, la solución de la ecuación 5.18 es de la forma $\hat{c}(x, s) = (1 + \lambda x)A \left[\exp(\sqrt{s/D_c}x) - \alpha \exp(-\sqrt{s/D_c}x) \right]$. Específicamente, la solución de la ecuación 5.17, fuera del punto $x = x_0$, es:

$$\hat{c}(x, s) = \begin{cases} (1 + \lambda x)A \left[e^{\sqrt{s/D_c}x} - \alpha e^{-\sqrt{s/D_c}x} \right] & \text{para } 0 \leq x < x_0, \\ (1 + \lambda(L - x))B \left[e^{\sqrt{s/D_c}(L-x)} - \beta e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x)} \right] & \text{para } x_0 < x \leq L. \end{cases} \quad (5.25)$$

Vemos, como caso particular, que si $\lambda = 0$ se obtiene:

$$\hat{c}(x, s) = \begin{cases} A \left[e^{\sqrt{s/D_c}x} - \alpha e^{-\sqrt{s/D_c}x} \right] & \text{para } 0 \leq x < x_0, \\ B \left[e^{\sqrt{s/D_c}(L-x)} - \beta e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x)} \right] & \text{para } x_0 < x \leq L. \end{cases} \quad (5.26)$$

que es el resultado obtenido en [5] para un canal cilíndrico.

Para encontrar la solución completa debemos ahora averiguar el valor de las constantes A , α , B y β empleando las condiciones de frontera. Posteriormente para hallar la solución en $x = x_0$ usamos la condición de continuidad en ese punto donde empatamos las dos soluciones de la ecuación 5.25. Todo esto se explicará a continuación.

Las condiciones de frontera estaban dadas por las ecuaciones 5.10 y 5.11, al aplicarles la Transformada de Laplace obtenemos:

$$D_c \hat{c}'(x, s) \Big|_{x=0} = k_1 \hat{c}(0, s) \quad (5.27)$$

$$D_c \hat{c}'(x, s) \Big|_{x=L} = -k_2 \hat{c}(L, s) \quad (5.28)$$

A partir de estas condiciones, ecuaciones 5.27 y 5.28, y la ecuación 5.26 se pueden determinar fácilmente las constantes α y β :

$$\alpha = \frac{k_1 - \sqrt{sD_c} - D_c \lambda}{k_1 + \sqrt{sD_c} - D_c \lambda} \quad (5.29)$$

$$\beta = \frac{k_2 - \sqrt{sD_c} - D_c \lambda}{k_2 + \sqrt{sD_c} - D_c \lambda} \quad (5.30)$$

que dependen, además del parámetro geométrico del canal λ y del coeficiente de difusión D_c , del valor de la eficiencia k_i , $i = 1, 2$, con la que llegan las partículas desde cada una de las cavidades hacia las aberturas del canal y también, del parámetro s .

Entonces, sólo resta determinar el valor de las constantes A y B . Para ello usamos la ecuación de continuidad en la ecuación 5.17:

$$D_c \int_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} \left\{ \hat{c}''(x, s) - \frac{2\lambda}{1+\lambda x} \hat{c}'(x, s) + \frac{2\lambda^2}{(1+\lambda x)^2} \hat{c}(x, s) \right\} dx = \int_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} [s\hat{c}(x, s) - \delta(x-x_0)] dx = \quad (5.31)$$

además de la condición $x = x_0 = 0$ o bien $x = x_0 = L$ según sea el caso en la ecuación 5.26.

El lado izquierdo de la integral de la ecuación 5.31 da por resultado -1 porque evidentemente la integral del primer sumando da cero cuando ϵ tiende a 0 por la continuidad de la función $\hat{c}(x, s)$, y la integral del segundo sumando es el negativo de la integral de una delta de Dirac.

Por su parte, el lado derecho requiere un tratamiento más cuidadoso. Veamos, al integrar el primer término que aparece del lado derecho obtenemos sencillamente la primera derivada de $\hat{c}(x, s)$ evaluada en x_0 (teniendo precaución de que para $\epsilon > x_0$ y para $\epsilon < x_0$ se deben tomar sendas soluciones de la ecuación 5.26). Para los dos siguientes términos conviene calcular la integral simultáneamente y usar una integración por partes para el segundo término, de esta manera se obtiene una expresión para la integral del segundo término, que aunque para uno de sus sumandos la integral no está bien definida, se puede cancelar sencillamente con la expresión del tercer término, pues son de signos opuestos. El resumen de este procedimiento queda plasmado en la siguiente expresión para la ecuación de continuidad:

$$\begin{aligned} & -1 + D_c \lambda \beta (e^{\sqrt{s/D_c}(L-x_0)} - \beta e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x_0)}) + \\ & + (1 + \lambda(L-x_0)) B \sqrt{s D_c} \lambda \beta (e^{\sqrt{s/D_c}(L-x_0)} + \beta e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x_0)}) + \\ & + (1 + \lambda x_0) A \sqrt{s D_c} (e^{\sqrt{s/D_c} x_0} + \alpha e^{-\sqrt{s/D_c} x_0}) + \\ & + D_c \lambda A (e^{\sqrt{s/D_c} x_0} - \alpha e^{-\sqrt{s/D_c} x_0}) = 2\lambda D_c A (e^{\sqrt{s/D_c} x_0} - \alpha e^{-\sqrt{s/D_c} x_0}) \end{aligned}$$

$$-\frac{2\lambda D_c}{(1 + \lambda x_0)} [1 + \lambda(L - x_0)] B (e^{\sqrt{s/D_c}(L-x_0)} - \beta e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x_0)}) \quad (5.32)$$

Sólo queda por resolver un sencillo sistema de ecuaciones, a saber el formado por 5.32 y por la ecuación 5.26, que tomando adecuadamente las condiciones iniciales $x = x_0 = 0$ o bien $x = x_0 = L$ podremos calcular a los coeficientes A y B .

$$A = \frac{(1 + \lambda L)(1 - \beta e^{-2\tilde{L}})}{2\sqrt{sD_c}(1 + \lambda L)(1 - \alpha\beta e^{-2\tilde{L}}) + (1 - \beta e^{-2\tilde{L}})(1 - \alpha)(2 + \lambda L)D_c\lambda} \quad (5.33)$$

$$B = \frac{(1 - \alpha)e^{-\tilde{L}}}{2\sqrt{sD_c}(1 + \lambda L)(1 - \alpha\beta e^{-2\tilde{L}}) + (1 - \beta e^{-2\tilde{L}})(1 - \alpha)(2 + \lambda L)D_c\lambda} \quad (5.34)$$

donde

$$\tilde{L} = \sqrt{s/D_c}L \quad (5.35)$$

De esta manera hemos escrito los coeficientes A y B en términos de los parámetros geométricos del problema: L , λ , D_c , α y β (que dependen a su vez del tamaño de las dos aberturas del canal, a y b).

5.2.3. Determinación de los flujos de traslación y de regreso por el canal

Una vez que se conoce la forma de $\hat{c}(x, s|x_0)$ se puede evaluar ya sea en $x_0 = 0$ con las condiciones finales de $x = 0$ o $x = L$ para poder calcular la Transformada de Laplace de los flujos de traslación y de regreso hacia la cavidad 1, $\hat{f}_{tr,1}$ y $\hat{f}_{r,1}$ respectivamente, o bien en $x_0 = L$ para la

Transformada de los flujos de translocación y de regreso hacia la cavidad 2, $\hat{f}_{tr,2}$ y $\hat{f}_{r,2}$ respectivamente:

$$\hat{f}_{r,1}(s) = k_1 \hat{c}(0, s|0) \quad (5.36)$$

$$\hat{f}_{tr,1}(s) = k_2 \hat{c}(L, s|0) \quad (5.37)$$

$$\hat{f}_{r,2}(s) = k_2 \hat{c}(L, s|L) \quad (5.38)$$

$$\hat{f}_{tr,2}(s) = k_1 \hat{c}(0, s|L) \quad (5.39)$$

Haciendo las sustituciones pertinentes, y considerando que $D_r = D_c = D$ para poder simplificar (es decir, considerando que el solvente dentro de las dos cámaras y el canal es el mismo y las partículas de interés difunden con un coeficiente de difusión D), se halla que:

$$\hat{f}_{tr,1}(s) = \frac{k_2(\alpha - 1)(1 - \beta)e^{2L\sqrt{s/D}}}{D\bar{\Delta}(s)} \quad (5.40)$$

$$\hat{f}_{r,1}(s) = \frac{k_1(\alpha - 1)(1 + \lambda L)(e^{2L\sqrt{s/D}} - \beta)}{D\bar{\Delta}(s)} \quad (5.41)$$

donde

$$\begin{aligned} \bar{\Delta}(s) = & \beta \left\{ \lambda(2 + \lambda L) + \alpha \left\{ 2\sqrt{s/D}(1 + \lambda L) - \lambda(2 + \lambda L) \right\} \right\} \\ & - e^{2L\sqrt{s/D}} \left\{ (1 - \alpha)L\lambda^2 + 2(\sqrt{s/D}L - \alpha + 1)\lambda + 2\sqrt{s/D} \right\} \end{aligned} \quad (5.42)$$

Y por su parte:

$$\hat{f}_{tr,2}(s) = \frac{k_2(\beta - 1)(1 - \alpha)e^{2L\sqrt{s/D}}}{D\bar{\Delta}'(s)} \quad (5.43)$$

$$\hat{f}_{r,2}(s) = \frac{k_1(\beta - 1)(1 + \lambda L)(e^{2L\sqrt{s/D}} - \alpha)}{D\bar{\Delta}'(s)} \quad (5.44)$$

donde:

$$\begin{aligned} \bar{\Delta}'(s) = & \alpha \left\{ \lambda(2 + \lambda L) + \beta \left\{ 2\sqrt{s/D}(1 + \lambda L) - \lambda(2 + \lambda L) \right\} \right\} \\ & - e^{2L\sqrt{s/D}} \left\{ (1 - \beta)L\lambda^2 + 2(\sqrt{s/D}L - \beta + 1)\lambda + 2\sqrt{s/D} \right\} \end{aligned} \quad (5.45)$$

La diferencia entre las ecuaciones 5.40, 5.41 y 5.43, 5.44 es evidente: se intercambia α por β y A por B sencillamente por la simetría del problema (el flujo de regreso en una dirección pasa a ser el flujo de translocación en la dirección opuesta). Si $\alpha = \beta$ entonces $\lambda = 0$ y se llega exactamente al resultado obtenido para el caso de dos cámaras conectadas por un canal cilíndrico [5].

El problema tema de esta tesis queda resuelto una vez que se sustituyen estas expresiones en sendas ecuaciones de los propagadores:

$$\hat{G}_{11}(s) = \frac{s + k_2[1 - \hat{f}_{r,2}(s)]}{\Delta(s)} \quad (5.46)$$

$$\hat{G}_{21}(s) = \frac{k_1 \hat{f}_{tr,1}(s)}{\Delta(s)} \quad (5.47)$$

donde

$$\Delta(s) = \{s + k_1[1 - \hat{f}_{r,1}(s)]\} \{s + k_2[1 - \hat{f}_{r,2}(s)]\} - k_1 k_2 \hat{f}_{tr,1} \hat{f}_{tr,2} \quad (5.48)$$

Hemos obtenido expresiones analíticas para las Transformadas de Laplace de los propagadores que describen la concentración de partículas en un sistema formado por dos cámaras interconectadas mediante un canal de sección transversal variable. No está por demás recordar que estas ecuaciones dependen de los parámetros geométricos del problema.

Por otro lado, una vez obtenidas sendas expresiones para las transformadas de Laplace de los propagadores, ecuaciones 5.47 y 5.46, éstas se pueden volver a usar sustituyéndose en la expresión 3.13:

$$\hat{R}_{i1}(s) = \frac{\hat{G}_{i1}(s) - \frac{1}{s} P_i^{eq}}{\delta_{i1} - P_i^{eq}}, \quad i = 1, 2 \quad (5.49)$$

para calcular, en el espacio de Laplace, las funciones de Relajación del sistema. Esta última ecuación depende del tamaño de las aberturas del canal a y b , de su largo L , del coeficiente de difusión D , y del tamaño relativo del volumen de cada una de las cavidades y del canal con respecto al volumen total del sistema que determinan, en su turno, a las probabilidades en el equilibrio P_i^{eq} , $i = 1, 2$.

Para determinar cómo relaja el sistema en el transcurso del tiempo lo que resta es hacer una Transformada Inversa de Laplace de la ecuación 3.13. Sin embargo, la tarea de invertir analíticamente esta expresión resulta ser impracticable por la forma que tienen las transformadas de los propagadores, \hat{G}_{i1} , dadas por las ecuaciones 5.46 y 5.47. Lo que queda es realizar esta inversión numéricamente, usando valores específicos para todos y cada uno de los parámetros geométricos que se incluyen.

Supongamos, como ya se hizo previamente, que originalmente todas las partículas estaban en la cámara 1; es decir, se satisfacen las condiciones $G_{11}(t) = 1$ y $G_{21}(t) = 0$. Para invertir numéricamente a la transformada inversa de la función de Relajación, ecuación 3.13, consideramos el valor de los parámetros del problema como: $\lambda = 0,1$, $L = 30$ nm, $P_1^{eq} + P_2^{eq} = 0,98$ y $P_c^{eq} = 0,2$, que son los valores aproximados para la región embebida en la parte hidrófoba de la membrana celular del canal iónico para el potasio KscA [1] considerando que el ion de potasio, K^+ , difunde en agua con un coeficiente de difusión $D = 1\text{cm}^2/\text{s}$. Al elaborar una gráfica de estos resultados (ver Fig. 5.2) podemos notar que $R_{11}(t)$ muy ligeramente yace por debajo de $R_{21}(t)$. No se espera que sean las mismas curvas, pues los flujos dependen de la dirección del canal que tiene una sección transversal variable que aumenta uniformemente de la cavidad 1 hacia la cavidad 2, por esto mismo $R_{21}(t)$ es ligeramente mayor a $R_{11}(t)$, además de que inicialmente todas las partículas se encontraban dentro de la cámara 1. La diferencia entre estas dos funciones de relajación se incrementaría si el largo L del canal fuera mayor e incluso, si el tamaño relativo del volumen del canal con respecto al volumen total del sistema fuera mayor.

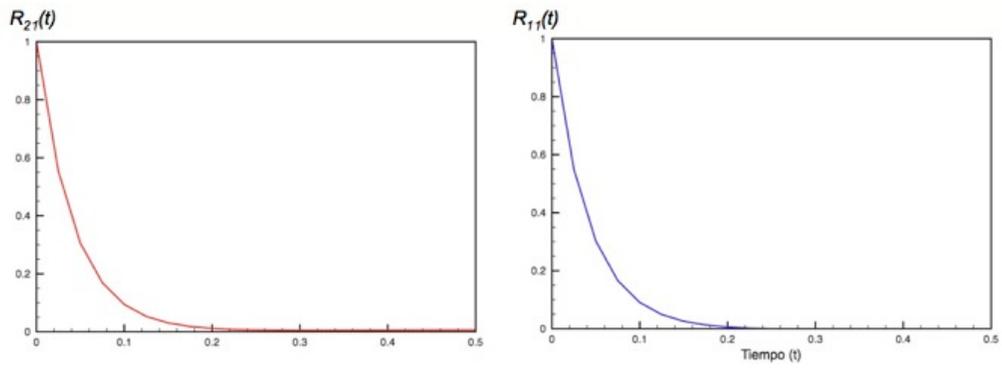


Figura 5.2: Funciones de Relajación calculadas para el sistema estudiado.

Capítulo 6

Rango de validez de los resultados obtenidos

Los resultados que se reportaron en el capítulo anterior se justifican para aquellos dominios donde estén bien definidas las ecuaciones, condiciones y parámetros utilizados en toda la metodología. Por lo que en este capítulo se hablará por separado de cuáles son las restricciones de las soluciones que se obtuvieron para cada una de las regiones que constituyen a nuestra geometría de interés.

En la primera sección se hablará de la solución a la ecuación de Difusión para los volúmenes V_1 y V_2 , en especial en lo que se refiere a cálculo de las constantes k_1 y k_2 , que fueron aquellas indispensables para establecer las condiciones de frontera radiativas y resultaron ser uno de los cuatro parámetros de los que dependen los flujos a través del canal. La segunda sección está dedicada a justificar el uso de la Ecuación de Fick-Jacobs dentro del canal, en particular versa sobre el rango de validez de esta ecuación en función de la inclinación del canal.

6.1. Las eficiencias k_1 y k_2

Para averiguar la eficiencia, k_i , con la que llegan las partículas desde la cámara de volumen V_i hacia la abertura i , $i = 1, 2$, se empleó la corriente a través de un disco adsorbente. Sin embargo, este cálculo partió de la

solución a la ecuación de Fick en coordenadas cilíndricas en el caso estacionario (ver Apéndice II). Sin embargo, puede que esta eficiencia sea dependiente del tiempo, $k_i(t)$.

El problema de la dependencia temporal de $k_i(t)$ fue planteado por Zwanzig y Szabo en 1991 [10]. Ellos determinaron en el espacio de Laplace, una forma aproximada para la constante de velocidad o eficiencia con la que las partículas, por ejemplo de la cámara 1, que posee un coeficiente de difusión D_r , llegan a la abertura del canal de radio a , la cual se expresa mediante

$$\hat{k}_1(s) = \frac{4aD_r}{s} \left[1 + \frac{\pi}{4} \sqrt{\frac{a^2s}{D_r}} \left(1 - \frac{\frac{4}{\pi} - 1}{\frac{\pi(4-\pi)}{\pi^2-8} + \sqrt{\frac{a^2s}{D_r}}} \right) \right] \quad (6.1)$$

Esta expresión reproduce hasta primer orden, la eficiencia de llegada o velocidad de reacción constante tanto para s pequeños como grandes. Así, esta expresión es adecuada tanto para valores cortos o largos de tiempo. Vemos que $s\hat{k}(s)$ se aproxima a $4aD_r$ cuando $s < D_r/a^2$. Una vez invirtiendo y pasando al dominio de t lo anterior significa que $k(t)$ se acerca al valor de $4aD_r$ si el tiempo es del orden de a^2/D_r . Entonces, para tiempos mayores que a^2/D_r se pueden usar las condiciones de frontera radiativas tal y como se escribieron en el capítulo anterior [10].

En el caso que se ha tomado como modelo, que es la porción que se encuentra dentro de la parte hidrófoba de la membrana celular del canal para el potasio KscA, se sabe que los radios de sus aberturas son $a = 0,6$ nm y $b = 10,0$ nm, mientras que se considera por simplicidad que $D_r = 1\text{cm}^2/\text{s}$, por lo que el tiempo para la abertura de radio a sería de $3,6 \times 10^{-15}$ s y para la abertura de radio b podría ser de $1,0 \times 10^{-14}$ s; es decir, se pueden usar adecuadamente las condiciones de frontera radiativas para tiempos incluso del orden de picosegundos para este sistema siempre y cuando el coeficiente de difusión del ion potasio para este tipo de sistemas sea del orden de $1\text{cm}^2/\text{s}$. Es justo destacar que la medición de los parámetros D o k es un problema abierto cuya búsqueda de respuesta conlleva una tarea experimental muy ambiciosa. Sin embargo, aunque no se conocen a ciencia cierta estos valores podemos usar como referencia el hecho de que

varios ligandos en el espacio extracelular difunden en períodos de tiempo del orden de $1,0 \times 10^{-8}$ s y que el fenómeno de las sinapsis en los sistemas nerviosos de los vertebrados, donde ocurre el paso de iones de potasio de un lado a otro de la membrana celular, entre otros eventos fisiológicos, es del orden de $1,0 \times 10^{-6}$ s, por lo que para tiempos similares a éstos se podría justificar el uso de una constante k independiente del tiempo y por lo tanto, condiciones de frontera radiativas en las aberturas del canal.

6.2. Rango de validez de la Ecuación de Fick-Jacobs

Los resultados sobre la difusión dentro del canal cónico quedan justificados si se argumenta el uso de la Ecuación de Fick-Jacobs en esa región. Primero mencionaremos por qué es útil emplear esta ecuación en vez de la ecuación de difusión y finalmente concluiremos que para el caso que nos concierne, su uso es totalmente adecuado.

La ventaja de la Ecuación de Fick-Jacobs sobre la Ecuación de Fick es inmediata, pues un problema en tres dimensiones se traslada a uno en una sola dimensión. De esta manera las condiciones de frontera se reducen a especificar el comportamiento en los extremos del canal. En nuestro caso en particular, tenemos flujos de entrada y salida por los dos extremos del tubo, por lo que se emplean condiciones de frontera radiativas. Sin embargo, se deben especificar las situaciones para las cuales puede usarse sin inconvenientes la Ecuación de Fick-Jacobs con un coeficiente de difusión constante, que es muy conveniente para cuando se busca su solución. La aproximación de utilizar un coeficiente de difusión constante sólo es válida cuando los cambios de la sección transversal del canal son diminutos, de lo contrario es necesario introducir la dependencia en la posición del coeficiente de difusión, $D(x)$.

El primer intento al respecto lo hizo el propio Zwanzig en 1992 [7], quien partió de la aproximación al equilibrio local en las secciones transversales del canal y estudió el efecto de ligeras desviaciones. De su análisis concluyó que la aproximación a la ecuación de Fick-Jacobs es adecuada si la pendiente del canal en todo momento es menor a 1. También demostró que el rango de validez de esta ecuación podía extenderse intro-

duciendo una forma aproximada del coeficiente de difusión $D(x)$ de la forma:

$$D_{ZW}(x) = D \left[1 - \frac{1}{2} R'(x) \right] \simeq \frac{D}{1 + (1/2)R'(x)^2} \quad (6.2)$$

donde $R'(x)$ es la derivada espacial del radio del tubo $R(x)$ (se ha escrito D_{ZW} para identificar consecuentemente a este coeficiente de difusión como el determinado por Zwanzig). Ese mismo año, Reguera y Rubí generalizaron este resultado y de un modo heurístico establecieron que [6 y 7]:

$$D_{R-R}(x) = \frac{D}{\sqrt{1 + R'(x)^2}} \quad (6.3)$$

(de nuevo, D_{R-R} es el coeficiente de difusión determinado por Reguera y Rubí). En 2006, con la idea de usar derivadas espaciales de mayor orden que 2, Kalinay y Percus introdujeron en la ecuación de difusión el operador de difusividad \hat{D} [10]:

$$\hat{D} \left(x, \frac{\partial}{\partial x} \middle| \epsilon \right) = D_x \left[1 - \sum_{k=0}^{\infty} \epsilon^{k+1} \zeta_k(x, \epsilon) \frac{\partial^k}{\partial x^k} \right] \quad (6.4)$$

donde k es el orden de las derivadas espaciales, ϵ es la razón entre los coeficientes de difusión en las direcciones axial D_x y normal D_{\perp} , donde generalmente $\epsilon = D_x/D_{\perp} \ll 1$, y la función $\zeta_k(x, \epsilon)$ se expresa como una serie de Taylor alrededor de ϵ . Con algunas aproximaciones y cortes a esta serie Kalinay y Percus llegaron a los resultados de Zwanzig.

En la presente tesis se estudió la difusión entre dos cámaras conectadas por un canal cónico. El canal fue de longitud L y radio $R(x)$:

$$R(x) = 1 + \lambda x, \quad 0 < x < L \quad (6.5)$$

donde λ es su inclinación. Es fácil ver que $R'(x) = \lambda$. De lo anterior se puede establecer la forma de los coeficientes de difusión de cada una de las modificaciones a la ecuación de Fick-Jacobs:

$$D_{ZW} = \frac{D}{1 + (1/2)\lambda^2} \quad (6.6)$$

$$D_{R-R} = \frac{D}{\sqrt{1 + \lambda^2}} \quad (6.7)$$

donde D es el coeficiente de difusión independiente de la posición usado en la ecuación 4.4 y D_{ZW} y D_{R-R} los coeficientes que resultan de las dos modificaciones principales al coeficiente de difusión hechas por Zwanzig y Reguera y Rubí, respectivamente.

Zwanzig [6 y 10] y Reguera y Rubí [5 y 10] argumentaron que sus aproximaciones eran adecuadas para $|R'(x)| \ll 1$, e incluso, Kalinay y Percus empleando su operador de difusividad \hat{D} con $\epsilon = 1$ y $D_x = D$ y quedándose con los primeros dos términos de la suma infinita de la ecuación 6.4 llegaron a la forma de D_{ZW} . Posteriormente Berezhkovskii *et al.* [10] establecieron que estas modificaciones servían muy bien para $\lambda \leq 1$.

El uso de estas modificaciones al menos para estudiar la difusión en canales cónicos es inmediata: independientemente si se decide usar como coeficiente de difusión a D , D_{ZW} o bien al D_{R-R} , siempre se tratará con constantes. Por lo tanto, el uso de la ecuación de Fick-Jacobs en su forma original (ecuación 4.4) quedaría justificado si a su vez se determinan claramente los casos de cuándo emplear cada uno de estos coeficientes.

El tiempo de vida medio que pasan las partículas en el canal antes de abandonarlo por vez primera (*the first passage time*) se puede calcular a partir de la ecuación de Szabo en términos de la inclinación del canal λ y del coeficiente de difusión $D(x)$ que en este trabajo puede representar a D , D_{ZW} y D_{R-R} :

$$e^{\beta U(x)} = \frac{d}{dx} \left[D(x) e^{-\beta U(x)} \frac{d\tau}{dx} \right] \quad (6.8)$$

donde $U(x) = A(x) = \pi R(x)^2$. De esta expresión se pueden calcular los coeficientes de difusión, que son dos, dependiendo de la dirección del canal: $D_\lambda(n-w)$ (que va de la abertura menor a la mayor), y el de la dirección opuesta, $D_\lambda(w-n)$ (que va de la abertura mayor a la menor). Por tanto, al

resolver la ecuación 6.8 se obtienen dos tiempos de llegada por vez primera en función de la dirección del canal (ver Apéndice III):

$$\tau_\lambda(n-w) = \frac{L^2}{6D_\lambda(n-w)} \frac{3 + \lambda L}{1 + \lambda L} \quad (6.9)$$

$$\tau_\lambda(w-n) = \frac{L^2}{6D_\lambda(w-n)} (3 + 2\lambda L) \quad (6.10)$$

de los que se puede despejar fácilmente a los coeficientes de difusión.

Estos tiempos de llegada por primera vez representan el tiempo que tarda una partícula, que se encontraba dentro del canal, en llegar por primera vez a cualesquiera de sus extremos. Para el caso del tiempo de llegada por vez primera para un canal cilíndrico ($\lambda = 0$) se sabe que es $L^2/2D$, por lo que se puede tomar la proporción $2D\tau_\lambda(n-w)/L^2$ y $2D\tau_\lambda(w-n)/L^2$ como referencia. Como estos tiempos se pueden determinar teóricamente, al menos para cada una de las modificaciones a la ecuación de Fick-Jacobs que se han mencionado, la tarea ahora es determinar el rango de validez de estas modificaciones contraponiendo estos resultados teóricos con algún experimento. En este caso este experimento consiste de simulaciones por computadora de caminantes al azar dentro del canal, pues la descripción de una caminata aleatoria en una latiz finita converge a la ecuación de difusión para el caso del continuo [11]. Las simulaciones muestran cómo el comportamiento de las partículas depende fuertemente de la dirección del recorrido, para ello se consideran dos canales cónicos. En el primero la pared absorbente se encuentra en el extremo con el área menor, $R_0 = R(0)$, mientras que la pared reflejante se localiza en el extremo de área mayor, $R_L = R(L)$. En el segundo experimento se toma exactamente el caso opuesto.

En la realización de estas simulaciones por computadora la generación de números pseudoaleatorios es el motor básico, no obstante, se requieren elementos adicionales como son: 1) La especificación de las condiciones de frontera que definen la geometría donde se llevará a cabo la caminata. 2) La naturaleza de la interacción entre las partículas y las fronteras del sistema. 3) Los algoritmos para el cálculo de las diversas cantidades involucradas, como la nueva posición de una partícula que en mitad de su

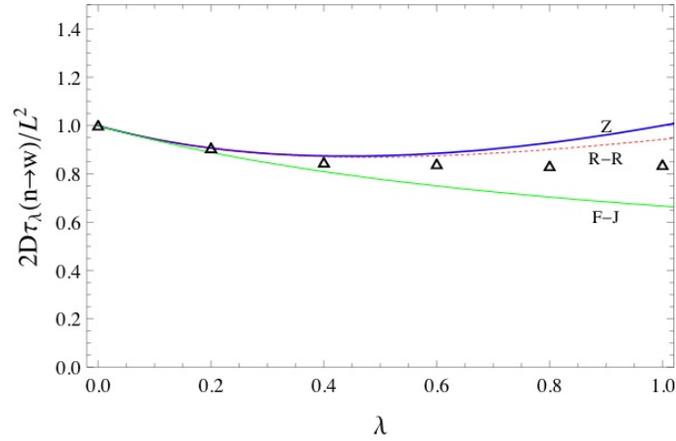


Figura 6.1: Comparación de los datos obtenidos de simulaciones por computadora (triángulos) con las curvas teóricas obtenidas al utilizar las expresiones para D_{ZW} , D_{R-R} y D_{F-J} en la ecuación 6.9 para $\tau_\lambda(n-w)$.

desplazamiento encuentra una pared oblicua a su trayectoria. 4) Los criterios para diversos eventos, tales como la finalización de una caminata. Todos estos puntos fueron estudiados por Pineda *et al.* en 2008 [12] para un canal cónico de inclinación variable, y sus resultados se muestran en las Figs. 6.1 y 6.2 (puntos marcados por triángulos).

En la Fig. 6.1 las curvas identificadas con las letras Z (en azul), $R-R$ (en rojo) y $F-J$ (en verde) se obtienen al sustituir el coeficiente de difusión de las ecuaciones 6.6, 6.7 y D , en la ecuación 6.9, respectivamente. En la Fig. 6.2 se procede de forma análoga pero en la ecuación 6.10.

De estas dos figuras podemos concluir que la difusión de las partículas depende fuertemente de la dirección en que atraviesan al canal. También podemos observar que considerar al coeficiente de difusión como constante, D , limita el uso de la ecuación de Fick-Jacobs a canales de sección transversal variable cuya inclinación λ sea muy pequeña, de hecho para valores menores que 0.2. Por otro lado, vemos a partir de estas figuras que el obtener una ecuación para el coeficiente de difusión capaz de describir todo el rango de inclinaciones es un problema abierto. En esta tesis supondremos valores de λ menores que 0.2, pues de hecho recordando los

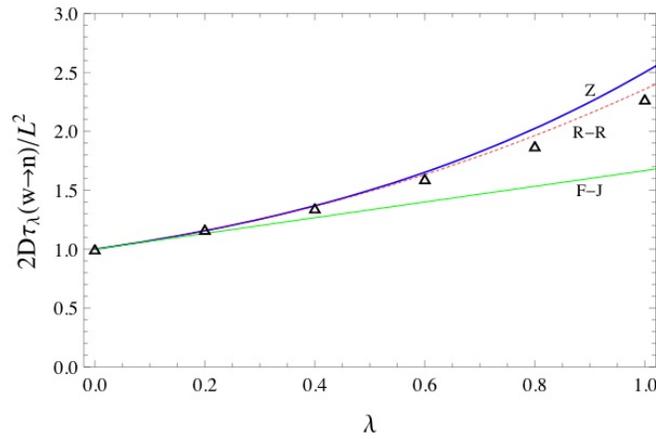


Figura 6.2: Comparación de los datos obtenidos de simulaciones por computadora (triángulos) con las curvas teóricas obtenidas al utilizar las expresiones para D_{ZW} , D_{R-R} y D_{F-J} en la ecuación 6.10 para $\tau_\lambda(w-n)$.

parámetros geométricos de la Fig. 3.1, que a su vez fueron determinados usando los datos proporcionados en [1], se puede calcular que la inclinación del canal empleado en estos esquemas, que corresponde a un canal iónico para potasio de origen bacteriano, el KcsA, es de 0.07 a 0.10.

Capítulo 7

Conclusiones y perspectivas

Podemos concluir este trabajo mencionando que se pudo determinar el modo en que partículas puntuales difunden en una geometría que consiste de dos cámaras conectadas mediante un canal cónico con la ayuda de propagadores. Como se vió, el uso de esta metodología facilita la comprensión del fenómeno y sobretodo, la obtención de soluciones analíticas, al menos en el espacio de Laplace, para la concentración de partículas en un momento y posición dados en una geometría compleja. En el caso de las dos cámaras conectadas por un canal cónico, los propagadores fueron escritos de tal forma que sólo dependieran de los parámetros geométricos del problema, que fueron la longitud del canal L y el tamaño de las aberturas, a y b , y de los coeficientes de difusión de cada región, D_r y D_c . Con lo anterior podemos establecer que la difusión en este tipo de geometrías depende de la forma, dirección y dimensiones del canal que separa a las dos cavidades mayores.

También se pudieron determinar los flujos de regreso y de translocación a través del canal, y se vió que dependen de la dirección; es decir, dependen de si el flujo va de la abertura mayor a la menor o viceversa. Lo anterior nos brinda la oportunidad de especular sobre cómo afecta la forma para favorecer el transporte en una u otra dirección y si las diferencias en las funciones de relajación pudieran ser significativas para un sistema biológico. De este modo, la presente tesis constituye un antecedente directo para futuros estudios sobre el transporte a través de canales con geometría diversa. Además, dado que la ecuación de Fick-Jacobs se obtiene a partir de la ecuación de Smoluchowski y en ésta última el potencial que

se considera es muy general, podemos pensar en realizar nuevos cálculos considerando además del potencial tipo entrópico, que correspondía a la forma del canal, potenciales electrostáticos simulados mediante deltas de Dirac [13]. Estos potenciales electrostáticos a nivel celular son muy importantes, pues establecen gradientes que se relacionan directamente con la actividad fisiológica de los canales iónicos.

Capítulo 8

Apéndice I: La Ecuación de Smoluchowski

8.1. Tiempo de sobrevivencia dentro del canal

La probabilidad de que una partícula se encuentre en la posición x al tiempo t cuando inicialmente se encontraba en la posición x_0 la denotamos como $p(x, t|x_0)$. A su vez, la probabilidad de que una partícula se encuentre dentro del canal al tiempo t ; es decir, que *sobrevivió* dentro del canal de longitud L al tiempo t , la denotamos por $S(t|x_0)$ y está dada por

$$S(t|x_0) = \int_0^L p(x, t|x_0) dx \quad (8.1)$$

Esta expresión también puede usarse para definir la densidad de probabilidad del tiempo de duración del trayecto de la partícula dentro del canal (*the first passage time*), $s(t|x_0)$, por lo que

$$S(t|x_0) = \int_t^\infty s(\tau|x_0) d\tau \quad (8.2)$$

Tomando la derivada de la ecuación 8.2 respecto a t

$$s(t|x_0) = -\frac{dS(t|x_0)}{dt} \quad (8.3)$$

Por otro lado, se define al tiempo medio del primer cruce o primera llegada (*mean first-passage time*) como:

$$\langle t(x_0) \rangle = \int_0^\infty s(t|x_0)dt = - \int_0^\infty t \frac{dS(t|x_0)}{dt} dt \quad (8.4)$$

que al integrar por partes y usando recurrentemente a la ecuación 8.3 se llega a la siguiente expresión

$$\langle t^n(x_0) \rangle = n \int_0^\infty t^{n-1} S(t|x_0)dt \quad (8.5)$$

que es la forma general del n -ésimo momento del primer tiempo de cruce.

8.2. Deducción de la ecuación de Smoluchowski

Para obtener la ecuación de Smoluchowski partimos de la ecuación de Fick

$$J(x, t) = -D \frac{\partial p(x, t)}{\partial x} \quad (8.6)$$

y de la conservación de la probabilidad

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} + \frac{\partial J(x, t)}{\partial x} = 0 \quad (8.7)$$

Ahora, introducimos una fuerza $F(x, t)$ que actúa sobre el sistema y que produce una velocidad neta $v(x, t)$; así, el flujo se escribirá como

$$J(x, t) = J_{dif}(x, t) + J_{arr}(x, t) \quad (8.8)$$

donde el primer término se debe a la ecuación de Fick, ecuación 8.6, y el segundo es proporcional a la concentración y a la velocidad de arrastre,

$$J_{arr}(x, t) = v(x, t)p(x, t) \quad (8.9)$$

Si consideramos que este evento ocurre en un solvente, entonces,

$$v(x, t) = \mu F(x, t) \quad (8.10)$$

donde μ se denomina la *movilidad*. Si la fuerza es derivable de un potencial,

$$F(x) = -\frac{dU(x)}{dx} \quad (8.11)$$

entonces, sustituyendo las ecuaciones 8.6, 8.9, 8.10 y 8.11, en la ecuación 8.8 y reagrupando términos obtenemos una expresión para el flujo total:

$$J(x, t) = -D \left[\frac{\partial p(x, t)}{\partial x} + \frac{\mu}{D} \frac{dU(x)}{dx} p(x, t) \right] \quad (8.12)$$

Si además, la densidad de equilibrio satisface $p_{eq} \propto \exp[-\beta U(x)]$, donde $\beta = 1/kT$, siendo k la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta del sistema, entonces para tiempos muy grandes $p(x, t)$ tiende a su valor en el equilibrio, $p_{eq}(x)$ y el flujo es cero. Como:

$$\frac{\partial}{\partial x} p_{eq}(x) = \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta U(x)} \quad (8.13)$$

entonces al usar la ecuación 8.13 en la 8.12 igualada a cero,

$$J(x, t) = -D \left[\frac{\partial p(x, t)}{\partial x} + \frac{\mu}{D} \frac{dU(x)}{dx} p(x, t) \right] = 0 \quad (8.14)$$

se puede encontrar la relación de Einstein,

$$\mu = \beta D \quad (8.15)$$

Utilizando las ecuaciones 8.13 y 8.15 y al aplicar la regla de la cadena podemos reescribir a la ecuación 8.12 como:

$$J(x, t) = -D e^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} [e^{\beta U(x)} p(x, t)] = 0 \quad (8.16)$$

Al combinar la ecuación 8.16 con la condición de conservación de la probabilidad, ecuación 8.7, finalmente se obtiene la *Ecuación de Smoluchowski*:

$$\frac{\partial}{\partial t}p(x, t) = -\frac{\partial}{\partial x} \left\{ -De^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} [e^{\beta U(x)} p(x, t)] \right\} \quad (8.17)$$

En esta última ecuación podemos identificar la forma del *operador de Smoluchowski*:

$$\mathcal{L}(x) = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-De^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta U(x)} \right] \quad (8.18)$$

Por lo que la ecuación 8.17 se puede reescribir como:

$$\frac{\partial}{\partial t}p(x, t) = \mathcal{L}(x)p(x) \quad (8.19)$$

Por otro lado, al utilizar la condición de *balance detallado*,

$$p(x_0, t|x) = p(x, t|x_0)e^{-\beta[U(x_0)-U(x)]} \quad (8.20)$$

Si calculamos a partir de la ecuación 8.20 el flujo, es decir, tomamos la parcial con respecto a t , al reorganizar se halla que:

$$\frac{\partial}{\partial t}p(x_0, t|x) = \mathcal{L}^\dagger(x_0)p(x, t|x_0) \quad (8.21)$$

donde \mathcal{L}^\dagger es el *operador de regreso de Smoluchowski* que está dado por:

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0) = e^{\beta U(x_0)} \mathcal{L}(x_0) e^{-\beta U(x_0)} \quad (8.22)$$

Por lo que la ecuación de Smoluchowski *de regreso* se puede escribir como:

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0)p(x, t) = \frac{\partial}{\partial t}p(x, t) \quad (8.23)$$

De esta manera podemos usar *ecuaciones de ida* o *de regreso* según convenga, pues tenemos en la ecuación 8.23 la forma para pasar de una hacia la otra.

Capítulo 9

Apéndice II: Difusión a través de un disco adsorbente

9.1. La Ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas

La ecuación que se resuelve en este apéndice es la muy conocida ecuación de Fick o ecuación de Difusión:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad (9.1)$$

donde C es la concentración y D el coeficiente de difusión.

Como vamos a averiguar la difusión a través de un disco, por la simetría del problema escogemos coordenadas cilíndricas, al hacerlo la ecuación anterior la podemos escribir como

$$\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C}{\partial \phi^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} = \frac{1}{D} \frac{\partial C}{\partial t} \quad (9.2)$$

Suponiendo simetría radial en la coordenada ϕ , podemos considerar que $C = C(r, z, t)$. Más aún, vamos a suponer para poder aplicar el método de separación de variables, que $C = R(r)Z(z)T(t)$. Así, la ecuación anterior queda reescrita del modo siguiente:

$$\frac{1}{R(r)} \left(\frac{d^2 R(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dR(r)}{dr} \right) + \frac{1}{Z(z)} \frac{d^2 Z(z)}{dz^2} = \frac{1}{D} \frac{1}{T(t)} \frac{\partial T(t)}{\partial t} \quad (9.3)$$

y como las funciones $R(r)$, $Z(z)$ y $T(t)$ son independientes, se deben cumplir por separado las siguientes igualdades:

$$\frac{1}{DT(t)} \frac{d^2 T(t)}{dz^2} = -\gamma^2 \quad (9.4)$$

$$\frac{1}{Z(z)} \frac{d^2 Z(z)}{dz^2} = -\eta^2 \quad (9.5)$$

donde γ y η son *constantes de separación*. Entonces la función $R(r)$ satisface la ecuación

$$\left(\frac{d^2 R(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dR(r)}{dr} \right) + \zeta^2 R(r) = 0 \quad (9.6)$$

donde $\zeta^2 = \gamma^2 - \eta^2$.

9.2. Condiciones a la frontera

Ahora limitaremos el problema. Las condiciones de frontera que debe satisfacer la solución a la ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas en el estado estacionario para poder modelar un disco adsorbente que yace sobre el plano xy , son las siguientes:

$$C = 0, \quad z = 0, \quad r \leq a \quad (9.7)$$

$$\frac{\partial C}{\partial z} = 0, \quad z = 0, \quad r > a \quad (9.8)$$

$$C = C_\infty, \quad z = \infty, \quad r \geq 0 \quad (9.9)$$

$$C = C_\infty, \quad z \geq 0, \quad r = \infty \quad (9.10)$$

donde C_∞ es la concentración del soluto en el estado estacionario, o también llamada concentración del bulto, que supondremos constante. La primera de estas condiciones, la ecuación 9.7, indica que se trata de un disco totalmente adsorbente y por ende toda aquella partícula que lo toque será removida. La segunda condición, dada por la ecuación 9.8, establece que no hay flujo de moléculas de soluto fuera del disco y sobre el plano xy . Las dos últimas condiciones a la frontera, ecuaciones 9.9 y 9.10, dicen que lejos del disco, tanto en la dirección vertical, z , como en la radial, r , la concentración de partículas en el medio es C_∞ .

9.3. La solución en el estado estacionario

A continuación se resolverá la ecuación de difusión para un disco de radio a que yace en el plano $z = 0$ en el caso estacionario; es decir, cuando se cumple la ecuación:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C = 0 \quad (9.11)$$

por lo que es inmediato notar en la ecuación 9.4 que $\gamma = 0$, y en la ecuación 9.6 se halla que $\zeta^2 = -\eta^2$.

Ahora, analizaremos la solución de las ecuaciones 9.5 y 9.6 de manera conjunta, pues las dos se relacionan a través de las constantes $\zeta^2 = -\eta^2$. En principio, podemos suponer que η es imaginario, que es real o incluso, que $\eta = 0$. Consideraremos los tres casos y, dependiendo si se pueden o no cumplir las condiciones de frontera establecidas en la sección anterior, seleccionaremos tal o cual situación.

1) Si η es imaginario entonces $\zeta^2 > 0$, por lo que $\zeta \in \mathbb{R}$, y la solución a la ecuación 9.5 tiene la forma

$$Z(z) = M_1 e^{-\zeta z} + M_2 e^{\zeta z} \quad (9.12)$$

donde M_1 y M_2 son constantes. Por otra parte, al reconocer a la ecuación

9.6 como una *ecuación diferencial de Bessel de orden cero*, tenemos que su solución está dada por una combinación lineal de *funciones Bessel de primer tipo de orden cero*, $J_0(\eta r)$, y de *funciones Bessel de segundo tipo de orden cero*, $Y_0(\eta r)$,

$$R(r) = B_1 J_0(\zeta r) + B_2 Y_0(\zeta r) \quad (9.13)$$

donde B_1 y B_2 son constantes por determinar. Así, una solución a la ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas para el caso estacionario es:

$$C(r, z) = Z(z)R(r) = [M_1 e^{-\zeta z} + M_2 e^{\zeta z}][B_1 J_0(\zeta r) + B_2 Y_0(\zeta r)] \quad (9.14)$$

2) Si η es real entonces $\zeta^2 < 0$, por lo que ζ es imaginario, y la solución a la ecuación 9.5 es armónica y tiene la forma

$$Z(z) = M_1 \sin \eta z + M_2 \cos \eta z \quad (9.15)$$

Ahora, con $\zeta^2 < 0$ a la ecuación 9.6 se le conoce como una *ecuación diferencial de Bessel modificada de orden cero*, por lo que su solución está dada por una combinación lineal de *funciones Bessel modificadas de primer tipo de orden cero*, $I_0(\eta r)$, y de *funciones Bessel modificada de segundo tipo de orden cero*, $K_0(\eta r)$,

$$R(r) = B_1 I_0(\eta r) + B_2 K_0(\eta r) \quad (9.16)$$

donde sopondremos que $\eta > 0$ para que $I_0(\eta r)$ o $K_0(\eta r)$ sean reales cuando $r > 0$ Así pues, otra solución a la ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas para el caso estacionario es:

$$C(r, z) = Z(z)R(r) = [M_1 \sin \eta z + M_2 \cos \eta z][B_1 I_0(\eta r) + B_2 K_0(\eta r)] \quad (9.17)$$

3) Si $\eta = 0$, entonces luego de sustituir en la ecuación 9.5 se obtiene que su solución es

$$Z(z) = M_1 z + M_2 \quad (9.18)$$

mientras que se puede demostrar fácilmente que la solución a la ecuación 9.6 con $\zeta^2 = 0$ es

$$R(r) = B_1 + B_2 \ln r \quad (9.19)$$

por lo que una tercera solución a la ecuación que nos interesa es

$$C(r, z) = Z(z)R(r) = [M_1 z + M_2][B_1 + B_2 \ln r] \quad (9.20)$$

Ahora vamos a ver cuál de estos tres casos satisface todas las condiciones de frontera establecidas en la sección anterior, y en adelante usaremos $z \geq 0$.

En primer lugar, para $r = 0$ se sabe que las funciones $Y_0(\eta r)$, $K_0(\eta r)$ y $\ln r$ divergen. De acuerdo con la primera condición de frontera dada por la ecuación 9.7, si $r = 0$ la concentración en $z = 0$ es $C(0, 0) = 0$, y también, según la tercera condición de borde, ecuación 9.9, la concentración máxima del medio es C_∞ si z tiende a infinito, por lo que en los casos 1), 2) y 3) la constante $B_2 = 0$.

Por otro lado, la primera condición de frontera, ecuación 9.7, establece además que para $r \leq a$ y en $z = 0$, $C(r, 0) = 0$, por lo que en los tres casos se tiene que $M_2 = 0$. Usando la cuarta condición a la frontera, ecuación 9.10, también se puede llegar a fijar $M_2 = 0$, pues para $z \geq 0$ y r tendiendo a infinito, la concentración del sistema es finita, $C = C_\infty$.

Finalmente, veremos cuál de los tres casos satisface la segunda condición a la frontera. Para ello calculamos sencillamente $\partial C / \partial z$ en cada una de las soluciones propuestas y lo que se obtenga lo igualamos a cero de acuerdo con la ecuación 9.8. En el caso 1) se encuentra que

$$\frac{\partial}{\partial z} C(r, z) = -B_1 M_1 \zeta J_0(\zeta r) e^{-\zeta z} = 0 \quad (9.21)$$

por lo que cuando $z = 0$, se debe satisfacer que $J_0(\zeta r) = 0$. Para el caso 2) se halla que

$$\frac{\partial}{\partial z} C(r, z) = B_1 M_1 \eta I_0(\eta r) \cos \eta z = 0 \quad (9.22)$$

y si $z = 0$, en concordancia con la segunda condición a la frontera, ecuación 9.8, se tiene que cumplir $I_0(\eta r) = 0$, la cual no tiene solución real, por lo que queda descartada la solución propuesta en 2). Por último, para el caso 3) se encuentra

$$\frac{\partial}{\partial z} C(r, z) = B_1 M_1 = 0 \quad (9.23)$$

por lo que B_1 o M_1 es igual a cero, lo cual nos conduce a la solución trivial, que no satisface a las condiciones de frontera tres y cuatro, ecuaciones 9.9 y 9.10. De esta manera, la solución buscada está dada por el caso 2). Al agrupar el producto de las constantes B_1 y M_1 en la constante Q , podemos escribir la solución a la ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas en el caso estacionario que modela un disco adsorbente como:

$$C(r, z) = Q e^{-\zeta z} J_0(\zeta r) \quad (9.24)$$

Ahora bien, para $z > 0$ se puede demostrar que si la ecuación 9.24 es solución a la ecuación de Difusión de nuestro interés, entonces

$$C(r, z) = Q \int_0^\infty e^{-\zeta z} J_0(\zeta r) f(\zeta) d\zeta \quad (9.25)$$

donde $f(\zeta)$ es una función cualesquiera de ζ , también es solución. Basta sustituir esta última ecuación en la ecuación de difusión, hacer las derivadas e identificar que se satisface una de las relaciones de recurrencia de las funciones Bessel, a saber [14]

$$J_2(\zeta r) - \frac{2}{\zeta r} J_1(\zeta r) + J_0(\zeta r) = 0 \quad (9.26)$$

Esta nueva solución es la que emplearemos dado que es sumamente útil al imponer las condiciones de frontera, sólo hay que escoger adecuadamente a la función $f(\zeta)$. Esta elección se hace considerando la forma de algunas de las integrales definidas de Bessel, que se encuentran en [15]:

$$\int_0^{\infty} J_0(\zeta r) \frac{\sin \zeta a}{\zeta} d\zeta = \begin{cases} \sin^{-1} \frac{a}{r} & \text{para } r > a, \\ \frac{\pi}{2} & \text{para } r < a. \end{cases} \quad (9.27)$$

En el caso cuando $z = 0$ y $r \leq a$, de la ecuación 9.27 para poder establecer que en esta situación la concentración es 0 podemos fijar el valor de la constante Q y la forma de la solución como

$$C(r, 0) = C_{\infty} - \frac{2C_{\infty}}{\pi} \int_0^{\infty} J_0(\zeta r) \frac{\sin \zeta a}{\zeta} d\zeta \quad (9.28)$$

y que cumple satisfactoriamente la primera condición de frontera para un disco adsorbente. También de esta ecuación 9.27 es fácil ver que la segunda condición de frontera se cumple, dado que de la ecuación 9.28 se obtendría una función independiente de z . Para las tercera y cuarta condiciones de frontera debemos fijarnos en el caso cuando $z > 0$ y para ello, antes notamos que la forma del perfil de concentración que se ha establecido es

$$C(r, z) = C_{\infty} - \frac{2C_{\infty}}{\pi} \int_0^{\infty} e^{-\zeta z} J_0(\zeta r) \frac{\sin \zeta a}{\zeta} d\zeta \quad (9.29)$$

Para $z \gg 0$ se tiene que $C(r, z) = C_{\infty}$ independientemente del valor de r , debido al término exponencial $e^{-\zeta z}$ y a que $J_0(\zeta z) \sin(\zeta a)/\zeta$ está acotado por 1, por lo que que la tercera condición de borde se satisface. De igual manera, para $r \gg 0$ la función de Bessel $J_0 \zeta r$ de la ecuación 9.27 tiende a cero [15], por lo que también se cumple la cuarta condición de frontera.

Así pues, la solución a la ecuación de Difusión en coordenadas cilíndricas que modela un disco adsorbente de radio a en el estado estacionario es la ecuación 9.29.

Capítulo 10

Apéndice III: La Ecuación de Szabo-Zwanzig y su solución

La Ecuación de Szabo-Zwanzig se obtiene a partir de la ecuación de Smoluchowski y es de capital importancia para el cálculo de los tiempos de llegada por vez primera dentro del canal cónico. En la primera sección de este Apéndice se deduce esta importante ecuación y en la segunda sección se resuelve para el caso de un canal cónico.

10.1. Deducción de la Ecuación de Szabo-Zwanzig

Esta deducción parte de la ecuación de Smoluchowski. Primero a la ecuación 8.23 la integramos de 0 a L con respecto a x , para obtener, según la ecuación 8.1,

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0)S(x, t) = \frac{\partial}{\partial t}S(x|t) \quad (10.1)$$

Ahora multiplicamos ambos lados de la ecuación 10.1 por nt^{n-1} e integramos con respecto a t ,

$$\int_0^\infty nt^{n-1}\mathcal{L}^\dagger(x_0)S(x, t)dt = \int_0^\infty nt^{n-1}\frac{\partial}{\partial t}S(x|t)dt \quad (10.2)$$

y usando integración por partes y la ecuación 8.5 se encuentra que

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0)\tau^n = nt^{n-1}S(t|x)|_0^\infty - n \int_0^\infty (n-1)t^{n-2}S(x|t)dt \quad (10.3)$$

que tras evaluar y promediando temporalmente se obtiene:

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0)\tau^n = n\tau^{n-1} \quad (10.4)$$

donde si $n = 1$ se encuentra la ecuación de Szabo-Zwanzig.

10.2. Solución a la ecuación de Szabo-Zwanzig para las condiciones de un canal cónico

La ecuación de Szabo-Zwanzig es una ecuación de regreso pues está planteada respecto a la posición inicial x_0 , y parte de la ecuación de Smoluchowski de regreso,

$$e^{\beta U(x)} \frac{d}{dx_0} \left(D e^{-\beta U(x)} \frac{dx}{dx_0} \right) \quad (10.5)$$

Donde $U(x)$ es un potencial entrópico de la forma

$$U(x) = -\frac{1}{\beta} \ln \frac{A(x)}{A(x_i)} \quad (10.6)$$

Las condiciones de frontera para el canal cónico son:

1) Las partículas que inician su recorrido en la pared del canal, situada en $x = x_0$, no tardan ningún tiempo en regresar a la posición inicial, pues ya están ahí. Por tanto, en $x = x_0$, como la partícula no ha pasado por el canal, escribimos la condición como:

$$\tau|_{x_0=x_0} = 0 \quad (10.7)$$

2) Las partículas que han alcanzado la frontera $x = x_L$ (aunque ya han sido *capturadas*) tardarían un tiempo para regresar a la posición inicial $x = x_0$, que equivale exactamente al tiempo de supervivencia de la partícula en el canal. Por tanto, dado que las partículas han recorrido completamente la longitud del canal, han pasado el mayor tiempo posible dentro de éste y τ , que es una función de la longitud, tendrá un máximo en $x_0 = L$, de modo que podemos escribir la segunda condición de la forma:

$$\frac{d\tau}{dx_0}\Big|_{x_0=L} = 0 \quad (10.8)$$

Considerando el recorrido del canal en el sentido de la abertura mayor a la menor, $(w - n)$, al emplear un razonamiento análogo se llega a las condiciones de fronteras siguientes:

$$\tau\Big|_{x_0=L} = 0 \quad (10.9)$$

$$\frac{d\tau}{dx_0}\Big|_{x_0=0} = 0 \quad (10.10)$$

donde la forma del potencial $U(x)$ ya se había introducido en el Apéndice II. Durante el trayecto de una partícula que recorre el canal en dirección de su eje principal, se infiere que al aumento de $A(x)$ le corresponde un aumento en el potencial $U(x)$; sin embargo, también le corresponde un aumento en el número de posiciones que la partícula browniana puede ocupar en su siguiente paso, es decir, que también aumenta la entropía del sistema, por ésta relación, a $U(x)$ se le denomina potencial entrópico.

La variación de la sección transversal del canal cónico respecto a su longitud axial, está dada por la expresión

$$A(x) = \pi R(x)^2 \quad (10.11)$$

donde

$$R(x) = 1 + \lambda x \quad (10.12)$$

Con la ayuda de las ecuaciones 10.6 a 10.12, podemos escribir las exponenciales que aparecen en la ecuación 10.6 en la forma siguiente

$$e^{-\beta U(x_0)} = \left(\frac{1 + \lambda x_0}{1 + \lambda x_i} \right)^2 \quad (10.13)$$

Se define ahora, con ayuda de las condiciones 10.7 y 10.8, la variable α :

$$\alpha = \frac{1 + \lambda x_0}{1 + \lambda x_i} \quad (10.14)$$

El valor de referencia x_i , puede fijarse en un valor arbitrario que, por simplicidad, escogemos como el valor $x_i = 0$, por lo que

$$\alpha = 1 + \lambda x_0 \quad (10.15)$$

Así, con las expresiones 10.13 y 10.15, podemos reescribir la ecuación 10.5 en términos de α ; con algún reacomodo obtenemos

$$d \left(D \lambda \alpha^2 \frac{d\tau}{d\alpha} \right) = -\frac{1}{\lambda} \alpha^2 d\alpha \quad (10.16)$$

La integración en ambos miembros de la ecuación 10.16 da como resultado

$$\frac{d\tau}{d\alpha} = -\frac{1}{3\lambda^2 D} \alpha + \frac{1}{\lambda D \alpha^2} C_1 \quad (10.17)$$

Para resolver la ecuación 10.17 para los distintos sentidos del recorrido del canal cónico, es necesario expresar las condiciones de frontera 10.7 a 10.10 en términos de la nueva variable α , en los extremos del intervalo:

$$a = \alpha(x_0 = 0) = 1, \quad b = \alpha(x_0 = L) = 1 + \lambda L \quad (10.18)$$

Con esto podemos escribir:

$$\text{Para } (n - w) \begin{cases} \tau|_{\alpha=a} = 0 \\ \frac{d\tau}{d\alpha}|_{\alpha=b} = 0 \end{cases} \quad (10.19)$$

$$\text{Para } (w - n) \begin{cases} \tau|_{\alpha=b} = 0 \\ \frac{d\tau}{d\alpha}|_{\alpha=a} = 0 \end{cases} \quad (10.20)$$

Al usar las ecuaciones 10.19 en la ecuación 10.17, para hallar el valor de la constante de integración, se puede volver a separar las diferenciales en la ecuación resultante e integrarla para obtener una solución para τ en función de α

$$\tau_\alpha(n - w) = \frac{1}{6\lambda^2 D} \left(-\frac{\alpha^3 - 2a^3}{\alpha} + \frac{b^3 - 2a^3}{b} \right) \quad (10.21)$$

Al sustituir la ecuación 10.14 en la 10.21 y tras evaluar la expresión obtenida en $x_0 = 0$ se llega a la siguiente ecuación para $\tau_\lambda(n - w)$:

$$\tau_\lambda(n - w) = \frac{L^2}{6D_\lambda(n - w)} \left(\frac{3 + \lambda L}{1 + \lambda L} \right) \quad (10.22)$$

Al seguir un procedimiento totalmente análogo para desarrollar una expresión para en el canal recorrido en el sentido opuesto, $(w - n)$, se usan las condiciones 10.20 con 10.17 y obtenemos, en términos de α ,

$$\tau_\alpha(w - n) = \frac{1}{6\lambda^2 D} \left(-\frac{\alpha^3 - 2b^3}{\alpha} + \frac{a^3 - 2b^3}{a} \right) \quad (10.23)$$

Al usar la ecuación 10.14 en la ecuación 10.23 y evaluando en $x_0 = L$, resulta:

$$\tau_\lambda(w - n) = \frac{L^2}{6D_\lambda(w - n)} (3 + 2\lambda L) \quad (10.24)$$

Bibliografía

- [1] M. B. Jackson, *Molecular and Cellular Biophysics*, Cambridge University Press, UK (2006)
- [2] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, D. Walter, *The Cell*, 4th edition, Garland Science, USA, (2002)
- [3] A. Einstein, *Investigations on the Brownian Movement*, Dover, USA (1956)
- [4] L. Dagdug, *Tiempo promedio de relajación de los ligandos en la vesícula endocítica*, in *La Física Biológica en México: Temas Selectos*, El Colegio Nacional, L. García-Colín *et al.* (coords.), México (2006)
- [5] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, S. Y. Shvartsman, G. H. Weiss, *J. Chem. Phys.*, 119(23) 12473-12478 (2003)
- [6] D. Reguera, J. M. Rubí, *Phys. Rev. E*, 64, 061106 (2001)
- [7] R. Zwanzig, *J. Phys. Chem*, 96, 3926-3930 (1992)
- [8] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, Oxford University Press, USA, (1980)
- [9] S. M. Bezrukov, A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, A. Szabo, *J. Chem. Phys.*, 113, 8206 (2000)
- [10] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.*, 126, 134706 (2007)
- [11] G. H. Weiss, *Aspects and Applications of the Random Walk*, Elsevier Science Pub. Co., USA, (1994)

- [12] I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug, *Difusión a través de un canal cónico: Reducción efectiva a una dimensión*, in *La Física Biológica en México: Temas Selectos (Vol. 2)*, L. García-Colín *et al.* (coords.), El Colegio Nacional, México (2008)
- [13] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, S. M. Bezrukov, G. H. Weiss, *J. Chem. Phys.*, 118(5) 2367-2373 (2003)
- [14] F. Browman, *Introduction to Bessel Functions*, Dover, USA, (1958)
- [15] G. Watson, *A Treatise on the Theory of Bessel Functions*, 2nd edition, Cambridge University Press, USA, (1944)