

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**Sobre la difusión en sistemas  
confinados: Una aproximación al  
estudio de la difusión en canales**

Tesis que para obtener el  
grado de Doctor en Ciencias (Física)  
presenta

**M. en C. Inti Pineda Calderón**

Asesor: Dr. Leonardo Dagdug Lima

Jurado Calificador:

Presidente: Dr. Michel Picquart

Secretario: Dr. Leonardo Dagdug Lima

Vocal: Dr. Ivan Santamaría Holek

Vocal: Dr. Denis Boyer

Vocal: Dr. Orlando Guzman López



Casa abierta al tiempo

México, D. F. noviembre de 2013

Av. San Rafael Atlixco No. 186, Col. Vicentina, 09340, Iztapalapa, D. F. Tel. 5804-4600



*A la memoria de mi querido Nene.*



# Resumen

La difusión en sistemas confinados es un fenómeno muy común en la naturaleza, tanto en problemas de índole básico como práctico. Su estudio concierne a un sinnúmero de disciplinas en pleno apogeo, de ahí la pertinencia y actualidad de esta tesis. Este trabajo se une a los varios esfuerzos que se han realizado por tratar de comprender y cuantificar algunos de los aspectos más importantes de la difusión en canales mediante herramientas analíticas.

Se hace un recuento de algunos sistemas microscópicos donde la difusión es de suma importancia y los estudios sobre la difusión en sistemas confinados se contextualizan históricamente. Se revisa el estudio del problema de la difusión entre cavidades interconectadas por un tubo con propagadores que permiten determinar el tiempo de relajación del sistema en términos de los flujos a través del canal. Por lo tanto, se estudia después la difusión en canales de sección transversal variable mediante la ecuación de Fick-Jacobs. Se plantea posteriormente cómo obtener la solución general de esta ecuación en el espacio de Laplace y para condiciones muy particulares. también se calcularon los tiempos del primer arribo hacia los extremos de canales cónicos, estableciendo así el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs. Los resultados obtenidos motivaron la incursión al estudio de la generalización de la ecuación de Fick-Jacobs, donde se hace patente el uso de un coeficiente de difusión efectivo dependiente de la posición.

Los coeficientes de difusión efectivos pueden obtenerse con el método matemático desarrollado por Kalinay y Percus, que pasa de la ecuación de difusión a un problema unidimensional de manera rigurosa. Sin embargo, en la literatura se encuentran sugerencias de otros coeficientes. En esta tesis uno de los objetivos principales fue discernir entre ellos cuál es el que genera el modelo que mejor se ajusta a los datos provenientes de simulaciones por computadora (dada la dificultad hoy en día de realizar experimentos), obteniendo que para canales periódicos y simétricos con respecto del eje del canal formados por círculos o esferas traslapadas es el de Kalinay y Percus. Asimismo, se concluyó que el uso de este coeficiente puede conectar satisfactoriamente el asunto de la difusión en canales corrugados con el problema del escape a través de diminutas ventanas.

Por su robustez, se extendió el formalismo del método de Kalinay y Percus a canales en dos dimensiones de línea media curva y sección transversal variable. Así, se encontró un nuevo coeficiente de difusión efectivo más general que recupera como casos particulares el de un canal simétrico y las propuestas pioneras en el estudio de la difusión efectiva en canales asimétricos. Se estudiaron entonces algunos ejemplos ilustrativos y este nuevo coeficiente se validó numéricamente para el caso de canales cónicos bidimensionales inclinados. Finalmente, se obtuvo un coeficiente de difusión dependiente de la posición y de los factores métricos de una variedad para el caso cuando un canal bidimensional se encuentra incrustado sobre una superficie curva.



# Agradecimientos

Deseo expresar mi gratitud y aprecio a las personas que me apoyaron o que estuvieron vinculadas con la realización de esta tesis. Ante todo, agradezco a mi querida esposa Kenia por su amor, compañía y comprensión. También agradezco a mi madre y hermanos, por quererme mucho y alentarme siempre. A todos mis amigos, sin olvidarme del *Nene*, les doy las gracias por los buenos ratos y su amistad duradera.

A mi asesor, el Dr. Leonardo Dagdug, le agradezco muchísimo por ser mi maestro, por su invaluable apoyo y por haber desplegado una enorme paciencia a lo largo de tantos años. Su dedicación al trabajo, sus consejos y sus provechosas discusiones han marcado profundamente mi formación profesional. Pertenecer a su grupo de investigación ha sido una de las mayores satisfacciones académicas de mi vida.

Un agradecimiento especial va para los Dres. Marco Vinicio Vázquez y Guillermo Chacón Acosta por haber sido siempre tan nobles colegas. A Marco le debo muchos de los resultados numéricos de la tesis y a Guillermo le debo su visión y astucia con la que se pudo generalizar el resultado principal de la tesis. Con ellos siempre conté para colaborar de manera excelsa en varios de los manuscritos que surgieron a raíz de este trabajo y espero que en un futuro sigamos trabajando juntos.

También querría dar las gracias a los prestigiosos investigadores Dr. Alexander M. Berezhkovskii y Dr. José de Jesús Álvarez, no sólo por haberse interesado en el tema de la tesis, sino por haber mostrado la mejor disposición por colaborar y enriquecer de manera genuina y sustanciosa los alcances de los resultados obtenidos. Los trabajos que se publicaron en su coautoría merecen mi mayor respeto y consideración.

Agradezco además a mis sinodales, los Dres. Michel Piquart, Denis Boyer, Ivan Santamaría y Orlando Guzmán por haber cargado con la enorme responsabilidad de leer minuciosamente la tesis. Sus atinados comentarios y sugerencias sirvieron para corregir algunos detalles y mejorar la presentación de la tesis.

Finalmente, quiero reconocer el apoyo otorgado por el CONACyT a través de la beca nacional número 27482 para estudios de posgrado y del programa FICSAC, sin los cuales este trabajo no hubiera podido concluirse.

I. P. C.  
México D. F. noviembre de 2013.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos y preguntas planteadas . . . . .	5
1.2. Estructura de la Tesis . . . . .	7
<b>I Difusión en sistemas confinados</b>	<b>13</b>
<b>2. La importancia del estudio de la difusión en sistemas confinados</b>	<b>15</b>
2.1. Difusión en sistemas inorgánicos y artificiales . . . . .	17
2.1.1. Zeolitas y cribas moleculares . . . . .	17
2.1.2. Nanotubos de carbono y nanoporos sintéticos . . . . .	19
2.2. Difusión en sistemas biológicos . . . . .	21
2.2.1. Canales biológicos . . . . .	22
2.2.2. Migración de ligandos hacia sus receptores . . . . .	25
2.2.3. Asimilación de ligandos durante la endocitosis . . . . .	26
2.2.4. Transporte a lo largo de dendritas . . . . .	28
<b>3. Historia del estudio de la difusión en sistemas confinados</b>	<b>29</b>
3.1. La observación del movimiento browniano . . . . .	29
3.2. El origen de la ecuación de difusión . . . . .	31
3.3. La teoría del movimiento browniano . . . . .	33
3.4. El estudio de la difusión en sistemas confinados . . . . .	35
3.4.1. La difusión hacia un disco absorbente . . . . .	36
3.4.2. El tiempo promedio del primer arribo a un cierto dominio . . . . .	38
3.4.3. La difusión entre dos reservorios interconectados por un canal . . . . .	40
3.4.4. La difusión en sistemas cuasi-unidimensionales . . . . .	41
<b>4. La difusión en geometrías irregulares</b>	<b>45</b>
4.1. Difusión entre dos cavidades interconectadas por un canal . . . . .	45
4.1.1. Definición del problema y propiedades básicas . . . . .	46
4.1.2. La solución del método de los propagadores . . . . .	48
4.1.3. Los flujos a través de un canal cilíndrico . . . . .	49
4.2. La difusión en una cavidad conectada a un tubo . . . . .	51
4.2.1. Modelo para la asimilación de ligandos durante la endocitosis . . . . .	53
4.3. El tiempo promedio de sobrevivencia dentro de una región . . . . .	54
4.3.1. Momentos de la distribución del tiempo promedio del primer arribo . . . . .	55
<b>5. La ecuación de Fick-Jacobs</b>	<b>57</b>
5.1. Deducción de la ecuación de Fick-Jacobs . . . . .	57
5.1.1. Deducción heurística . . . . .	58
5.1.2. Deducción a partir de la ecuación de Smoluchowski . . . . .	59
5.2. Procedimiento para encontrar la solución general de la EFJ . . . . .	60

5.2.1.	El caso de un canal cónico . . . . .	62
5.3.	El tiempo promedio de sobrevivencia para un canal cónico . . . . .	64
5.4.	Modificaciones a la ecuación de Fick-Jacobs . . . . .	65
<b>II El método de Kalinay y Percus</b>		<b>69</b>
<hr/>		
<b>6.</b>	<b>Proyección de la ecuación de difusión bidimensional</b>	<b>71</b>
6.1.	Descripción de un canal plano . . . . .	72
6.2.	La proyección sobre el eje longitudinal . . . . .	73
6.3.	Correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs . . . . .	75
6.3.1.	Obtención de los primeros operadores $\hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x)$ . . . . .	77
<b>7.</b>	<b>Proyección de la ecuación de difusión tridimensional</b>	<b>83</b>
7.1.	Definición de un canal tridimensional . . . . .	83
7.2.	La proyección sobre el eje de simetría . . . . .	84
7.3.	Correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs . . . . .	86
7.3.1.	Obtención de los primeros operadores $\hat{\rho}_j(x, r, \partial_x)$ . . . . .	87
<b>8.</b>	<b>Coeficientes de difusión efectivos para canales simétricos</b>	<b>91</b>
8.1.	Generalización de la ecuación de Fick-Jacobs . . . . .	92
8.2.	La aproximación en el estado estacionario . . . . .	94
8.2.1.	El coeficiente de difusión efectivo para canales planos simétricos . . . . .	95
8.2.2.	El coeficiente de difusión efectivo para capilares . . . . .	96
<b>III Validación y extensión del método de proyección</b>		<b>99</b>
<hr/>		
<b>9.</b>	<b>Estudio de la difusión en canales simétricos periódicos</b>	<b>101</b>
9.1.	Coeficientes de difusión para canales periódicos y simétricos . . . . .	102
9.2.	El problema del escape por una abertura pequeña . . . . .	103
9.2.1.	El escape de partículas desde el interior de un disco . . . . .	103
9.2.2.	El escape de partículas desde el interior de una cavidad esférica . . . . .	104
9.3.	Canales corrugados bidimensionales . . . . .	105
9.3.1.	Coeficientes de difusión efectivos . . . . .	105
9.3.2.	Resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales . . . . .	111
9.4.	Canales corrugados tridimensionales . . . . .	114
9.4.1.	Coeficientes de difusión efectivos . . . . .	114
9.4.2.	Resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales . . . . .	118
<b>10.</b>	<b>Estudio de la difusión en canales asimétricos bidimensionales</b>	<b>119</b>
10.1.	Antecedentes . . . . .	120
10.2.	El método de proyección para canales asimétricos planos . . . . .	121
10.2.1.	La proyección sobre el eje longitudinal . . . . .	121
10.2.2.	Correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs . . . . .	123
10.3.	Nuevo coeficiente de difusión efectivo para canales planos . . . . .	126
10.4.	Ejemplos ilustrativos . . . . .	128
10.4.1.	Un canal inclinado conectado a dos cuellos de botella . . . . .	128
10.4.2.	Un canal en forma de serpentina conectado a un canal simétrico . . . . .	129
10.4.3.	Un canal en forma de serpentina conectado a un canal asimétrico . . . . .	130
10.5.	Resultados numéricos para canales cónicos inclinados . . . . .	131

<b>11. Difusión efectiva en canales estrechos sobre superficies curvas</b>	<b>135</b>
11.1. Motivación . . . . .	135
11.2. La ecuación de Fick-Jacobs sobre superficies curvas . . . . .	136
11.3. Generalización del método de KP sobre superficies curvas . . . . .	139
11.4. Ejemplos ilustrativos . . . . .	141
11.4.1. Difusión en canales estrechos sobre esferas . . . . .	141
11.4.2. Difusión en canales estrechos sobre cilindros . . . . .	144
<b>12. Conclusiones y perspectivas</b>	<b>147</b>
12.1. Conclusiones principales . . . . .	147
12.2. Aplicación de los resultados obtenidos . . . . .	150
12.3. Algunas posibles extensiones del trabajo . . . . .	152
<b>Apéndices</b>	<b>155</b>
<hr/>	
<b>A. La ecuación de Smoluchowski</b>	<b>157</b>
<b>B. Simulaciones numéricas</b>	<b>159</b>
B.1. Los números aleatorios . . . . .	160
B.2. Generando los desplazamientos de la partícula browniana . . . . .	160
B.3. Cálculo del coeficiente de difusión . . . . .	160
B.4. Cálculo del tiempo medio de sobrevivencia . . . . .	161
<b>C. Publicaciones producidas</b>	<b>163</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>165</b>



# Introducción

Esta investigación trata de la *difusión* en sistemas confinados. En términos generales, la difusión es la migración de pequeñas partículas de un soluto bajo la acción de múltiples choques aleatorios con las partículas del disolvente. La difusión es quizás el mecanismo de transporte más básico en la materia y es muy común tanto en sistemas en equilibrio como fuera de él. Ocurre en sistemas naturales y artificiales ya sean abiertos o confinados por fronteras de características diversas. Para nuestro propósito, entenderemos por un sistema confinado aquel que tiene tamaño limitado y fronteras bien definidas en el espacio. Vamos a suponer además que las fronteras son de carácter conocido (reflejantes, absorbentes o parcialmente reflejantes) y que el espacio geométrico donde se lleva a cabo la difusión es euclidiano<sup>1</sup>. Cabe decir que los sistemas confinados son los más abundantes y polifacéticos que existen en la naturaleza. Así, el tema es muy atractivo para la biología, la química, la física y las ingenierías.

El motivo de realizar esta tesis proviene del hecho de que recientemente se han intentado generar herramientas analíticas hasta donde es posible, que permitan explicar los resultados experimentales y de simulaciones por computadora obtenidos de los estudios de la difusión a través de un sinnúmero de sistemas [2–5], por ejemplo los registros obtenidos por microscopía de las trayectorias de ciertas proteínas que difunden sobre la superficie de las células *marcadas* con sustancias que contienen grupos funcionales fluorescentes [6–8], o los datos capturados de la simulación de procesos para la separación de hidrocarburos derivados del petróleo usando diferentes matrices porosas [9, 10]. Sin lugar a duda, éstas y otras más investigaciones han hecho las veces de antorcha arrojando luz en la comprensión de procesos fundamentales y ofrecen un universo de nuevas y sorprendentes aplicaciones que se disparan en múltiples direcciones [11].

Para nuestro azoro, los procesos difusivos en su concepción más amplia, pueden emplearse para modelar y tratar de resolver algunos de los problemas de mayor preocupación en la actualidad. El espectro de temas que comprenden van desde la salud pública en el estudio de la dispersión de enfermedades y de agentes patógenos [12], la ecología y la conservación de la biodiversidad en el estudio de los patrones de movilidad de diferentes especies animales en escalas temporales cortas [13–16], la caracterización del transporte en los nuevos materiales como las membranas de grafeno selectivamente permeables [17, 18] y en los micro-dispositivos de estado sólido [19, 20], y hasta la economía en el modelado de los precios de los mercados bursátiles [21, 22].

---

<sup>1</sup>Hasta el capítulo 10 estudiaremos la difusión en espacios euclidianos, que son un tipo de espacio donde rigen los axiomas de Euclides de la geometría. Sin embargo, el resultado principal de esta tesis afortunadamente lo pudimos extender a otros espacios o *variedades riemannianas*, donde el tratamiento matemático necesariamente es otro y se describe muy brevemente en el capítulo 11. Una introducción más completa al tema de la difusión en variedades puede encontrarse en la sec. 4.10 de la referencia [1].

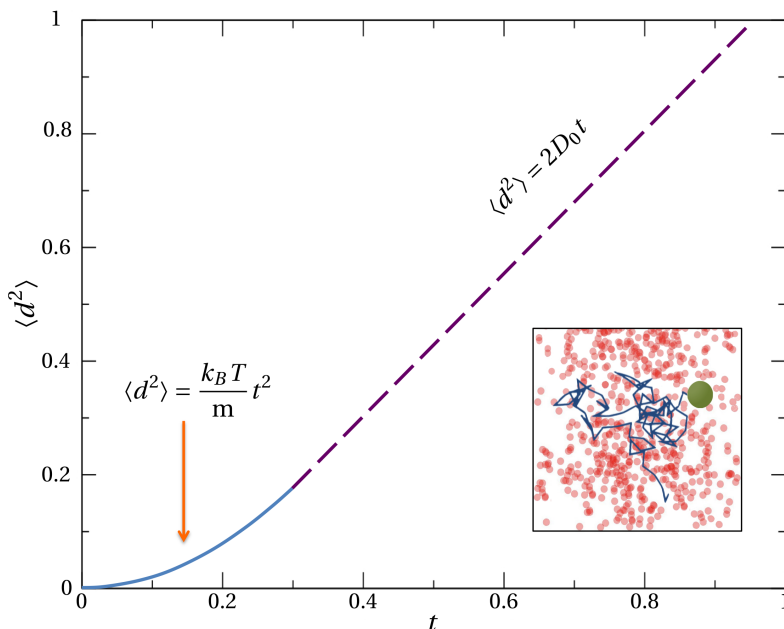
Matemáticamente, estudiar la difusión de partículas consiste en averiguar cuál es su concentración en un punto  $\mathbf{r}$  y al instante  $t$ . Esto se logra resolviendo la *ecuación de difusión*, una ecuación en derivadas parciales de tipo parabólica, para una situación inicial y sujeta a condiciones a la frontera. Como este programa se emplea indistintamente para sistemas de tamaño macroscópico como microscópico [23,24], se dice que la ecuación de difusión tiene validez universal. Sin embargo, cuando se intenta resolver la ecuación de difusión en muchos de los casos con condiciones a la frontera que no son muy simples sólo es posible recurrir a esquemas de resolución basados en métodos numéricos [25,26]. La difícil obtención de la solución explícita de la ecuación de difusión con herramientas analíticas ha llevado a buscar maneras de obtener resultados por medios que no traten de resolverla directamente y/o que permitan simplificar el esquema de solución. Dentro de este tipo de estudios se halla inmerso este trabajo, donde con ayuda de algunas aproximaciones analíticas logramos caracterizar, como se verá más adelante, algunos de los aspectos más importantes de la difusión en sistemas confinados.

Si bien es cierto que los modelos que incluyen a la difusión como actor principal son aparentemente muy sencillos o son el resultado de una versión sumamente reducida de la complejidad intrínseca de varios fenómenos, es justo mencionar que son arquetipos que muy a menudo han sido usados exitosamente o que llegaron a ser claves en un primer acercamiento, al grado de convertirse en problemas clásicos dentro de la teoría del transporte. Los más representativos se pueden encontrar muy bien desarrollados en las referencias [27–32], como son el problema de la ruina y la difusión sobre una línea, la difusión en presencia de fuerzas externas, la difusión a través de membranas porosas o en medios heterogéneos, la difusión acoplada con reacciones químicas, la captura por difusión, entre otros. A raíz de sus expectativas y del reconocimiento de sus limitaciones y alcances se han podido gestar nuevos y fructíferos modelos que han mejorado nuestra visión y el modo de entender el cosmos que nos rodea.

El término difusión proviene del latín *diffundere* y se emplea, como se dijo, para describir la dispersión de una sustancia a través de otra o en ella misma. Actualmente se sabe que la difusión de partículas es causada por el movimiento y las constantes colisiones de los átomos o las moléculas debido a la agitación térmica del medio. El movimiento continuo y muy irregular que lleva a cabo una partícula muy pequeña que está inmersa en un fluido se llama *movimiento browniano*. Este fenómeno se puede observar, por ejemplo, cuando nos percatamos de la presencia de diminutas partículas de polvo suspendidas en agua, o incluso en aire, que se están moviendo incesantemente y de manera azarosa [33].

El movimiento browniano ofrece un marco teórico útil para entender la difusión a nivel microscópico. A continuación vamos a describir un poco más acerca del movimiento browniano que realiza una partícula suspendida en un fluido. Si al instante inicial nos fijamos que la partícula se encuentra en la posición  $\mathbf{r}_1$ , después de cierto tiempo  $t$  veremos que la partícula se halla en  $\mathbf{r}_2$ , que está a una distancia  $d = |\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|$  del punto inicial. Al repetir esta experiencia resulta que la partícula luego del mismo tiempo  $t$  no se encontrará ahora a una distancia  $d$  como antes, sino a otra distancia, digamos  $d_1$ . Nuevamente, al repetir la experiencia se encontrará muy probablemente en vez de una distancia  $d$  o  $d_1$  otra distancia denotada por  $d_2$ , y así sucesivamente. Se dice entonces que la partícula ha realizado una *caminata aleatoria*, véase el recuadro de la figura 1.1. Si se obtiene el cuadrado de estas distancias y se promedian para un número muy grande de experiencias, se encuentra el desplazamiento cuadrático medio de la partícula, denotado por  $\langle d^2 \rangle$  [33].

Durante el tiempo en que la partícula browniana no sufre colisión alguna con las partículas del medio, la dependencia de  $\langle d^2 \rangle$  con éste es cuadrática, lo que indica que la partícula se mueve como si fuera una partícula libre (*régimen balístico*) [34–36], véase la primera porción de la curva de la figura 1.1. Una vez que ésta sufre un gran número de choques con las partículas del fluido (del orden de  $10^{16}$  colisiones por segundo si la partícula está inmersa en un gas o incluso de hasta  $10^{21}$  si lo está en un líquido), la dependencia entre  $\langle d^2 \rangle$  y el tiempo se empieza a hacer lineal. Al tiempo característico de ese intervalo se le suele denominar *tiempo browniano*,  $t_{brw}$ , y depende de la masa de la partícula,  $m$ , y del coeficiente de fricción,  $\xi$ , de acuerdo con la relación que dicta  $t_{brw} = m/\xi$ . Por ejemplo, en una disolución acuosa de iones cloruro  $\text{Cl}^-$ , que tienen una masa de 35.4



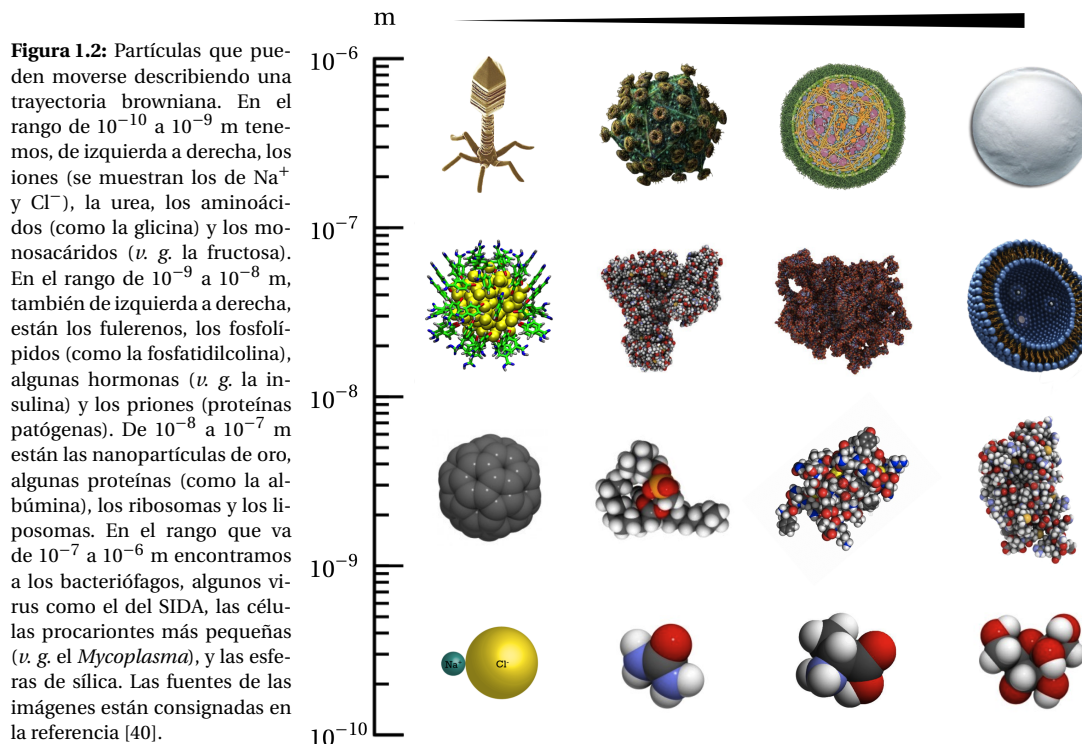
**Figura 1.1:** Gráfica del desplazamiento cuadrático medio como función del tiempo. La porción de línea sólida corresponde al régimen balístico, siendo  $k_B$  la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura del medio y  $m$  la masa de la partícula browniana. La porción punteada de la curva corresponde al régimen difusivo. En el recuadro se representa un fragmento de la trayectoria de una partícula browniana inmersa en un fluido constituido por partículas de menor tamaño.

g/mol y un radio característico de  $r = 100$  pm, el coeficiente de fricción se puede estimar como  $\zeta = 6\pi\eta r$  de acuerdo con la ley de Stokes (donde el coeficiente de viscosidad es  $\eta = 0.001$  Ns/m<sup>2</sup> y que considera que el ion es una esfera). Con estos datos el tiempo browniano para esta especie iónica se puede calcular de 0.03 ps. Cuando la relación entre  $\langle d^2 \rangle$  y el tiempo es francamente lineal (porción punteada de la curva de la figura 1.1) la constante de proporcionalidad viene siendo  $2D_0$ , donde  $D_0$  es la *constante de difusión* en el bulto que es una cualidad del medio y el tiempo característico de este régimen, también denominado como *tiempo de relajamiento*, está dado por  $t_{\text{rel}} = r^2/D_0$ , donde el radio de la partícula es  $r$  y generalmente va de  $10^{-10}$  a  $10^{-6}$  m [37,38]. De nuevo, usando al cloruro como ejemplo, cuya constante de difusión en agua vale  $D_0 = 2 \times 10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s [39], se encuentra que el tiempo de relajamiento es  $t_{\text{rel}} = 5$  ps. Es en el régimen difusivo donde se centra la atención de este trabajo.

El estudio de la difusión de partículas será la columna vertebral de este trabajo. Para empezar, en el interior de los sistemas físicos que se presentan en esta tesis pueden ocurrir procesos de difusión. Esto es, dentro de ellos hay un fluido donde se encuentran partículas suspendidas que llevan a cabo la difusión propiamente dicha. En la figura 1.2 se muestran algunas partículas de gran interés en la química y en la biología que suspendidas en agua o en *soluciones fisiológicas*<sup>2</sup> pueden llegar a realizar caminatas brownianas como la que se muestra en el recuadro de la figura 1.1. El tamaño de estos diminutos objetos es mucho mayor que el radio característico de las partículas que constituyen al fluido. Por ejemplo, si el solvente es agua, las partículas que se muestran en la parte superior de la figura 1.2 poseen dimensiones que exceden hasta por 5 órdenes de magnitud el radio molecular del agua que se ha estimado en un valor alrededor de los 0.3 nm. Generalmente lo anterior es la regla, aunque en el proceso denominado *autodifusión* las partículas del fluido son las mismas que difunden [41,42].

No obstante, en todos estos sistemas además de la difusión otros mecanismos o modalidades de transporte de materia pueden entrar en juego según el sistema y la naturaleza de las partículas de que se trate. Tomar en cuenta todas las interacciones entre las partículas o entre las partículas y las fronteras de un sistema más la forma de las paredes y/o los obstáculos en un modelo teórico hacen que el problema de la difusión en sistemas confinados se vuelva insondeable. Para los fines

<sup>2</sup>Una *solución fisiológica* es una disolución acuosa de electrolitos (sustancias que contienen iones) e incluso algunos metabolitos como la glucosa u otro tipo de monosacáridos que por su pH y fuerza iónica es compatible con el entorno celular de los organismos vivos.



de este trabajo únicamente estudiaremos el efecto del confinamiento geométrico sobre la difusión y consideraremos que no está acoplada con otros procesos irreversibles<sup>3</sup>, tal y como la teoría cinética nos enseña que puede llegar a pasar [43].

Si la difusión de partículas ocurre en un medio infinito o bien, en un sistema libre de fronteras o en ausencia de obstáculos, su descripción puede hacerse en términos de la constante de difusión  $D_0$  tal y como ya se había comentado. Sin embargo, se ha descubierto en general que la difusión en sistemas confinados es mucho más lenta que en sistemas libres de fronteras. Gracias al despliegue de una enorme cantidad de experimentos sumamente depurados que incluyen las más modernas técnicas de la microscopía y del procesamiento de imágenes [44–49], se ha podido seguir la trayectoria de una molécula, como una proteína, un receptor celular o incluso un lípido, sobre la membrana celular [50–52]. Es pertinente recordar que la membrana celular es una bicapa lipídica compuesta por cientos de especies diferentes de lípidos y una gran diversidad de proteínas espacial y temporalmente organizados como requerimiento de su función biológica [54, 55, 112].

Con ayuda de los experimentos de marcaje molecular se ha comprobado que a medida que una proteína se desplaza lateralmente sobre la superficie celular los efectos de la heterogeneidad de la membrana son notorios [54, 55]; es decir, la difusión de un receptor de naturaleza proteica o de algún tipo de lípido se ve favorecida en las regiones constituidas por ciertos lípidos [56, 57], quedando limitada en otras denominadas *rafts* [58, 59] o simplemente islas o islotes de composición química diferente y que por lo tanto, constituyen verdaderas barreras u obstáculos para su libre difusión [60–63]. Los *rafts* tienen un carácter dinámico debido a su naturaleza química y pueden asociarse momentáneamente entre ellos, con la partícula rastreada e incluso, con el citoesqueleto [64].

<sup>3</sup>En los procesos irreversibles puede suponerse que los flujos (térmico, eléctrico, fluido y de masa) se escriben como una combinación lineal de las fuerzas termodinámicas (temperatura, potencial eléctrico, velocidad y concentración), obedeciendo para sistemas isotrópicos el principio de Curie, el cual afirma que para estos sistemas sólo se acoplan flujos y fuerzas del mismo orden tensorial. A los coeficientes fenomenológicos se les llama los coeficientes de transporte del fluido y dependen sólo de sus propiedades de equilibrio. Hay varios fenómenos irreversibles conocidos, entre ellos la difusión. En este caso un soluto constituido por moléculas neutras fluye bajo la acción de la fuerza termodinámica debida a la diferencia de concentraciones del soluto.

El desconocimiento de la forma y el tamaño de los espacios disponibles para la difusión por ejemplo sobre la superficie celular, así como de su cambio en el tiempo, hace que los datos obtenidos del seguimiento molecular en este tipo de estudios no puedan interpretarse como resultados de un fenómeno meramente difusivo. Aun así, existen esfuerzos notables enfocados en la determinación de los coeficientes de difusión a partir del registro de una trayectoria presuntamente browniana usando todo un arsenal de herramientas estadísticas [65, 66].

Otras observaciones experimentales arrojaron evidencia de que la presencia de fronteras puede afectar la tasa de difusión si es que se establecen interacciones electrostáticas, hidrofóbicas o hidrofílicas entre la partícula que difunde y éstas [67, 68]. De hecho, en el caso de los polímeros, las interacciones pueden darse entre porciones distales o proximales de la misma partícula [69]. Se sabe además que un diminuto objeto que difunde puede tener unidas de manera permanente partículas del disolvente que a su vez promueven o dificultan su movilidad en una cavidad de dimensiones nanoscópicas [70]. Más aun, si la partícula que difunde se encuentra embebida en un líquido confinado en una región muy estrecha, se sabe que en estas condiciones emerge una dinámica que no se puede entender simplemente extrapolando las propiedades en el bulto del líquido [71, 72].

Todos estos efectos y probablemente otros hacen que la difusión en sistemas confinados o en presencia de obstáculos sea totalmente diferente a la difusión en el espacio sin fronteras. Para la difusión en sistemas confinados la relación mostrada en la figura 1.1 entre el desplazamiento cuadrático medio y el tiempo deja de ser de la forma  $\langle d^2 \rangle = 2D_0 t$ . Las mediciones directas de la difusión de partículas en semejantes condiciones proveen información útil para entender de mejor manera este fenómeno. Hay una gran cantidad de información recabada de experimentos donde durante cierto intervalo de tiempo la correspondencia entre el desplazamiento cuadrático medio y el tiempo sigue más bien una relación de potencia,  $\langle d^2 \rangle \propto D_0 t^\alpha$ , donde el exponente  $\alpha$  es algún número entre 0 y 1 [73–76], véase la segunda porción de la curva mostrada en la gráfica de la figura 1.3. A este régimen se le llama *régimen subdifusivo* (en la situación cuando  $\alpha > 1$  se le denomina *régimen superdifusivo*). Como en este caso la relación entre  $\langle d^2 \rangle$  depende del tiempo en que las lecturas son registradas, las primeras observaciones de este régimen resultaron ser muy intrigantes, evidencia de ello es que se acuñó el término *difusión anómala* para referirse a este comportamiento muy peculiar [73, 74]. Sin embargo, para tiempos grandes se ha visto que la relación entre  $\langle d^2 \rangle$  y el tiempo vuelve a ser lineal, solo que la constante de proporcionalidad deja de ser la constante de difusión del bulto y pasa a ser otra, digamos  $D_{\text{ef}}$ , que depende de la forma de las fronteras y de los obstáculos presentes en el medio, además de que se cumple que  $D_{\text{ef}} < D_0$ , véase la parte derecha de la figura 1.3 [79–83]. En este nuevo régimen se puede sugerir entonces que existe una *difusión efectiva*, reiterando que es lo que se ha observado en sistemas confinados y/o en presencia de obstáculos para tiempos grandes. El estudio de la difusión efectiva en sistemas confinados es el tema medular de esta tesis.

---

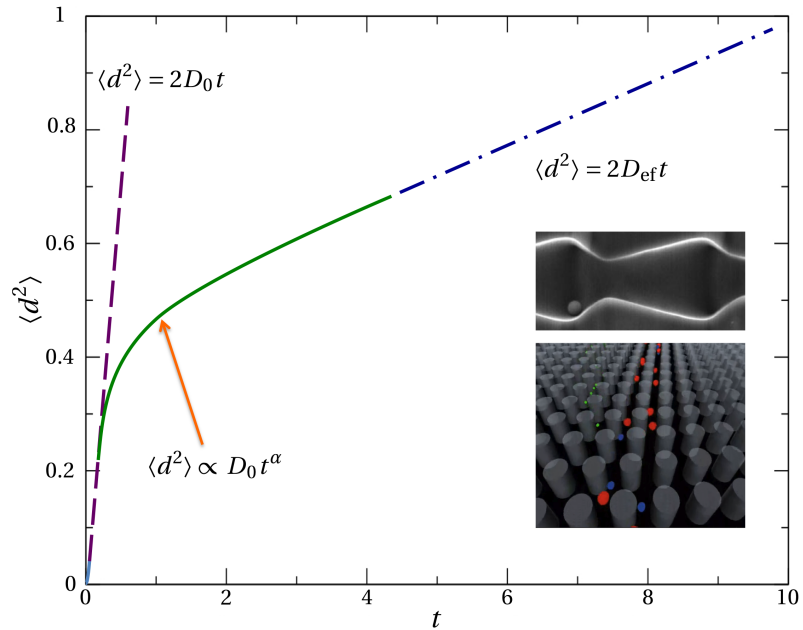
## 1.1 | Objetivos y preguntas planteadas

El objetivo general de esta tesis es el estudio de la difusión de partículas puntuales en sistemas confinados, en particular aquellos que poseen formas bien definidas tales que pueden considerarse como estructuras cuasi-unidimensionales, a las que llamaremos *canales*. Los canales tienen en común que su longitud característica excede por lo regular el tamaño de su ancho (en el caso bidimensional) o el radio de su sección transversal (en el caso tridimensional). La interacción entre las partículas y la presencia de alguna fuerza externa sobre ellas no son consideradas en este trabajo y se dejan como problemas abiertos para futuras investigaciones.

Como objetivos particulares nos hemos planteado los siguientes:

1. Revisar cuál es la importancia y las aplicaciones de la difusión en canales.
2. Revisar los trabajos más importantes sobre la difusión a lo largo de la historia, haciendo énfasis en aquellos relacionados con la difusión en sistemas confinados.

**Figura 1.3:** Gráfica del desplazamiento cuadrático medio como función del tiempo para sistemas confinados dentro de canales (recuadro de arriba, imagen tomada de [77]) o en presencia de obstáculos (recuadro de abajo, imagen proveniente de [78]). La primera porción de la gráfica corresponde al régimen difusivo, mientras que la segunda, al régimen subdifusivo. Para tiempos grandes, última porción de la curva, la relación entre  $\langle d^2 \rangle$  y el tiempo es lineal siendo  $D_{\text{ef}}$  la constante de difusión efectiva.



3. Estudiar la difusión en sistemas formados por regiones interconectadas usando propagadores y calculando las correspondientes funciones de relajación al equilibrio.
4. Estudiar cómo los problemas sobre la difusión en estructuras en dos o en tres dimensiones con sección transversal variable pueden ser trasladados a problemas en una sola dimensión espacial mediante ecuaciones del tipo Fick-Jacobs que a su vez, requieren del uso de coeficientes de difusión efectivos dependientes de la posición.
5. Averiguar cuál el rango de validez de los coeficientes de difusión efectivos conocidos a la fecha para canales periódicos y simétricos con respecto al eje del canal.
6. Desarrollar, mediante un método analítico, la expresión más general conocida hasta ahora para los coeficientes de difusión en canales planos y extender el resultado al caso cuando la superficie donde yace el canal es curva.

Específicamente, a lo largo de la presente investigación se pretende dar respuesta a preguntas tales como: ¿Por qué es importante el estudio de la difusión a través de sistemas confinados en forma de canales? ¿Cuál ha sido el desarrollo histórico de los estudios sobre la difusión de partículas en sistemas confinados? ¿Cuáles han sido las aproximaciones analíticas que se han empleado para estudiar los aspectos más representativos de la difusión en sistemas constreñidos por fronteras impenetrables? ¿Se puede modelar de manera sencilla la difusión en sistemas con morfologías irregulares? ¿Cómo se estudia la difusión en canales y cuál es su ventaja? ¿Cuál es el precio que se paga por trasladar los problemas de la difusión en sistemas originalmente en dos o en tres dimensiones espaciales con formas diversas a problemas unidimensionales? ¿Cómo se obtienen los coeficientes de difusión efectivos que se usan para estudiar el transporte en canales de sección transversal variable? De los coeficientes propuestos a la fecha, ¿cuáles son los que se ajustan mejor a los datos experimentales o a los resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales? ¿Existen propuestas para estudiar la difusión en canales asimétricos? ¿Cómo se puede obtener un coeficiente de difusión más general y que sea útil para estudiar la difusión a través de sistemas bidimensionales planos delimitados por fronteras de forma arbitraria? ¿Cuál es el rango de validez de ese nuevo coeficiente de difusión? ¿Cómo se puede extender el método de proyección para estudiar la difusión efectiva en canales embebidos sobre superficies curvas? Para contestar a éstas cuestiones se ha decidido organizar la tesis como se muestra en la siguiente sección.

## 1.2 Estructura de la Tesis

La estructura de la tesis va de la mano con los objetivos planteados y hemos decidido dividir la tesis en tres partes. La primera de ellas es de carácter introductorio y tiene la finalidad de brindarle al lector una visión panorámica del estudio de la difusión en sistemas confinados, que va desde su importancia y aplicaciones hasta su desarrollo histórico, incluyendo a los novedosos métodos usados en el presente siglo para caracterizar la difusión en sistemas confinados. En la segunda parte se describe la metodología mediante la cual a la fecha se han obtenido los coeficientes de difusión efectivos más robustos para sistemas en dos y en tres dimensiones. Finalmente, en la tercera se validan éstos coeficientes y se propone uno nuevo para el estudio de la difusión en canales bidimensionales con paredes longitudinales reflejantes delimitadas por dos funciones analíticas cualesquiera. También se presenta cómo se pudo extender ese resultado al caso cuando un canal se encuentra incrustado en una superficie curva. La relación entre los temas y los capítulos de la tesis puede verse en la figura 1.4. A continuación se desglosa brevemente el contenido de cada uno de los capítulos haciendo mención, cuando es pertinente, de las contribuciones originales más relevantes producidas durante la elaboración de la tesis y que han sido idóneamente reveladas a la comunidad científica.

Para puntualizar la relevancia del estudio de la difusión en sistemas confinados, en el capítulo 2 se hace una revisión muy general, reconociendo la imposibilidad de ser exhaustivos, de varios sistemas de interés que pueden incluir en el análisis de sus aspectos más profundos a los procesos de difusión. Se habla principalmente de los sistemas microscópicos que han acaparado un gran interés en estos días y donde la forma de la región de confinamiento puede llegar a tener consecuencias importantes en el transporte. A pesar de que la física subyacente en algunos de los sistemas que se mencionan en este capítulo puede ser extraordinariamente complicada, hay que decir que atacar esos problemas usando modelos de procesos difusivos, y de manera más fundamental con *procesos estocásticos*<sup>4</sup>, ha sido muy conveniente y satisfactorio. Aunque de lo contrario, es honesto señalar que en varias ocasiones los procesos estocásticos han sido el origen y la causa de la extensión de las aplicaciones de la física a temáticas antaño fuera de su alcance, llegando incluso a tocar temas de la biología y de las finanzas [85–87, 326]. El trabajo publicado en una revista de divulgación con arbitraje relacionado con este capítulo fue

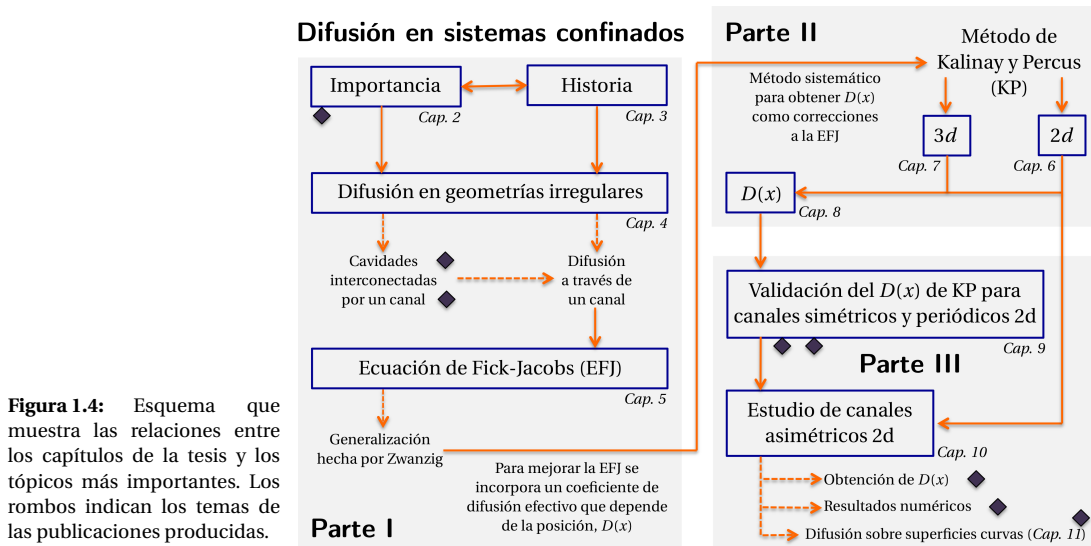
- I. Pineda, M. V. Vázquez, and L. Dagdug, “Modelación de la difusión en canales iónicos”, *Materiales Avanzados* 7, 19 (2010).

Con la idea de enfatizar la actualidad del tema, en el capítulo 3 se hace un recuento histórico de los estudios sobre la difusión. Se revisan los descubrimientos del movimiento browniano, de la ecuación de difusión y de la unificación de estos dos conceptos en un mismo marco teórico en pleno siglo XX. Dada la dificultad de resolver la ecuación de difusión para muchas condiciones a la frontera, este capítulo termina con el desarrollo cronológico de los nuevos métodos que se han venido cultivando muy recientemente para estudiar algunas de las facetas más interesantes de la difusión en sistemas confinados. Al respecto, se tiene contemplado publicar el siguiente manuscrito

- I. Pineda and L. Dagdug, “Aplicaciones e historia de la difusión en sistemas confinados”. *En preparación*.

El capítulo 4 está dedicado al estudio de la difusión en regiones de formas irregulares mediante herramientas analíticas. Éstas tienen que ver con la aproximación del estudio de la difusión en sistemas confinados como un problema de difusión entre cavidades interconectadas por un canal y con la estimación del tiempo promedio de sobrevivencia de las partículas en el interior de un dominio en particular. Lo importante de esta descripción, como se verá, es que no plantea directamente la

<sup>4</sup>De manera sencilla, un proceso estocástico puede entenderse como una sucesión de variables aleatorias que evolucionan en el tiempo. En el caso del movimiento browniano, la variable aleatoria puede ser la posición de una diminuta partícula inmersa en un fluido.



**Figura 1.4:** Esquema que muestra las relaciones entre los capítulos de la tesis y los tópicos más importantes. Los rombos indican los temas de las publicaciones producidas.

solución de la ecuación de difusión para conocer la evolución temporal del sistema, sino más bien se cimenta en los conceptos de los propagadores y del tiempo promedio del primer arribo, mismos que se explicarán oportunamente. El método de propagadores es un método muy antiguo usado para estudiar problemas relacionados con las ecuaciones en derivadas parciales y está vinculado de manera muy estrecha con el uso de *la función de Green* [88–90]. Sin embargo, su aplicación a la difusión de partículas dentro de un sistema formado por cavidades interconectadas se formuló hace apenas diez años y conduce a que bajo ciertas condiciones el problema puede reducirse al estudio de la difusión a través de un canal<sup>5</sup>. Con el advenimiento de las modernas técnicas de simulación computacional y de las nuevas necesidades para caracterizar sistemas como nanotubos de carbono, sistemas microfluídicos, canales biológicos o poros en membranas sintéticas, el método de los propagadores y el cálculo del tiempo del primer arribo se han convertido en baluartes en el estudio del transporte por difusión en sistemas confinados.

Para poder conocer el tiempo de relajación al equilibrio de un sistema formado por regiones interconectadas por un canal es vital conocer los flujos a través de éste. Como en la naturaleza difícilmente se encuentran canales de radio constante o cilíndricos, en el capítulo 5 se menciona cómo abordar el problema de la difusión en canales de sección transversal variable mediante la ecuación de Fick-Jacobs [91]. Esta ecuación tiene la bondad de tratar el problema de la difusión en canales como un problema en una sola dimensión espacial. Debido a su trascendencia, en este capítulo se presentan dos caminos para deducirla. También se indica el procedimiento que debe seguirse para tratar de hallar su solución general, al menos en el espacio de Laplace, para el caso de un canal que interconecta dos grandes reservorios. La solución así encontrada podría emplearse de manera directa, como se explicará en el capítulo 4, para calcular el tiempo de relajación al equilibrio del sistema. Como ejemplo se resuelve el caso de un canal cónico. Posteriormente se calculan los tiempos del primer arribo en un canal cónico y se establece el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs para esta geometría en particular. Los trabajos originales concernientes a esta parte de la tesis que fueron publicados son

- I. Pineda, M. V. Vázquez, and L. Dagdug, *Diffusion between two chambers connected by a conical capillary*. In *New Trends in Statistical Physics: Festschrift in honor of Leopoldo García-Colín's 80th birthday*, A. Macías and L. Dagdug, eds. (World Scientific, Singapur, 2010), pp. 147–162.

<sup>5</sup>En sentido estricto, lo que hay que obtener son los flujos a través del canal. Sin embargo, éstos se calculan resolviendo una ecuación de difusión para un tubo sujeta a las condiciones de frontera que establecen que las paredes longitudinales del tubo son totalmente reflejantes y sus dos extremos son paredes total o parcialmente absorbentes

- I. Pineda, M. V. Vázquez, and L. Dagdug, “Equilibration in two chambers connected by a capillary of arbitrary shape”, *Rev. Mex. Fis. S* **59**, 99 (2013).

En el capítulo 5 también se plantean las modificaciones a la ecuación de Fick-Jacobs que han aparecido en la literatura con la finalidad de obtener mejores ajustes con datos experimentales o con los obtenidos mediante simulaciones de caminatas brownianas. Los trabajos de Robert Zwanzig en este sentido tienen un papel protagónico invaluable [92]. Como personaje ampliamente reconocido por consolidar la mecánica estadística fuera del equilibrio durante el siglo XX, la contribución de Zwanzig en los estudios sobre la difusión en sistemas confinados no podía faltar, y fue la de vincular la ecuación de Fick-Jacobs con la ecuación de Smoluchowski. Para ello, Zwanzig retoma el concepto de *barrera entrópica* donde el potencial que ocasiona el confinamiento de las partículas dentro de un canal se debe a su morfología. Además, Zwanzig generalizó y mejoró la ecuación de Fick-Jacobs introduciendo un *coeficiente de difusión efectivo dependiente de la posición*. Con la descripción de este último tópico se culmina el capítulo 5 de esta tesis.

Motivados por el trabajo de Zwanzig y el creciente interés por el estudio del transporte en estructuras cuasi-unidimensionales varios investigadores se dieron a la tarea de encontrar nuevos y mejores coeficientes de difusión efectivos. Por un lado, David Reguera y J. Miguel Rubí en 2001 propusieron unos coeficientes usando argumentos heurísticos [93]; por otro, Pavol Kalinay y Jerome K. Percus en 2005 desarrollaron un método riguroso para obtenerlos [94]. En términos simples, Kalinay y Percus proyectaron la ecuación de difusión en dos o en tres dimensiones espaciales sobre la dirección longitudinal de un canal y lograron incluir un coeficiente de difusión dependiente de la posición,  $D(x)$ , en la ecuación de Fick-Jacobs al modo que Zwanzig lo había sugerido [95]. Los coeficientes que obtuvieron se puede ir ajustando y corrigiendo sistemáticamente de acuerdo con el denominado *método de proyección* o de manera equivalente, el *método de Kalinay y Percus*.

La parte II de la tesis se consagra en explicar con sumo cuidado el método de proyección. Este método da una representación unidimensional de la evolución temporal de un sistema, por lo que las condiciones de frontera del canal se reducen únicamente a especificar cómo son los flujos en sus aberturas. En el capítulo 6 se describe el método para el caso bidimensional y en el capítulo 7 se desarrolla el caso tridimensional siguiendo al pie de la letra los artículos originales de Kalinay y Percus. En ambos capítulos se obtiene la ecuación de Fick-Jacobs como primera aproximación al suponer que la tasa de difusión en la dirección transversal del canal es muchísimo mayor que la tasa en la dirección longitudinal. Las siguientes correcciones se obtiene tras un desarrollo asintótico usando como parámetro la relación entre las constantes de difusión longitudinal y transversal. Desde luego, esto hace pensar que se está tratando el caso de un medio anisotrópico, pero esta suposición solo es artificial. Luego, en los capítulos 6 y 7 se elabora un esquema de recurrencia para encontrar las correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs, las cuales tienen la forma de una serie de operadores que incluyen términos con las derivadas parciales de todos los órdenes con respecto de la posición. Lo anterior resulta en una expresión muy larga e intratable, pues para poder cerrar el problema se deben añadir condiciones a la frontera *de novo*. Para salvar la situación, en el capítulo 8 se describe el criterio propuesto por Kalinay y Percus con el que se logra aproximar las series de operadores como representaciones funcionales. Éste consiste en usar la condición del flujo en el estado estacionario tanto en la expresión de la ecuación del tipo Fick-Jacobs sugerida por Zwanzig como en la expresión donde se incluyen todas las correcciones obtenidas por el método de proyección. Tras empatar las funciones resultantes se puede obtener el respectivo coeficiente de difusión efectivo, que recupera incluso el caso de un medio isotrópico.

La parte III muestra los resultados originales más relevantes obtenidos en la tesis. Como al día de hoy hay varias propuestas para los coeficientes de difusión en canales simétricos con respecto al eje del canal, el objetivo del capítulo 9 fue validar las diferentes fórmulas conocidas en canales periódicos bidimensionales formados por círculos traslapados. La siguiente publicación producida

- I. Pineda, M. V. Vázquez, A. M. Berezhkovskii, and L. Dagdug, “Diffusion in periodic two-dimensional channels formed by overlapping circles: Comparison of analytical and numerical results”, *J. Chem. Phys.* **135**, 224101 (2011).

complementa los resultados de la referencia [96]. Nuestros resultados en dos dimensiones se comportan de manera muy similar a los resultados previamente obtenidos en sistemas tridimensionales. Básicamente este comportamiento es tal que si las paredes del canal son ligeramente *corrugadas*<sup>6</sup> el patrón de movimiento de las partículas que difunden es muy parecido al que se observa en un canal de paredes longitudinales rectas y paralelas al eje del canal. En cambio, si las paredes del canal son muy corrugadas, se recuperan las estimaciones encontradas en el estudio del problema del escape a través de diminutos orificios. Tanto en el caso en dos como en el de tres dimensiones se muestra que el coeficiente de difusión que se ajusta mejor a los resultados numéricos y que concuerda con las aproximaciones analíticas en todo el rango de la abertura de los recintos vecinos del canal periódico es aquel que se obtiene usando las fórmulas obtenidas por el método de Kalinay y Percus. Para hacer asequible el contenido de los capítulos 6–9 a un público amplio, se realizó la siguiente contribución

- I. Pineda, M.-V. Vázquez, and L. Dagdug, *Difusión en sistemas confinados*. In *La Física de los Procesos Irreversibles Vol. 3*, L. García-Colín<sup>†</sup> and P. Goldstein, eds. (El Colegio Nacional, México, 2013), pp. 911–988. *En prensa*.

En el capítulo 10 usamos la formulación de Kalinay y Percus para obtener un coeficiente de difusión efectivo inédito para estudiar la difusión a lo largo de canales asimétricos. La motivación de este trabajo fue que los sistemas más comunes en la naturaleza donde ocurre la difusión rara vez son simétricos. Nuestro resultado es capaz de obtener el coeficiente de difusión sugerido por Kalinay y Percus para canales simétricos y los resultados pioneros de los coeficientes de difusión efectivos para canales asimétricos como casos particulares, por lo que se trata de la expresión más general del coeficiente de difusión efectivo para canales planos. Los artículos que se generaron a raíz de este estudio fueron

- L. Dagdug and I. Pineda, “Projection of two-dimensional diffusion in a curved midline and narrow varying width channel, onto the longitudinal dimension”, *J. Chem. Phys.* **137**, 024107 (2012).
- I. Pineda, J. Alvarez–Ramirez, and L. Dagdug, “Diffusion in two-dimensional conical varying width channels: Comparison of analytical and numerical results”, *J. Chem. Phys.* **137**, 174103 (2012).
- I. Pineda, L. Dagdug. *Projection of two-dimensional diffusion in narrow asymmetric channels onto the longitudinal direction*. En *V Mexican Meeting on Mathematical and Experimental Physics: Transport on Diffusive Systems*, L. Dagdug, M. Martínez-Mares & A. Macías (eds.), AIP Conference Proceedings (en preparación).

En el primero de ellos se explica de manera general el método para obtener el nuevo coeficiente de difusión y se proporcionan algunos ejemplos ilustrativos para resaltar su importancia y grado de aplicación. En el segundo trabajo se obtuvo el rango de validez de la expresión que obtuvimos para el coeficiente de difusión en canales asimétricos con ayuda de simulaciones numéricas. En ese trabajo se usó como sistemas de estudio canales con paredes longitudinales rectas con inclinaciones diferentes, llamados por conveniencia canales cónicos inclinados bidimensionales. El tercer trabajo reúne los aspectos principales de los dos primeros.

Posteriormente, en el capítulo 11 se extendió el método de Kalinay y Percus sobre espacios ya no solamente euclidianos. Cabe señalar que este trabajo fue el primero en considerar el estudio de los coeficientes de difusión efectivos en canales sobre superficies curvas y fue el motivo de realizar la siguiente publicación

---

<sup>6</sup>Entenderemos por paredes corrugadas aquellas paredes que resultan de la repetición periódica a lo largo del canal de un motivo dado por una función analítica positiva definida  $f(x)$  tal que  $f(L) = f(L + l)$ , donde  $l$  es la longitud del período. Si la razón entre el período y el ancho mínimo del canal es relativamente chica, se tratará de un canal poco corrugado, en tanto que si dicha razón es grande se tratará de un canal muy corrugado. La discusión de la difusión en canales cuyas paredes tienen una morfología aleatoria o de tipo fractal queda fuera del alcance de esta tesis.

- G. Chacón-Acosta, I. Pineda, and L. Dagdug, “Diffusion in narrow channels on curved manifolds”, aceptado en el *J. Chem. Phys.* (2013).

Para terminar, en el capítulo 12 se presentan las conclusiones de la tesis, así como posibles extensiones del trabajo y algunos problemas abiertos de interés que pueden ser abordados haciendo uso directo de los resultados aquí obtenidos. Al final de la tesis se ofrecen una serie de apéndices que incluyen, por un lado, la deducción de la ecuación de Smoluchowski, y por otro, las generalidades de las simulaciones por computadora requeridas. También en un apéndice se enlistó todas las contribuciones producidas durante el período que abarcó la realización de esta investigación. Hemos priorizado que los desarrollos presentados en esta tesis sean autocontenidos en detrimento de su brevedad. Esperamos que su lectura no resulte tediosa.



## **Parte I**

---

# **Difusión en sistemas confinados**



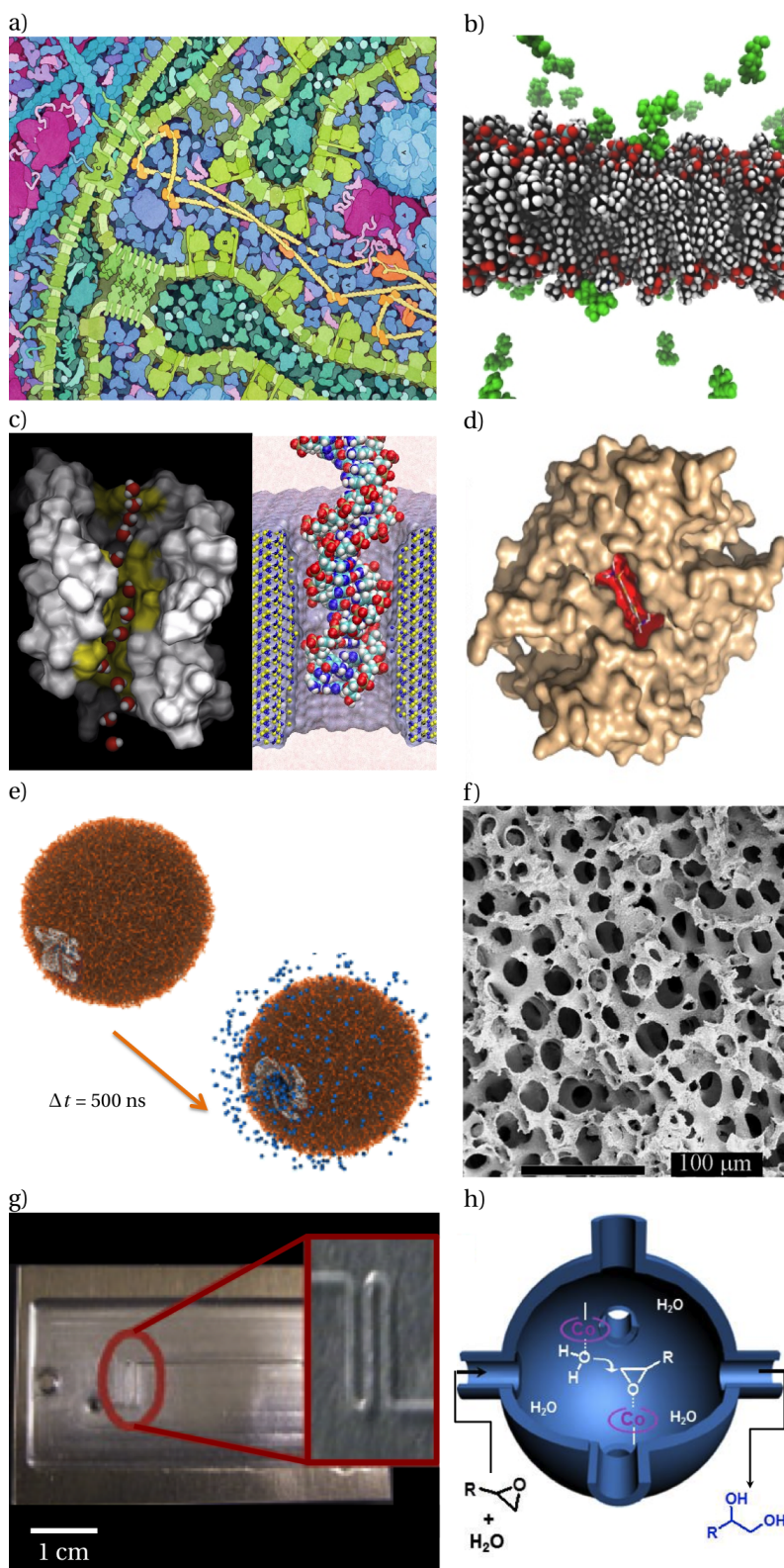
## La importancia del estudio de la difusión en sistemas confinados

La difusión de moléculas y partículas en sistemas constreñidos por fronteras de formas y características diversas tiene amplia presencia en la naturaleza, los sistemas que se presentan en la figura 2.1 son una muestra selecta de ello. El tema ha despertado la curiosidad de muchos investigadores alrededor del mundo sobretodo por el avance vertiginoso de la tecnología para diseñar, sintetizar y caracterizar micro y nanoestructuras y el deseo cada vez más apremiante de contar con modelos que puedan, de alguna manera, predecir el comportamiento de las partículas que difunden a través de ellas. Incluso, para tener la posibilidad de controlar y optimizar los mecanismos de transporte de muchas sustancias de interés en diferentes medios y en las situaciones más variadas y así poder calibrar con mayor profundidad sus asombrosas posibilidades, el entendimiento cabal de las características del transporte en los sistemas confinados es indispensable.

El fenómeno de la difusión se puede llevar a cabo en sistemas macroscópicos, microscópicos y nanoscópicos. No existe una diferencia conceptual entre la difusión en cada uno de ellos; es decir, la difusión de partículas se puede modelar con la misma ecuación y condiciones a la frontera sin importar la escala del sistema. Sin embargo, en este capítulo describiremos sistemas microscópicos y nanoscópicos por estar su estudio muy en boga en la actualidad.

Ejemplos concretos de sistemas confinados de diminutos tamaños donde ocurre difusión de partículas se encuentran en la medicina, como en la liberación controlada de fármacos suministrados en una microcápsula [106, 107], la penetración en un tejido tumoral de un medicamento con propiedades anticancerígenas [108], la migración a través de la piel de fotones de algunos novedosos dispositivos de imageneología [109, 110], entre otros. En la biología molecular están en la absorción de iones a través de proteínas altamente especializadas embebidas en la membrana celular conocidas como canales iónicos [111, 112], o a través de nanoporos sintetizados artificialmente [113, 114], también se encuentran en la migración de ligandos hacia sus receptores o hacia los sitios activos de una proteína [115, 116], en la búsqueda de sitios de unión que ejecuta un cierto ligando sobre una cadena de ADN durante un proceso de reconocimiento molecular de una secuencia de nucleótidos específica [117], y en general en los mecanismos de comunicación química a nivel subcelular [118–120].

Por si esto fuera poco, otros ejemplos en la química donde ocurren fenómenos difusivos son durante la catálisis de reacciones que se llevan a cabo dentro de minirreactores y en medios porosos o adsorbentes [121, 122], o bien en las técnicas de separación de partículas que tienen como fundamento el uso de cribas moleculares o el intercambio iónico, como son la ósmosis, la cromatografía y la electroforesis [123, 124]. Finalmente, en la nanotecnología los ejemplos incluyen el transporte de partículas a través de nanotubos de carbono [125, 126], o a través de membranas sintéticas semipermeables [127, 128], además de todos los eventos que pueden suceder en el interior de muchas



**Figura 2.1:** Ejemplos de sistemas microscópicos donde ocurren procesos de difusión. a) Tráfico intracelular, imagen tomada de la referencia [97]. b) Transporte pasivo a través de membranas lipídicas, imagen tomada de [98]. c) Transporte a través de canales biológicos y de poros sintéticos (las figuras provienen de las referencias [99] y [100], respectivamente). d) Búsqueda de sitios activos dentro de proteínas, figura tomada de [101]. e) Liberación controlada de sustancias a partir de microcápsulas o liposomas, ver la referencia [102]. f) Transporte en medios mesoporosos, como los que se muestran en la referencia [103]. g) Microdiseños para el análisis de muestras, imagen tomada de la referencia [104]. h) Catálisis en nano-reactores (véase la referencia [105] y los trabajos allí citados).

microestructuras sintetizadas en el laboratorio destinadas por ejemplo para el enfriamiento por microfluidez [129–132], para aplicaciones en biosensores [133], o para el almacenamiento de sustancias como el hidrógeno en los más adelantados prototipos de baterías [134], y hasta para estudiar la locomoción de diminutos organismos como el nemátodo *Caenorhabditis elegans* [135, 136].

Entre los sistemas que se han seleccionado para su descripción en esta tesis están los que limitan la difusión de partículas a regiones dentro de canales, tubos, poros y demás estructuras con morfologías afines. Se ha procurado hacer una selección cuidadosa y esmerada con la idea de ofrecer al lector una idea global de la clase de sistemas en donde el transporte de partículas puede ocurrir al interior de canales, haciendo constancia de que el estudio de este problema es importante debido a que tales sistemas son ubicuos en la naturaleza. Además, la difusión en sistemas cuasi-unidimensionales se pueden estudiar como un problema en una sola dimensión espacial luego de realizar las aproximaciones adecuadas, tal y como será tratado en el resto de la tesis. En las siguientes secciones veremos a través de ejemplos algunas de las estructuras que ofrecen este tipo de confinamiento. Por razones meramente convenientes los sistemas se han clasificado como sistemas inorgánicos y sistemas biológicos.

---

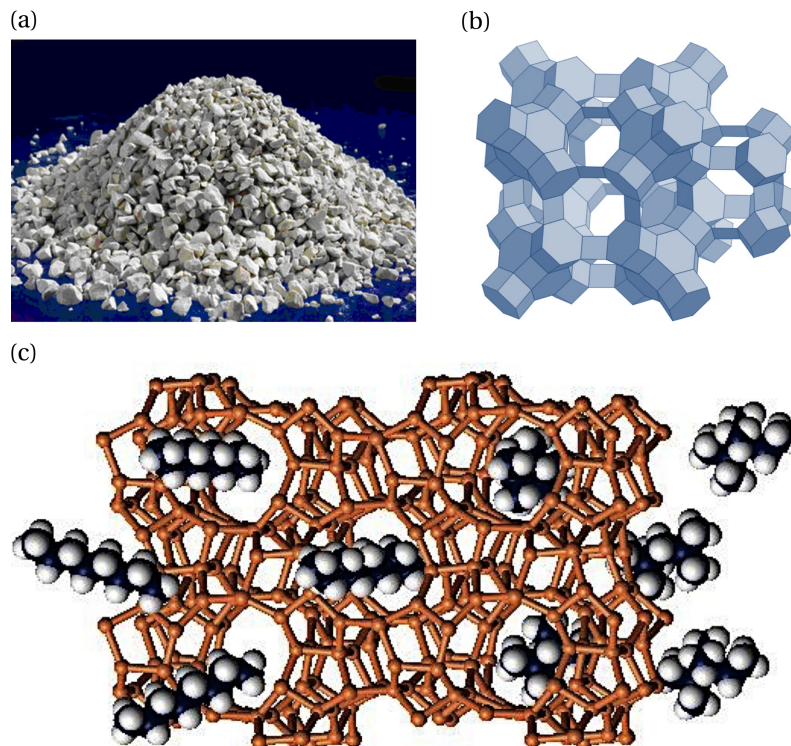
## 2.1 Difusión en sistemas inorgánicos y artificiales

En esta sección se describen a grandes rasgos algunos sistemas inorgánicos naturales o sintetizados en el laboratorio cuyo interior puede estar formado por uno o varios tubos o canales por donde pueden difundir partículas. Tal es el caso de las cribas moleculares representadas por las zeolitas y algunas matrices poliméricas denominadas *geles* que se usan en la separación de macromoléculas en una muestra. Otros sistemas artificiales que ofrecen un confinamiento cuasi-unidimensional y que merecen atención son los nanotubos de carbono y los nanoporos embebidos en membranas sintéticas que se están usando para caracterizar propiedades fundamentales de muchas moléculas. Por las limitaciones de espacio y los alcances de este trabajo vamos a dejar a un lado la descripción de las características y del funcionamiento de los mini-reactores y de la liberación controlada de sustancias mediada por reacción a partir de una microcápsula, los cuales son ejemplos de sistemas donde además de procesos de difusión ocurren transformaciones químicas que incluyen la participación de catalizadores y/o cambios energéticos notables en el sistema.

### 2.1.1 Zeolitas y cribas moleculares

Las zeolitas comprenden un gran conjunto de minerales cuya estructura es de un sólido cristalino *mesoporoso* [5, 137]. Las hay tanto naturales como sintetizadas artificialmente, ver el inciso a) de la figura 2.2. Su composición química es de silicio, aluminio y oxígeno. Las subunidades elementales que las forman son tetraedros de aluminosilicatos que se agrupan de tal modo que forman cavidades de dimensiones moleculares de 0.8 a 1.0 nm, ver el inciso b) de la figura 2.2. Paulatinamente estas subunidades pueden llegar a conformar grandes estructuras con diminutas aberturas o espacios disponibles que generalmente son ocupados por agua y algunos iones que pueden moverse fácilmente a través de la estructura, aunque en contraparte, algunas veces no pueden hacerlo [138], ver el inciso c) de la figura 2.2.

Así, las zeolitas pueden llegar a tener grandes espacios en su interior a modo de canales formando intrincados laberintos. Dependiendo del tamaño de la abertura de los poros y de las especies que entran a través de ellas, las zeolitas pueden actuar como filtros o tamices moleculares [142]; es decir, cuando varias moléculas de diferente tamaño entran a una zeolita, algunas pueden quedar atrapadas dentro de las cavidades mientras que otras pueden pasar libremente. Esta propiedad puede ser usada para separar sustancias de muy bajo peso molecular de una mezcla e incluso, para separar en una solución acuosa iones como los de sodio, potasio y calcio. Desde luego, este fenómeno ya se conocía desde hace bastante tiempo y se ha venido aprovechando exitosamente en la industria en los



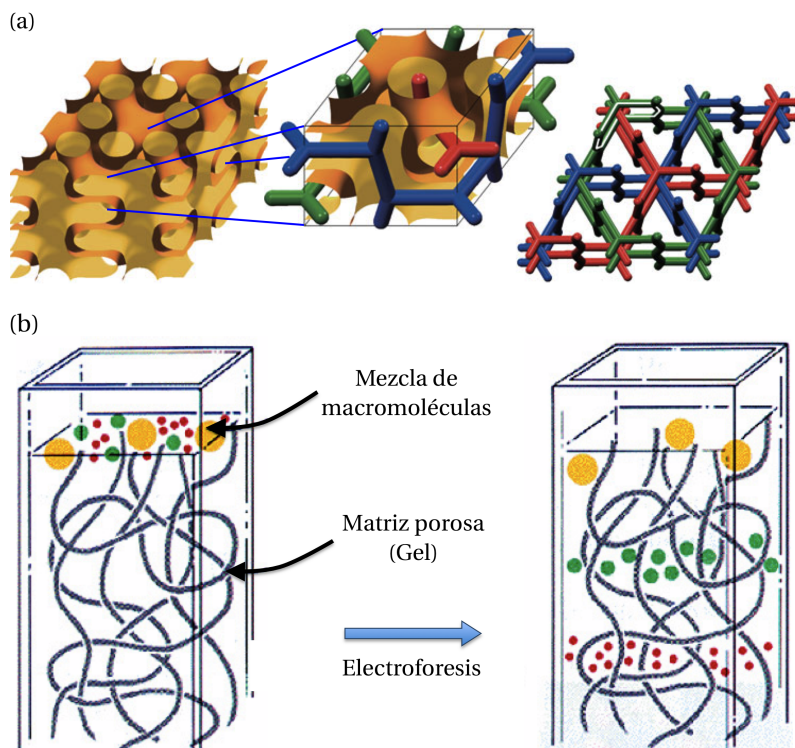
**Figura 2.2:** a) Fotografía de una zeolita, imagen tomada de [139]. b) Representación de la unidad mínima de una zeolita, la imagen proviene de [140]. c) Simulación del paso de sustancias a través de los poros de una zeolita, figura tomada de [141].

procesos de deshidratación, además de que hoy en día ofrece nuevas potenciales aplicaciones como agentes adsorbentes y en la fabricación de detergentes [143–145], por poner algunos ejemplos.

Otro de los usos de las zeolitas tiene que ver con la propiedad de que los cationes pueden migrar libremente desde el interior hacia el exterior de la estructura de la zeolita y viceversa. Si a su vez estos cationes fomentan o inhiben una reacción química, entonces puede ocurrir un proceso de catálisis en el interior de las imbricadas cavidades de las zeolitas. Durante este proceso se llegan a intercambiar iones entre las moléculas del interior con las moléculas del exterior, lo cual produce un cambio drástico en el  $pH$  del medio [146]. Esta cualidad de las zeolitas se explota principalmente en la industria petroquímica, sobretodo en la separación selectiva de hidrocarburos, y en la desalación del agua de mar. Por lo tanto, debido a las útiles aplicaciones de las zeolitas, es interesante y necesario estudiar las interacciones y demás propiedades de transporte en estos sistemas con cavidades de formas irregulares [147].

Por otro lado, los fenómenos de *percolación*, relacionados con el paso de fluidos a través de medios porosos o cribas moleculares, también pueden ser tratados como procesos de transporte a través de canales, siempre y cuando los intersticios por donde transitan las sustancias se encuentren plenamente conectados librando los obstáculos del medio, véase el inciso a) de la figura 2.3. Recientemente se ha abordado con aproximaciones analíticas el problema del paso de sustancias a través de un medio con obstáculos de formas sencillas (por ejemplo círculos) dispuestos de manera regular en una red cuadrada o *latiz* y considerando explícitamente la forma y dimensiones relativas de los obstáculos y por ende, de los canales así formados [150, 151]. Este tipo de estudios desde luego puede reforzar los resultados previamente obtenidos en el estudio del paso de sustancias a través de medios porosos con ayuda de teorías efectivas que muy frecuentemente se suscitan en la ingeniería química [152–154].

La percolación es el fundamento de muchas técnicas de separación de sustancias, como la cromatografía, donde en función de lo que se desea separar corresponde la elección de la fase móvil (un gas, un líquido o un solvente polar) y de la fase estacionaria (un líquido, una matriz porosa sólida como papel, gel o acetato de celulosa) que se usan. En particular, si una técnica de separación



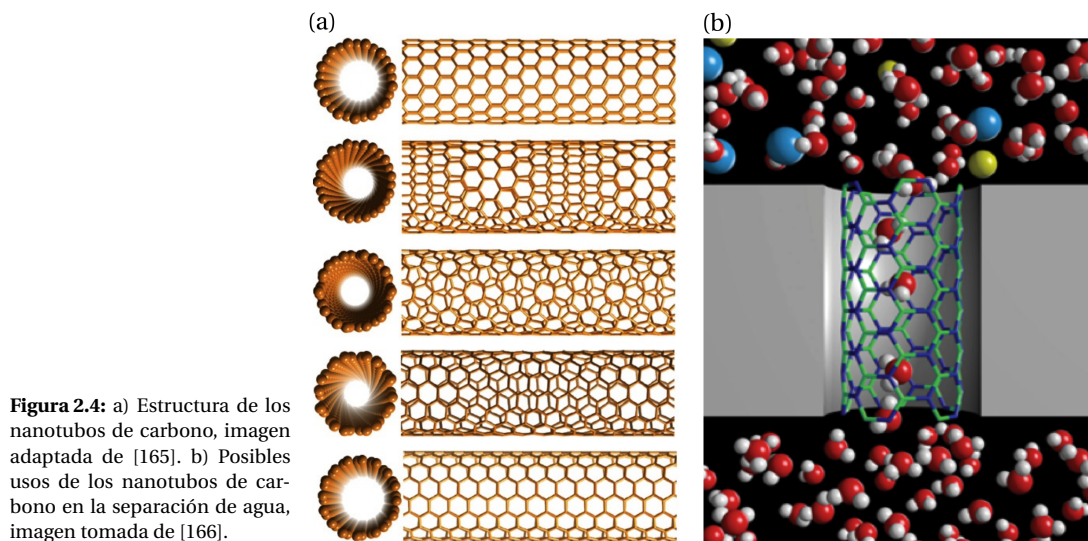
**Figura 2.3:** a) Representación de la red de canales (en colores rojo, azul y verde) que puede encontrarse en los medios mesoporosos [148]. b) Esquema de un proceso de separación por electroforesis. Imagen adaptada de [149].

además de usar una matriz porosa se basa en la movilidad de las partículas bajo la presencia de campos eléctricos, se le llama *electroforesis* [155, 156], véase el inciso b) de la figura 2.3. La electroforesis es una de las técnicas de separación rutinaria en los laboratorios de bioquímica y biología molecular y se lleva a cabo en matrices porosas conocidas como geles. La electroforesis en geles de poliacrilamida y de agarosa se usa para separar y discriminar proteínas o ácidos nucleicos en una muestra, respectivamente [155, 157–159]. Estos geles esencialmente están formados por polímeros entrelazados física y químicamente que dejan algunos huecos cuyo tamaño se encuentra en un rango bien definido de acuerdo con la concentración del polímero y por donde pueden migrar las macromoléculas correspondientes a un ritmo determinado por su peso molecular, su forma y su distribución de carga eléctrica [155, 157].

El deseo de optimizar los procesos de separación de mezclas ha propiciado una intensa investigación en este campo [160–162]. Sobra decir que las técnicas de separación y purificación han sido cruciales en la identificación y caracterización de muchísimas sustancias que actualmente son aprovechadas en la industria farmacéutica (como algunos antidepresivos y otro tipo de medicamentos), en la ingeniería de los alimentos (en la síntesis de vitaminas, conservadores y aditivos), en la biotecnología (en el marcaje y en el seguimiento de los productos resultantes de la expresión de genes de interés en microorganismos genéticamente modificados), y en la ciencia de materiales (en la caracterización y en la evaluación de los defectos de distintas clases de materiales). De esta manera, el estudio del transporte de materia a través de medios porosos con ayuda de algunas herramientas analíticas cuando se da el caso de que éstos pueden modelarse como si estuvieran formados por una gran variedad de canales resultaría muy valioso.

### 2.1.2 Nanotubos de carbono y nanoporos sintéticos

Los nanotubos de carbono son una forma alótropa del carbono. Su estructura puede considerarse procedente de una lámina de grafito enrollada sobre sí misma, donde el grado de enrollamiento determina su diámetro [163]. El estudio de los nanotubos de carbono se ha intensificado de sobremanera en los últimos años gracias al advenimiento de la nanotecnología [125, 126, 164], la figura



**Figura 2.4:** a) Estructura de los nanotubos de carbono, imagen adaptada de [165]. b) Posibles usos de los nanotubos de carbono en la separación de agua, imagen tomada de [166].

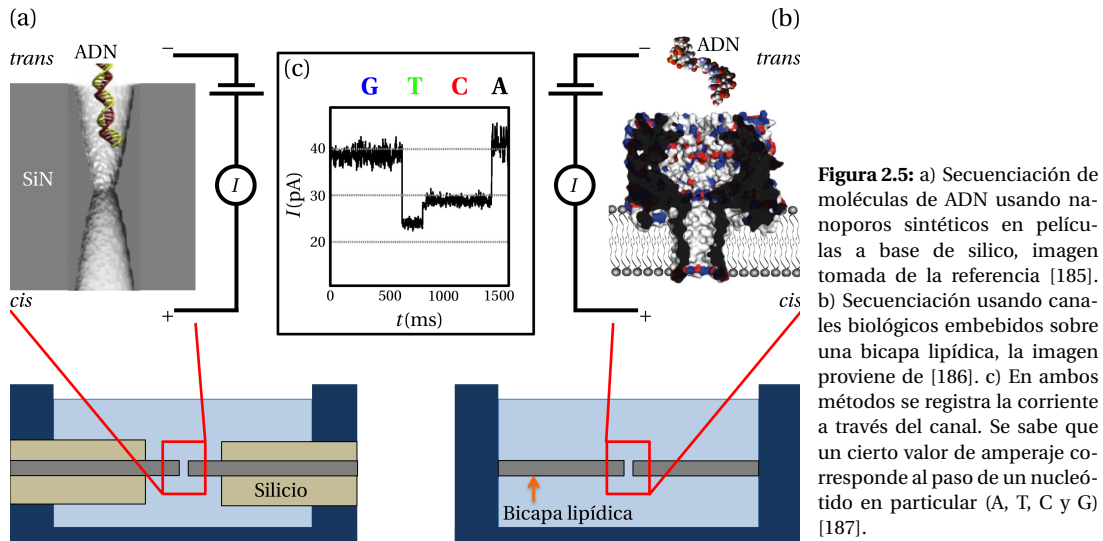
2.4(a). Recientemente estas estructuras de diámetros nanométricos fueron sintetizadas y elaboradas para fines industriales principalmente de soporte y de transporte electrónico debido a sus propiedades mecánicas, electrónicas y térmicas [125, 164, 167, 168]. Cuando los nanotubos de carbono son enriquecidos o *dopados* con algunos elementos como el nitrógeno, se ha visto que llegan a tener propiedades absorbentes [169].

Un aspecto de los nanotubos de carbono que está siendo ampliamente explorado es el transporte de materia a través de ellos. Existen consignados en la literatura varios esfuerzos al respecto [170, 171]. Por ejemplo, el transporte extremadamente rápido de agua en los nanotubos de carbono se ha atribuido por regla general al hecho de que sus paredes son muy lisas y su superficie altamente hidrófoba [172–175]. Por lo tanto, las partículas de agua cruzan los nanotubos formando hileras, fenómeno que ha sido demostrado mediante simulaciones de dinámica molecular y que puede usarse en la purificación de agua [176–178], véase la figura 2.4(b). Asimismo, el encapsulamiento de sustancias en el interior de nanotubos de carbono y su liberación controlada se perfila como uno de los temas más apasionantes de la nanotecnología hoy en día debido a las fantásticas aplicaciones que tendrían estos dispositivos, en especial en el almacenamiento de sustancias químicas en el desarrollo de futuras microbaterías [179], y en el suministro gradual de medicamentos *in situ* [180–182].

Un logro adicional de la nanotecnología ha sido la elaboración y la caracterización de nanoporos de estado sólido en membranas [183, 184]. Estos poros se han usado para estudiar el comportamiento iónico de varias moléculas de gran importancia como el ADN y el ARN los cuales pueden *translocar* a través de ellos. Esto significa que todos y cada uno de los monómeros que los constituyen, denominados nucleótidos, pasan de una región a otra a través de los poros, ver el inciso a) de la figura 2.5. El paso de nucleótidos de manera secuencial, que se debe principalmente al tamaño y forma del poro a un voltaje dado [188–190], es lo que permite la determinación de la *estructura primaria* de los ácidos nucleicos<sup>1</sup>. Lo anterior se consigue registrando con ayuda de un amplificador la corriente a través del nanoporo, pues cada uno de los nucleótidos, adenina (A), timina (T) (Uracilo en el caso del ARN), citosina (C) y guanina (G), posee una distribución de carga propia [191, 192], véase el inciso c) de la figura 2.5.

Con la tecnología actual, los nanoporos sintéticos en películas a base de silicio pueden fabricarse bajo diseño, lo que permite el control efectivo de sus dimensiones y de su estructura [131]. Actualmente existe un gran interés en el empleo de estos dispositivos en la secuenciación de los ácidos nucleicos, pues los métodos comúnmente usados hoy en día son muy caros, usan sustancias tóxicas

<sup>1</sup> La secuencia de los nucleótidos en el ADN constituye la información genética heredable del núcleo celular y de algunos organelos con genoma propio y forma la base de los programas de desarrollo de los seres vivos



y requieren de un tiempo que muchas veces excede el deseado. También se ha llegado a proponer el uso de canales biológicos sobre membranas lipídicas para tratar de secuenciar al ADN [193, 194], ver el inciso b) de la figura 2.5. Las técnicas de secuenciación mediante nanoporos, ya sean sintéticos o de origen biológico, ofrecen un abatimiento real de los costos y una aceleración del proceso, lo que implica enormes ventajas [188]. Las técnicas de secuenciación rápida tendrán uso inmediato en la medicina para el diagnóstico molecular y el tratamiento oportuno de algunas enfermedades o para complementar las técnicas de la medicina forense; desde luego, también serán usadas en los estudios de evolución y sistemática a gran escala para obtener secuencias genómicas completas o porciones predilectas que a su vez son la materia prima para la elaboración de los *árboles filogenéticos* que dan las relaciones de parentesco entre grupos de organismos y hasta entre familias de genes [195, 196].

El estudio del paso de ácidos nucleicos a través de nanoporos podría extrapolarse a temas de investigación básica para comprender el funcionamiento de la maquinaria celular involucrada en la replicación del ADN y posiblemente, para crear analogías y entender la translocación de otros polímeros de importancia trascendental, como las proteínas. Se sabe que durante la síntesis de proteínas éstas translocan a través de poros especiales en forma de reloj de arena desde el citoplasma hacia el lumen del retículo endoplásmico con ayuda de los ribosomas y la asistencia de numerosas proteínas cuya intervención se encuentra perfectamente orquestada. La dinámica de la translocación de polímeros, entre ellos los ácidos nucleicos y las proteínas, es un tema de vanguardia, que atribuye su enorme complejidad al hecho de que los polímeros pueden interactuar fuertemente con el poro al grado de unirse a sus paredes y ralentizar o acelerar su paso a través de él [197–200]. Por lo tanto, necesariamente en los estudios sobre translocación de polímeros además de incluir las interacciones entre los monómeros y las paredes del poro se debe incluir la forma y el tamaño del poro por donde translocan [201–206].

## 2.2 | Difusión en sistemas biológicos

Ahora hablaremos de algunos sistemas que en el contexto de la biología hacen partícipe a la difusión. La literatura especializada que integra los modelos de la física con los procesos biológicos, y en especial aquellos relacionados con los fenómenos de transporte, ha aumentado mucho en el último lustro con justa razón, al igual que la aparición de varios excelentes libros de texto, *verbi gratia* las referencias [207–212]. Una contribución publicada en español con la laudable intención

de ser una introducción a los asuntos que yacen en la intersección de la física y la biología es la referencia [213]. Cabe señalar que en México la física biológica se cultiva asiduamente y las referencias [214, 215] reúnen un amplio espectro de los temas que se desarrollan en diversas instituciones de nuestro país. Asimismo, una revisión crítica del panorama de esta rama de la ciencia en México se halla en [216, 217].

En esta sección, sin pretender hacer un estudio exhaustivo, se describen determinados mecanismos y estructuras que como en el caso de la sección precedente, están relacionados directamente con el transporte por difusión de partículas a través de regiones confinadas dentro de poros o canales. La idea es prolongar la lista de ejemplos sobre la difusión en canales al ámbito de la biología, a modo de ofrecer una miscelánea de sistemas donde el estudio del transporte por difusión en canales resulte por demás evidente y quede justificado uno de los objetivos particulares de esta tesis.

Los sistemas biológicos son, en el lenguaje de la termodinámica, sistemas abiertos formados por numerosos componentes. Son sistemas extremadamente complejos con muchos grados de libertad en interacción o con dependencia fuerte que difícilmente pueden estudiarse reduciéndolos a versiones más simplificadas; o bien, de poder hacerse estas simplificaciones se pierden partes que muy a menudo destruyen la esencia de lo que se quiere estudiar en conjunto [218]. Esto es, los sistemas biológicos exigen para su entendimiento y comprensión una interpretación holista [219]. Sin embargo, aparte de ese necesario e inevitable enfoque global y de que frecuentemente la física de los procesos biológicos resulta ser extraordinariamente complicada o incluso sus reglas todavía no se conocen bien, es posible conceptualizar y caracterizar en ciertos escenarios algunos fenómenos que ocurren a nivel celular y molecular como procesos de difusión<sup>2</sup>. A continuación veremos algunos de estos casos.

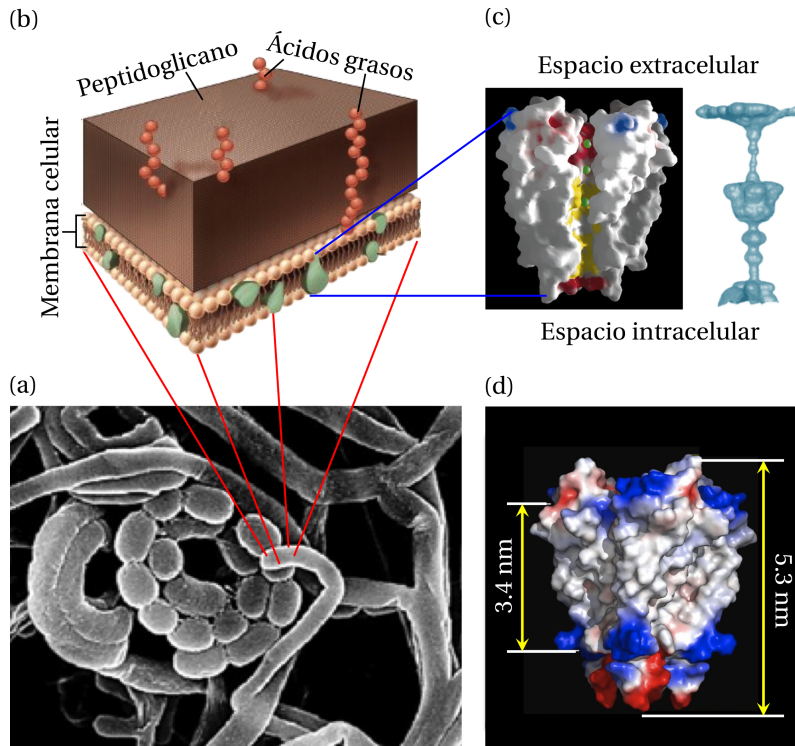
### 2.2.1 Canales biológicos

Una vez que se entendió a mediados del siglo XX que las membranas biológicas son entes dinámicos y para nada homogéneos, la siguiente cuestión fue resolver el misterio de cómo las sustancias pasaban a través de ellas. Poco a poco se fueron descubriendo estructuras especializadas en el transporte de ciertos materiales conocidas en conjunto como *canales biológicos* [227, 228].

Los canales biológicos son estructuras de naturaleza proteica altamente especializadas que se encuentran embebidos en las membranas celulares [111, 112], ver las figuras 2.6 y 2.7. Están constituidos generalmente por varias subunidades heterogéneas. Hay que recordar que las proteínas son biomoléculas de muy alto peso molecular formadas por cadenas muy largas de varios cientos de unidades denominadas aminoácidos, de los que en los seres vivos 20 unidades diferentes se utilizan en el ensamblaje o montaje de las cadenas [112, 213]. Cada proteína tiene una secuencia de aminoácidos característica. También es necesario recordar que las membranas biológicas están constituidas por moléculas que tienen una parte afín al agua (porción *hidrofílica*) y otra no (porción *hidrofóbica*) y que se agrupan espontáneamente formando bicapas [112].

Hasta hace poco el estudio de los canales biológicos vio un crecimiento exponencial gracias al avance de las técnicas para determinar la estructura de las proteínas, principalmente de la cristalografía, pues aunque ésta técnica se desarrolló desde el último cuarto del siglo XX, tuvo que ser perfeccionada para poder examinar proteínas de carácter *anfipático*; es decir, aquellas que contienen tanto regiones hidrofílicas como hidrofóbicas, como es el caso de los canales biológicos [233, 234]. Al día de hoy los canales biológicos se estudian desde diversos ángulos, ya sea para estudiar sus cambios conformacionales como una respuesta al medio local que los circunda [235–238], o para comprender la dinámica en apariencia caótica de su cinética de cierre y apertura [239, 240], e incluso para entender con ayuda de técnicas del ADN recombinante las modificaciones que sufre su fun-

<sup>2</sup>Existen algunas revisiones que ponen en tela de juicio la utilidad de la difusión de partículas en el estudio de los procesos celulares por tratarse de un fenómeno muy general e incluso, simple [220–222], por lo que se decantan por una visión más conservadora de las posibilidades de los procesos difusivos. Sin embargo, a pesar de la extensión de estos trabajos, dentro de su exquisita prosa se olvidan de mencionar que la difusión en la célula por ejemplo, ocurre bajo confinamiento y en medios abarrotados [223, 224], condiciones que pueden modificar sutil o radicalmente las propiedades de los fenómenos de transporte en esos niveles de organización [225, 226].



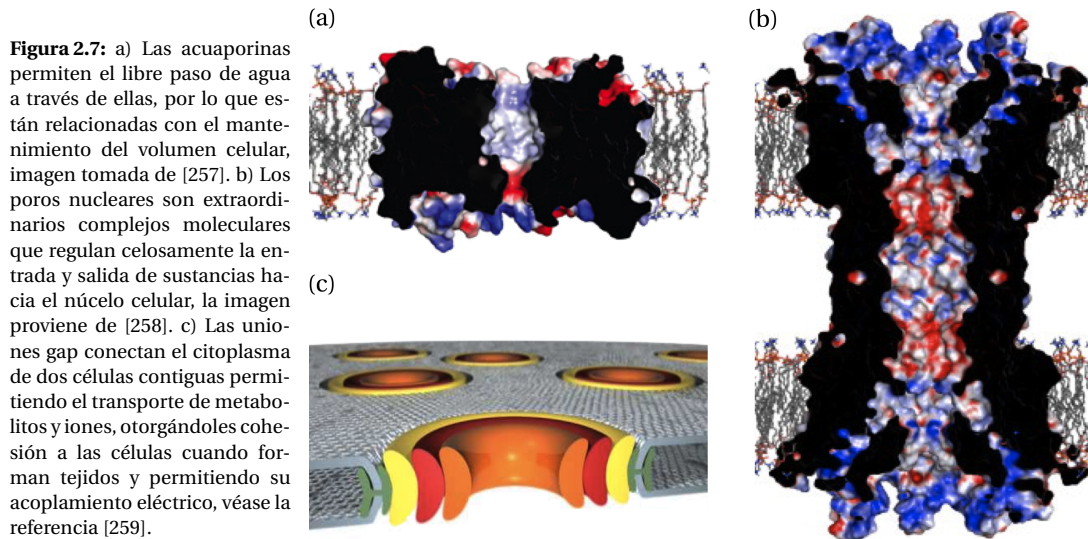
**Figura 2.6:** a) El primer canal iónico cuya estructura se determinó cabalmente fue extraído del *Streptomyces lividans*, una actinobacteria Gram positiva que se encuentra predominantemente en el suelo (la imagen proviene de [229]). b) Esquema de la membrana celular de una bacteria Gram positiva (imagen adaptada de [230]). c) Las membranas son bicapas lipídicas que tienen embebidos, entre otras sustancias, complejos de naturaleza proteica denominados canales iónicos. Se muestra el canal de potasio conocido como KcsA (la imagen fue tomada de [231]). Los canales iónicos poseen una cavidad (en azul) por donde son transportados los iones respectivos. d) Se muestran las dimensiones del canal KcsA (imagen proveniente de [232]).

cionamiento debido al cambio en su estructura terciaria y/o cuaternaria debido a mutaciones que pueden estar relacionadas con enfermedades genéticas [241]. Aquí nos limitaremos a mencionar el transporte de partículas a través de los canales biológicos en su aspecto más general.

La función de los canales biológicos es controlar y regular el transporte de partículas específicas desde el interior de la célula hacia el exterior y viceversa (o de algunos orgánulos o compartimientos subcelulares en el caso de los organismos *eucariontes* o con envoltura nuclear). Los canales biológicos, por razones prácticas, se clasifican principalmente por el tipo de sustancias que están destinados a transportar. En esta subsección hablaremos de los canales iónicos, de las porinas, las uniones hendida o *gap* y de los poros nucleares.

Los canales iónicos se encuentran en las membranas celulares de todas las células sin excepción y contienen poros que cuando se abren, dependiendo de los estímulos externos, permiten el paso selectivo de iones específicos bajo la presencia de gradientes electroquímicos [111, 235–238, 242, 243], ver los incisos a) y b) de la figura 2.6. Todas las células requieren de iones ya sea para transmitir y/o procesar señales, para usarlos como activadores durante el metabolismo, para controlar el *pH*, y en general para mantener la *homeostasis celular* [112, 210, 213]. Se sabe que existe un determinado canal iónico y un mecanismo de transporte en particular por cada especie iónica que deba ingresar o salir de la célula, de ahí que la selección de iones que realizan los canales iónicos sea un proceso extraordinariamente delicado [244]. Mediante la microscopía electrónica, la ingeniería genética y las herramientas bioinformáticas más adelantadas, se ha vislumbrado que los poros de los canales iónicos poseen formas muy caprichosas [231, 232, 245–247].

Debido a la interacción electrostática entre el ion que cruza el canal y los residuos de aminoácidos que conforman la entrada del poro y algunos sitios activos dentro el canal, ésta puede jugar un papel importante en la selección del ion o bien, en el mecanismo de cierre y apertura del canal o en el transporte iónico propiamente dicho [248, 249]. Aparte de la diferencia de potencial que existe entre ambos lados de la membrana celular, la distribución de carga eléctrica en la vecindad y al interior del canal (las regiones rojas y azules que se muestran en el inciso d) de la figura 2.6 muestran zonas con residuos de aminoácidos con carga neta negativa y positiva, respectivamente) o la alta



selectividad a los iones, el efecto del confinamiento geométrico en los canales iónicos puede ser esencial en el transporte de partículas cargadas [250–252], de ahí el interés por estudiarlo.

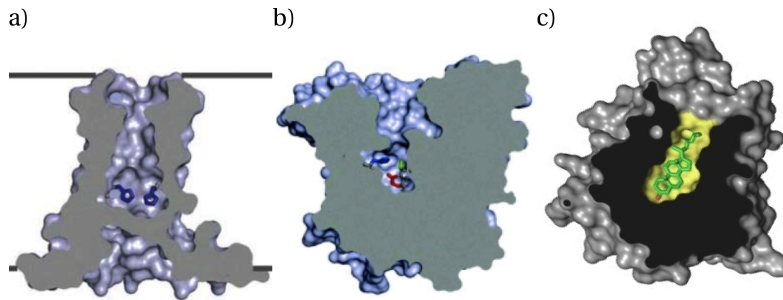
Por su parte, las porinas funcionan como poros a través de los cuales el agua y las moléculas pequeñas (metabolitos como iones, monosacáridos, aminoácidos y hasta sustancias tóxicas) pueden difundir libremente [253–256]. Algunas porinas sirven para regular el volumen celular como las acuaporinas, una de ellas se muestra en el inciso a) de la figura 2.7, y por lo tanto tienen mucho que ver con el mantenimiento de la homeostasis [255, 260]. Por citar un ejemplo, se ha visto que el mal funcionamiento de las acuaporinas en las células del sistema urinario puede tener consecuencias directas en enfermedades cardíacas [261, 262].

La forma de muchas porinas recuerda la de un barril [263, 264], tal y como se ilustra en la figura 2.7. Se ha visto que estructuras con este tipo de morfologías se han conservado a lo largo de la evolución [265]. Aunque de manera experimental, usando la cristalografía de alta resolución, se ha demostrado que algunas porinas bacterianas [266] y otros canales pueden ser vistos como túneles cuya sección transversal cambia significativamente a lo largo del eje del canal, a veces excediendo un orden de magnitud la longitud del mismo [267].

Otros canales biológicos importantes son las uniones hendidura también conocidas como *uniones gap*, que se observan a menudo entre las células que forman a los tejidos animales [112, 268], véase el inciso b) de la figura 2.7. Unen literalmente el citoplasma de una célula con el de una célula contigua cuando se encuentran a una distancia no mayor a 2 nm, permitiendo la libre circulación de iones e incluso de algunas sustancias con pesos moleculares de hasta 1000 daltons [112, 269]. De esta manera, las uniones gap fomentan la conexión eléctrica entre células vecinas y por lo tanto juegan un papel crucial en la función de los tejidos musculares lisos, en la sincronización de la actividad metabólica de numerosas células tanto en los tejidos adultos como en los embrionarios, y desde luego, durante las sinapsis [270–274].

Una estructura análoga a las uniones hendidura en células vegetales y fúngicas son los *plasmodesmos*, que son prolongaciones del citoplasma que cruza la pared celular y permiten la unión entre células adyacentes [112, 275–279]. Las uniones hendidura y los plasmodesmos son indispensables para mantener la cohesión funcional entre las células que son capaces de formar tejidos (o *talos* en el caso de los hongos) y por lo tanto quizás la presencia de estas uniones tuvo que ver con la aparición y posterior evolución de los organismos pluricelulares [280]. Actualmente sigue bajo escrutinio el papel de estas uniones o canales en el mantenimiento de la homeostasis y su relación con las enfermedades [281, 282].

Los poros nucleares son otros canales biológicos de sumo interés, ver el inciso c) de la figura 2.7. Es bien sabido que en los eucariontes el ADN se encuentra en los cromosomas que se hallan



**Figura 2.8:** Sitios activos dentro de cavidades. a) Canal formado por la proteína M2 del virus de influenza A. b) Sitio activo de la acetilcolinesterasa, (las imágenes de los incisos a) y b) fueron tomadas de [294]). c) Sitio activo de la proteína NPC1L1 para el colesterol [295].

en el interior del núcleo celular [112]. Para que la información genética contenida allí se pueda expresar, es necesaria la intervención del ARN mensajero y otras proteínas especializadas que deben entrar y salir del núcleo. Esto lo hacen a través de poros moleculares enormes por donde transitan activamente, y que fueron descubiertos a mediados del siglo pasado [283]. La función de estos complejos poros es regular la entrada y salida de sustancias hacia dentro y fuera del núcleo [284–287]. Es claro que esta función debe realizarse con extrema precaución, pues puede entenderse que los organismos eucariontes *desarrollaron* la envoltura nuclear para custodiar y proteger celosamente la información genética contenida en sus cromosomas<sup>3</sup>.

### 2.2.2 Migración de ligandos hacia sus receptores

El transporte en la célula comprende numerosos mecanismos altamente complejos que a la fecha no han sido elucidados del todo [288, 289]. Uno de ellos es el transporte a través de canales biológicos del que ya se habló en la sección previa y otro de fundamental importancia para la comunicación de las células es la migración que realizan ciertos *ligandos* (moléculas de bajo peso molecular o incluso iones) hacia sus respectivos *sitios de unión* [120, 290]. Para que se establezca una comunicación química idónea, un ligando en particular debe llegar a un sitio específico al que se le llama receptor y unirse a él para formar el complejo ligando-receptor. Si este complejo está directamente relacionado con una reacción bioquímica o un cambio conformacional y el receptor comprende una diminuta región de una enzima (una proteína con actividad catalítica) se le llama *sitio activo*, y al ligando *sustrato* [112]. La especificidad y la afinidad del ligando por el receptor y viceversa son fundamentales para el sutil proceso del reconocimiento molecular.

Los sitios activos de las enzimas (o los receptores de ciertos ligandos) suelen encontrarse escondidos en el interior de diminutas cavidades de la proteína, ver figura 2.8. De este modo, la migración del sustrato o el ligando hacia su respectivo sitio de unión puede verse como un proceso dividido básicamente en dos etapas. La primera abarca desde que los ligandos migran libremente en el espacio intersticial y hasta que llegan a la vecindad de la grieta que da hacia la cavidad. La segunda etapa comprende la migración que ejecuta el ligando en el interior de la cavidad hasta que se une a su receptor [291–295].

Como ejemplos de la migración de ligandos hacia sus receptores podemos mencionar que en la transmisión sináptica para que se efectúe la hidrólisis de la acetilcolina, éste neurotransmisor debe llegar hasta su respectivo sitio activo ubicado en el interior de una diminuta cavidad de la enzima encargada de ello, la acetilcolinesterasa [296]. Se ha visto también que la patogenicidad del virus de la influenza A está asociada con la proteína M2, la cual forma canales con varios recovecos donde se sitúan sitios activos que causan el paso selectivo de protones (iones hidronio,  $H_3O^+$ ) que afectan el *pH* intracelular preparando a la célula para la invasión viral [297, 298]. Otro ejemplo lo encontramos en el transporte de gases por los eritrocitos, donde el sitio de unión del oxígeno con el grupo hemo se encuentra dentro de pequeñas hendiduras en cada una de las subunidades que constituyen a la hemoglobina [299, 300].

<sup>3</sup>Lo cierto es que esto es desde un punto de vista *teleológico*. A lo largo de la evolución muchas estructuras han aparecido de manera *contingente* y restringidas a las posibilidades que la presión ambiental y el desarrollo biológico ofrecían, por lo que se recomienda dejar de pensar que a lo largo del tiempo una cierta estructura fue *destinada* a cumplir cierta función.

El estudio de la difusión de ligandos hacia sus receptores escondidos dentro de cavidades y su dinámica resulta fundamental para entender las rutas bioquímicas de numerosos metabolitos y mensajeros químicos. Además, es crucial para la comprensión del modo de actuar de antibióticos, medicamentos, toxinas y venenos, así como para el diseño molecular de fármacos para combatir la invasión de patógenos bloqueando sus vías de acceso.

El estudio de la difusión de ligandos hacia receptores escondidos dentro de cavidades y su dinámica resulta fundamental para entender las rutas bioquímicas de numerosos metabolitos y mensajeros químicos. Además, es crucial para la comprensión del modo de actuar de antibióticos, medicamentos, toxinas y venenos, así como para el diseño molecular de fármacos para combatir la invasión de patógenos bloqueando sus vías de acceso.

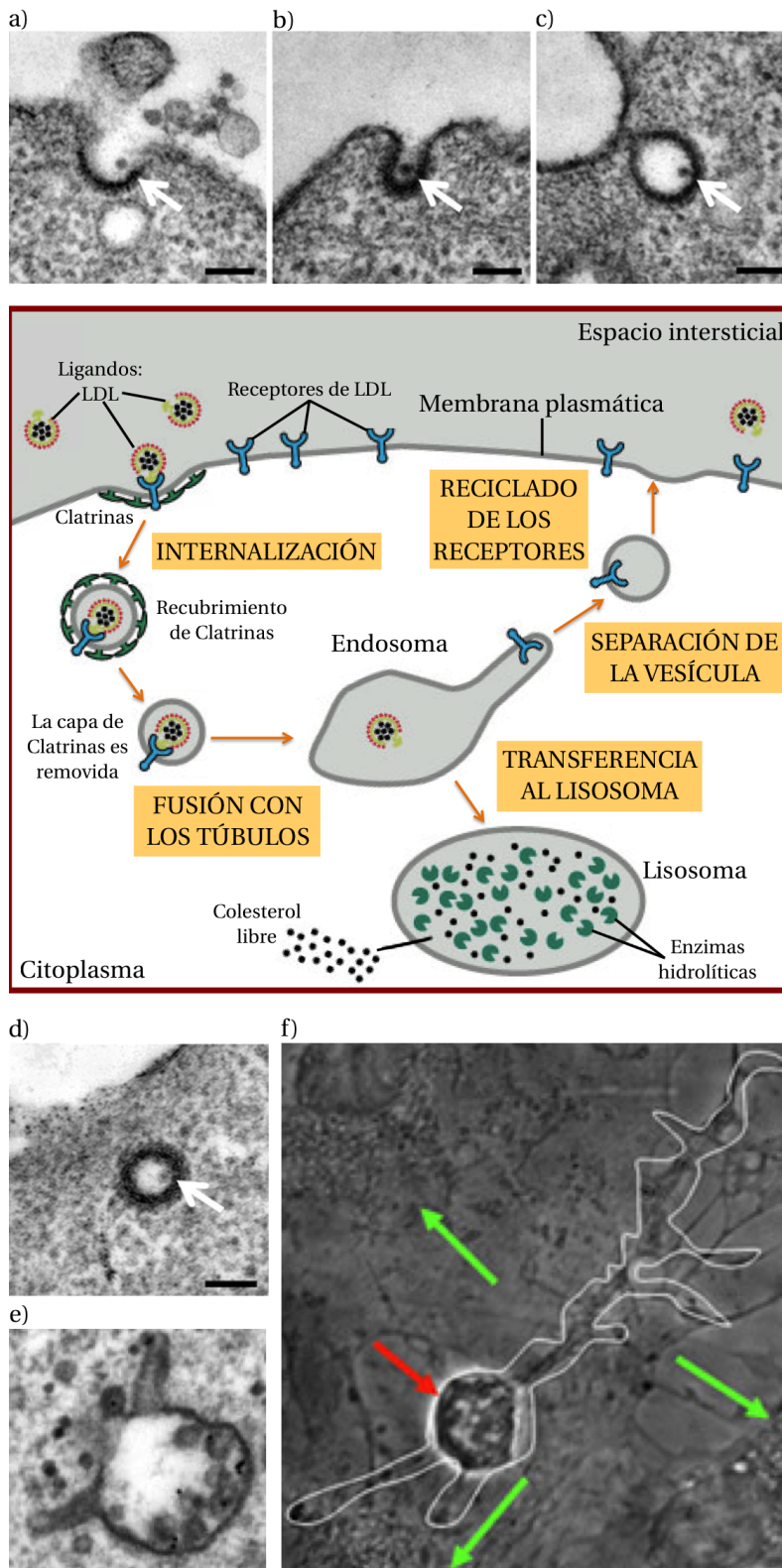
### 2.2.3 Asimilación de ligandos durante la endocitosis

La endocitosis mediada por receptores es un mecanismo de transporte celular por el cual las células animales con ayuda de vesículas introducen a su interior gran variedad de material extracelular. Éstos incluyen glucoproteínas, enzimas, colesterol, hormonas, toxinas, virus, e incluso, porciones de líquido y bacterias completas [112, 301, 302].

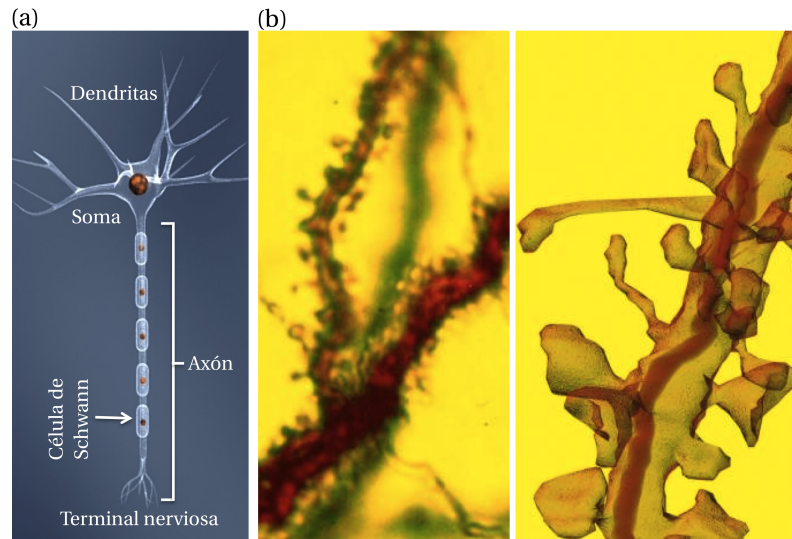
Un diagrama del ciclo endocítico se muestra en la parte central de la figura 2.9. El ciclo endocítico inicia cuando los ligandos llegan a sus receptores [307–309], los cuales se encuentran en la superficie de la membrana celular o en el glicocálix. Cuando esto pasa, rápidamente en la cara citosólica de la membrana celular ocurre la polimerización de las proteínas clatrina que anclan a los complejos ligando-receptor a la membrana impidiendo su libre difusión lateral. Luego, el mecanismo de internalización consiste en que las clatrina al asociarse con el citoesqueleto causan la invaginación de la porción de la membrana con los complejos ligando-receptor, formando así la vesícula endocítica revestida por clatrina. Eventualmente esta vesícula se fusiona con algunos lisosomas que contienen enzimas en su interior y el revestimiento de clatrina es removido. Se ha observado que la vesícula tiene un diámetro de aproximadamente 200 a 800 nm y tiene incrustados uno o más tubos membranosos de 10 a 60 nm de diámetro [310–312]. También se sabe que entre el 60 % y el 70 % del volumen total de este sistema se encuentra en la vesícula [313, 314]. Un cambio en el  $pH$  del medio interno de la vesícula por la acción catalítica de enzimas provenientes de los lisosomas provoca la disociación de los complejos ligando-receptor [112, 291]. Los ligandos quedan libres nuevamente y realizan un movimiento browniano en el interior de la vesícula y de los tubos (en tres dimensiones), mientras que los receptores difunden libremente sobre la membrana que reviste tanto a la vesícula como a los túbulos conectados a ella (en dos dimensiones).

Después de que transcurren entre 5 y 10 minutos la vesícula y los tubos se separan [310–312]. Cerca del 95 % de los ligandos quedan en la vesícula mientras que un porcentaje similar de receptores se van a los tubos [313, 314]. Finalmente los tubos se dirigen hacia la membrana celular, se fusionan a ella y dejan a los receptores listos para que vuelvan a ser utilizados atrapando ligandos. Por su parte, la vesícula se queda en el interior de la célula, la cual utiliza los ligandos en diferentes procesos. A juzgar por los porcentajes, puede verse que la endocitosis es un mecanismo muy eficiente donde se reciclan idóneamente los receptores y se aprovecha una gran cantidad de ligandos.

Es interesante resaltar que si el sistema formado por la vesícula y los túbulos llegara al equilibrio antes de los 5 a 10 minutos en que dura el reciclado de receptores del ciclo endocítico, ya que entre el 60 y 70 % del volumen está en la vesícula, se esperaría que sólo entre el 60 y 70 % de los ligandos permanecieran en la vesícula. Para entender esta discrepancia se propuso estudiar en la recta final del siglo pasado el movimiento de los ligandos en el sistema vesícula-túbulos con la ecuación de difusión teniendo como objetivo hallar el tiempo promedio de relajación del sistema y explicar el por qué de la permanencia del 95 % de ligandos en la vesícula. Lo más que se pudo conseguir con este programa fue hacer la gran simplificación de no tomar en cuenta los tubos [291, 315]. Sin embargo, la presencia de los tubos es importante para explicar el tiempo de relajación al equilibrio de ese sistema y por ende, la eficiencia en el reciclado de receptores [316]. Más adelante veremos cómo se logró estudiar este problema haciendo uso de los *propagadores*, que describen el número de partículas presentes en una cavidad o en un tubo interconectados en función del tiempo.



**Figura 2.9:** Representación del proceso de la endocitosis mediada por clatrin, en la figura central (que es una adaptación de la que aparece en [303]) se esquematiza el ciclo endocítico. Las micrografías tomadas de las referencias [304–306] representan alguna fase en particular del ciclo. a) – d) Proceso de internalización. e) Fusión de la vesícula endocítica con los túbulos. f) El sistema tubular puede ser muy complejo y estar asociado incluso a otros sistemas vesiculares de la célula, como los lisosomas o el aparato de Golgi.



**Figura 2.10:** a) Esquema general de una neurona, imagen adaptada de [317]. b) Se muestra un acercamiento a una dendrita y se ven con mayor detalle las espinas dendríticas, la imagen fue tomada de [318].

## 2.2.4 Transporte a lo largo de dendritas

Otro ejemplo en los sistemas biológicos donde ocurre difusión a lo largo de canales es la difusión de algunas moléculas de señalización a lo largo de las dendritas de las neuronas. Las neuronas son de las células animales más grandes y complejas, figura 2.10(a). Su forma estrellada y alargada presenta muchos desafíos en el estudio de su función celular, en particular con respecto a la eficiencia en el transporte de algunas proteínas recién sintetizadas desde el cuerpo celular o soma hasta sitios tan distantes como el axón o las dendritas. El axón posee canales iónicos para la propagación del potencial de acción y zonas activas para la liberación de neurotransmisores presinápticos. En cambio, cada dendrita contiene dominios postsinápticos donde los receptores a los neurotransmisores tienden a agruparse [319]. Estos dominios postsinápticos se encuentra primordialmente en *espinas dendríticas*, que son pequeñas extrusiones membranosas micrométricas que sobresalen de una dendrita y es donde se realiza el contacto sináptico con otras neuronas [320].

Típicamente las espinas dendríticas tienen la forma de una bolsa que se conecta a la dendrita por un cuello delgado y corto. Puede haber miles de espinas distribuidas a lo largo de una sola dendrita. Además, las espinas dendríticas cambian de forma de acuerdo con su actividad propia; por decir algo, se ha observado que cuanto más activa es la espina, más estrecho es su cuello. En general se cree que las espinas actúan para compartimentar señales químicas generadas por la actividad sináptica; es decir, las espinas impiden la libre difusión de ciertas sustancias en el cuerpo de la dendrita [321, 322]. Sin embargo, para otras moléculas las espinas dendríticas pueden representar obstáculos o trampas transitorias para su óptimo transporte [323, 324]. De todo lo anterior, a la fecha se ha recabado un acervo importante de evidencias experimentales y de varios resultados de simulaciones computacionales. Una revisión profunda de los modelos sobre el transporte en las espinas dendríticas se encuentra en [325, 326]. Conocer las propiedades del transporte en este tipo de regiones formadas básicamente por un tubo conectado a una serie de pequeñas protuberancias es vital para el entendimiento de la función neuronal y sigue siendo un problema de investigación abierto.

---

## Historia del estudio de la difusión en sistemas confinados

En esta sección se hace una revisión de los trabajos relacionados con el estudio de la difusión. En primer lugar se menciona la observación y la descripción del movimiento browniano. Posteriormente se habla de los trabajos experimentales que llevaron al establecimiento de las relaciones cuantitativas que dieron origen a la ecuación de difusión. Pasamos después a comentar sobre la fusión de las observaciones hechas sobre el movimiento browniano con la ecuación de difusión en un mismo marco teórico. Luego se menciona la dificultad de resolver la ecuación de difusión para diversos sistemas y se termina con la exposición de los avances sobre el estudio de la difusión en sistemas confinados.

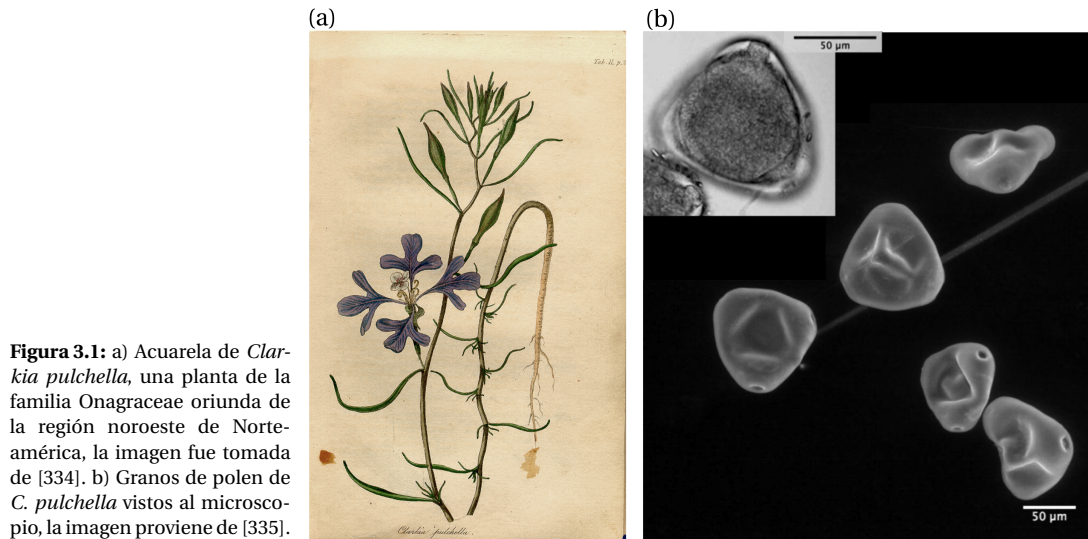
En este recorrido nos limitaremos a mencionar los trabajos más relevantes como si se trataran de una sucesión lineal de desarrollos científicos sin considerar los entornos en que se plantearon. Desde luego, no nos olvidamos de sus respectivos autores, pero no hacemos alusión a su contexto social ni mucho menos a las circunstancias que los llevaron a investigar y publicar sus resultados, por lo que de acuerdo con el dogma de que *todo se halla históricamente condicionado* las explicaciones aquí presentadas pueden considerarse versiones imperfectas que no reflejan la dinámica histórica real del estudio de la difusión y del movimiento browniano (algunas referencias que sí lo intentan son [327–329]).

La selección de personajes que se destacan en este capítulo es necesariamente incompleta y, por consiguiente, hasta cierto punto subjetiva, pero el propósito de esta sección es ofrecer una idea de lo que sería el desarrollo de los estudios sobre la difusión desde hace casi 200 años. El objetivo de este capítulo entonces es hacer hincapié en que a pesar de la nutrida historia de la difusión, los sistemas confinados debido a su complejidad, han sido abordados mediante algunas aproximaciones analíticas muy recientemente.

---

### 3.1 | La observación del movimiento browniano

La primera descripción cualitativa y literaria del movimiento browniano tal vez fue hecha por Lucrecio cerca del año 60 a. C. en su poema *De rerum natura*, y quizás la primera observación documentada de la que se tiene registro sea la que realizó Jan Ingen-Housz (1730-1799) en 1784 [330, 331]. Ingen-Housz describió el movimiento errático y sin cesar de diminutas partículas de carbon sobre la superficie de una gota de alcohol con ayuda de un microscopio. Sin embargo, es a Rober Brown (1773-1858) a quien se le atribuye la descripción del movimiento que lleva su nombre debido principalmente a que fue él quien realizó una serie de meticulosas observaciones para elucidar la fuente de origen de este movimiento [328–333].



En 1827 Brown se encontraba estudiando los mecanismos de la fecundación de la planta *Clarkia pulchella*, que se muestra en el inciso a) de la figura 3.1, cuando logró poner en suspensión líquida granos de polen de esta flor, ver la figura 3.1(b). Como excelente microscopista que era, logró identificar el movimiento agitado, irregular e incesante de minúsculas partículas en el interior de las vacuolas de los granos de polen. Similares observaciones fueron llevadas a cabo ese mismo año por Adolphe Brongniart (1801-1876), aunque al parecer Brown sólo tenía noticia de las realizadas por Wilhelm F. von Gleichen (1717-1783) y por John T. Needham (1713-1781) [328]. Brown fue el primero que hizo una investigación detallada del fenómeno. Fue descartando de manera sucesiva las posibles causas de este vaivén: cambios de temperatura, corrientes de aire y agua, portaobjetos opresores, entre otros, hasta llegar a la conclusión de que este movimiento no era propio de la vida, sino característico de cualquier tipo de suspensiones que tuvieran partículas suspendidas de dimensiones muy pequeñas. Para corroborar esa idea, Brown realizó las mismas observaciones con granos de polen tratados durante mucho tiempo con alcohol y siguió identificando aquel movimiento incesante. Finalmente, en su trabajo de 1828, *On the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies*, Brown reportó los resultados de sus experimentos realizados con suspensiones de diferentes partículas inorgánicas (vidrio, ceniza y algunos minerales) [335–337]. En todos los casos encontró un movimiento errático y persistente, concluyendo que se trataba de un fenómeno estrictamente físico.

Luego de las fructíferas observaciones de Brown se perdió inexplicablemente el interés en el problema. Fue hasta 1858 cuando entra en escena Jules Regnault (1797-1863) al sugerir que la causa del movimiento browniano era la luz incidente en el fluido que al calentarlo, provocaba su evaporación que a su vez, ocasionaba el movimiento de las diminutas partículas brownianas [331]. A partir de entonces se revive la discusión principalmente para atribuirle una causa al movimiento. Por ejemplo, Giovanni Cantoni (1818-1897) demostró que el fenómeno no se debía al gradiente de temperatura entre diferentes puntos del fluido, pues se podía seguir observando incluso si la temperatura del fluido era uniforme; asimismo, corroboró que tampoco se debía a fuerzas capilares [33]. En 1863 Christian Wiener (1826-1896) argumentó que el movimiento browniano debía estar asociado con la agitación interna del fluido, aunque en los años de 1870 Karl Nägeli (1817-189) y William Ramsay (1852-1916) dieron argumentos en contra de esta idea [331]. Sin embargo, en ese mismo tenor, en 1888 Léon Gouy (1854-1926) introdujo la noción de fluctuaciones y por su parte llegó a demostrar mediante experimentos cuidadosos y exhaustivos que el movimiento browniano era independiente de las fuerzas externas (vibraciones, temperatura, campos eléctricos, luz y tensión superficial). Gouy, quien era un ferviente partidario de la hipótesis atómica, estableció del movimiento browniano su dependencia inversa con el tamaño de las partículas en suspensión y con la viscosidad del

líquido en que se encontraban [331, 333].

Hacia finales del siglo XIX se había establecido experimentalmente la realidad del movimiento browniano en forma objetiva y cuantitativa. Es interesante notar que aunque el entendimiento del movimiento browniano estimulaba nuevos diseños experimentales y conjeturas, los fundadores de la teoría cinética, James C. Maxwell (1831-1879), Ludwig Boltzmann (1844-1906) y Rudolf Clausius (1822-1888), no publicaron nada acerca de él [333]. La razón tal vez se deba a que sus estudios se enfocaban en las velocidades de las partículas [338], y la medición de la velocidad de las partículas brownianas era todo un reto para la época. Al respecto, podemos citar los esfuerzos realizados por Christian Wiener, Sigmund Exner (1846-1926) y posteriormente por Felix M. Exner (1876-1930) que al tratar de medir esa velocidad como la razón del desplazamiento y el intervalo de tiempo de la observación, encontraron resultados muy confusos, pues dicha razón dependía de la duración de la medición [331]. Hoy en día se sabe que los caminos que siguen las partículas brownianas no poseen tangente alguna. De hecho, las trayectorias brownianas tienen mucho en común con las curvas *fractales*, que son objetos geométricos autosimilares a diferentes escalas [339].

Al meditar un poco sobre la forma de la trayectoria de una partícula browniana podemos darnos cuenta de que lo que tiene realidad física no son las líneas que se trazan uniendo los puntos donde se observa la partícula, sino más bien son las posiciones sucesivas que se registran en cada intervalo (remítase el amable lector a la página 2 de esta tesis y a la figura 1.1 allí mostrada). Si las posiciones se marcaran a intervalos cada vez menores de tiempo cada línea recta original quedaría reemplazada por una sucesión de líneas quebradas de menor tamaño que dan origen a una trayectoria similar a la que previamente se había obtenido [33, 339]. Así, podemos pensar que la trayectoria que sigue una partícula browniana es una curva fractal. Las curvas fractales no son diferenciables en ninguno de sus puntos y fueron así llamadas por Benoît Mandelbrot (1924-2010) en 1975. Aunque el estudio de la geometría fractal data del último cuarto del siglo XIX y fue iniciada por personajes de la talla de Karl Weierstrass (1815-1987), Georg Cantor (1845-1918), Giuseppe Peano (1958-1932) y David Hilbert (1862-1948), se considera una rama joven de las matemáticas [340, 341].

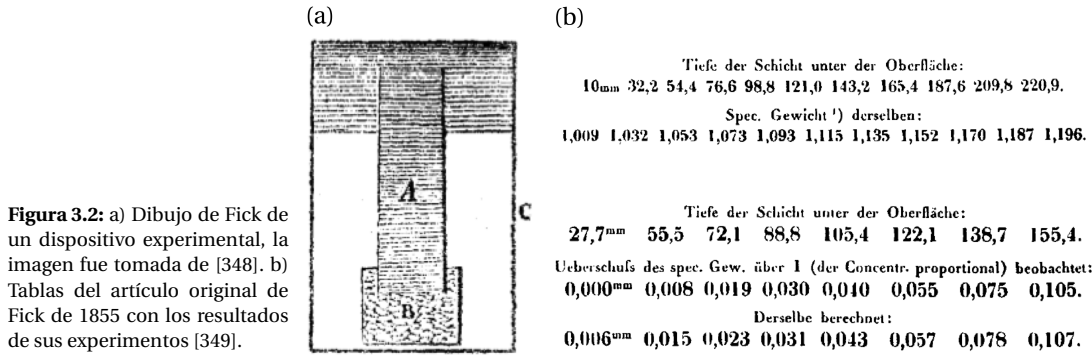
Los resultados observados del desplazamiento de las partículas brownianas como función del tiempo fueron descifrados hasta que se estableció a principios del siglo XX la teoría del movimiento browniano. Antes de describirla, pasaremos a revisar los principales trabajos experimentales que se llevaron a cabo durante el siglo XIX para establecer la ecuación de difusión.

---

## 3.2 El origen de la ecuación de difusión

Según la tradición, la historia moderna del estudio formal de la difusión inicia con los trabajos de Thomas Graham (1805-1869) en gases, realizados de 1828 a 1833, y que estaban inspirados en los trabajos pioneros sobre la difusión del hidrógeno de Johann Döbereiner (1780-1849) [342, 343]. En su experimento más famoso, Graham utilizó un tubo vertical cuyo extremo superior estaba tapado con un tapón de yeso, mientras que el extremo inferior se encontraba sumergido en agua. El tubo contenía en su interior gas hidrógeno que eventualmente difundía a través del tapón; de igual modo, el aire del exterior difundía por el tapón hacia el interior del cilindro. Debido a que la difusión del hidrógeno es más rápida que la difusión del aire, el nivel de agua en el tubo se elevaba durante el proceso. Graham midió las velocidades relativas de la difusión de varios gases y llegó a la conclusión que cuanto más denso era el gas, más pequeña era su velocidad de difusión. Con estas observaciones llegó a establecer la ley que lleva su nombre y que indica que si la temperatura y la presión de dos gases son iguales, las velocidades a las que ambos se difunden son inversamente proporcionales a la raíz cuadrada de sus densidades [31, 329, 333]. Esta ley combinada con el número de Avogadro permitió en el siglo XIX la determinación de las masas molares de diferentes compuestos. Es más, la primera estimación convincente de las magnitudes atómicas de los gases fue hecha en 1865 por Johann J. Loschmidt (1821-1895) utilizando una versión modificada del tubo de Graham [344].

Graham también estudió la difusión de sustancias en solución, descubriendo que la difusión en líquidos es tres órdenes de magnitud más lenta que la difusión en gases. Aunque no logró a



**Figura 3.2:** a) Dibujo de Fick de un dispositivo experimental, la imagen fue tomada de [348]. b) Tablas del artículo original de Fick de 1855 con los resultados de sus experimentos [349].

establecer un modelo cuantitativo de la difusión en líquidos, quizás debido a sus ideas incorrectas sobre la naturaleza de las soluciones, Graham describió el fenómeno de la *diálisis* cuando empleaba membranas porosas en sus múltiples experimentos con coloides [329, 333, 345]. La diálisis es un proceso de separación físico que se basa en el paso selectivo o filtración de un soluto a través de una membrana desde una región de mayor a menor concentración. La diálisis es muy usada en las técnicas médicas en la actualidad.

El siguiente avance importante en la teoría de la difusión provino de la obra de Adolf Eugen Fick (1829-1901), quien estaba fascinado por las observaciones de la *hidro-difusión* a través de membranas y por los trabajos de Graham sobre la difusión de sal en agua [346]. Fick desarrolló un modelo matemático para el fenómeno de la difusión usando una analogía entre la difusión y las leyes de la conducción del calor establecida por Joseph Fourier (1768-1830), y la de la conducción eléctrica obtenida por George Simon Ohm (1789-1854) [347]. Esta misma idea había sido mencionada en términos generales por Claude L. Berthollet (1748-1822) en 1803, pero fue Fick el primero en definir con precisión las cantidades involucradas y constatar el modelo experimentalmente [328, 347].

En 1855 Fick logró plantear los resultados de los experimentos de Graham sobre bases cuantitativas. Postuló que el flujo de sal, digamos  $J$ , se debe a una diferencia de concentraciones,  $C$ , de tal manera que la relación entre estas cantidades es directamente proporcional. A la constante de proporcionalidad se le conoce como la *constante de difusión*,  $D_0$ , y depende de la naturaleza de las sustancias empleadas, entre otras variables, por lo que hoy en día es mejor usar el término *coeficiente de difusión*. En la notación moderna, la primera ley de Fick está dada por

$$J = -D_0 \frac{\partial C}{\partial x} \quad (3.1)$$

Usando la conservación de la masa con el mismo espíritu con el que Fourier utilizó para el calor la conservación de la energía<sup>1</sup>, Fick dedujo la expresión conocida actualmente como la segunda ley de Fick o simplemente la *ecuación de difusión*,

$$\frac{\partial}{\partial t} C = D_0 \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3.2)$$

Sin embargo, hay que destacar que la primera ecuación que Fick planteó originalmente en su trabajo *Über Diffusion* [349], se la atribuye al modelo matemático de Fourier. Fourier había estudiado en su obra *Théorie analytique du la chaleur* de 1822, la propagación del calor y había considerado

<sup>1</sup>Las leyes de conservación se expresan mediante una ecuación de continuidad. En el caso de la conservación de la masa la ecuación de continuidad es

$$\frac{\partial}{\partial t} C + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0$$

donde el flujo en un sistema coordenado cartesiano se escribe como

$$\mathbf{J} = -D_0 \nabla C = -D_0 \left( \frac{\partial}{\partial x} C \hat{e}_x + \frac{\partial}{\partial y} C \hat{e}_y + \frac{\partial}{\partial z} C \hat{e}_z \right).$$

en su análisis el área de las regiones infinitesimales o *cascarones* que constituían a los cuerpos estudiados (un anillo, una esfera sólida, un cilindro sólido, un prisma sólido de longitud infinita y un cubo sólido) [350]. De manera similar, Fick en su modelo incluyó el área de la sección transversal del recipiente donde realizó sus observaciones,  $w$ , obteniendo

$$\frac{\partial}{\partial t} C = D_0 \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{1}{w} \frac{dw}{dx} \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (3.3)$$

Fue precisamente esta ecuación la que le planteó a Fick una serie de dificultades para poderla demostrar experimentalmente, aunque como se verá más adelante, es sorprendente que desde 1855 Fick haya planteado correctamente la primera aproximación del estudio de la difusión en sistemas de ancho variable como un problema en una sola dimensión espacial. Fick presentó sus resultados para recipientes tanto de sección transversal constante (un cilindro) como variable (un cono invertido) en tablas de datos. Para esos dos casos dio las soluciones en el estado estacionario, esto es, cuando la concentración ya no cambia en el tiempo y se cumple que  $(\partial/\partial t)C = 0$ . Es claro que si se tiene un recipiente de sección transversal constante la ecuación (3.3) se reduce a la expresión (3.2), y para Fick, esa era la ecuación que más lo entusiasmaba.

El estudio de la difusión en líquidos y su aplicación en varios fenómenos fisiológicos cobró importancia a finales del siglo XIX [346, 351]. Fick también estudió, entre otras muchas cosas, el paso de agua a través de una membrana semipermeable de una región de mayor a menor concentración de solutos, fenómeno conocido como *ósmosis*, y que ya había sido descrito por Henri Dutrochet (1776-1847) unos años antes [345, 347]. El estudio de la ósmosis posteriormente fue enriquecido gracias a las contribuciones de Wilhelm Pfeffer (1845-1920), quien en 1877 midió cuantitativamente la presión osmótica usando membranas artificiales, y la de Walther Nernst (1864-1941), quien examinó la difusión y la ósmosis puntualizando sus limitaciones [345]. Eventualmente el estudio de la difusión se llevaría a cabo también en sólidos [329, 333, 347].

Las primeras mediciones de la difusión en sólidos, principalmente en metales, fueron realizadas hacia el ocaso del siglo XIX por Williams Roberts-Austen (1843-1902), aunque este fenómeno ya era conocido y había sido observado cuidadosamente por Robert Boyle (1627-1691) desde 1684 [347]. Los trabajos de Roberts-Austen resultaron cruciales en una época donde la metalurgia estaba en su apogeo, aunque omitió la dependencia en la temperatura de los coeficientes de difusión. Es a Svante Arrhenius (1859-1927) a quien se le atribuye el estudio de esa dependencia [333]. El mecanismo de la difusión en sólidos consiste en que los átomos se van moviendo entre los intersticios del material o bien, van intercambiando su posición dentro de una red con los sitios *vacantes* [352]. Pese a que la difusión en sólidos es un tema de gran actualidad y con muchas aplicaciones, en este trabajo no será abordado.

Con las observaciones detalladas del movimiento browniano y los experimentos cuantitativos cuyos resultados fueron modelados satisfactoriamente por la ecuación de difusión se cerraba el telón del siglo XIX. Faltaba la fusión de estos dos enfoques, la cual llegó en los albores del siglo XX, y que permitió tener una teoría tanto del movimiento browniano como de la difusión sustentada en la naturaleza atómica de la materia. De todo esto trata la siguiente sección.

---

### 3.3 | La teoría del movimiento browniano

La primera descripción matemática del movimiento browniano fue tal vez la realizada por Thorvald N. Thiele (1838-1910) en 1880 [330, 331]. Otra descripción pionera, aunque en el contexto de la especulación financiera, fue hecha por Louis Bachelier (1870-1946) en su tesis doctoral de 1900. Sin embargo, la primera explicación teórica, desde el punto de vista físico, del movimiento browniano fue publicada de manera independiente por Albert Einstein (1879-1955) en 1905 y por Marian von Smoluchowski (1872-1917) en 1906.

Smoluchowski alrededor de 1900 usó los resultados obtenidos de la teoría cinética de Maxwell para modelar y explicar las causas del movimiento browniano; es decir, su explicación del movi-

miento se basaba en las colisiones de las moléculas o átomos del fluido con las partículas brownianas [353, 354]. Por un lado, Maxwell había demostrado que cada partícula en un fluido no tiene la misma velocidad, sino que hay una distribución de velocidades en todas las direcciones posibles; por otro lado, el número de colisiones que experimenta una partícula browniana es del orden de  $10^{20}$  por segundo y por lo tanto, se puede apreciar el efecto neto de todas las colisiones moleculares sobre una partícula como las que observó Brown [328, 335, 338]. La segunda gran contribución de Smoluchowski, realizada de 1913 a 1915, fue la de establecer una ecuación que describe al movimiento browniano en presencia de una fuerza externa [354]. Smoluchowski también estuvo interesado en la comprobación experimental de su teoría y en medir la distribución espacial de las partículas brownianas.

Por su parte, Einstein en su trabajo de 1905, *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen*, trató de hacer predicciones que pudieran ser observadas macroscópicamente si se tomaba en cuenta el movimiento térmico molecular de un fluido, para ello usó la hidrodinámica y la mecánica estadística recién creada [355, 356]. En su lúcido análisis, Einstein modeló el movimiento browniano como un *proceso estocástico*. Esto es, usó el concepto de la probabilidad de encontrar a la partícula browniana en un cierto lugar a un cierto tiempo.

Fue quizás Einstein uno de los primeros en darse cuenta que lo importante para caracterizar al movimiento browniano era el promedio del cuadrado de los desplazamientos de la partícula browniana entre el tiempo que le llevaba hacerlo, razón que era constante. Además, Einstein con este modelo pudo deducir la ecuación de difusión, que describe la manera en que un conjunto de partículas brownianas se difunden en un fluido debido a las fluctuaciones inducidas por las colisiones moleculares en el mismo [357, 358]. Einstein llegó a establecer el coeficiente de difusión como una relación de fluctuación-disipación,

$$D_0 = \frac{k_B T}{\xi} \quad (3.4)$$

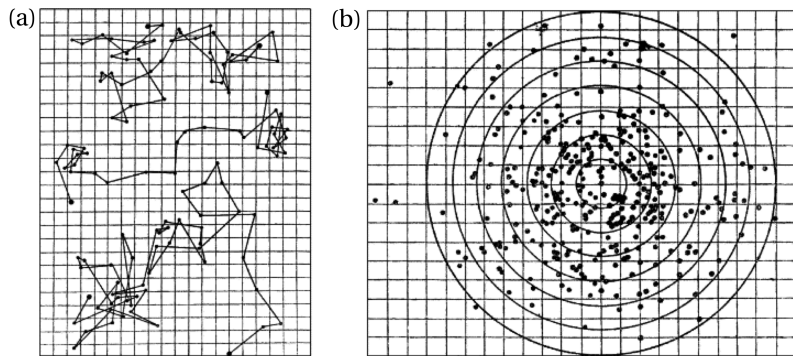
donde  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura del fluido y  $\xi$  es el coeficiente de fricción que depende de las dimensiones y forma de la partícula (una tabla de los coeficientes de fricción para partículas con diferentes geometrías puede encontrarse en [30]). Esta ecuación también fue obtenida independientemente por William Sutherland (1859-1911), pero Einstein dio la forma en que el coeficiente de difusión puede determinarse usando el desplazamiento cuadrático medio,  $\langle d^2 \rangle$ ,

$$\langle d^2 \rangle = 2D_0 t \quad (3.5)$$

y sugirió que sería deseable que alguien midiera el coeficiente de difusión usando este resultado.

A ese llamado atendieron Theodor Svedberg (1884-1971) y Jean Perrin (1870-1942) unos años después. El equipo de Perrin se dio a la tarea de demostrar experimentalmente y de manera satisfactoria la relación (3.5) [359-361], véase la figura 3.3. Es justo señalar que para 1903 la invención del ultramicroscopio (basado en la dispersión de luz sobre la partícula observada) había permitido a Richard Zsigmondy (1865-1929) y a Heinrich Siedentopf (1872-1940) observar el movimiento errático de diminutas partículas de oro [362, 363]. Estimulados por estas observaciones, Perrin y sus colaboradores usaron sistemas coloidales y emulsiones a los que fotografiaron con ayuda de un ultramicroscopio a intervalos de 30 s y registraron de esa manera las posiciones de una partícula. Encontraron el comportamiento predicho por Einstein y además, obtuvieron un valor muy preciso del número de Avogadro (y por lo tanto de la constante de Boltzmann) con un error relativo de apenas 0.19 con respecto del valor correcto. Los experimentos dirigidos por Perrin fueron todo un hito para la época, pues se convirtieron en una prueba irrefutable de la existencia de los átomos, terminando incluso por convencer de esta realidad a los más feroces opositores de la teoría atómica [33, 331]. Otro experimento un tanto olvidado relacionado con las mediciones directas sobre el movimiento browniano fue el realizado en 1914 por Ivar Nordlund (1855-1937), quien registró sobre tiras de películas móviles las trayectorias de las partículas de mercurio suspendidas en agua [364].

A partir de entonces los esfuerzos por generalizar los resultados del movimiento browniano a otras situaciones y contextos se multiplicaron y surgió el estudio de la teoría de los procesos es-



**Figura 3.3:** Dibujos de Perrin para la medición del coeficiente de difusión. a) Trayectoria de 3 partículas brownianas. b) Distribución para el cálculo del desplazamiento cuadrático medio, las dos imágenes fueron tomadas de [361].

tocásticos. En 1908 Paul Langevin (1872-1946) publicó en un artículo muy breve una descripción macroscópica del movimiento browniano donde escribió la segunda ley de Newton para una partícula browniana. Supuso que la fuerza neta que experimenta la partícula se podía descomponer en dos, una de ellas debida al gran número de colisiones con las moléculas del fluido y otra debida a la viscosidad [365,366]. Este tratamiento fue probablemente el primer planteamiento de una ecuación diferencial estocástica.

La formulación de Einstein y de Smoluchowski sentó las bases para comprender lo que actualmente se denomina como el teorema fluctuación-disipación y los fenómenos en equilibrio y fuera de él. Sobre estos dos caminos continuaron las investigaciones de Herbert Callen (1919-1993), y de Leonard Ornstein (1880-1941), George Uhlenbeck (1900-1988) [367, 368], Ryogo Kubo (1920-1995) [369] y Nicolaas G. van Kampen (nacido en 1921) [370], respectivamente. Podemos añadir que el tratamiento matemático formal del movimiento browniano y otros temas afines han tenido en vilo a las mentes más originales y fueron estudiados principalmente por Andrey A. Markov (1856-1922), Karl Pearson (1857-1936), Émile Borel (1876-1956), Norbert Wiener (1884-1964), Paul Lévy (1886-1971), György Pólya (1887-1985), Sydney Chapman (1888-1970), Andrei N. Kolmogorov (1903-1987), William Feller (1906-1970), Joseph L. Doob (1910-2004), Mark Kac (1914-1984), Kiyosi Itô (1915-2008) y Ruslan L. Stratonovich (nacido en 1930), entre otros [371, 372]. Finalmente, sólo mencionaremos algunos personajes que estuvieron involucrados en el desarrollo de los procesos estocásticos en la física y en particular en la mecánica estadística. A riesgo de cometer injustas omisiones, podemos citar a Lord Rayleigh (1842-1919), Max Planck (1858-1947), Adrian Fokker (1887-1972), Reinhold Fürth (1893-1979), Oskar Klein (1894-1977), Hendrik A. Kramers (1894-1952), Stephen O. Rice (1907-1986), Subrahmanyan Chandrasekhar (1910-1995), Elliott W. Montroll (1916-1983) [332,372], Robert Zwanzig (nacido en 1928) y George H. Weiss (nacido en 1930).

### 3.4 El estudio de la difusión en sistemas confinados

Una vez que se estableció la base molecular del movimiento browniano y de la difusión, las leyes de Fick dejaron de ser ecuaciones empíricas y pasaron a ser ecuaciones generales que podían describir la concentración de las partículas en un instante y lugar determinados como una consecuencia de la naturaleza atómica de la materia. La ecuación de difusión es una ecuación diferencial en derivadas parciales de tipo parabólico y requiere de una condición inicial y condiciones a la frontera para encontrar su solución.

El primer tratamiento moderno para resolver la ecuación de difusión se halla en la obra de Fourier de 1822 dentro del contexto de la conducción del calor [350]. En ese trabajo se pueden encontrar varios problemas resueltos con el método de las series trigonométricas para medios infinitos. También desde los tiempos de Fourier se sabe que en el estado estacionario la ecuación de difusión es una ecuación en derivadas parciales que comúnmente aparece en problemas tanto de la mecánica, la hidrodinámica o de la electrostática, la conocida como *ecuación de Laplace*. Esta ecuación fue

estudiada exhaustivamente por Pierre-Simon Laplace (1749-1827) y varios matemáticos ilustres de su época y del siglo XIX [373], quienes notaron la trascendencia de las condiciones de la frontera para poder encontrar su solución matemática [374]. Lo anterior es importante porque ahora se sabe que la ecuación de difusión no puede resolverse analíticamente para cualquier condición inicial y bajo condiciones de frontera que no sean muy simples; es decir, no hay un camino estándar a seguir para buscar su solución y por lo tanto cada problema debe abordarse por separado y haciendo las suposiciones más sensatas que puedan reducir sus complicaciones, o bien, con métodos numéricos. Por decir algo, los problemas que se han resuelto exitosamente desde tiempos de Fourier y que se encuentran desarrollados en algunos de los tratados sobre difusión más influyentes del siglo XX, como los redactados por Horatio Carslaw (1870-1954), John C. Jaeger (1907-1979) [375], y más recientemente por John Crank (1915-2006) [376], corresponden a los que modelan la difusión en sistemas finitos o semi-infinitos que se encuentran en el estado estacionario y/o que poseen formas sencillas.

En el estudio de la difusión en sistemas confinados las fronteras juegan un papel importante, pues hacen precisamente que el medio donde ocurre la difusión se encuentre constreñido. Por ejemplo, en la difusión a través de medios porosos las fronteras del sistema que definen las regiones acotadas por donde pueden transitar las partículas son extremadamente complicadas, basta recordar la forma tan imbricada en que se entrelazan los polímeros que constituyen a los geles por donde se lleva a cabo la electroforesis. Para atacar este tipo de problemas desde el siglo XIX se han elaborado *teorías efectivas*, algunas de ellas provenientes del campo de la geofísica, como la elaborada por Henry Darcy (1803-1858) derivada de su estudio sobre la hidrología subterránea [377]. James C. Maxwell también contribuyó notablemente a la causa. En 1873 publicó un trabajo donde obtuvo los coeficientes de difusión efectivos para medios heterogéneos considerando las difusividades de los componentes del medio y su arreglo espacial, tal y como si se tratara de resistencias en serie o en paralelo en problemas de circuitos eléctricos [376, 378].

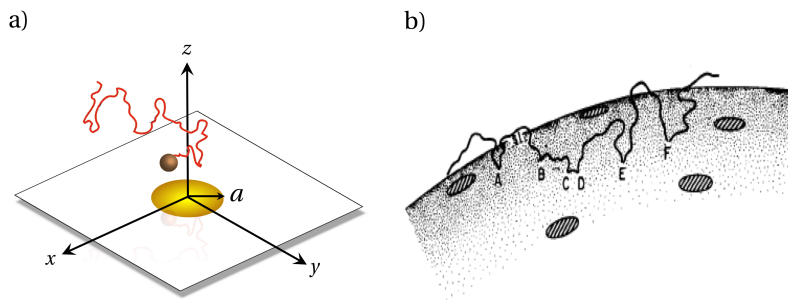
Para modelar el transporte en medios porosos, ya bien entrado el siglo XX se empezó a usar la teoría de la percolación desarrollada por Paul J. Flory (1910-1985) y Walter H. Stockmayer (1914-2004) alrededor de los años 1940 y que fue profusamente cultivada posteriormente [379]. Los recientes trabajos de Daniel ben-Avraham y Shlomo Havlin sobre la difusión en medios desordenados y fractales son de los trabajos más novedosos en este campo [380], aunque la literatura actual sobre este tema es muy abundante. Finalmente, en 2012 se comenzó a estudiar el problema de la difusión en presencia de obstáculos cilíndricos o circulares arreglados en una red cuadrangular como problemas de difusión a lo largo de canales [150, 151]. Es decir, el estudio de la difusión en canales puede servir tanto para estudiar el tránsito de partículas entre regiones conectadas por un canal como para estudiar el paso de partículas en un medio con obstáculos.

Resolver la ecuación de difusión aun para un canal de sección transversal variable de manera analítica es muy complicado. En muchos casos sólo se pueden obtener soluciones numéricas particulares con la ayuda de computadoras. Sin embargo, de la mano a esos trabajos se han desarrollado otros que abordan el modelado teórico en busca de una comprensión profunda de los fundamentos de la difusión en sistemas confinados. En esta sección se mencionan algunos problemas en concreto que han sido los baluartes en el estudio de la difusión en sistemas confinados hoy en día.

### 3.4.1 La difusión hacia un disco absorbente

Este problema se conoce en electrostática como el *disco de Weber* y consiste de un disco absorbente ubicado sobre un plano totalmente reflejante que limita un espacio de volumen conocido, ver el inciso a) de la figura 3.4. La corriente a través del disco, en el estado estacionario, se calculó en la primera mitad del siglo XX [381]. Lo interesante como veremos más adelante, es que este modelo nada pretencioso ha aportado mucho en el entendimiento de la difusión a través de regiones interconectadas y para modelar el problema del escape a través de una diminuta abertura.

A la expresión que relaciona la corriente que pasa a través de un disco con su tamaño se le



**Figura 3.4:** a) Difusión hacia un disco absorbente de radio  $a$ . b) Dibujo original de Purcell y Berg donde usaron la difusión hacia un disco como modelo para estudiar la unión de un ligando hacia su receptor ubicado en la superficie celular [383].

conoce como la fórmula de Hill, en reconocimiento a Terrell L. Hill (nacido en 1917),

$$k = \frac{4aD_0}{V} \quad (3.6)$$

donde  $a$  es el radio del disco,  $V$  el volumen del recinto y  $k$  es el número de partículas que llegan al disco por unidad de tiempo y que se puede asociar con una constante de velocidad en una *cinética de primer orden*.

En química, se dice que una reacción sigue una cinética de primer orden cuando una sustancia A se transforma directamente en otra sustancia B sin la formación de algún producto intermedio. La relación entre las reacciones químicas de este tipo con el problema de la difusión a través de un orificio es que las partículas que difunden al encontrarse dentro de la cavidad son análogas en química a la sustancia sin transformar, y una vez que son absorbidas por el orificio son análogas a la sustancia transformada. De este modo se tiene un sistema de dos estados mutuamente excluyentes donde es más probable que la partícula se encuentre en la cavidad a que haya sido absorbida por el disco, lo que concuerda con la suposición de que la reacción en una dirección es más viable que en la dirección opuesta<sup>2</sup>.

En 1975 Hill usó la expresión (3.6) para modelar el proceso de asociación de un ligando con una proteína *controlado por difusión* [382]. Luego, en 1977 Howard C. Berg (nacido en 1934) y Edward Purcell (1912-1997) en la referencia [383] emplearon la misma fórmula para estudiar la difusión de ligandos hacia sus receptores ubicados en una esfera que emulaba a una célula. Los receptores fueron modelados como parches en forma de círculos. Un tratamiento más moderno de este problema puede encontrarse en las referencias [384,385], donde se consideraron parches absorbentes de otras formas, véase el inciso b) de la figura 3.4.

Este tipo de planteamientos motivaron eventualmente el estudio asiduo del escape a través de pequeños orificios, ya que el recíproco de  $k$  es el tiempo medio de sobrevivencia,  $\tau$ , de las partículas en la región de volumen  $V$ ; es decir,  $\tau = k^{-1}$ . El estudio del tiempo de escape de una región a través de un diminuto orificio o un dominio estrecho sigue siendo un problema sujeto de estudio

<sup>2</sup>Es bien sabido que en reacciones químicas de la forma



si la constante de velocidad de la reacción *hacia adelante* es muchísimo mayor que la constante de velocidad *hacia atrás* el cambio de la concentración de A decae exponencialmente a medida que transcurre el tiempo. Es decir, si  $k_f$  da la probabilidad de que una molécula de A se convierta en una de B por unidad de tiempo y  $k_r$  describe la probabilidad de la conversión inversa, entonces las tasas de cambio de las concentraciones de A o de B en el tiempo, denotadas por  $[A(t)]$  y  $[B(t)]$  respectivamente, están dadas por el par de ecuaciones acopladas siguientes,

$$\frac{d}{dt}[A(t)] = -k_f[A(t)] + k_r[B(t)], \quad \frac{d}{dt}[B(t)] = k_f[A(t)] - k_r[B(t)]$$

Si  $k_r \ll k_f$  la primera ecuación se reduce a

$$\frac{d}{dt}[A(t)] = -k_f[A(t)]$$

y entonces se cumple que

$$[A(t)] = [A(0)]e^{-k_f t}$$

en la actualidad. Al respecto, en la literatura básicamente se encuentran dos vertientes. Por un lado, aquella donde se siguen procedimientos analíticos y rigurosos para poder calcular su solución en algunos casos de interés. El estudio formal de este problema ha sido desarrollado principalmente por David Holcman y Zeev Schuss en Israel [456, 457], por Olivier Bénichou y Raphael Voituriez en Francia [388, 389] y en Canadá por Michael J. Ward en colaboración con varios investigadores alrededor del mundo [390, 391]. Sin embargo, si bien las expresiones que se obtienen son analíticas, a menudo resultan inmanejables o calcularlas es muy tedioso. Por lo tanto, la otra vertiente ha consistido en obtener expresiones concisas para varias de las situaciones que se observan en problemas particulares mediante aproximaciones de *grano grueso* y aprovechando las simetrías que puede exhibir el sistema de estudio. En este sentido las contribuciones de Alexander M. Berezhkovskii, Vladimir Yu. Zitserman junto con A. V. Barzykin y otros colaboradores en los Estados Unidos, han sido de muchísima utilidad [392–394].

En otros estudios también se ha tratado de obtener la dependencia en el tiempo de la tasa de arribo de partículas hacia una diminuta región,  $k = k(t)$ , encontrando que para tiempos largos se recupera la fórmula de Hill [395]. Así pues, en los inicios del presente siglo la fórmula de Hill fue uno de los ingredientes principales para poder modelar el problema de la difusión de partículas entre dos cavidades de forma arbitraria interconectadas por un tubo. Antes de mencionar ese problema, en la siguiente sección abordaremos un poco más acerca del problema del tiempo promedio de sobrevivencia dentro de una región o intervalo.

### 3.4.2 El tiempo promedio del primer arribo a un cierto dominio

A la par del desarrollo de los estudios formales de las caminatas aleatorias durante el siglo XX, surgió el estudio del *tiempo promedio del primer arribo* a un cierto dominio, que trata de dar respuesta a la interrogante: Si inicialmente un caminante al azar se halla en la posición  $\mathbf{r}_0$  al instante  $t = 0$ , ¿cuál es la probabilidad de que el caminante llegue *por primera vez* a un sitio  $\mathbf{r}$  dado al instante  $t$ ? En otras palabras, ¿cuál es la probabilidad de que una partícula que difunde esté *ocupando* el lugar  $\mathbf{r}$  al tiempo  $t$ . Evidentemente, en muchos casos, la respuesta a esta pregunta no es simple y depende en gran medida de las condiciones a las cuales se *da por terminada* una caminata al azar o de las condiciones a la frontera para el proceso difusivo. Aquí usaremos como sinónimos los términos caminante al azar y partícula que difunde, pues aunque epistemológicamente son diferentes, esencialmente tienen las mismas propiedades estadísticas para tiempos largos.

Los fenómenos de primera llegada juegan un papel crucial dentro de los procesos estocásticos y pueden servir para modelar muchas situaciones en diferentes contextos, tanto de la física, la química, la biología y hasta de las ciencias sociales. El tiempo promedio del primer arribo se halla extensamente estudiado en las referencias [396, 397], donde además se proporcionan varios ejemplos ilustrativos.

La idea de que una partícula que difunde dentro de un dominio puede llegar a desaparecer o ser *aniquilada* si alcanza un lugar específico, llamémosle  $\mathcal{R}$ , se puede entender si en ese lugar la partícula sufre una transformación (por ejemplo, a través de una reacción química) o bien es trasladada hacia otra región distinta (en el caso cuando la partícula pasa de una región a otra cuando éstas se encuentran conectadas por un diminuto orificio). En ambos casos, la región  $\mathcal{R}$  se puede concebir matemáticamente como una frontera absorbente o incluso, parcialmente absorbente. En este sentido, el problema más sencillo que se puede plantear es cuando la partícula difunde sobre un segmento de recta donde al menos uno de sus extremos es absorbente. Al respecto, algunas preguntas interesantes serían ¿cuál es la probabilidad de que la partícula que difunde *no* alcance las fronteras absorbentes al tiempo  $t$ ? A esta probabilidad se le conoce como *probabilidad de sobrevivencia*,  $S(t|x_0)$ , donde  $x_0$  es la posición inicial de la partícula dentro de un intervalo. Una pregunta más es: ¿cuál es el tiempo en promedio que transcurre hasta que una partícula que difunde alcance su *destino* como función de su punto de partida inicial? A este tiempo es al que se le llama *tiempo promedio del primer arribo*,  $\tau(x_0)$ . Los primeros estudios de estos temas junto con sus distribuciones de probabilidad fueron realizados por Elliot Montroll y George H. Weiss en 1965 [398] y por Michael E. Fischer en 1984 [399].

Como la probabilidad de sobrevivencia dentro de un intervalo satisface una ecuación de difusión [400, 401],

$$\frac{\partial}{\partial t} S(t|x_0) = D_0 \frac{\partial^2}{\partial x^2} S(t|x_0) \quad (3.7)$$

durante el último cuarto del siglo pasado varios investigadores, entre ellos Daniel T. Gillespie, George H. Weiss y Attila Szabo se dieron a la tarea de vincular el tiempo del primer arribo con las reacciones químicas controladas por difusión [402–406]. En dichos problemas los reactantes difunden hasta que reaccionan y son transformados justo en una de las fronteras absorbentes del sistema. Por sencillez, en estos problemas la difusión de reactantes se consideró a lo largo de una línea.

Al integrar la ecuación (3.7) en el tiempo desde  $t = 0$  (cuando los reactantes están dentro del intervalo y por lo tanto su probabilidad de sobrevivencia es 1) y hasta  $t \rightarrow \infty$  (cuando eventualmente los reactantes han alcanzado la frontera absorbente y por lo tanto al ser removidos del sistema su probabilidad de sobrevivencia es 0), se puede encontrar que el tiempo promedio en que ocurren las reacciones por vez primera en estos modelos está gobernado por la ecuación

$$\frac{\partial^2}{\partial x_0^2} \tau(x_0) = -\frac{1}{D_0} \quad (3.8)$$

donde la probabilidad de sobrevivir en todo el intervalo de tiempo es precisamente el tiempo promedio de sobrevivencia,

$$\tau(x_0) = \int_0^\infty S(t|x_0) dt$$

La ecuación (3.8) debe resolverse imponiendo algunas de las condiciones a la frontera siguientes, [400, 401, 407].

- Frontera absorbente: es aquella capaz de remover del sistema cualquier partícula que entre en contacto con ella, por lo que la concentración de partículas en la frontera, ubicada en  $x = f$ , es igual a cero a todo tiempo; así, el tiempo de sobrevivencia cumple

$$\tau(x_0) \Big|_{x=f} = 0 \quad (3.9)$$

- Frontera reflejante: es aquella en la que, al entrar en contacto con las partículas, éstas sufren un cambio de dirección; es decir, el flujo de partículas a través de ellas es cero, por lo que

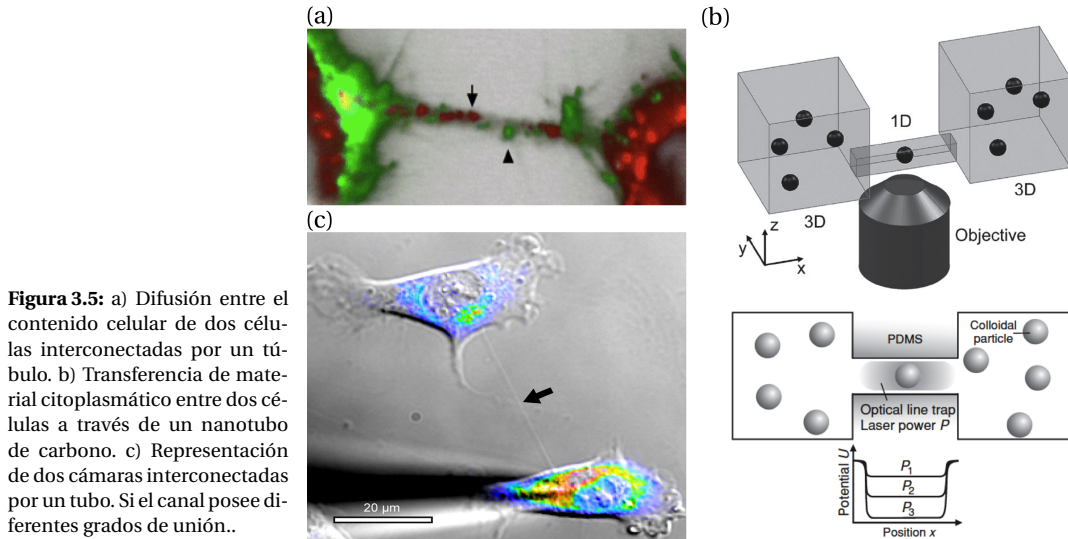
$$\frac{\partial}{\partial x_0} \tau(x_0) \Big|_{x=f} = 0 \quad (3.10)$$

- Frontera parcialmente absorbente: es aquella que sólo deja pasar un porcentaje de partículas del total que entra en contacto con ella. La *eficiencia* con la cual la frontera deja pasar a las partículas es una constante de proporcionalidad,  $\kappa$ . Esta condición se denota como

$$\frac{\partial}{\partial x_0} \tau(x_0) \Big|_{x=f} = \frac{\kappa}{D_0} \tau(x_0) \quad (3.11)$$

Puede verse que las dos condiciones anteriores son casos particulares de esta última, pues se obtienen haciendo  $\kappa \rightarrow \infty$  y  $\kappa = 0$ , respectivamente.

El uso de condiciones parcialmente absorbentes está relacionado con la técnica denominada *homogenización de las fronteras*, y que tiene como objetivo reducir dramáticamente la complejidad de los problemas originales, pues sistemas en dos o en tres dimensiones pueden ser tratados, hasta donde es posible, como problemas unidimensionales [408]. Hay varios casos donde esto es plausible, sobretodo cuando el sistema sujeto de estudio posee simetría axial. Por ejemplo, Sergey M. Bezrukov *et al.* en el año 2000 estudiaron las fluctuaciones en el número de partículas que se encontraban en un canal cilíndrico de radio  $r$  que conectaba dos reservorios. Constataron analítica



**Figura 3.5:** a) Difusión entre el contenido celular de dos células interconectadas por un túbulo. b) Transferencia de material citoplasmático entre dos células a través de un nanotubo de carbono. c) Representación de dos cámaras interconectadas por un tubo. Si el canal posee diferentes grados de unión..

y numéricamente que los resultados de la reducción a un problema unidimensional estaba en gran acuerdo con los resultados esperados del problema original tridimensional para tiempos del orden de  $r^2/D_0$  [412]. Posteriormente un estudio similar se realizó, con resultados igualmente satisfactorios, considerando la presencia de un sitio de unión dentro del canal [409].

El estudio del tiempo promedio del primer arribo a un cierto dominio ha servido para entender el transporte a través de diferentes estructuras al menos en su aspecto dinámico; es decir, ha permitido desentrañar uno de los aspectos de la difusión en sistemas confinados en geometrías complejas que es averiguar cuánto tiempo le tomará en promedio a un sistema alcanzar el equilibrio o en cuánto tiempo en promedio ocurrirá un cierto evento por vez primera en su interior. En la siguiente sección se explica cómo con estas ideas se puede estudiar el tiempo de relajación al equilibrio en el problema de la difusión de partículas puntuales entre dos cavidades interconectadas por un tubo. Los trabajos con este enfoque desde luego se siguen cultivando a la fecha, pero fueron animados y dirigidos en sus inicios en el NIH de los Estados Unidos por R. Zwanzig y continuados por G. H. Weiss, A. Szabo y A. M. Berezhkovskii.

### 3.4.3 La difusión entre dos reservorios interconectados por un canal

Uno de los problemas que despertó el interés desde hace tiempo debido a su presencia recurrente tanto en sistemas naturales como en artificiales, es el estudio de la difusión en sistemas formados por grandes reservorios de forma arbitraria interconectados mediante regiones de menor tamaño. No está de sobra mencionar que algunos ejemplos de estos problemas son un canal biológico que conecta el citoplasma con el espacio extracelular, un sitio activo ubicado en una cavidad al interior de una enzima, una vesícula endocítica conectada a un túbulo, una espina dendrítica y su cuello conectado al axón de una neurona, dos células interconectadas mediante uniones hendidura o prolongaciones del citoplasma (véase el inciso a) de la figura 3.5) o a través de un nanotubo de carbono (véase el inciso b) de la figura 3.5). Por la forma de las fronteras del sistema, pronto se constató que el problema carecía de solución analítica prácticamente para cualquier situación. Sin embargo, a principios de este siglo el panorama cambió radicalmente. En vez de tratar de resolver la ecuación de difusión se vio que era más conveniente obtener la probabilidad de que las partículas estuvieran en una determinada cavidad a un cierto tiempo con ayuda de propagadores. Gracias a esta enorme simplificación se pudo predecir el tiempo promedio en que las partículas llegan a una región, lo cual es muy útil para diferentes aplicaciones (por ejemplo para saber el tiempo promedio en que una sustancia se liberará a partir de una microcápsula o para conocer en una electroforesis el tiempo en que una macromolécula será purificada).

El origen de este enfoque se remonta a 1991, cuando Huan-Xiang Zhou y Robert Zwanzig se dieron cuenta de que la probabilidad de sobrevivencia de una partícula dentro de una cavidad con un pequeño orificio decae exponencialmente con el tiempo, lo que indicaba que el proceso estaba controlado por una *barrera entrópica* en vez de una *barrera energética* [386]. Este hecho significaba además que la probabilidad de sobrevivencia obedecía una ecuación diferencial como la que siguen las reacciones químicas, resultado que fue demostrado hasta 2002 por Igor V. Grigoriev *et al.* [410]. Además, notaron que la constante de velocidad con la que las partículas llegan por vez primera desde una cavidad a un diminuto orificio está dada por la fórmula de Hill, la ecuación (3.6).

En 2003, el grupo del NIH estudió la cinética de equilibrio de las partículas que difunden entre dos cámaras de forma arbitraria y de volúmenes  $V_1$  y  $V_2$  interconectadas por un canal cilíndrico mediante la técnica de los propagadores [411]. Los propagadores  $G_{ij}(t)$  representan la densidad de probabilidad de encontrar al tiempo  $t$  a una partícula en la cavidad  $i$  dado que inicialmente se encontraba en la cavidad  $j$ . Si el volumen del canal,  $V_c$ , es muchísimo menor que el volumen de cada una de las cavidades, entonces el modelo que se analiza es equivalente al de un sistema de dos estados (los dos estados representan estar en una u otra cavidad). Con este modelo fue posible definir una función de relajación  $R_{ij}(t)$ , la cual indica cómo la concentración de partículas en cada cavidad llega al equilibrio. Por ejemplo, si inicialmente todas las partículas se encuentran dentro del recinto 1 tenemos que

$$R_{11}(t) = \frac{G_{11}(t) - P_1^{\text{eq}}}{1 - P_1^{\text{eq}}}, \quad R_{21}(t) = \frac{G_{21}(t) - 1}{-P_2^{\text{eq}}} \quad (3.12)$$

donde

$$P_j^{\text{eq}} = \lim_{t \rightarrow \infty} G_{ji}(t) = \frac{V_j}{V_1 + V_2 + V_c}, \quad j = 1, 2, c \quad (3.13)$$

y que representa la concentración de partículas en cada reservorio en el equilibrio.

La ecuación (3.12) permitió calcular el tiempo de relajación promedio de las partículas en cada una de las cavidades  $i$  de acuerdo con

$$\langle t_i \rangle = \int_0^{\infty} R_{i1}(t) dt, \quad i = 1, 2 \quad (3.14)$$

Como la ecuación (3.14) da toda la información que se requiere para caracterizar la evolución del sistema, el paso clave del trabajo [411] fue encontrar las expresiones de los propagadores  $G_{ij}(t)$ , que en su turno sirven para determinar a las funciones de relajación de acuerdo con la expresión (3.12). Sobre esto hablaremos en el siguiente capítulo.

Posteriormente, el formalismo anterior aplicado a una cavidad conectada a un tubo fue usado en 2004 para modelar la cinética del reciclado de los receptores durante la endocitosis, encontrando un tiempo promedio de relajación de hasta 90 minutos [316]. La consecuencia de este resultado es que pudo explicar convincentemente el hecho de que luego de los 10 minutos que tarda la célula en reciclar los receptores la mayoría de los ligandos están dentro de la vesícula y no en los tubos. En el siguiente capítulo se trata este problema con mayor detalle.

A partir de entonces se contaba con una técnica que abordaba el problema de la difusión en geometrías complejas como el estudio de la difusión entre cavidades interconectadas por un canal. Además, haciendo a un lado la idea de querer averiguar cuál es exactamente la concentración en un punto arbitrario de un sistema en cualquier instante, y sólo tomando en cuenta la concentración en cada una de las regiones implicadas, se pudo obtener el tiempo de relajación y la concentración en cada uno de los reservorios como función del tiempo. Esta nueva teoría abre nuevos horizontes y perspectivas en el estudio de los procesos de difusión en geometrías complejas que pueden tener aplicaciones en varias disciplinas.

### 3.4.4 La difusión en sistemas cuasi-unidimensionales

Tradicionalmente se ha estudiado el transporte por difusión en sistemas confinados por medio de métodos numéricos [414]. Sin embargo, la utilidad de un modelo teórico sólidamente justificado,

que permita simplificar el esquema de solución y obtener expresiones analíticas para muchos casos de interés, ha alentado numerosos esfuerzos recientemente. La principal línea de investigación al respecto consiste en simplificar la descripción de estos sistemas mediante una reducción dimensional efectiva del problema; es decir, tratar de encontrar si existe una ecuación de evolución que dependa directamente de cantidades unidimensionales y que sea de alguna manera equivalente al problema original, véase la figura 3.6. Muy a menudo es la dirección longitudinal la que resulta de mayor atención en varios sistemas cuasi-unidimensionales, como en el transporte a través de canales iónicos o en la separación física de mezclas usando zeolitas u otras cribas moleculares donde algún eje coordenado puede coincidir con el eje de simetría del canal.

El primer resultado notable en este tema fue la ecuación que obtuvo, mediante un razonamiento heurístico, Merkel H. Jacobs (1884-1974) en 1935, quien publicó inicialmente sus ideas en una primera edición en alemán y en inglés hasta 1967 [91]. Su ecuación actualmente se conoce como la ecuación de Fick- Jacobs, a saber

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (3.15)$$

donde  $c(x, t)$  representa la concentración lineal efectiva de las partículas y  $w(x)$  la sección transversal de un canal. Si se define la concentración  $C$  en el canal como la razón entre la concentración lineal y el ancho del canal,  $C = c(x, t)/w(x)$ , la ecuación (3.15) es la misma ecuación que la propuesta por Fick a mediados del siglo XIX. Para notarlo, solo basta desarrollar la ecuación (3.15) comparar el resultado con la ecuación (3.3).

A la ecuación (3.15) se le denomina de Fick-Jacobs porque Jacobs a diferencia de Fick proporciona en su texto el modo de demostrarla y la encasilla dentro del tema de la difusión unidimensional en sistemas con dos fronteras abiertas colocadas en extremos opuestos del sistema; es decir, canales. En 1958 Clifford S. Patlak también llegó a esa misma ecuación estudiando la difusión a través de tubos de sección transversal variable [415]. Podemos decir además que la ecuación (3.15) aparece como parte de los razonamientos y deducciones en un trabajo relacionado con el estudio del movimiento browniano sobre una esfera realizado por P. H. Roberts y H. D. Ursell y publicado en 1960 [416].

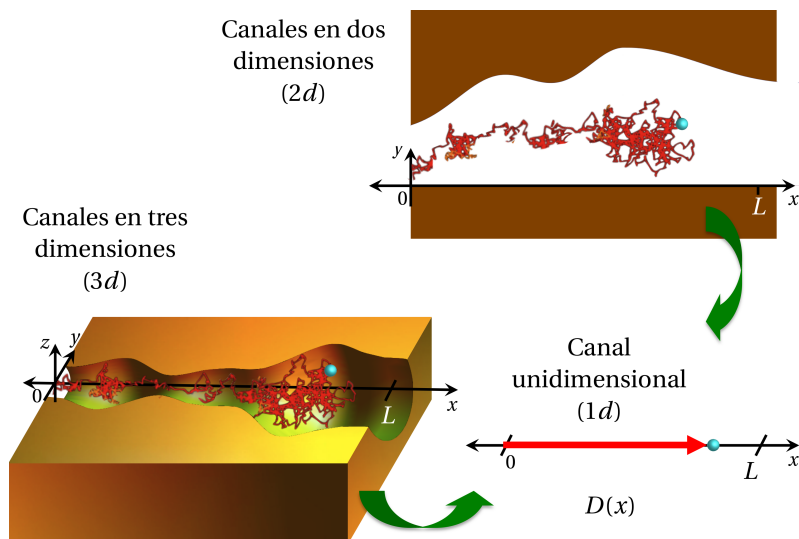
En 1992 Zwanzig dedujo formalmente la expresión de Jacobs usando una analogía con la ecuación de Smoluchowski [92]. Zwanzig además retomó el concepto de *barrera entrópica* asociado con la forma del canal donde ocurre la difusión. Probablemente ese término esté inspirado en los trabajos sobre la cinética de las reacciones químicas donde la transición ocurre luego de que los reactantes cruzan una barrera energética. Los trabajos pioneros en ese campo los llevaron a cabo Hendrik A. Kramers, Henry Eyring (1901-1981) y Michael Polanyi (1891-1976) [417].

A Zwanzig también se le ocurrió proyectar un problema de difusión en dos o tres dimensiones a un problema en una sola dimensión usando pequeñas desviaciones a la concentración y así obtener las correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs en forma de un coeficiente de difusión efectivo dependiente de la posición,  $D(x)$ . La ecuación que dedujo Zwanzig tiene la forma

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} D(x) w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (3.16)$$

Se le atribuye también a Zwanzig las primeras propuestas para estimar los coeficientes de difusión efectivos. Sin embargo, se vio después que éstos, si bien mejoraban la aproximación de Fick-Jacobs, no se ajustaban debidamente a los resultados obtenidos mediante simulaciones numéricas. Por lo tanto, al inicio de este siglo, varios autores se dieron a la tarea de deducir la forma funcional de nuevos y mejores coeficientes de difusión para explotar la ventaja intrínseca de los modelos unidimensionales. Una de estas ventajas es que las condiciones a la frontera de un canal se reducen solamente a especificar los flujos en su entrada y salida<sup>3</sup>. Lo anterior significa que entonces se puede estudiar la difusión en un canal de sección transversal variable como un problema de difusión

<sup>3</sup>Las condiciones a la frontera que puede satisfacer la concentración unidimensional efectiva  $c(x, t)$  son las mismas que las que cumple el tiempo promedio del primer arribo y que se describieron previamente.



**Figura 3.6:** Representación del proceso que lleva un problema en dos o en tres dimensiones espaciales a un problema de difusión en una línea. Cuando se hace esta traslación se debe incorporar un coeficiente de difusión dependiente de la posición.

sobre una línea y por ende, el cálculo del tiempo promedio en que las partículas transitan por un canal se obtendría al resolver la ecuación

$$\frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} D(x) w(x) \frac{\partial}{\partial x} \tau(x) = -1 \quad (3.17)$$

que es una versión modificada de la expresión (3.8) de acuerdo con la ecuación (3.16). Sin embargo, hay que destacar que la reducción dimensional efectiva sólo se justifica cuando las estructuras por donde ocurre la difusión no tengan cambios abruptos en su forma; esto es, cuando  $(d/dx)w(x) = w'(x) < 1$ .

En 2001, David Reguera y José Miguel Rubí en el marco de la termodinámica fuera del equilibrio de sistemas mesoscópicos obtuvieron, usando argumentos heurísticos, un coeficiente de difusión efectivo dependiente de la posición que mejoraba las propuestas pioneras de Zwanzig tanto para canales bidimensionales como tridimensionales [93, 426]. Más tarde, entre 2005 y 2008, Pavol Kalinay y Jerome K. Percus establecieron un método matemático mediante el cual obtuvieron las expresiones que, a la fecha, aparentan ser las mejores para sistemas confinados en recintos con geometrías simétricas con respecto al eje del canal [94, 95, 427, 428]. Todavía a la fecha se siguen probando y validando esas expresiones en diversos sistemas en dos y en tres dimensiones mediante simulaciones computacionales de dinámicas brownianas ante la dificultad incluso hoy en día de realizar experimentos [96, 429]. En esta tesis dirigiremos nuestra atención en especial hacia los sistemas bidimensionales.

El estudio de la difusión efectiva también puede extenderse al estudio de la difusión a través de potenciales periódicos; esto es, cuando se tienen canales cuya forma contiene motivos que se repiten regularmente. El primer estudio de la difusión a través de potenciales periódicos fue realizado por Shneior Lifson (1914-2001) y Julius L. Jackson (1924-1974) [418], y luego por R. Festa *et al.* [419], y el mismo Zwanzig [420, 421]; incluso hoy en día es un tema de investigación que se desarrolla activamente. Algunos de los estudios actuales han añadido la presencia de una fuerza externa ya sea colocada transversal o longitudinalmente con respecto al eje del canal (que puede usarse para modelar el paso de sustancias a través de medios mesoporosos como los usados en la cromatografía o en la electroforesis); y también se ha tratado de estudiar la difusión en presencia de obstáculos dispuestos regularmente como un problema de difusión a lo largo de un potencial entrópico periódico. Las propiedades y algunas soluciones numéricas a ese problema se han estudiado muy recientemente por diferentes grupos en el mundo. En Alemania el grupo más importante está conformado por Peter Hänggi, Gerhard Schmid y Lutz Schimansky-Geier [422–425], en España por José Miguel Rubí y David Reguera, mientras que en China laboran asiduamente Bao-quon Ai y Feng-guo Li y en Italia Fabio Marchesoni.

Por otra parte, en los últimos 3 años también se han llegado a proponer coeficientes de difusión efectivos para estudiar la difusión en canales asimétricos; es decir, aquellos que aparte de tener una sección transversal variable su línea media dibuja una línea curvilínea. En este sentido, uno de los motivos de esta tesis es obtener un coeficiente de difusión que pueda usarse para canales asimétricos y que mejore las propuestas pioneras de M. R. Bradley de 2009 [430], y la de A. Szabo y A. M. Berezhkovskii de 2011 [431].

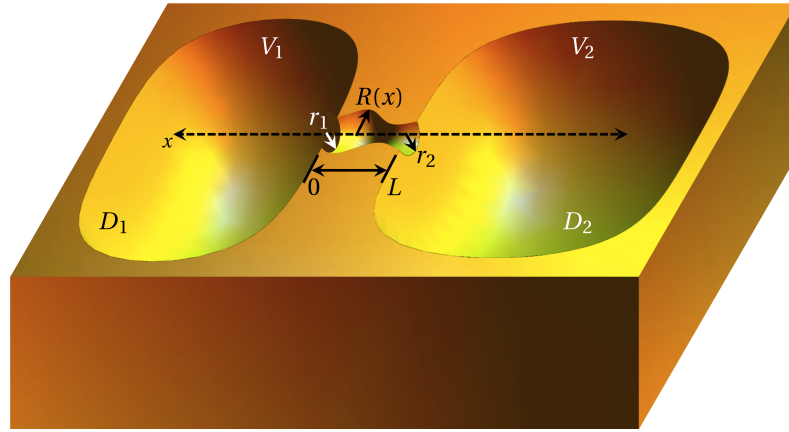
## La difusión en geometrías irregulares

En el capítulo 2 se describieron algunos sistemas donde los procesos de difusión pueden ocurrir en el interior de regiones con morfologías cuasi-unidimensionales, mientras que en la última sección del capítulo 3 se presentó el desarrollo histórico de los estudios de la difusión con especial atención a los sistemas confinados. En este capítulo se presentan con mayor detalle una selección *ad hoc* de los trabajos que a principios de este siglo desencadenaron una serie de esfuerzos por tratar de elucidar cómo es la difusión en sistemas confinados dentro de regiones de formas irregulares mediante herramientas analíticas. Los avances de los que hablamos no tuvieron que ver con el desarrollo de nuevas técnicas matemáticas o computacionales para la obtención de la solución explícita de la ecuación de difusión propiamente dicha. Más bien, están relacionados con la obtención de información útil para comprender algunos de los aspectos más generales de los procesos de difusión, como son: 1) Dado que una partícula difunde por un medio a través de regiones claramente diferenciadas, ¿cuál es la probabilidad de que en un cierto tiempo la partícula se encuentre en una u otra región? O bien, ¿cuánto tiempo tarda el sistema en alcanzar el equilibrio? 2) Dado que una partícula difunde en un cierto dominio, ¿cuánto tiempo tarda en promedio en abandonar la región en cuestión o en ser removida del sistema? En otras palabras ¿cuál es la probabilidad de sobrevivencia de la partícula en una región?

El interés por responder acertadamente a esas preguntas condujo al desarrollo de los métodos que se exponen en este capítulo. Por un lado está la conceptualización de un dominio irregular como una región formada por uno o dos grandes reservorios interconectados por un diminuto canal. De esto tratan las dos primeras secciones. Bajo ciertas condiciones este problema puede reducirse al estudio de la difusión a través de un canal, lo que es esencialmente el objetivo de esta tesis y que se desarrolla detenidamente en capítulos posteriores. Muy a menudo no se puede resolver la ecuación de difusión para las condiciones iniciales y de la frontera que se presentan en muchas aplicaciones; aún así, es posible averiguar el tiempo en promedio que dura un cierto proceso difusivo. De esto trata la sección final de este capítulo donde se obtiene el tiempo promedio que pasa una partícula que difunde en el interior de una región, y que se fundamenta en la teoría del tiempo del primer arribo.

### 4.1 | Difusión entre dos cavidades interconectadas por un canal

Tratar de encontrar la solución a la ecuación de difusión en una región como la que se muestra en la figura 4.1 es una tarea impracticable. En esta sección se describe el procedimiento mediante el cual el problema de la difusión en geometrías complejas, en cierto modo, puede simplificarse como el estudio de la difusión entre dos cavidades interconectadas por un tubo [411]. Para ello se requiere del uso de propagadores. Los propagadores indican la probabilidad de que las partículas



**Figura 4.1:** Representación de un sistema formado por dos cavidades de volúmenes  $V_1$  y  $V_2$  interconectadas por un tubo de longitud  $L$  y aberturas de radios  $r_1$  y  $r_2$ .

a un cierto tiempo se encuentren en alguna de las regiones que constituyen al sistema. El método de los propagadores tiene la bondad de que para conocer la evolución temporal del sistema sólo es necesario obtener la transformada de Laplace de los flujos a través del canal. Es decir, de manera natural el problema de la difusión en geometrías complejas nos lleva al estudio de la difusión a través de canales.

#### 4.1.1 Definición del problema y propiedades básicas

Cosideraremos que en el interior de una región formada por dos grandes cavidades de volúmenes  $V_1$  y  $V_2$ , interconectados por un canal de volumen  $V_c$ , ver la figura 4.1, ocurre un proceso de difusión. Las constantes de difusión son  $D_1$ ,  $D_2$  y  $D_c$  para las cavidades 1, 2 y el canal, respectivamente. El canal tiene longitud  $L$  y se encuentra alineado a lo largo del eje coordenado  $x$ . Las paredes que revisten el volumen total del sistema son completamente impenetrables. La forma del canal puede ser arbitraria. El caso de un canal cilíndrico que interconecta dos cavidades fue resuelto en 2003 [411], mientras que el caso cuando el canal es cónico se resolvió hace un par de años [432].

Introducimos ahora la técnica de los propagadores. Un propagador,  $G_{ji}(t)$ , se define como la probabilidad de que una partícula esté en la cavidad  $i$  al instante  $t = 0$  y posteriormente se encuentre, al tiempo  $t$ , en la cavidad  $j$ . Para tiempos muy largos es razonable pensar que el sistema alcanza el equilibrio, lo que significa que las partículas que difunden se encontrarán uniformemente distribuidas en todo el volumen. Entonces, la probabilidad de encontrar a una partícula en cada una de las cavidades,  $j$ , en el equilibrio está dada por

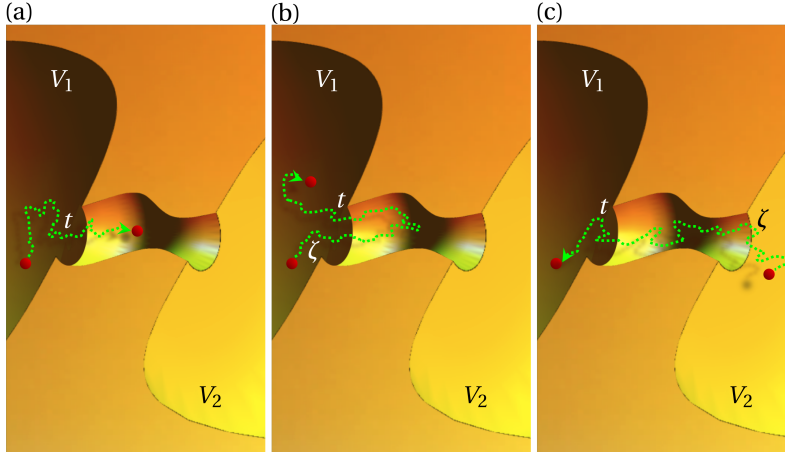
$$P_j^{\text{eq}} = \lim_{t \rightarrow \infty} G_{ji}(t) = \frac{V_j}{V_1 + V_2 + V_c}, \quad j = 1, 2, c \quad (4.1)$$

A su vez, los propagadores pueden escribirse en términos de una función de *relajación*,  $R_{ij}(t)$ , la cual indica cómo se llega al equilibrio en cada una de las cavidades  $j$  a medida que transcurre el tiempo, por lo que si una partícula se encuentra a  $t = 0$  en  $V_1$  se cumple, como ya se había visto en una sección del capítulo anterior,

$$R_{11}(t) = \frac{G_{11}(t) - P_1^{\text{eq}}}{1 - P_1^{\text{eq}}}, \quad R_{21}(t) = \frac{G_{21}(t) - P_2^{\text{eq}}}{-P_2^{\text{eq}}} \quad (4.2)$$

Observe que como todas las partículas inicialmente se hallan en la cavidad 1, entonces  $G_{11}(0) = 1$  y por lo tanto  $R_{11}(0) = 1$ , y que  $G_{21}(0) = 0$  por lo que  $R_{21}(0) = 1$ ; es decir, la función de relajación en ambos casos es 1 y a medida que avanza el tiempo ésta disminuye hasta hacerse cero, por lo que es claro que la imagen de  $R_{ij}(t)$  es  $[0, 1]$ . Es más usual encontrar en la literatura especializada a los propagadores en términos de las funciones de relajación

$$G_{11}(t) = P_1^{\text{eq}} + [1 - P_1^{\text{eq}}] R_{11}(t), \quad G_{21}(t) = P_2^{\text{eq}} [1 - R_{21}(t)] \quad (4.3)$$



**Figura 4.2:** Explicación de los términos del lado derecho de la ecuación (4.5). a) Trayectorias que abandonan  $V_1$  al tiempo  $t$ . b) Trayectorias que abandonan  $V_1$  al tiempo  $\zeta$  y que posteriormente regresan a  $V_1$  a un tiempo  $t$  sin haber entrado en  $V_2$ . c) Trayectorias que traslocan desde  $V_2$  hacia  $V_1$  a un tiempo  $t$ .

Para calcular  $R_{ij}(t)$  es necesario introducir funciones que describan los flujos de las partículas que escapan desde los dos extremos del canal al tiempo  $t$ , con la condición de que las partículas hayan entrado al canal desde la cavidad  $i$  al instante  $t = 0$ , donde  $i = 1, 2$ . Estos flujos son producidos por las trayectorias de las partículas que salen del canal por primera vez al tiempo  $t$ , por lo que hay dos direcciones para ellas, la de *traslocación* (donde las partículas pasan de una a otra cavidad y por lo tanto acaban en el interior de una cavidad diferente de la que partieron) y la de *regreso* (donde las partículas terminen dentro de la cavidad de donde originalmente partieron). Así, el flujo debido a la traslocación de partículas desde la cavidad  $i$  se denotará mediante  $f_{tr,i}(t)$ , mientras que el flujo debido a su regreso como  $f_{r,i}(t)$ . La integral de estos flujos da la probabilidad de traslocación y de regreso hacia la cavidad correspondiente

$$P_{tr,i} = \int_0^{\infty} f_{tr,i}(t) dt \quad P_{r,i} = \int_0^{\infty} f_{r,i}(t) dt, \quad i = 1, 2 \quad (4.4)$$

Más adelante se indica cómo obtener estos flujos. Mientras tanto, nuestra atención se enfoca en el par de ecuaciones no-Markovianas integro-diferenciales que los propagadores satisfacen,

$$\frac{d}{dt} G_{11}(t) = -k_1 G_{11}(t) + k_1 \int_0^t f_{r,1}(t-\zeta) G_{11}(\zeta) d\zeta + k_2 \int_0^t f_{tr,2}(t-\zeta) G_{21}(\zeta) d\zeta \quad (4.5)$$

$$\frac{d}{dt} G_{21}(t) = -k_2 G_{21}(t) + k_2 \int_0^t f_{r,2}(t-\zeta) G_{21}(\zeta) d\zeta + k_1 \int_0^t f_{tr,1}(t-\zeta) G_{11}(\zeta) d\zeta \quad (4.6)$$

que pueden resolverse con las condiciones iniciales dadas por  $G_{11}(0) = 1$  y  $G_{21}(0) = 0$ , suponiendo que todas las partículas inicialmente se encontraban dentro de la cavidad 1. Las constantes  $k_i$ ,  $i = 1, 2$ , son las constantes de velocidad con la que las partículas llegan desde la cavidad  $i$  hacia la abertura correspondiente del canal de acuerdo con la fórmula de Hill, ecuación (3.6),

$$k_i = \frac{4r_i D_i}{V_i}, \quad i = 1, 2 \quad (4.7)$$

Vamos a explicar ahora el significado físico de cada uno de los términos del lado derecho de la expresión (4.5). El primer término toma en cuenta todas las trayectorias que abandonan la cavidad 1 al tiempo  $t$ , ver la figura 4.2(a). El segundo contabiliza aquellas trayectorias que abandonan la cavidad 1 a un tiempo  $\zeta < t$  y que posteriormente regresan a misma la cavidad a un tiempo  $t$  sin haber entrado a la cavidad 2, ver la figura 4.2(b). El tercer término cuenta las trayectorias que entran al tubo desde la cavidad 2 a un tiempo  $\zeta < t$ , pasan un tiempo  $t - \zeta$  dentro del canal, y posteriormente lo abandonan incursionando en la cavidad 1 al tiempo  $t$ , figura 4.2(c). De manera análoga se determinan los términos del lado derecho de la ecuación para  $dG_{21}/dt$ .

### 4.1.2 La solución del método de los propagadores

Para hallar la expresión de los propagadores  $G_{ij}(t)$  y así poder saber cuál es la probabilidad de que al tiempo  $t$  las partículas se encuentren en una u otra cavidad, se usa la transformada de Laplace de las ecuaciones (4.5) y (4.6). La transformada de Laplace de una función  $h(x)$  se define como  $\check{h}(s) = \int_0^\infty e^{-st} h(t) dt$ . Se encuentra así un sistema lineal de ecuaciones

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

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

cuya solución puede demostrarse que es

$$\check{G}_{11}(s) = \Delta(s)^{-1} \times \left\{ s + k_2 [1 - \check{f}_{r,2}(s)] \right\} \quad (4.8)$$

$$\check{G}_{21}(s) = \Delta(s)^{-1} \times \left\{ k_1 \check{f}_{tr,1}(s) \right\} \quad (4.9)$$

donde

$$\Delta(s) = \left\{ s + k_1 [1 - \check{f}_{r,1}(s)] \right\} \times \left\{ s + k_2 [1 - \check{f}_{r,2}(s)] \right\} - k_1 k_2 \check{f}_{tr,1}(s) \check{f}_{tr,2}(s)$$

Usando las probabilidades en el equilibrio dadas por (4.23) se puede encontrar la transformada de las funciones de relajación,

$$\check{R}_{i1}(s) = \frac{\check{G}_{i1}(s) - \frac{1}{s} c^{eq}}{\delta_{i1} - c^{eq}}, \quad i = 1, 2 \quad (4.10)$$

donde  $\delta_{i1}$  es una delta de Kronecker. Estas expresiones sirven para calcular el tiempo de relajación promedio del sistema,  $\langle t_i \rangle$ ,

$$\langle t_i \rangle = \int_0^\infty R_{i1}(t) dt = \check{R}_{i1}(0), \quad i = 1, 2 \quad (4.11)$$

Las ecuaciones (4.10) y (4.11) nos dan toda la información que requerimos para caracterizar la evolución del sistema. Hay que destacar que el método de los propagadores también puede usarse para modelar un sistema formado por una sola cavidad conectada a un tubo, tal y como se ilustrará más adelante.

Las limitaciones del método de los propagadores son, en primer lugar, que los volúmenes de las cavidades deben ser muchísimo mayores que el volumen del canal,  $V_1, V_2 \gg V_c$ , para garantizar que el modelo sigue una cinética de primer orden dada por la transición entre dos estados representados por las cavidades  $V_1$  y  $V_2$ . Otra limitación es que exige el conocimiento de la transformada de los flujos a través del canal. Para determinar estos flujos es necesario averiguar cómo cambia la concentración de partículas en el espacio a medida que transcurre el tiempo; es decir, se debe resolver la primera ley de Fick dentro del canal.

En lo que sigue, vamos a suponer que la concentración de partículas en el canal es una función que sólo depende de la coordenada  $x$  y del tiempo,  $c(x, t)$ , y que se satisface la ecuación de difusión

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_c \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) \quad (4.12)$$

Para resolver esta ecuación, en las aberturas del canal ubicadas en  $x = 0$  y en  $x = L$  se imponen las condiciones de frontera Robin, las cuales también suelen denominarse como condiciones de frontera *radiativas* o de paredes parcialmente absorbentes,

$$D_c \frac{\partial}{\partial x} c(x, t) \Big|_{x=0} = \kappa_1 c(0, t) \quad D_c \frac{\partial}{\partial x} c(x, t) \Big|_{x=L} = -\kappa_2 c(L, t) \quad (4.13)$$

donde  $\kappa_i = 4D_i/\pi r_i$ , es la constante que caracteriza el número de partículas que salen por el canal hacia el volumen  $i = 1, 2$  [412]. Estas condiciones se usan para obtener la transformada de Laplace de los flujos a través del canal de acuerdo con la condición inicial que indica que inicialmente una partícula parte de la posición  $x_0$ , la cual se denota por  $\check{c}(x, s|x_0)$ . Así, la transformada de los flujos de translocación y de regreso hacia las dos cavidades que se requieren en (4.10) son [411],

$$\begin{aligned} \check{f}_{r,1}(s) &= \kappa_1 \check{c}(0, s|0) & \check{f}_{tr,1}(s) &= \kappa_2 \check{c}(L, s|0) \\ \check{f}_{r,2}(s) &= \kappa_2 \check{c}(L, s|L) & \check{f}_{tr,2}(s) &= \kappa_1 \check{c}(0, s|L) \end{aligned} \quad (4.14)$$

Nótese cómo la transformada de la función de relajación (4.10) contiene la información de la geometría del sistema y las constantes de difusión. En resumen, con el método de los propagadores que acaba de describirse se puede trasladar el problema de la difusión en algunas geometrías complejas al estudio de la difusión a través de canales usando la transformada de Laplace. En el siguiente apartado se da la solución al caso más simple, el de un canal cilíndrico, en tanto que en el siguiente capítulo se presenta el modo de estudiar la difusión a través de canales de sección transversal variable, lo que muy a menudo es la regla en la naturaleza. Posteriormente, en este mismo capítulo se presenta el caso de una cavidad conectada a un tubo.

### 4.1.3 Los flujos a través de un canal cilíndrico

Vamos a dedicar este espacio para calcular los flujos de regreso y de translocación a través de un canal cilíndrico de radio  $r$  y longitud  $L$  que conecta dos reservorio con las características dadas con anterioridad, ver la figura 4.3. Supongamos que se cumple la ecuación de difusión en el interior del canal y que la condición inicial es que al instante  $t = 0$  la partícula que difunde se encuentra en el interior del tubo justo en  $x_0 \in [0, L]$ .

Para resolver la ecuación de difusión se elige el método de la transformada de Laplace para poder aprovechar las expresiones encontradas en la sección anterior. Al tomar la transformada de (4.12) se halla

$$s\check{c}(x, s) - \delta(x - x_0) = D_c \check{c}''(x, s) \quad (4.15)$$

y que se resuelve como

$$\check{c}_{\text{cil}}(x, s) = \begin{cases} \left[ e^{\sqrt{s/D_c}x} - \phi_{\text{cil}} e^{-\sqrt{s/D_c}x} \right] \Phi & \text{para } 0 \leq x < x_0, \\ \left[ e^{\sqrt{s/D_c}(L-x)} - \psi_{\text{cil}} e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x)} \right] \Psi & \text{para } x_0 < x \leq L. \end{cases} \quad (4.16)$$

donde al hacer uso de las condiciones (4.13) y sendas expresiones de (4.16) se obtiene el valor de las constantes  $\phi_{\text{cil}}$  y  $\psi_{\text{cil}}$ ,

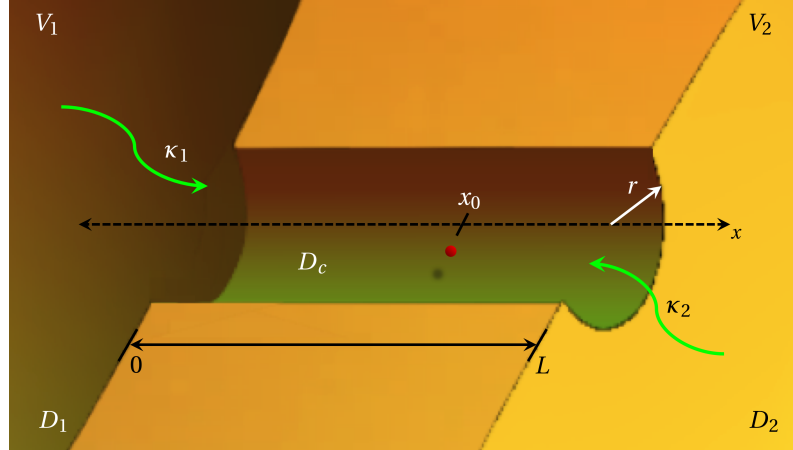
$$\phi_{\text{cil}} = \frac{\kappa_1 - \sqrt{sD_c}}{\kappa_1 + \sqrt{sD_c}}, \quad \psi_{\text{cil}} = \frac{\kappa_2 - \sqrt{sD_c}}{\kappa_2 + \sqrt{sD_c}}, \quad \kappa_i = \frac{4D_i}{\pi r}, \quad i = 1, 2$$

Con estos valores se puede reescribir (4.16) como

$$\check{c}_{\text{cil}}(x, s) = \begin{cases} \left[ \sqrt{sD_c} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}x\right) + \kappa_1 \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}x\right) \right] \Phi_{\text{cil}} & \text{para } 0 < x < x_0, \\ \left[ \sqrt{sD_c} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}(L-x)\right) + \kappa_2 \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}(L-x)\right) \right] \Psi_{\text{cil}} & \text{para } x_0 < x < L. \end{cases} \quad (4.17)$$

donde las constantes  $\Phi_{\text{cil}}$  y  $\Psi_{\text{cil}}$ , se determinan usando la condición de continuidad en una vecindad de  $x_0$ , a saber

$$\check{c}'(x, s) \Big|_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} = -\frac{1}{D_c} \quad (4.18)$$



**Figura 4.3:** Canal cilíndrico de longitud  $L$  y radio  $r$  que interconecta a las cavidades de volúmenes  $V_1$  y  $V_2$ .

Si evaluamos esta condición alrededor de  $x_0 = 0$  obtenemos

$$\Phi_{\text{cil}} = \frac{\sqrt{sD_c} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right) + \kappa_2 \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)}{\sqrt{sD_c} \Upsilon_{\text{cil}}(s)}, \quad \Psi_{\text{cil}} = \frac{1}{\Upsilon_{\text{cil}}(s)}$$

donde

$$\Upsilon_{\text{cil}}(s) = \sqrt{sD_c} [(\kappa_1 + \kappa_2)] \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right) + [sD_c + \kappa_1\kappa_2] \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)$$

Los flujos a través de un canal cilíndrico desde la cavidad 1 quedan determinados entonces como

$$\check{f}_{r,1}^{\text{cil}}(s) = \frac{\kappa_1}{\Upsilon_{\text{cil}}(s)} \left[ \sqrt{sD_c} \cosh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_c}}\right) + \kappa_2 \sinh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_c}}\right) \right] \quad (4.19)$$

$$\check{f}_{\text{tr},1}^{\text{cil}}(s) = \frac{\kappa_2 \sqrt{sD_c}}{\Upsilon_{\text{cil}}(s)}$$

En cambio, si se evalúa (4.18) alrededor de  $x_0 = L$  pueden obtenerse los flujos desde la otra cavidad,

$$\check{f}_{r,2}^{\text{cil}}(s) = \frac{\kappa_2}{\Upsilon_{\text{cil}}(s)} \left[ \sqrt{sD_c} \cosh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_c}}\right) + \kappa_1 \sinh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_c}}\right) \right] \quad (4.20)$$

$$\check{f}_{\text{tr},2}^{\text{cil}}(s) = \frac{\kappa_1 \sqrt{sD_c}}{\Upsilon_{\text{cil}}(s)}$$

Como caso especial, si la constante de difusión es la misma tanto en las dos cavidades como en el canal, digamos  $D_0$ , entonces  $\kappa_1 = \kappa_2$  y los flujos a través del canal son

$$\check{f}_{r,1}^{\text{cil}}(s) = \check{f}_{r,2}^{\text{cil}}(s) = \check{f}_r^{\text{cil}}(s) \quad \check{f}_{\text{tr},1}^{\text{cil}}(s) = \check{f}_{\text{tr},2}^{\text{cil}}(s) = \check{f}_{\text{tr}}^{\text{cil}}(s)$$

Más aún, si los volúmenes de las cavidades son iguales,  $V_1 = V_2$  y por consiguiente las constantes de velocidad también,  $k_1 = k_2 = k$ , entonces las transformadas de Laplace de los propagadores se reducen a

$$\check{G}_{11}(s) = \Delta(s)^{-1} \times \left\{ s + k \left[ 1 - \check{f}_r^{\text{cil}}(s) \right] \right\} \quad (4.21)$$

$$\check{G}_{21}(s) = \Delta(s)^{-1} \times \left\{ k \check{f}_{\text{tr}}^{\text{cil}}(s) \right\} \quad (4.22)$$

donde

$$\Delta(s) = \left\{ s + k \left[ 1 - \check{f}_r^{\text{cil}}(s) \right] \right\}^2 - k^2 \check{f}_{\text{tr}}^{\text{cil}}(s)^2$$

Este fue uno de los resultados principales de la referencia [411] y que sirvió de motivación para resolver el caso cuando el canal que interconecta a las dos cavidades tiene sección transversal variable. Ese problema se trata en el siguiente capítulo, en este ahora pasaremos a describir el caso cuando se tiene una sola cavidad conectada a un tubo.

## 4.2 La difusión en una cavidad conectada a un tubo

El problema de la difusión en una cavidad esférica conectada a un tubo cilíndrico fue resuelto en 2004 [316], ver la figura 4.5. Aquí reproducimos esos resultados con el afán de enfatizar la utilidad del método de los propagadores. El tubo o canal tiene longitud  $L$ , radio  $r$ , y en la posición  $x = 0$  se conecta hacia la cavidad. La esfera tiene un volumen  $V$  y constante de difusión  $D_0$ , ver la figura 4.4.

En este problema bastará con encontrar un solo propagador al que denotaremos mediante  $G_{\text{ves}}(t)$ . El subíndice ves alude al hecho de que este sistema se estudió para modelar el reciclado de receptores durante la endocitosis, donde se forma una vesícula al interior de la célula a la que luego se le fusiona un túbulo. Si  $V_c$  es el volumen del canal, el valor del propagador a tiempos largos es

$$P^{\text{eq}} = \lim_{t \rightarrow \infty} G_{\text{ves}}(t) = \frac{V}{V + V_c} \quad (4.23)$$

Si las partículas inicialmente se encuentran dentro de la vesícula,  $G_{\text{ves}}(0) = 1$ , la función de relajación  $R(t)$  queda determinada por la relación

$$G_{\text{ves}}(t) = P^{\text{eq}} + [1 - P^{\text{eq}}] R(t) \quad (4.24)$$

El propagador en este caso satisface una ecuación no-Markoviana integro-diferencial,

$$\frac{d}{dt} G_{\text{ves}}(t) = -k G_{\text{ves}}(t) + k \int_0^t f_{\text{tub}}(t - \zeta) G_{\text{ves}}(\zeta) d\zeta \quad (4.25)$$

donde la constante de velocidad de llegada de partículas hacia la abertura del tubo es  $k = 4rD_0/V$  y  $f_{\text{tub}}(t)$  es el flujo a través del tubo.

El primer término del lado derecho de la última ecuación cuenta las partículas que han abandonado la vesícula al tiempo  $t$ , mientras que el segundo las que han regresado en ese mismo tiempo. Al tomar la transformada de Laplace de la expresión (4.25) se encuentra

$$s\check{G}_{\text{ves}}(s) - 1 = -k\hat{G}_{\text{ves}}(s) + k\check{f}_{\text{tub}}(s)\check{G}_{\text{ves}}(s)$$

de donde se obtiene

$$\check{G}_{\text{ves}}(s) = \frac{1}{s + k[1 - \check{f}_{\text{tub}}(s)]} \quad (4.26)$$

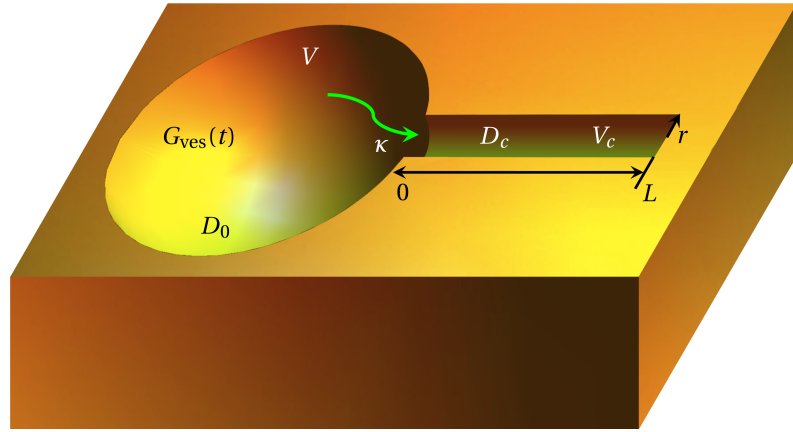
Con la probabilidad en el equilibrio dada por (4.23) se puede encontrar la transformada de la función de relajación,

$$\check{R}(s) = \frac{\check{G}_{\text{ves}}(s) - \frac{1}{s} P^{\text{eq}}}{1 - P^{\text{eq}}} \quad (4.27)$$

y de allí se puede hallar el tiempo de relajación promedio del sistema del mismo modo en que se obtuvo en la sección previa.

Ahora se va a calcular el flujo a través del canal,  $f_{\text{tub}}(t)$ . Para ello se resuelve la ecuación de difusión sujeta a las condiciones de frontera que indican cómo es el flujo de partículas justo en los extremos del canal. En  $x = L$  la pared del tubo es completamente reflejante,

$$\left. \frac{\partial}{\partial x} c(x, t|0) \right|_{x=L} = 0 \quad (4.28)$$



**Figura 4.4:** Cavidad esférica de volumen  $V$  y constante de difusión  $D_0$  conectada a un tubo cilíndrico de longitud  $L$ , radio  $r$  y constante de difusión  $D_c$ .

mientras que la pared en  $x = 0$  es parcialmente absorbente,

$$D_0 \frac{\partial}{\partial x} c(x, t|0) \Big|_{x=0} = \kappa \check{c}(0, t|0) \quad (4.29)$$

donde  $\kappa = 4D_0/r$ . El lado izquierdo de esta última ecuación da el flujo de probabilidad de escape desde el túbulo al tiempo  $t$ , por lo que  $f_{\text{tub}}(t) = \kappa c(0, t|0)$ . Usamos enseguida la transformada de Laplace de la ecuación (4.12) con la condición inicial que ubica a las partículas que difunden justo a la entrada del tubo, en  $x_0 = 0$ . La ecuación transformada tiene como solución la expresión (4.16), sólo que en este caso el valor de las constantes será otro debido a que en uno de los extremos del canal se ha cambiado la condición a la frontera de pared parcialmente absorbente a pared totalmente reflejante, así obtenemos

$$\check{c}_{\text{tub}}(x, s) = \begin{cases} \left[ e^{\sqrt{s/D_c}x} - \phi_{\text{tub}} e^{-\sqrt{s/D_c}x} \right] \Phi & \text{para } 0 < x < x_0, \\ \left[ e^{\sqrt{s/D_c}(L-x)} - \psi_{\text{tub}} e^{-\sqrt{s/D_c}(L-x)} \right] \Psi & \text{para } x_0 < x < L. \end{cases} \quad (4.30)$$

Con las condiciones (4.28)-(4.29) se obtiene el valor de las constantes  $\phi_{\text{tub}}$  y  $\psi_{\text{tub}}$ ,

$$\phi_{\text{tub}} = \frac{\kappa - \sqrt{sD_c}}{\kappa + \sqrt{sD_c}}, \quad \psi_{\text{tub}} = -1, \quad \kappa = \frac{4D_0}{\pi r}$$

y ahora se reescribe la solución (4.30) como

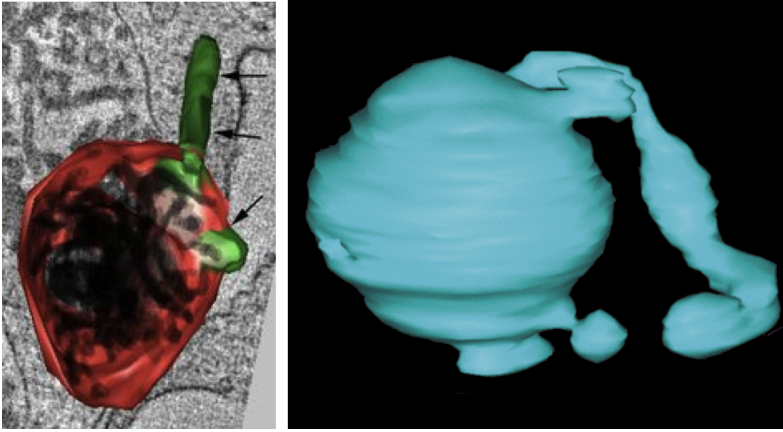
$$\check{c}_{\text{cil}}(x, s) = \begin{cases} \Phi_{\text{tub}} \times \left[ \sqrt{sD_c} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}x\right) + \kappa \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}x\right) \right] & \text{para } 0 < x < x_0, \\ \Psi_{\text{tub}} \times \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}(L-x)\right) & \text{para } x_0 < x < L. \end{cases} \quad (4.31)$$

En efecto, al usar la condición de continuidad alrededor de  $x_0 = 0$  se obtiene

$$\Phi_{\text{tub}} = \frac{\sqrt{sD_c}}{\Upsilon_{\text{tub}}(s)}, \quad \Psi_{\text{tub}} = \frac{\cosh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_c}}\right)}{\Upsilon_{\text{tub}}(s)}$$

donde

$$\Upsilon_{\text{tub}}(s) = \sqrt{sD_c}\kappa \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right) + sD_c \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)$$



**Figura 4.5:** a) Micrografía de una vesícula endocítica cuando le empiezan a surgir dos túbulos. b) Modelo del endosoma con dos túbulos anclados.

La transformada del flujo a través del túbulo puede calcularse finalmente como

$$\tilde{f}_{\text{tub}}(s) = \frac{\kappa \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)}{\kappa \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right) + \sqrt{sD_c} \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)} = \frac{\kappa}{\kappa + \sqrt{sD_c} \tanh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)} \quad (4.32)$$

En el siguiente apartado se muestra cómo con este resultado tiene una aplicación práctica en un problema de interés biológico.

#### 4.2.1 Modelo para la asimilación de ligandos durante la endocitosis

Recordemos que durante la endocitosis una vez formada la vesícula endocítica, en el citoplasma se le adhiere uno o varios túbulos, Cuando esto sucede la célula echa andar un mecanismo para reciclar óptimamente los receptores y canalizar adecuadamente los ligandos asimilados, véase la figura 4.5.

Con la expresión (4.32) se puede obtener el propagador para la vesícula endocítica en el espacio de Laplace,

$$\tilde{G}_{\text{ves}}(s) = \left\{ s + k - \frac{k\kappa}{\kappa + \sqrt{sD_c} \tanh\left(\sqrt{\frac{s}{D_c}}L\right)} \right\}^{-1} \quad (4.33)$$

y con este resultado se puede también calcular la función de relajación del sistema dada por (4.27). Si se hace un desarrollo en series de Taylor de  $\tilde{f}_{\text{tub}}(s)$  alrededor de  $s = 0$  y con los primeros términos se puede llegar a

$$\tilde{R}(0) = -\frac{\tilde{f}_{\text{tub}}''(0)}{2\tilde{f}_{\text{tub}}'(0) [1 - k\tilde{f}_{\text{tub}}'(0)]} \quad (4.34)$$

donde

$$\tilde{f}_{\text{tub}}'(0) = -\frac{L}{\kappa^2}, \quad \tilde{f}_{\text{tub}}''(0) = \frac{2L^2}{3\kappa} \left( 3 + \frac{\kappa L}{D_c} \right) \quad (4.35)$$

Con ayuda de estas últimas expresiones se obtiene finalmente  $\tilde{R}(0)$ , que es el tiempo promedio de relajación del sistema [?],

$$\langle t_{\text{ves}} \rangle = \left( \frac{V_c}{4rD_0} + \frac{L^2}{3D_c} \right) \left( 1 + \frac{V_c}{V} \right)^{-1} \quad (4.36)$$

Bajo la hipótesis de que los complejos ligando-receptor durante la formación de la vesícula endocítica y hasta después de su disociación sufren un proceso de difusión, podemos caracterizar el tiempo promedio de relajación del sistema usando los parámetros que experimentalmente se han

encontrado. Estos parámetros son  $V = 3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3$ ,  $r = 10^{-6} \text{ cm}$ , siendo  $V = 0.7 V_{\text{Total}}$  y por razones de simplicidad se hace  $D_0 = D_c = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ . Con ellos se obtiene un tiempo de relajación de alrededor de 50 minutos. Si  $V = 0.65 V_{\text{Total}}$  el tiempo de relajación aumenta hasta los 100 minutos. Se sabe experimentalmente que el reciclado de receptores ocurre en casi 10 minutos, lo que significa, de acuerdo con los resultados teóricos, que luego de ese tiempo la mayoría de los ligandos se encuentran dentro de la vesícula y no en el túbulo; es decir, la célula puede aprovechar eficientemente los ligandos mientras que recicla oportunamente a los receptores [316].

Al obtener una aproximación sensata del tiempo que tarda en equilibrarse la concentración de ligandos en la vesícula endocítica y en el túbulo, se logró validar y promover el método de los propagadores. Sin embargo, en la naturaleza la forma de los túbulos puede ser muy elaborada, o pueden tener engrosamientos en algunas zonas [310, 311]. El estudio de la difusión en canales de sección transversal variable se revisa en el siguiente capítulo.

### 4.3 El tiempo promedio de sobrevivencia dentro de una región

En muchas ocasiones no es factible resolver la ecuación de difusión y aún así, para fines de las aplicaciones, se requiere saber el tiempo promedio en que las partículas que difunden alcanzan ciertos objetivos de interés. Este tipo de problemas se tratan con el formalismo del tiempo promedio de la primera llegada [433–435]. En esta sección se deduce una expresión para calcular el tiempo de sobrevivencia de una partícula dentro de una región con constante de difusión  $D_0$  y limitada por dos extremos que pueden ser absorbentes, totalmente reflejantes o combinación de éstos pero con al menos un extremo absorbente. Usaremos para esta exposición un sistema unidimensional, aunque los resultados pueden generalizarse a sistemas en más de una dimensión.

La probabilidad de que una partícula se encuentre en la posición  $x$  de una región de longitud  $L$  al tiempo  $t$  cuando inicialmente se encontraba en la posición  $x_0 \in (0, L)$  se denota como  $p(x, t|x_0)$ . La región puede pensarse como un canal unidimensional. Debido a que el desplazamiento cuadrático medio de un caminante al azar es igual a cero, se puede inferir que la posición de las partículas con respecto a un origen es simétrica. Además, debe cumplirse la ecuación de difusión con la derivada temporal respecto al punto de inicio  $x_0$  que puede ser arbitrario pero fijo, conocida como *ecuación hacia atrás* (*backward equation* en inglés) [?],

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t|x_0) = D_0 \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} p(x, t|x_0) \quad (4.37)$$

Para la deducción, supondremos que los extremos del canal localizados en  $x = 0$  y  $x = L$  son absorbentes de modo que, al ser alcanzados por las partículas éstas son removidas del sistema, ya sea por absorción o por alguna transformación. Para calcular la probabilidad de sobrevivencia se integra (4.37) con respecto a  $x$  en todo lo largo del canal, obteniendo

$$\frac{\partial}{\partial t} S(t|x_0) = D_0 \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} S(t|x_0) \quad (4.38)$$

donde se ha definido a

$$S(t|x_0) = \int_0^L p(x, t|x_0) dx \quad (4.39)$$

como la probabilidad de sobrevivencia, o bien, la probabilidad de estar en cualquier parte dentro del canal al tiempo  $t$ . Ahora, para obtener la ecuación diferencial que obedece el tiempo promedio de sobrevivencia se integra la ecuación (4.38) con respecto del tiempo,

$$\int_0^\infty dS(t|x_0) = D_0 \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} \int_0^\infty S(t|x_0) dt \quad (4.40)$$

donde la integral del lado derecho es precisamente el tiempo de sobrevivencia, de ahora en adelante denotado por  $\tau(x_0)$ , así

$$S(t|x_0)\Big|_0^\infty = D_0 \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} \tau(x_0) \quad (4.41)$$

Para evaluar el lado izquierdo de (4.41) tenemos que conocer los valores que toma  $S(t|x_0)$  al tiempo inicial y a tiempos muy largos. Como al inicio del proceso la partícula se encontraba en el sistema, entonces la probabilidad de sobrevivencia a  $t = 0$  es igual a 1; en tanto que la probabilidad de sobrevivencia a tiempos muy largos será cero porque eventualmente la partícula alcanzará la frontera absorbente del canal en un tiempo finito. De este modo se halla

$$D_0 \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} \tau(x_0) = -1 \quad (4.42)$$

Esta ecuación se puede generalizar al caso de sistemas tridimensionales como

$$\nabla^2 \tau(\mathbf{r}_0) = -\frac{1}{D_0} \quad (4.43)$$

Para poder resolver las ecuaciones (4.42) o (4.43) se imponen condiciones a la frontera en los extremos del canal [384]. Éstas pueden ser paredes absorbentes, parcialmente absorbentes, reflejantes. El carácter de las fronteras se modela de la misma forma en que se modelan las paredes para el caso cuando se resuelve la ecuación de difusión en una línea. A continuación las volvemos a presentar explícitamente.

**Frontera absorbente:** Es aquella capaz de remover del sistema cualquier partícula que entre en contacto con ella, por lo que la concentración de partículas en la frontera, ubicada en  $x = f$ , es igual a cero a todo tiempo, por lo que el tiempo de sobrevivencia cumple

$$\tau(x_0)\Big|_{x=f} = 0 \quad (4.44)$$

**Frontera reflejante:** Es aquella en la que, al entrar en contacto con las partículas, éstas sufren un cambio de dirección; es decir, el flujo de partículas a través de ellas es cero, por lo que

$$\frac{\partial}{\partial x} \tau(x_0)\Big|_{x=f} = 0 \quad (4.45)$$

**Frontera parcialmente absorbente:** Sólo deja pasar un porcentaje de partículas del total que entra en contacto con ella. La eficiencia con la cual la frontera deja pasar a las partículas es una constante de proporcionalidad,  $\kappa$ , por lo que esta condición se denota como

$$\frac{\partial}{\partial x} \tau(x_0)\Big|_{x=f} = \frac{\kappa}{D_0} \tau(x_0) \quad (4.46)$$

Con estas fronteras pueden modelarse diferentes sistemas y emular diversas condiciones para luego poder obtener el tiempo promedio de sobrevivencia de una partícula dentro de una región. Hay que destacar que el tiempo característico puede determinarse empíricamente mediante simulaciones computacionales. Esto es, se pueden realizar experimentos en la computadora y constatar los resultados obtenidos con los esperados. Ante la dificultad inherente de reproducir muchos sistemas en el laboratorio, las simulaciones numéricas se han convertido en uno de los instrumentos más socorridos para validar los modelos que tratan de explicar cómo ocurre la difusión en los sistemas confinados.

### 4.3.1 Momentos de la distribución del tiempo promedio del primer arribo

Vamos a formalizar los resultados anteriores dentro del contexto del tiempo promedio del primer arribo (*mean first-passage time* en inglés), el cual se define como

$$\tau(x_0) = - \int_0^\infty t \frac{dS(t|x_0)}{dt} dt \quad (4.47)$$

A su vez, el  $n$ -ésimo momento puede definirse de manera similar [433–436],

$$\tau^n(x_0) = - \int_0^\infty t^n \frac{dS(t|x_0)}{dt} dt, \quad n = 1, 2, \dots \quad (4.48)$$

Si se integra por partes se llega a la siguiente expresión

$$\tau^n(x_0) = n \int_0^\infty t^{n-1} S(t|x_0) dt \quad (4.49)$$

Como puede verse, si  $n = 1$  se tiene el tiempo promedio de sobrevivencia en el canal,  $\tau^{n=1}(x_0) = \tau(x_0)$ ; es decir, el primer momento de la distribución del tiempo promedio del primer arribo.

Si ahora tenemos una ecuación cinética de la forma, [433, 436],

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t) = \mathcal{L}(x) p(x, t) \quad (4.50)$$

donde  $p(x, t)$  es una probabilidad —que puede representar a la concentración de partículas de un sistema,  $c(x, t)$ —, y  $\mathcal{L}(x)$  es un operador del tipo Fokker-Planck [1], entonces, el operador de regreso correspondiente, denotado mediante  $\mathcal{L}^\dagger(x_0)$ , satisface una ecuación hacia atrás de la forma

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0) S(t|x_0) = \frac{\partial}{\partial t} S(t|x_0) \quad (4.51)$$

Cuando se multiplican ambos lados de la ecuación (4.51) por  $nt^{n-1}$  y se integra con respecto a  $t$  se encuentra [433–435],

$$\int_0^\infty nt^{n-1} \mathcal{L}^\dagger(x_0) S(t|x_0) dt = \int_0^\infty nt^{n-1} \frac{\partial}{\partial t} S(t|x_0) dt \quad (4.52)$$

y luego de integrar por partes, evaluar y promediar temporalmente se obtiene

$$\mathcal{L}^\dagger(x_0) \tau^n(x_0) = -n\tau^{n-1}(x_0) \quad (4.53)$$

que generaliza a la ecuación (4.42) y permite el cálculo de todos los momentos de la distribución del tiempo promedio del primer arribo.

## La ecuación de Fick-Jacobs

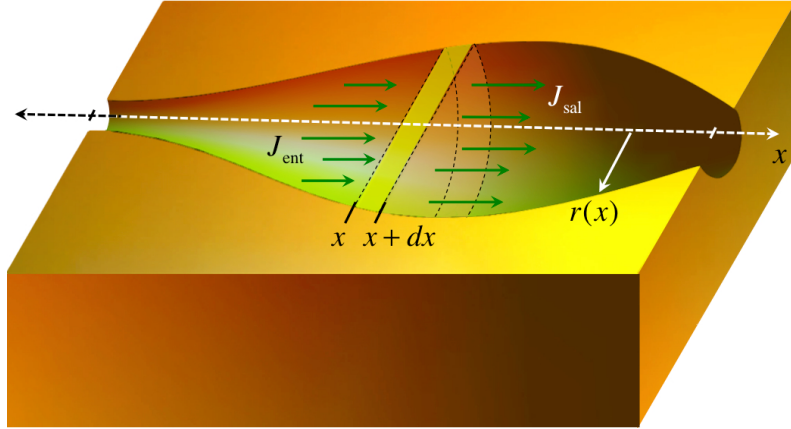
En el capítulo anterior se vio que se para estudiar la relajación al equilibrio de las partículas que difunden en un sistema formado por regiones interconectadas por un canal es imprescindible averiguar los flujos a través de éste. En otras palabras, el problema de la difusión en regiones confinadas puede simplificarse, bajo ciertas suposiciones, al estudio de la difusión en un canal, que a su vez puede pensarse como un sistema unidimensional. Se presentaron además dos problemas que incluían a un canal en forma de cilindro y se obtuvieron los tiempos del primer arribo en una línea usando diferentes condiciones a la frontera, según fuera el caso. Sin embargo, en muchos casos reales, algunos como los descritos en el capítulo 2, la forma de los canales muy a menudo no es cilíndrica, sino más bien es irregular.

En este capítulo se estudia la primera aproximación histórica al estudio de la difusión a través de canales de sección transversal variable que se debe a Fick [349], y a Jacobs [91]. Al resultado de Jacobs, obtenido tras una reducción dimensional, se le conoce en la actualidad como la ecuación de Fick-Jacobs. En este capítulo se proporciona la deducción de esta importante ecuación, así como uno de los procedimientos para intentar encontrar su solución general en el caso de un canal que interconecta dos grandes reservorios. Posteriormente se calculan los tiempos del primer arribo en un canal cónico. A raíz de los resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales, se pudo establecer el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs. Finalmente, se exponen las modificaciones principales a dicha ecuación que han surgido con la finalidad de ampliar ese rango de validez y así poder obtener mejores ecuaciones de evolución para modelar el transporte por difusión en canales de sección transversal variable.

### 5.1 | Deducción de la ecuación de Fick-Jacobs

Cuando se pretende resolver un problema de difusión en dos o en tres dimensiones espaciales, las condiciones a la frontera debidas a la forma del sistema pueden convertir dicha tarea en impracticable. La virtud del tratamiento de Jacobs es que reduce el problema original a uno en una sola dimensión, lo que puede resultar conveniente y mucho más tratable. La ecuación de Fick-Jacobs es una ecuación de evolución más general que recupera como caso particular a la ecuación de difusión sobre una línea cuando la sección transversal del sistema no cambia. Además, la enorme ventaja de la ecuación de Fick-Jacobs es que las condiciones a la frontera se reducen simplemente a especificar los flujos de entrada y de salida en los extremos del sistema, tal y como se venía haciendo desde el capítulo anterior.

Por la trascendencia y utilidad de la ecuación de Fick-Jacobs, en esta sección se ofrecen dos maneras para deducirla, una heurística debida a Jacobs que data de 1930 [91], y otra formal debida a Zwanzig realizada en 1992 [92]. La primera deducción se basa en el balance de la corriente y de los



**Figura 5.1:** Elemento diferencial de volumen en un canal de sección transversal variable,  $w(x) = \pi r(x)^2$  y de longitud  $L$ . Están representados los flujos en la entrada y a la salida de la rebanada infinitesimal de grosor  $dx$ . Estos flujos son diferentes debido a la forma del canal.

flujos de entrada y de salida por un canal de sección transversal variable, Buena parte del material aquí expuesto fue tomado de la referencia [93]. En la segunda deducción se introduce en la ecuación de Smoluchowski un potencial de tipo entrópico que depende de la morfología del canal.

### 5.1.1 Deducción heurística

En este apartado se usa el razonamiento de Jacobs para encontrar una ecuación de evolución para canales de radio  $r(x)$  y sección transversal variable,  $w(x) = \pi r(x)^2$ , con su eje de simetría alineado con el eje coordenado  $x$ . Consideremos una rebanada infinitesimal de tubo perpendicular al eje de simetría; es decir, un elemento de volumen de tamaño  $w(x)dx$ , ver la figura 5.1. 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  $w(x)dx$ . Con ayuda de la primera ley de Fick,

$$J(x, t) = -D_0 \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (5.1)$$

donde  $c(x, t)/w(x)$  es la concentración volumétrica local, se va a establecer la razón de entrada y de salida de partículas que difunden en el canal en  $(x, t)$ , que podemos suponer como la entrada de una *rebanada* infinitesimal, y para  $(x + dx, t + dt)$  que corresponde a la salida de la misma 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. Para tal fin usaremos el concepto de corriente que se calcula multiplicando el flujo por la sección transversal de área que cruza, por lo que en la entrada del tubo tenemos

$$I_{\text{ent}} = -D_0 w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (5.2)$$

Por otro lado, para hallar la corriente de salida se realiza un desarrollo en serie de Taylor de los flujos alrededor del punto de entrada. Así, se tiene que a la salida de la rebanada infinitesimal la corriente está dada por

$$I_{\text{sal}} = -D_0 \left\{ w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] dx + \dots \right\} \quad (5.3)$$

Finalmente, en esta última ecuación sólo se consideran términos de primer orden en  $dx$ . Tras hacer el balance  $I_{\text{ent}} - I_{\text{sal}}$  y al igualar este resultado con la tasa de cambio de partículas por unidad de volumen elemental denotada por  $[dc(x, t)/dt]dx$ , se llega a la ecuación de Fick-Jacobs

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \quad (5.4)$$

En esta deducción se ha considerado que la constante de difusión  $D_0$  es la misma en todas las direcciones del espacio; es decir, se ha tratado el caso de un medio isotrópico. En general, la tasa de difusión en la dirección transversal del canal no tiene por qué ser igual a la tasa de difusión en la dirección longitudinal. Es importante enfatizar que el uso de la ecuación de Fick-Jacobs se basa en suponer que la distribución de partículas que difunden es uniforme en todas y cada una de las secciones transversales del canal. Las condiciones a la frontera para poder resolver la ecuación de Fick-Jacobs, al depender ésta exclusivamente de la coordenada espacial  $x$ , serán aquellas que especifiquen cómo son los flujos a la entrada y salida del canal.

### 5.1.2 Deducción a partir de la ecuación de Smoluchowski

Otra de las deducciones de la ecuación de Fick-Jacobs fue hecha por Zwanzig en 1992 usando la ecuación de Smoluchowski [92], que puede representar la difusión en presencia de un potencial (la deducción de la ecuación de Smoluchowski puede encontrarse en el Apéndice A). La ecuación de Smoluchowski en dos dimensiones con un potencial  $U(x, y)$  es

$$\frac{\partial}{\partial t} C(x, y, t) = D_0 \left\{ \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta U(x, y)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta U(x, y)} C(x, y, t) + \frac{\partial}{\partial y} e^{-\beta U(x, y)} \frac{\partial}{\partial y} e^{\beta U(x, y)} C(x, y, t) \right\} \quad (5.5)$$

donde  $\beta = 1/k_B T$ ,  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura absoluta a la que se encuentra el sistema y  $C(x, y, t)$  es la concentración bidimensional. Para reducir el sistema a una dimensión espacial se integra (5.5) en la variable  $y$ ,

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \int e^{-\beta U(x, y)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta U(x, y)} C(x, y, t) dy \quad (5.6)$$

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

$$c(x, t) = \int C(x, y, t) dy \quad (5.7)$$

El punto clave en la demostración de Zwanzig radica en la suposición de que la concentración en la dirección transversal  $y$  llega al equilibrio casi instantáneamente. Hay que indicar que Zwanzig estaba muy familiarizado con los problemas de la difusión a través de potenciales [386, 417, 420, 437], y conocía los estudios en reacciones químicas realizados principalmente por Szabo, Schulten y otros colaboradores [433, 438]. Con esos antecedentes, Zwanzig introdujo una energía libre promedio  $F(x)$  que dependía exclusivamente de la posición  $x$ , independientemente del radio del canal en esa posición, aprovechando la simetría radial del tubo. Además, ese nuevo potencial era el responsable de confinar el movimiento difusivo de las partículas dentro del canal, y se puede expresar mediante

$$e^{-\beta F(x)} = \int e^{-\beta U(x, y)} dy \quad (5.8)$$

que a su vez se puede emplear para normalizar la probabilidad condicional de que las partículas se encuentren en el equilibrio en la coordenada  $y$  dado que se hallan en la coordenada  $x$ ,

$$p(y|x) = \frac{e^{-\beta U(x, y)}}{e^{-\beta F(x)}} \quad (5.9)$$

Usando pequeñas desviaciones al equilibrio local, la concentración lineal efectiva se puede escribir como

$$C(x, y, t) \cong c(x, t) p(y|x) \quad (5.10)$$

Con lo anterior y las ecuaciones (5.7)–(5.10) la expresión (5.6) queda

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) \cong D_0 \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta F(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta F(x)} c(x, t) \quad (5.11)$$

que no es sino la ecuación de Fick-Jacobs escrita en la forma de la ecuación de Smoluchowski bajo la acción del potencial  $F(x)$ . Si la sección transversal del tubo es  $w(x)$ , la forma del potencial es  $F(x) = -\ln[w(x)]/\beta$ .

Hay que notar que  $F(x)$  no es función explícita de  $T$ , por lo que se trata de un potencial de tipo entrópico. Así, la ecuación de Fick-Jacobs reescrita en la forma de la ecuación (5.11) describe la difusión a través de una *barrera entrópica*, establecida precisamente por la forma del tubo. En esta deducción de nuevo se consideró a  $D_0$  como constante. Además, no hubo necesidad de incluir las condiciones a la frontera durante la deducción, pues éstas se encuentran codificadas bajo los efectos del potencial de confinamiento.

## 5.2 | Procedimiento para encontrar la solución general de la EFJ

En esta sección se indica uno de los procedimientos para obtener la solución general de la ecuación de Fick-Jacobs. Como se sabe, al tratarse de una ecuación en derivadas parciales para tal fin se requiere de una condición inicial y de condiciones a la frontera. De todos los métodos que se pueden seguir para obtener la solución a la ecuación de Fick-Jacobs vamos a describir el que hace uso de la transformada de Laplace. La razón de esta elección es que en la sección final del capítulo 4 se llegó a escribir las funciones de relajación de un sistema en términos de las transformadas de los flujos a través del canal. Esto es, si se pueden obtener esas transformadas el problema de la difusión en geometrías complejas queda *resuelto*, al menos en cuanto al estudio de su evolución temporal y supeditado al hecho de que se pueda hacer la inversión de la transformada de Laplace. Las ideas de esta sección fueron publicadas en [439].

La condición inicial que usaremos<sup>1</sup> es la que indica que al tiempo  $t = 0$  la partícula se encuentra dentro del canal en la posición  $x = x_0$ ,

$$c(x, 0) = \delta(x - x_0) \quad (5.12)$$

Al tomar la transformada de la ecuación de Fick-Jacobs, ecuación (5.4), se halla<sup>2</sup>

$$s\check{c}(x, s) - \delta(x - x_0) = D_0 \left\{ \check{c}''(x, s) - \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \right] \check{c}'(x, s) + \left[ \frac{w'(x)^2}{w(x)^2} - \frac{w''(x)}{w(x)} \right] \check{c}(x, s) \right\} \quad (5.13)$$

donde  $w'(x)$  es la primera derivada con respecto de la posición de la sección transversal y  $w''(x)$  la segunda derivada. La misma notación se ha usado para  $\check{c}'(x, s)$  y  $\check{c}''(x, s)$ , y es la que se empleará en el resto de la tesis. Se debe ahora buscar la solución de (5.13) en los intervalos  $0 \leq x < x_0$  y  $x_0 < x \leq L$ ; es decir, donde  $\delta(x - x_0) = 0$ . Si se usa la sustitución  $\check{c}(x, s) = v(x, s)u(x)$  el factor integrante de la ecuación diferencial (5.13) prescindiendo de la constante de integración, es

$$u(x) = \exp \left[ \frac{1}{2} \int \frac{w'(x)}{w(x)} dx \right] = \sqrt{w(x)} \quad (5.14)$$

y de la *forma canónica* de (5.13) puede corroborarse que  $v(x, s)$  satisface

$$v''(x, s) + \left[ \frac{1}{4} \frac{w'(x)^2}{w(x)^2} - \frac{1}{2} \frac{w''(x)}{w(x)} - \frac{s}{D_0} \right] v(x, s) = 0 \quad (5.15)$$

Claramente, dependiendo de la forma de  $w(x)$  la ecuación (5.15) tendrá o no solución; por ejemplo, para canales tridimensionales cuya sección transversal cambia linealmente  $w(x) = \pi(1 + mx)^2$ , de modo exponencial  $w(x) = 2\pi \exp[1 + mx]$ , o de manera sinusoidal  $w(x) = \pi \sin^2(1 + mx)$ , la ecuación (5.13) tiene solución analítica en los reales para  $v(x, s)$ . Supongamos que la solución de (5.15)

<sup>1</sup> Para resolver una ecuación en derivadas parciales uno de los requisitos es conocer la condición inicial, que desde luego puede ser otra a la que se usa en este procedimiento.

<sup>2</sup> Advierta el lector que en este capítulo hemos asumido que la constante de difusión en el canal es  $D_0$ .

queda en términos de dos funciones especiales, digamos  $\mathcal{F}_1(x, s)$  y  $\mathcal{F}_2(x, s)$ , en donde se incluye la constante de integración más arriba omitida; entonces, la solución general de la ecuación (5.13) se escribiría como

$$\check{c}(x, s) = \begin{cases} \sqrt{w(x)} [\mathcal{F}_1(x, s) + \phi \mathcal{F}_2(x, s)] \Phi & \text{para } 0 \leq x < x_0, \\ \sqrt{w(L-x)} [\mathcal{F}_1(L-x, s) + \psi \mathcal{F}_2(L-x, s)] \Psi & \text{para } x_0 < x \leq L. \end{cases} \quad (5.16)$$

donde hay cuatro constantes por determinar,  $\Phi$ ,  $\phi$ ,  $\Psi$  y  $\psi$ . Para encontrar  $\phi$  y  $\psi$  se usan las transformadas de las condiciones a la frontera del caso de un canal que interconecta dos cavidades; esto es, se usan paredes parcialmente absorbentes,

$$D_0 \check{c}'(x, s) \Big|_{x=0} = \kappa_1 \check{c}(0, s) \quad D_0 \check{c}'(x, s) \Big|_{x=L} = -\kappa_2 \check{c}(L, s) \quad (5.17)$$

Al evaluar (5.17) de manera separada en las posiciones  $x_0 = 0$  y  $x_0 = L$  y usando las condiciones a la frontera se llega a

$$\phi = \frac{\kappa_1 - D_0 \left[ \frac{\mathcal{F}'_1(x, s)}{\mathcal{F}_1(x, s)} + \frac{w'(x)}{2w(x)} \right] \Big|_{x=0}}{\kappa_1 - D_0 \left[ \frac{\mathcal{F}'_2(x, s)}{\mathcal{F}_2(x, s)} + \frac{w'(x)}{2w(x)} \right] \Big|_{x=0}}, \quad \psi = \frac{\kappa_2 - D_0 \left[ \frac{\mathcal{F}'_1(L-x, s)}{\mathcal{F}_1(L-x, s)} + \frac{w'(L-x)}{2w(L-x)} \right] \Big|_{x=L}}{\kappa_2 - D_0 \left[ \frac{\mathcal{F}'_2(L-x, s)}{\mathcal{F}_2(L-x, s)} + \frac{w'(L-x)}{2w(L-x)} \right] \Big|_{x=L}} \quad (5.18)$$

Por otro lado, para obtener  $\Phi$  y  $\Psi$  se usa la condición de continuidad alrededor de  $x_0$ ,

$$\begin{aligned} \int_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} [s\check{c}(x, s) - \delta(x-x_0)] dx &= \\ &= D_0 \int_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} \left\{ \check{c}''(x, s) - \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \right] \check{c}'(x, s) + \left[ \frac{w'(x)^2}{w(x)^2} - \frac{w''(x)}{w(x)} \right] \check{c}(x, s) \right\} dx \end{aligned}$$

que puede reescribirse como

$$\left\{ \frac{w'(x)}{w(x)} \check{c}(x, s) - \check{c}'(x, s) \right\} \Big|_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} = \frac{1}{D_0} \quad (5.19)$$

Tomando el límite  $\epsilon \rightarrow 0$  y evaluando en  $x_0 = 0$  de acuerdo con la ecuación (5.16) se encuentra un sistema de ecuaciones lineales con  $\Phi$  y  $\Psi$  como incógnitas. Al resolverlo se halla

$$\Phi = \frac{\mathcal{G}_1(x, s)}{D_0 \mathcal{H}(x, s)} \Big|_{x=0}, \quad \Psi = \frac{\mathcal{G}_2(x, s)}{D_0 \mathcal{H}(x, s)} \Big|_{x=0} \quad (5.20)$$

donde

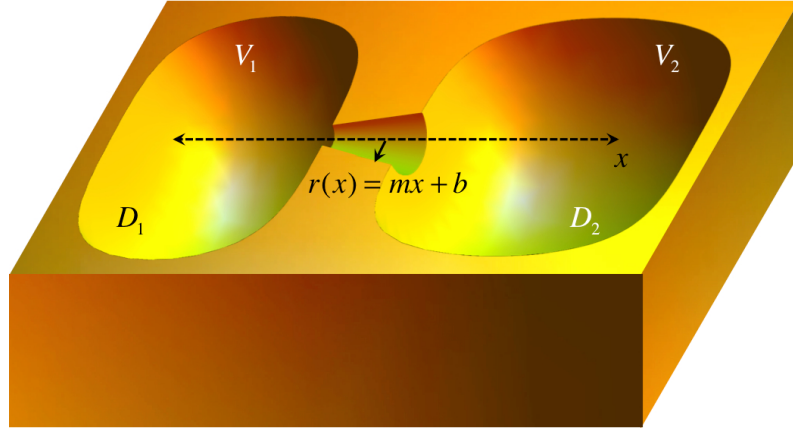
$$\mathcal{H}(x, s) = \mathcal{G}_1(x, s) \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \mathcal{G}_2(x, s) - \mathcal{G}'_2(x, s) \right] - \mathcal{G}_2(x, s) \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \mathcal{G}_1(x, s) - \mathcal{G}'_1(x, s) \right]$$

y

$$\mathcal{G}_1(x, s) = \sqrt{w(x)} [\mathcal{F}_1(x, s) - \phi \mathcal{F}_2(x, s)]$$

$$\mathcal{G}_2(x, s) = \sqrt{w(L-x)} [\mathcal{F}_1(L-x, s) - \psi \mathcal{F}_2(L-x, s)]$$

Una vez conocidas las cuatro constantes, la solución general de la ecuación de Fick-Jacobs queda determinada en el espacio de Laplace. No hay que olvidar que esta solución fue calculada para el caso cuando el canal conecta dos regiones. Esto es importante porque determina las condiciones a la frontera que deben imponerse. En el caso cuando el canal se conectara a una sola cavidad las condiciones a la frontera serían las de una pared parcialmente absorbente y otra totalmente reflejante.



**Figura 5.2:** Dos cavidades interconectadas por un canal cónico de sección transversal  $r(x) = mx + b$ . La constante de difusión en el interior del canal es  $D_0$ .

Lo que sigue, en correspondencia a lo expuesto en el capítulo anterior, es obtener los flujos a través del canal y de ahí las funciones de relajación del sistema, desde luego, en términos de la transformada de Laplace. Todos estos resultados dependen exclusivamente de los parámetros geométricos del problema y del coeficiente de difusión en el canal. Hay que recordar que el procedimiento aquí indicado depende mucho de la forma del canal; esto es, de si la ecuación (5.15) tiene solución analítica. A continuación se muestra uno de los casos más sencillos donde sí existe solución analítica a la ecuación de Fick-Jacobs.

### 5.2.1 El caso de un canal cónico

El sistema que se estudia en este apartado está representado en la figura 5.2. La solución a la ecuación de Fick-Jacobs en el espacio de Laplace en el caso de un canal cónico (con) de radio  $r(x) = 1 + mx$  y sección transversal  $w(x) = \pi r(x)^2$ , fue estudiado primero de manera numérica en [440]. Usando la condición  $c(x, 0) = \delta(x - x_0)$  se puede demostrar que la transformada de Laplace para la ecuación de Fick-Jacobs en este caso es

$$s\check{c}(x, s) - \delta(x - x_0) = D_0 \left\{ \check{c}''(x, s) - \frac{2m}{1 + mx} \check{c}'(x, s) + \frac{2m^2}{(1 + mx)^2} \check{c}(x, s) \right\} \quad (5.21)$$

Haciendo  $\check{c}(x, s) = v(x, s)u(x)$  se puede obtener de la forma canónica de esta ecuación diferencial que  $u(x) = 1 + mx$  y además que  $v(x, s)$  satisface

$$v''(x, s) - \frac{s}{D_0} v(x, s) = 0 \quad (5.22)$$

por lo que la solución buscada es

$$\check{c}_{\text{con}}(x, s) = \begin{cases} \left( e^{\sqrt{s/D_0}x} - \phi_{\text{con}} e^{-\sqrt{s/D_0}x} \right) (1 + mx) \Phi_{\text{con}} & \text{para } 0 \leq x < x_0, \\ \left( e^{\sqrt{s/D_0}(L-x)} - \psi_{\text{con}} e^{-\sqrt{s/D_0}(L-x)} \right) (1 + m(L-x)) \Psi_{\text{con}} & \text{para } x_0 < x \leq L. \end{cases} \quad (5.23)$$

Al usar las condiciones de frontera (5.17) y al evaluar de manera separada en (5.23) se pueden obtener las constantes  $\phi_{\text{con}}$  y  $\psi_{\text{con}}$ ,

$$\phi_{\text{con}} = \frac{\kappa_1 - (\tilde{s} + m)D_0}{\kappa_1 + (\tilde{s} - m)D_0}, \quad \psi_{\text{con}} = \frac{\kappa_2 - (\tilde{s} + m)D_0}{\kappa_2 + (\tilde{s} - m)D_0} \quad (5.24)$$

donde

$$\tilde{s} = \sqrt{\frac{s}{D_0}}$$

De esta manera se puede reescribir (5.23) como

$$\check{c}_{\text{con}}(x, s) = \begin{cases} \left[ (\kappa_1 - mD_0) \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}x\right) + \sqrt{sD_0} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}x\right) \right] \times (1 + mx)\Phi_{\text{con}} & \text{para } 0 \leq x < x_0, \\ \left[ (\kappa_2 - mD_0) \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}(L-x)\right) + \sqrt{sD_0} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}(L-x)\right) \right] \\ \times (1 + m(L-x))\Psi_{\text{con}} & \text{para } x_0 < x \leq L. \end{cases}$$

Para determinar a las constantes  $\Phi_{\text{con}}$  y  $\Psi_{\text{con}}$  se usa la condición de continuidad, que en este caso está dada por

$$\left\{ \frac{2m}{1+mx} \check{c}(x, s) - \check{c}'(x, s) \right\} \Big|_{x_0-\epsilon}^{x_0+\epsilon} = \frac{1}{D_0}$$

Tomando el límite cuando  $\epsilon \rightarrow 0$  y evaluando alrededor de  $x_0 = 0$  finalmente se obtiene

$$\Phi_{\text{con}} = \frac{(1 + mL) \left[ \sqrt{sD_0} \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}L\right) + (\kappa_2 - mD_0) \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}L\right) \right]}{\sqrt{sD_0}Y_{\text{con}}(s)}$$

$$\Psi_{\text{con}} = \frac{\sqrt{sD_0}}{Y_{\text{con}}(s)} \quad (5.25)$$

donde

$$Y_{\text{con}}(s) = \sqrt{sD_0} \left[ (1 + mL)(\kappa_1 + \kappa_2) - m^2LD_0 \right] \cosh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}L\right) \\ + \left[ sD_0(1 + mL) - m^2D_0^2 - mD_0(\kappa_1 + \kappa_1mL - \kappa_2) + (1 + mL)\kappa_1\kappa_2 \right] \sinh\left(\sqrt{\frac{s}{D_0}}L\right)$$

Hemos resuelto la ecuación de Fick-Jacobs para un canal cónico en el espacio de Laplace con la condición inicial de que las partículas inicialmente se encuentran dentro de éste, [432]. Con esta solución se pueden obtener las transformadas de los flujos de translocación y de regreso por el canal hacia la cavidad 1,

$$\tilde{f}_{r,1}^{\text{con}}(s) = \frac{\kappa_1(1 + mL)}{Y_{\text{con}}(s)} \left[ \sqrt{sD_0} \cosh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_0}}\right) + (\kappa_2 - mD_0) \sinh\left(L\sqrt{\frac{s}{D_0}}\right) \right]$$

$$\tilde{f}_{tr,1}^{\text{con}}(s) = \frac{\kappa_2\sqrt{sD_0}}{Y_{\text{con}}(s)} \quad (5.26)$$

Para encontrar los flujos hacia la cavidad 2 se repite el mismo análisis pero alrededor de  $x_0 = L$ . Obsérvese cómo las expresiones (5.23)–(5.26) recuperan la solución del caso de un canal cilíndrico (cil) reportado en [411] haciendo  $m = 0$ .

Aunque hay varios ejemplos de canales cuya forma permite el cálculo de la solución de la ecuación de Fick-Jacobs por medio de la transformada de Laplace, en general para canales con formas mucho más sinuosas o irregulares el problema puede ser muy complicado y muchas veces, puede no tener solución analítica. A pesar de eso, se sabe que se puede obtener información relevante del tiempo promedio que pasan las partículas dentro de un canal antes de abandonarlo por vez primera sin necesidad de resolver la ecuación de difusión o la ecuación de Fick-Jacobs. Es decir, la reducción dimensional de la ecuación de Fick-Jacobs nos provee de una simplificación significativa del problema original, pero si lo que se desea conocer es el tiempo en que las partículas escapan del canal se debe usar otro método [433, 434, 441]. De esto trata la siguiente sección.

### 5.3 El tiempo promedio de sobrevivencia para un canal cónico

Un canal cónico como el que se muestra en la figura 5.2 puede recorrerse esencialmente de dos maneras, desde la región estrecha hacia la región ensanchada o al revés. Por la asimetría del recorrido se espera que el tiempo promedio de sobrevivencia en cada una de estas dos direcciones sea diferente y refleje, de algún modo, su dependencia con la inclinación del canal, [432]. En vez de resolver la ecuación diferencial (4.42), en esta oportunidad se resolverá aquella relacionada con la ecuación de Fick-Jacobs, a saber

$$\frac{1}{w(x_0)} \frac{\partial}{\partial x_0} w(x_0) \frac{\partial}{\partial x_0} \tau(x_0) = -\frac{1}{D_0} \quad (5.27)$$

sujeta a ciertas condiciones a la frontera. Para el canal cónico de longitud  $L$  vamos a fijar las condiciones siguientes en el caso cuando se recorre desde la abertura menor hasta la mayor, denotada mediante  $(n \rightarrow w)$ , por lo que el tiempo promedio del primer arribo en esta dirección se denotará como  $\tau_{(n \rightarrow w)}$ .

1. Las partículas que inician su recorrido en la pared del canal, situada en  $x_0 = L$ , no tardan ningún tiempo en regresar a la posición inicial. Además la frontera en  $x_0 = L$  se considera absorbente. Por tanto, en ese caso como la partícula no ha transitado por el canal, se debe cumplir que

$$\tau(x_0)|_{x_0=L} = 0 \quad (5.28)$$

2. Las partículas que han alcanzado la frontera  $x_0 = L$  tardarían un tiempo para regresar a la posición inicial  $x_0 = L$  equivalente al tiempo de supervivencia de la partícula en el canal. La pared ubicada en  $x_0 = 0$  es reflejante. Por tanto, si las partículas recorren completamente la longitud del canal, por definición pasarán el mayor tiempo posible dentro de éste y  $\tau$  tendrá un máximo en  $x_0 = 0$ , de tal suerte que la segunda condición es

$$\frac{d}{dx_0} \tau(x_0)|_{x_0=0} = 0 \quad (5.29)$$

La solución a la ecuación (5.27) con  $w(x) = \pi(1 + mx)^2$ ,  $m > 0$ , puede demostrarse que es

$$\tau(x_0) = \mathcal{A} - \frac{\mathcal{B}}{m(1 + mx)} - \frac{x_0}{3mD_0} - \frac{x_0^2}{6D_0} \quad (5.30)$$

donde las constantes  $\mathcal{A}$  y  $\mathcal{B}$  se hallan usando las condiciones a la frontera arriba mencionadas. Así, para el recorrido en la dirección  $(n \rightarrow w)$ , se encuentra

$$\tau_{(n \rightarrow w)}(x_0) = \frac{1}{6m^2D_0} \left[ -(mx_0 + b)^2 - \frac{2b^3}{mx_0 + b} + (mL + b)^2 + \frac{2b^3}{mL + b} \right] \quad (5.31)$$

y haciendo  $x_0 = L$  y  $b = 1$ ,

$$\tau_{(n \rightarrow w)} = \frac{L^2(mL + 3)}{6D_0(mL + 1)} \quad (5.32)$$

Para el recorrido del canal en el sentido contrario, de la abertura mayor a la menor,  $(w \rightarrow n)$ , para hallar el tiempo promedio del primer arribo  $\tau_{(w \rightarrow n)}$ , al emplear un razonamiento análogo se llega a las condiciones de frontera siguientes

$$\tau(x_0)|_{x_0=0} = 0, \quad \frac{d}{dx_0} \tau(x_0)|_{x_0=L} = 0 \quad (5.33)$$

y se halla

$$\tau_{(w \rightarrow n)}(x_0) = \frac{1}{6m^2D_0} \left[ \frac{2(mL + b)^3 + b^3}{b} - \frac{2(mL + b) + (mx_0 + b)^2}{mx_0 + b} \right] \quad (5.34)$$

y haciendo  $x_0 = 0$  y  $b = 1$  se obtiene

$$\tau_{(w \rightarrow n)} = \frac{L^2(2mL + 3)}{6D_0} \quad (5.35)$$

Como era de esperar, el tiempo de recorrido del canal depende exclusivamente de la pendiente del canal. Puede verse que el tiempo de sobrevivencia es mayor en la dirección que va de la abertura chica a la grande, ( $n \rightarrow w$ ), que en la dirección opuesta, ( $w \rightarrow n$ ). Lo anterior puede atribuirse a que en la dirección ( $n \rightarrow w$ ) las partículas que difunden encuentran una mayor restricción en las configuraciones posibles, lo que da sentido al concepto de *barrera entrópica*, [432, 442]. La misma lógica puede aplicarse al caso contrario. Es claro que para un canal cilíndrico, haciendo  $m = 0$ , los tiempos de sobrevivencia dentro del canal son los mismos independientemente de la dirección del recorrido,

$$\tau_{\text{cil}}(x_0) = \frac{L^2}{2D_0} \quad (5.36)$$

Para hallar el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs se realizaron simulaciones computacionales del tiempo promedio de sobrevivencia dentro de un canal cuando éste se recorre en las dos direcciones ya mencionadas. Los aspectos más generales de las simulaciones se encuentran en el apéndice B. Se tomó por conveniencia  $D_0 = 1$  y el tamaño del paso fue de  $\Delta t = 10^{-4}$ , por lo que  $\sqrt{2D_0\Delta t} = \sqrt{2} \times 10^{-2} \ll 1$  [432]. Los resultados se presentan en la figura 5.3. Cuando se comparan los datos obtenidos con las predicciones de la ecuación de Fick-Jacobs puede notarse lo siguiente. Antes que nada, hay que resaltar que el transporte en cada una de las direcciones para el recorrido del cono es diferente, lo que revela la fuerte influencia de la barrera entrópica en el tiempo promedio del primer arribo. Para el recorrido en la dirección ( $n \rightarrow w$ ) existe una buena concordancia entre el modelo teórico y las simulaciones hasta valores de la pendiente de 0.2. En el caso del recorrido en la dirección opuesta, ( $w \rightarrow n$ ), el ajuste del modelo teórico con las simulaciones puede considerarse bueno incluso hasta valores de  $m$  de 0.4; es decir, el rango de validez para esta dirección es casi el doble al de la dirección contraria. Sin embargo, más allá de esos valores el modelo de Fick-Jacobs subestima los tiempos promedio del primer arribo. Como conclusión, puede verse que el uso de la ecuación de Fick-Jacobs está justificado para canales cuya inclinación es menor que 0.2. Asimismo, en las dos gráficas presentadas en la figura 5.3 se han mostrado las predicciones de otros modelos teóricos que evidentemente tienen un mayor rango de validez que la ecuación de Fick-Jacobs. La siguiente sección se dedica a explicar el origen de estos nuevos modelos.

## 5.4 Modificaciones a la ecuación de Fick-Jacobs

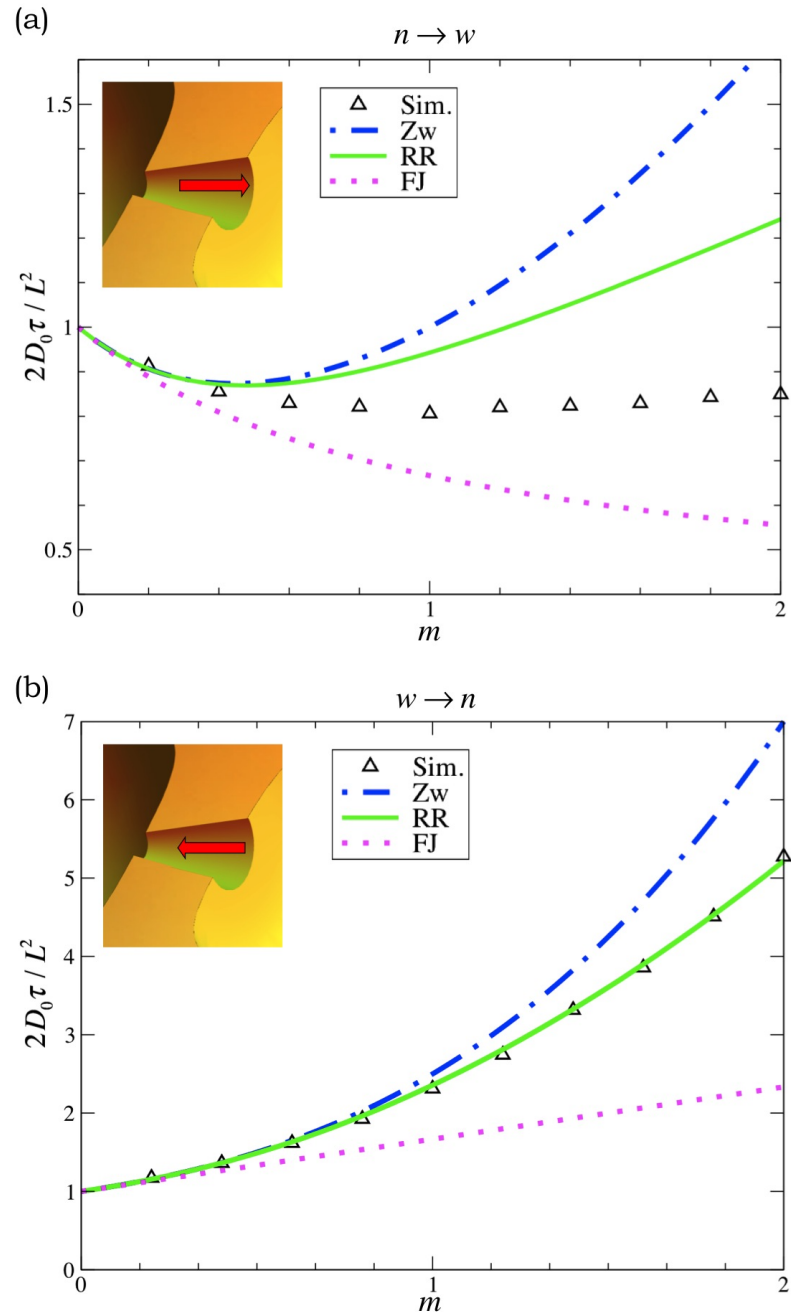
A la luz de resultados similares a los mostrados en la figura 5.3 obtenidos para otro tipo de canales, principalmente de forma periódica, la tarea que realizaron varios investigadores con la idea de ampliar el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs fue modificarla a modo de obtener una mejor ecuación de evolución que reflejara de alguna manera los efectos de la forma del canal. El primer intento al respecto lo hizo el mismo Zwanzig [92]. El trabajo de Zwanzig a la postre resultó ser la fuente de inspiración que dio lugar a las subsiguientes modificaciones que se conocen hoy en día. Enseguida se presentan los puntos fundamentales de su propuesta.

Considerando pequeñas desviaciones al equilibrio local en la concentración,

$$\delta C(x, y, t) = C(x, y, t) - c(x, t)p(y|x) \quad (5.37)$$

Zwanzig se dio cuenta que la forma exacta de la ecuación de evolución de  $c(x, t)$  es

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = & D_0 \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta F(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta F(x)} c(x, t) \\ & + D_0 \frac{\partial}{\partial x} \int e^{-\beta F(x)} p(y|x) \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta F(x)} \frac{1}{p(y|x)} \delta C(x, y, t) dy \end{aligned} \quad (5.38)$$



**Figura 5.3:** Tiempos de sobrevivencia normalizados de partículas brownianas que difunden a través de un canal cónico. El recorrido del canal se puede efectuar en dos direcciones opuestas, denotadas (a)  $n \rightarrow w$ , y (b)  $w \rightarrow n$ . Los triángulos representan los datos obtenidos mediante simulaciones computacionales. Las líneas corresponden a las ecuaciones (5.32) y (5.35), respectivamente, usando tres modelos teóricos de difusión para canales tridimensionales: Zwanzig (Zw), Reguera y Rubí (RR), y Fick-Jacobs (FJ).

Luego de hacer un desarrollo asintótico llegó a la expresión

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta F(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta F(x)} c(x, t) + D_0 \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta F(x)} \gamma(x) \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta F(x)} c(x, t) + \dots \quad (5.39)$$

donde

$$\gamma(x) = \int \int_0^\infty \left( \frac{\partial}{\partial x} p(y|x) \right) \frac{1}{p(y|x)} e^{t\mathcal{D}} \left( \frac{\partial}{\partial x} p(y|x) \right) dt dy \quad (5.40)$$

y  $\mathcal{D}$  siendo un operador de la forma

$$\mathcal{D} = \frac{\partial}{\partial y} p(y|x) \frac{\partial}{\partial y} \frac{1}{p(y|x)}$$

Finalmente postuló su idea fundamental, donde todas las correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs podían agruparse en forma de un coeficiente de difusión dependiente de la posición; es decir, la principal contribución de Zwanzig fue sugerir la siguiente ecuación de evolución<sup>3</sup>

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} D(x) w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (5.41)$$

por lo que el cálculo del tiempo de sobrevivencia dentro del canal se halla tras resolver

$$\frac{1}{w(x_0)} \frac{\partial}{\partial x_0} D(x_0) w(x_0) \frac{\partial}{\partial x_0} \tau(x_0) = -\frac{1}{D_0} \quad (5.42)$$

Como parte de su análisis, Zwanzig obtuvo

$$D(x) = D_0 [1 - \gamma(x) + \dots] = \frac{D_0}{1 + \gamma(x)} + \dots \quad (5.43)$$

donde

$$\gamma(x) = \frac{1}{3} w'(x)^2 \quad \gamma(x) = \frac{1}{2} R'(x)^2 \quad (5.44)$$

para los casos bidimensional (donde  $w(x)$  es el ancho del canal) y tridimensional (donde  $R(x)$  es el radio del canal axi-simétrico), respectivamente. Así, los coeficientes de difusión efectivos sugeridos por Zwanzig son

$$D_{2d}^{Zw}(x) = \frac{D_0}{1 + \frac{1}{3} w'(x)^2} \quad (5.45)$$

$$D_{3d}^{Zw}(x) = \frac{D_0}{1 + \frac{1}{2} R'(x)^2} \quad (5.46)$$

En la figura 5.3 se aprecia que el uso del coeficiente (5.46) ofrece un mayor rango de validez que el modelo de Fick-Jacobs. En la dirección ( $n \rightarrow w$ ) el modelo de Zwanzig se ajusta a los datos experimentales para valores de  $m$  de hasta 0.4, mientras que en la dirección ( $w \rightarrow n$ ) para valores incluso de hasta 0.8. En ambas direcciones, para valores mayores de  $m$  el modelo de Zwanzig sobrestima los tiempos promedio del primer arribo. En su trabajo original, Zwanzig había sugerido que el coeficiente de difusión efectivo propuesto por él era válido cuando se cumple que la sección transversal del canal casi no cambia,  $|w'(x)| \ll 1$ , tal y como se pudo constatar numéricamente hace apenas algunos años [432, 440].

Posteriormente, Reguera y Rubí (RR) mediante argumentos heurísticos en 2001 [93], obtuvieron nuevas expresiones para los coeficientes de difusión,

$$D_{2d}^{RR}(x) = \frac{D_0}{\sqrt[3]{1 + w'(x)^2}} \quad (5.47)$$

<sup>3</sup>A la ecuación (5.41) en el resto de la tesis se le conocerá como la *ecuación de Fick-Jacobs generalizada*.

$$D_{3d}^{RR}(x) = \frac{D_0}{\sqrt{1 + R'(x)^2}} \quad (5.48)$$

Puede demostrarse, al desarrollar en serie de Taylor los coeficientes propuestos por Zwanzig y los propuestos por Reguera y Rubí, que sólo sus dos primeros términos coinciden; es decir, el problema que se afrontaba era el de obtener una serie completa que produjera al mejor coeficiente de difusión para tratar de explicar los resultados experimentales. En 2005 y 2006 Kalinay y Percus (KP) [94, 95, 427, 428], desarrollaron un mapeo riguroso mediante el cual obtuvieron las siguientes expresiones de las series que resultaban luego de ir generando correcciones sucesivas a la ecuación de Fick-Jacobs,

$$D_{2d}^{KP}(x) = D_0 \frac{2 \arctan [w'(x)/2]}{w'(x)} \quad (5.49)$$

$$D_{3d}^{KP}(x) = \frac{D_0}{\sqrt{1 + R'(x)^2}} \quad (5.50)$$

Nótese cómo en el caso tridimensional Kalinay y Percus obtuvieron la misma expresión que la propuesta por Reguera y Rubí. Sin embargo, el gran mérito de Kalinay y Percus es que desarrollaron un método matemático capaz de obtener los coeficientes de difusión efectivos que, como puede verse en la figura 5.3, son los más robustos conocidos a la fecha. En la dirección ( $n \rightarrow w$ ) el uso del coeficiente de Reguera y Rubí predice un muy buen acuerdo entre el modelo teórico y los datos experimentales cuando  $m < 0.5$ . En tanto en la otra dirección, ( $w \rightarrow n$ ), el ajuste del modelo con los puntos obtenidos mediante simulaciones es excelente para valores de  $m$  incluso hasta 2. En términos generales, el coeficiente de difusión efectivo para canales tridimensionales que ajusta mejor el modelo teórico de la generalización de la ecuación de Fick-Jacobs con los resultados numéricos es el propuesto por Reguera y Rubí [93], que fue validado posteriormente por Kalinay y Percus [94, 95, 427, 428].

Así el panorama, en esta segunda década del siglo XXI quedaba pendiente el estudio de la difusión efectiva en sistemas bidimensionales. Uno de los temas centrales de la tesis fue discernir entre los coeficientes de difusión propuestos a la fecha cuál era el mejor para el caso de un canal simétrico bidimensional. Se llegó a constatar, como se muestra en el capítulo 9, que el coeficiente desarrollado por KP es el más robusto, por lo que la parte II de esta tesis se consagra a explicar dicho método. Otro tema trascendental de esta tesis fue extender esa metodología al caso de canales asimétricos bidimensionales y obtener un nuevo coeficiente de difusión, ya sea para espacios planos tal y como se describe en el capítulo 10 o sobre superficies curvas como se describe en el capítulo 11.

## **Parte II**

---

# **El método de Kalinay y Percus**



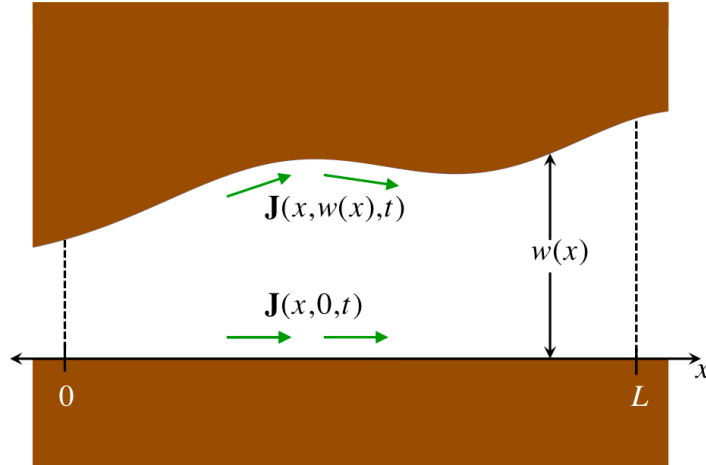
## Proyección de la ecuación de difusión bidimensional

En muchos de los procesos de difusión en sistemas confinados sucede muy a menudo que el transporte en una cierta dirección es el de mayor interés (recordemos por ejemplo el caso de la translocación de iones y polímeros a través de canales biológicos y de poros sintéticos o el uso de cribas moleculares o estructuras nanoscópicas para el filtrado de sustancias). Suele denominarse a esta dirección privilegiada como la dirección longitudinal. Una descripción unidimensional a lo largo de esta dirección de una situación originalmente en dos o tres dimensiones es muy conveniente. Sin embargo, esta descripción no puede ser arbitraria, sino debe ser consistente con la descripción dimensional original; es decir, debe usar cantidades unidimensionales que reflejen adecuadamente aquellas cantidades correspondientes escritas para canales definidos en dos o tres dimensiones, según sea el caso.

En este capítulo se presenta el método desarrollado por Kalinay y Percus que proyecta de manera rigurosa el problema de la difusión en canales planos bidimensionales a un problema en una sola dimensión espacial [94,95,443]. Básicamente este procedimiento consiste en escribir a la ecuación de difusión en dos partes claramente separadas, la espacial y la temporal. La parte espacial dependerá exclusivamente de términos que contengan a las derivadas parciales con respecto a la variable que coincide con la dirección longitudinal del canal, que en lo subsiguiente será la variable  $x$ . Lo anterior se logra definiendo una densidad lineal efectiva como función de la densidad inicial y después haciendo un desarrollo perturbativo<sup>1</sup>. Cabe señalar que el parámetro del desarrollo perturbativo es la relación entre los coeficientes de difusión en las direcciones transversal y longitudinal. Por cuestiones del método y para poder recuperar la ecuación de Fick-Jacobs se supondrá de manera *artificial* que la constante de difusión en la dirección transversal es muchísimo mayor que la de la dirección longitudinal. Sin embargo, el método de Kalinay y Percus no solo es capaz de recuperar la ecuación de Fick-Jacobs, sino además puede obtener correcciones subsecuentes y recuperar incluso el caso de un medio isotrópico, lo que lo convierte en un método muy poderoso.

Las ventajas de esta proyección son: 1) La obtención de una representación unidimensional de un problema originalmente descrito en dos dimensiones espaciales, donde las variables finales,  $x$  y  $t$ , se encuentran separadas. 2) Las condiciones de frontera de todo el canal se reducen únicamente a especificar los flujos de entrada y salida a través de él. 3) La consistencia de esta descripción con el modelo deducido heurísticamente en 1967 por Jacobs y posteriormente mejorado por Zwanzig en 1992 usando el concepto de barrera entrópica en la ecuación de Smoluchowski (esta mejoría puede apreciarse en la Figura 5.3). 4) La obtención de la proyección de la ecuación de difusión con un grado de precisión deseado [444].

<sup>1</sup>Nos limitaremos a exponer el método de Kalinay y Percus que tiene que ver con un desarrollo perturbativo, el método variacional queda fuera del alcance de esta tesis pero puede consultarse en [95]



**Figura 6.1:** Esquema de un canal plano de longitud  $L$  y ancho  $w(x)$ . En este esquema también están representadas las condiciones del flujo,  $J(x, y, t)$ , sobre las paredes longitudinales del canal.

El esquema de este capítulo es el siguiente. En la primera sección se describe un canal bidimensional. En la segunda se obtiene la ecuación de Fick-Jacobs como primera aproximación (o aproximación a orden cero) del método de proyección cuando la constante de difusión en la dirección transversal es muchísimo mayor que la constante en la dirección longitudinal; esto es, cuando se tiene un canal estrecho cuyo ancho no cambia abruptamente. En la tercera sección se obtienen las correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs proponiendo a la densidad bidimensional como una serie infinita de acuerdo con el método de las perturbaciones. Finalmente, en esa misma sección, se obtiene un esquema de recurrencia que permite calcular todos y cada uno de los elementos de la serie. En el capítulo 8 se verá la forma de tratar convenientemente la expresión que se obtiene en este capítulo mediante la incorporación de un coeficiente de difusión efectivo dependiente de la posición.

## 6.1 Descripción de un canal plano

Vamos a considerar un canal plano de longitud  $L$  y que está delimitado por dos paredes longitudinales impenetrables y totalmente reflejantes, una inferior que coincide con el eje  $x$ ,  $f_1(x) = 0$ , y otra superior determinada por una función positiva definida, continua y de clase  $C^\infty$  en el intervalo  $(0, L)$ , que corresponde al ancho del canal,  $f_2(x) = w(x)$ , véase la figura 6.1. Las condiciones anteriores describen lo que se denomina un canal *simétrico* bidimensional<sup>2</sup>.

La densidad bidimensional de partículas dentro del canal se denota mediante  $C(x, y, t)$ , y satisface la ecuación de difusión (segunda ley de de Fick),

$$\frac{\partial}{\partial t} C(x, y, t) = D_x \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, y, t) + D_y \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t) \quad (6.1)$$

donde  $D_x$  y  $D_y$  son las constantes de difusión en las direcciones longitudinal y transversal, respectivamente. Es claro que en un medio isotrópico  $D_x = D_y$ , pero esta anisotropía se ha impuesto de manera artificial por las razones que se explican más adelante.

Por el carácter impenetrable y totalmente reflejante de las paredes longitudinales, el flujo local a lo largo del canal es paralelo a las paredes. Sin embargo, en las secciones transversales del canal

<sup>2</sup>En esta tesis que un canal sea *simétrico* significa que su eje de simetría coincide con el eje coordenado  $x$ . Para un canal en dos dimensiones definido por las fronteras  $f_1(x)$  y  $f_2(x)$  lo anterior implica que para un canal simétrico se cumple que  $f_1(x) = -f_2(x)$ . Hecha esta aclaración aun puede pensarse que el canal sujeto de estudio en este capítulo es *asimétrico* al no ser sus dos fronteras imágenes especulares la una de la otra con respecto al eje  $x$ ; sin embargo, la condición de que la pared horizontal sea totalmente reflejante convierte al canal en un canal simétrico.

ubicadas en las posiciones  $x = 0$  y  $x = L$  se puede satisfacer cualquier tipo de condición a la frontera. Por ejemplo, las condiciones tipo Dirichlet de la forma

$$C(x, y, t)|_{x=0} = 0, \quad C(x, y, t)|_{x=L} = 0$$

indican que una vez que las partículas llegan a los extremos del canal son removidas, por lo que pueden servir para modelar paredes totalmente absorbentes. Las condiciones a la frontera tipo Neumann de la forma

$$\frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t)|_{x=0} = 0, \quad \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t)|_{x=L} = 0$$

sirven para modelar paredes reflejantes, pues indican que el flujo de partículas a través de ellas es cero. También se pueden usar condiciones a la frontera mixtas.

En los desarrollos mostrados a continuación el carácter de las fronteras en la entrada y salida del canal no serán relevantes. Empero, que las paredes longitudinales sean impenetrables y reflejantes es un requisito para poder implementar el método de Kalinay y Percus.

## 6.2 | La proyección sobre el eje longitudinal

En primera instancia, se define la concentración reducida de partículas como la proyección de la densidad bidimensional sobre la dirección longitudinal mediante

$$c(x, t) = \int_0^{w(x)} C(x, y, t) dy \quad (6.2)$$

A continuación, la ecuación (6.1) se integra en la dirección transversal  $y$  en todo lo ancho del canal; es decir, desde  $y = 0$  hasta  $y = w(x)$ ,

$$\int_0^{w(x)} \frac{\partial}{\partial t} C(x, y, t) dy = \int_0^{w(x)} D_x \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, y, t) dy + \int_0^{w(x)} D_y \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t) dy$$

El término de la izquierda se puede integrar inmediatamente. En cambio, para integrar el primer término de la derecha se usa la regla de Leibniz,

$$\begin{aligned} & \int_0^{w(x)} D_x \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \right] dy = \\ & = D_x \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \int_0^{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) dy - w'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=w(x)} \right\} \\ & = D_x \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\partial}{\partial x} \int_0^{w(x)} C(x, y, t) dy - w'(x) C(x, w(x), t) \right] - w'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=w(x)} \right\} \end{aligned}$$

donde  $w'(x) = dw(x)/dx$ .

Para integrar el segundo término de la derecha se usa el teorema fundamental del cálculo,

$$\int_0^{w(x)} D_y \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t) dy = D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=0}^{y=w(x)}$$

Juntando estos resultados y usando la definición (6.2) se encuentra

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ w'(x) C(x, w(x), t) \right] \right. \\ \left. - w'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=w(x)} \right\} + D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=0}^{y=w(x)} \quad (6.3) \end{aligned}$$

Esta última ecuación debe cumplir las condiciones de frontera que establecen que el flujo sobre las paredes longitudinales del canal es paralelo a ellas.

De acuerdo con la primera ley de Fick el flujo bidimensional en el canal es

$$\mathbf{J}_{2d}(x, y, t) = -D_x \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \hat{\mathbf{e}}_x - D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \hat{\mathbf{e}}_y$$

donde  $\hat{\mathbf{e}}_i$ ,  $i = x, y$ , son los vectores unitarios en la dirección de los ejes coordenados indicados. De la definición de las fronteras del canal que estamos estudiando, se sabe que un vector unitario paralelo a la pared inferior es  $\hat{\mathbf{v}}_{\text{inf}} = \hat{\mathbf{e}}_x$ , mientras que uno paralelo a la pared superior es  $\hat{\mathbf{v}}_{\text{sup}} = [\hat{\mathbf{e}}_x + w'(x)\hat{\mathbf{e}}_y] / \sqrt{1 + w'(x)^2}$ . Si el producto cruz del flujo justo en las paredes del canal con estos dos vectores es cero, que traduce el hecho de que las paredes son reflejantes,

$$\hat{\mathbf{v}}_{\text{inf}} \times \mathbf{J}_{2d}(x, y, t) = \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ -D_x \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) & -D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \end{vmatrix} \hat{\mathbf{e}}_z = \mathbf{0}$$

$$\hat{\mathbf{v}}_{\text{sup}} \times \mathbf{J}_{2d}(x, y, t) = \begin{vmatrix} \frac{1}{\sqrt{1+w'(x)^2}} & \frac{w'(x)}{\sqrt{1+w'(x)^2}} \\ -D_x \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) & -D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \end{vmatrix} \hat{\mathbf{e}}_z = \mathbf{0}$$

las condiciones a la frontera se cumplen y quedan determinadas por<sup>3</sup>

$$-D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=0} = 0 \quad (6.4)$$

$$D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=w(x)} = D_x w'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=w(x)} \quad (6.5)$$

Con estas condiciones, de (6.3) se encuentra la ecuación de difusión unidimensional proyectada,

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ w'(x) C(x, w(x), t) \right] \right\} \quad (6.6)$$

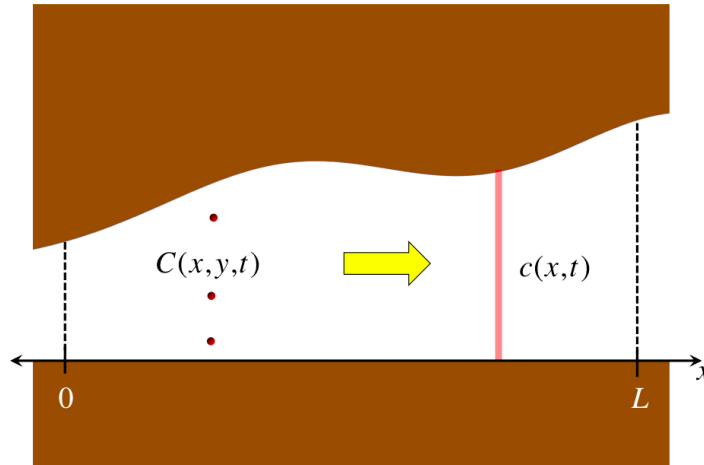
que es una ecuación diferencial que depende en su lado derecho exclusivamente de las derivadas parciales con respecto a la variable longitudinal,  $x$ . Ahora, para cerrar esta ecuación nótese que es necesario indicar la forma de la función  $C(x, y, t)$  cuando  $y = w(x)$ . De acuerdo con la definición (6.2),  $C(x, y, t)$  depende de alguna manera de  $c(x, t)$ . Como un primer acercamiento, se impone la condición de que la tasa de difusión en la dirección trasversal del canal es muy grande (incluso puede pensarse que tiende a infinito); esto es, que en dicha dirección la concentración se equilibra muy rápidamente. Una representación de esta situación puede verse en la figura 6.2, y lo que en realidad indica es que se trata de un canal muy estrecho. Con este criterio, de (6.2) se encuentra entonces

$$C(x, y, t) = \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.7)$$

Reemplazando esta última expresión en (6.6) y haciendo  $D_x = D_0$  se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ w'(x) \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \right\}$$

<sup>3</sup>Estas condiciones a la frontera también pueden obtenerse igualando a cero el producto punto entre el flujo y un vector normal a cada una de las paredes del canal que yace sobre el plano del canal.



**Figura 6.2:** En la aproximación de Fick-Jacobs la concentración de partículas llega al equilibrio instantáneamente en la dirección transversal del canal. Por lo tanto, en vez de considerar a la concentración bidimensional  $C(x, y, t)$ , se puede emplear una concentración lineal efectiva,  $c(x, t)$ .

que al reacomodar términos se puede hallar finalmente la ecuación de Fick-Jacobs

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \quad (6.8)$$

En el esquema propuesto por Kalinay y Percus que se describe en la siguiente sección, la ecuación (6.8) es la aproximación a orden cero de la proyección de la ecuación de difusión a lo largo de la dirección longitudinal de un canal. No olvidemos que esta aproximación se debe a Jacobs y es válida solamente si la tasa de difusión en la dirección transversal del canal es mucho mayor que la de la dirección longitudinal,  $D_y \gg D_x$  [91, 92], lo cual no es el caso en los medios isotrópicos, donde  $D_y = D_x$ , pero sí en canales muy estrechos.

### 6.3 Correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs

En esta sección se obtienen sistemáticamente correcciones, a mayor orden en las derivadas, de la ecuación de Fick-Jacobs. Para tal fin, Kalinay y Percus propusieron a la densidad bidimensional como una serie infinita de acuerdo con la teoría de las perturbaciones usando como parámetro de desarrollo la razón de las constantes de difusión en las direcciones longitudinal y transversal del canal,  $\lambda = D_x/D_y$  [94, 95]. Esta anisotropía, impuesta de manera artificial, ocasiona una separación entre los modos de difusión rapidísimos en la dirección transversal y los lentos en la dirección longitudinal, además de que formalmente permitirá encontrar un esquema de recurrencia mediante el cual se podrá obtener la proyección de la ecuación de difusión con un grado de exactitud deseado, desde luego si es que la serie converge. Así, la densidad bidimensional se escribe como

$$C(x, y, t) = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \sigma_j(x, y, t) \quad (6.9)$$

Para que la ecuación (6.6) sea consistente [94], los términos  $\sigma_j(x, y, t)$  deben tener la forma de algún operador actuando sobre  $c(x, t)/w(x)$ . También, si  $j = 0$  se debe recuperar la ecuación de Fick-Jacobs, y en ese caso  $C(x, y, t)$  no depende de  $y$ , por lo que de la definición (6.2) es inmediato que

$$\sigma_0(x, y, t) = \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.10)$$

Además, si se supone que cada  $\sigma_j(x, y, t)$  depende directamente de  $\sigma_0(x, y, t)$  y no explícitamente del tiempo, la serie (6.9) puede reescribirse como

$$C(x, y, t) = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.11)$$

donde las expresiones de los operadores  $\hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x)$  sólo dependen de las coordenadas y de las derivadas con respecto de  $x$ , denotadas por  $\partial_x$ . A continuación se establece un esquema de recurrencia para determinar unívocamente a todos y cada uno de los elementos de la serie (6.11). Es claro que, de acuerdo con la aproximación de Fick-Jacobs, véase la ecuación (6.10), se debe cumplir que

$$\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} = 1 \quad (6.12)$$

Para calcular los siguientes operadores se introduce (6.11) en las ecuaciones (6.1) y (6.6). Luego de combinar las dos expresiones resultantes se factorizan los términos que multiplican a un  $\lambda$  elevado a una potencia  $j$  en particular. Los detalles de este procedimiento se muestran enseguida.

Primero se escribe a la ecuación (6.1) de la forma

$$\frac{1}{D_y} \frac{\partial}{\partial t} C(x, y, t) - \frac{D_x}{D_y} \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, y, t) = \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t)$$

y se reemplaza  $C(x, y, t)$  de acuerdo con la serie (6.11). Notando que  $\lambda = D_x/D_y$  y aprovechando la linealidad del operador diferencial se llega a

$$\left( \frac{1}{D_x} \frac{\partial}{\partial t} - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^{j+1} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.13)$$

Por otra parte, al introducir la serie (6.11) en (6.6),

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ w'(x) \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \hat{\sigma}_j(x, w(x), \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \right\}$$

y al escribir la expresión anterior de manera conveniente tomando en cuenta que la ecuación de Fick-Jacobs es la corrección para  $j = 0$ , se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) - w'(x) \sum_{j=1}^{\infty} \lambda^j \hat{\sigma}_j(x, w(x), \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.14)$$

Ahora se juntan las expresiones (6.13) y (6.14), para eso, primero se reescribe (6.13) de la forma

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^{j+1} \left[ \frac{1}{D_x} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] = \\ = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned}$$

y se sustituye en el primer sumando del lado izquierdo la expresión de  $\partial_t c(x, t)$  obtenida en (6.14),

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^{j+1} \left\{ \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) - w'(x) \sum_{k=1}^{\infty} \lambda^k \hat{\sigma}_k(x, w(x), \partial_x) \right] \right. \\ \left. - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.15) \end{aligned}$$

Se desarrolla entonces (6.15) término a término con la precaución de que las dos sumatorias que aparecen en el lado izquierdo de la ecuación son independientes. Luego se identifican y agrupan

aquellos términos que multiplican a  $\lambda^j$ ,

$$\begin{aligned} \left\{ \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = & \left\{ \lambda^j \hat{\sigma}_{j-1}(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) \right. \\ & + \lambda^{j-1} \hat{\sigma}_{j-2}(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ -w'(x) \lambda^1 \hat{\sigma}_1(x, w(x), \partial_x) \right] \\ & + \lambda^{j-2} \hat{\sigma}_{j-3}(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ -w'(x) \lambda^2 \hat{\sigma}_2(x, w(x), \partial_x) \right] \\ & + \dots \\ & + \lambda^2 \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ -w'(x) \lambda^{j-2} \hat{\sigma}_{j-2}(x, w(x), \partial_x) \right] \\ & + \lambda^1 \hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ -w'(x) \lambda^{j-1} \hat{\sigma}_{j-1}(x, w(x), \partial_x) \right] \\ & + \dots \left. - \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_{j-1}(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned}$$

La expresión resultante, al cancelar el factor  $\lambda^j$  y al sustituir  $j$  por  $j+1$ , puede reescribirse en función de un operador  $\hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x)$  en particular. Lo que se obtiene finalmente es una relación de recurrencia entre los elementos de la serie (6.11), la cual es el principal resultado de esta sección,

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_{j+1}(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = & \left\{ - \sum_{k=1}^j \hat{\sigma}_{j-k}(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w'(x) \hat{\sigma}_k(x, w(x), \partial_x) \right. \\ & \left. + \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (6.16)$$

La forma explícita de cada operador de (6.16) se encuentra integrando dos veces con respecto a la coordenada  $y$  y de tal manera que las constantes de integración satisfagan por un lado, la condición a la frontera en la pared inferior,

$$\left. \frac{\partial}{\partial y} \hat{\sigma}_j(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right|_{y=0} = 0 \quad (6.17)$$

y por otro lado, la condición de normalización, que por la definición (6.2) y el resultado (6.10) está dada por

$$\int_0^{w(x)} \hat{\sigma}_j(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dy = 0, \quad j > 0 \quad (6.18)$$

En el siguiente apartado se obtienen los primeros operadores de la serie (6.11).

### 6.3.1 Obtención de los primeros operadores $\hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x)$

En esta sección se calculan los primeros operadores de la serie infinita que representa a la densidad bidimensional con el objetivo de obtener las correcciones subsiguientes de la ecuación de Fick-Jacobs.

En la sección anterior se estableció la forma del primer operador,  $\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \partial_x = 1$ , y se obtuvo una relación de recurrencia entre los operadores siguientes. Sin embargo, advierta el lector que la expresión (6.16) únicamente sirve para obtener los operadores cuando  $j > 1$ . Para hallar entonces al siguiente operador,  $\hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x)$ , se igualan los términos con (6.13) con  $j = 0$  en el lado izquierdo y  $j = 1$  en el lado derecho, además de  $\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \partial_x = 1$ , esto es

$$\left( \frac{1}{D_x} \frac{\partial}{\partial t} - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) \lambda^1 \frac{c(x, t)}{w(x)} = \lambda^1 \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}$$

En el lado izquierdo se usa convenientemente la ecuación de Fick-Jacobs reescrita de la forma

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left[ w'(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + w(x) \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right]$$

Para calcular al operador  $\hat{\sigma}_1(x, y, t)$  se debe obtener entonces la doble integral con respecto de  $y$  de la expresión anterior,

$$\int \int \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dy dy = \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.19)$$

La primera constante de integración se encuentra tras imponer la condición a la frontera en la pared inferior del canal

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial y} \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \Big|_{y=0} &= \left\{ \int \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dy + c_{1,1} \right\} \Big|_{y=0} \\ &= \left\{ \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] y + c_{1,1} \right\} \Big|_{y=0} \\ &= 0 \end{aligned}$$

donde es fácil ver que  $c_{1,1} = 0$ . La segunda constante de integración debe cumplir la condición de normalización, (6.18), es decir

$$\begin{aligned} \int_0^{w(x)} \left\{ \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \frac{y^2}{2} + c_{2,1} \right\} dy &= \\ = \left\{ \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \frac{y^3}{6} + c_{2,1} y \right\} \Big|_{y=0}^{y=w(x)} &= 0 \end{aligned}$$

de la cual se deduce que

$$c_{2,1} = -\frac{w(x)}{6} \left[ w'(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right]$$

Finalmente, empleando (6.19) y las constantes obtenidas se halla la forma del operador buscado

$$\hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) = \left[ \frac{y^2}{w(x)} - \frac{w(x)}{3} \right] \frac{w'(x)}{2} \quad (6.20)$$

que evaluado en  $y = w(x)$  es

$$\hat{\sigma}_1(x, w(x), \partial_x) = \frac{1}{3} w(x) w'(x) \quad (6.21)$$

Por otro lado, para encontrar al operador  $\hat{\sigma}_2(x, y, t)$  se puede usar la relación de recurrencia (6.16) con  $j = 1$ ,

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} &= \\ = \left\{ -\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w'(x) \hat{\sigma}_1(x, w(x), \partial_x) \right. & \\ \left. + \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} & \quad (6.22) \end{aligned}$$

y con los operadores previamente calculados,  $\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \partial_x$ ,  $\hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x)$  y  $\hat{\sigma}_1(x, w(x), \partial_x)$ , la última

expresión puede escribirse como

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} &= \\ &= \left\{ -\frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w'(x) \left[ \frac{1}{3} w(x) w'(x) \right] \right. \\ &\quad + \left[ \frac{y^2}{2w(x)} - \frac{w(x)}{6} \right] w'(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) \\ &\quad \left. - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left[ \frac{y^2}{2w(x)} - \frac{w(x)}{6} \right] w'(x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned}$$

que tiene la forma siguiente

$$\left\{ \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \left\{ y^2 \hat{M}_1(x, \partial_x) + \hat{M}_2(x, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (6.23)$$

donde se han usado los operadores auxiliares

$$\begin{aligned} \hat{M}_1(x, \partial_x) &= \frac{w'(x)}{2w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{w'(x)}{2w(x)} \\ \hat{M}_2(x, \partial_x) &= -\frac{1}{3w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) w'(x)^2 - \frac{w(x) w'(x)}{6} \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{w(x) w'(x)}{6} \end{aligned}$$

Estos operadores tienen el siguiente desarrollo,

$$\begin{aligned} \hat{M}_1(x, \partial_x) &= \left\{ \frac{w'(x)^2}{2w(x)^2} \frac{\partial}{\partial x} + \left[ \frac{w'(x)}{2w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{w'(x)}{w(x)} \right] + \frac{w'(x)}{2w(x)} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right\} \\ &\quad - \left\{ \frac{w'(x)}{2w(x)} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + 2 \left[ \frac{\partial}{\partial x} \frac{w'(x)}{2w(x)} \right] \frac{\partial}{\partial x} + \left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{w'(x)}{2w(x)} \right] \right\} \\ \hat{M}_2(x, \partial_x) &= -\left\{ \frac{1}{3w(x)} \left[ \frac{\partial}{\partial x} w(x) w'(x)^2 \right] + \frac{w'(x)^2}{3} \frac{\partial}{\partial x} \right\} \\ &\quad - \left\{ \frac{w(x) w'(x)}{6} \left[ \frac{\partial}{\partial x} \frac{w'(x)}{w(x)} \right] + \frac{w'(x)^2}{6} \frac{\partial}{\partial x} + \frac{w(x) w'(x)}{6} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right\} \\ &\quad + \left\{ \frac{w(x) w'(x)}{6} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + 2 \left[ \frac{\partial}{\partial x} \frac{w(x) w'(x)}{6} \right] \frac{\partial}{\partial x} + \left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{w(x) w'(x)}{6} \right] \right\} \end{aligned}$$

que al simplificar quedan como

$$\begin{aligned} \hat{M}_1(x, \partial_x) &= \frac{1}{2w(x)^2} \left\{ \left[ 3w'(x)^2 - 2w(x) w''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. - w(x) w'''(x) + 4w'(x) w''(x) - \frac{3w'(x)^3}{w(x)} \right\} \\ \hat{M}_2(x, \partial_x) &= -\frac{1}{6} \left\{ \left[ w'(x)^2 - 2w(x) w''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. - w(x) w'''(x) + 2w'(x) w''(x) + \frac{w'(x)^3}{w(x)} \right\} \end{aligned} \quad (6.24)$$

Se integra luego la ecuación (6.23). Puede demostrarse que al usar la condición de frontera se encuentra

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial y} \hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \Big|_{y=0} &= \left\{ \int \left[ y^2 \hat{M}_1(x, \partial_x) + \hat{M}_2(x, \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dy + c_{1,2} \right\} \Big|_{y=0} \\ &= \left\{ \left[ \frac{y^3}{3} \hat{M}_1(x, \partial_x) + y \hat{M}_2(x, \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + c_{1,2} \right\} \Big|_{y=0} \\ &= 0 \end{aligned}$$

de donde es inmediato deducir que la primera constante de integración para el operador  $\hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x)$  es  $c_{1,2} = 0$ .

Por otra parte, la segunda integral de (6.23) da

$$\hat{\sigma}_2(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \left[ \frac{y^4}{12} \hat{M}_1(x, \partial_x) + \frac{y^2}{2} \hat{M}_2(x, \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + c_{2,2}$$

y al aplicar la condición de normalización, ecuación (6.18), puede verificarse que la segunda constante de integración es

$$c_{2,2} = -\frac{w(x)^2}{6} \left[ \frac{w(x)^2}{10} \hat{M}_1(x, \partial_x) + \hat{M}_2(x, \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}$$

Con estas dos constantes y reemplazando los operadores  $\hat{M}_i(x, \partial_x)$ ,  $i = 1, 2$ , por sus expresiones dadas en (6.24), el operador buscado queda entonces definido por

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_2(x, y, t) &= \frac{y^4}{24w(x)^2} \left\{ \left[ 3w'(x)^2 - 2w(x)w''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. - w(x)w'''(x) + 4w'(x)w''(x) - \frac{3w'(x)^3}{w(x)} \right\} \\ &\quad + \frac{y^2}{12} \left\{ - \left[ w'(x)^2 - 2w(x)w''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. + w(x)w'''(x) - 2w'(x)w''(x) - \frac{w'(x)^3}{w(x)} \right\} \\ &\quad + \frac{w(x)^2}{360} \left\{ \left[ w'(x)^2 - 14w(x)w''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. - 7w(x)w'''(x) + 8w'(x)w''(x) + \frac{19w'(x)^3}{w(x)} \right\} \end{aligned} \quad (6.25)$$

y evaluado en  $y = w(x)$ ,

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_2(x, w(x), t) &= \frac{w(x)^2}{45} \left\{ 2 \left[ w'(x)^2 + w(x)w''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. + w(x)w'''(x) + w'(x)w''(x) - \frac{7w'(x)^3}{w(x)} \right\} \end{aligned} \quad (6.26)$$

Para calcular los siguientes operadores, desde  $\hat{\sigma}_3(x, y, t)$  en adelante o bien para  $j > 1$ , se usa iterativamente el mismo procedimiento incorporando todos los operadores que se vayan obteniendo. Cuando se sustituyen estos operadores evaluados en  $y = w(x)$ , en este caso las ecuaciones (6.21) y (6.26) en (6.14), la expresión que se encuentra es la ecuación de difusión proyectada sobre la direc-

ción longitudinal de un canal plano a orden  $\lambda^2$ , a saber,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \frac{\partial}{\partial x} \left\{ w(x) - \frac{\lambda}{3} w(x) w'(x)^2 \right. \\ \left. - \frac{\lambda^2}{45} w(x)^2 w'(x) \left[ 2(w'(x)^2 + w(x) w''(x)) \frac{\partial}{\partial x} \right. \right. \\ \left. \left. + w(x) w'''(x) + w'(x) w''(x) - \frac{7w'(x)^3}{w(x)} \right] - \dots \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (6.27)$$

A medida que se añaden más operadores a esta última expresión, el grado de precisión de la ecuación proyectada crece, por lo que uno podría seguir con este procedimiento indefinidamente. Obsérvese que esta ecuación en derivadas parciales ha aumentado de orden con respecto al de la ecuación de difusión original. Lo anterior significa que para tratar de resolverla se deben usar nuevas condiciones de frontera para cerrar el problema. En el capítulo 8 se describe cómo representar la serie infinita de operadores de (6.27) como un coeficiente de difusión efectivo, a modo de volver a tener una ecuación en derivadas parciales de segundo orden como la ecuación de difusión y sólo emplear las condiciones a la frontera originales y no condiciones añadidas. Es importante resaltar que si  $w'(x) \ll 1$ , en la última expresión se recupera la ecuación de Fick-Jacobs. Así, los términos entre corchetes de la última expresión y que están después de  $w(x)$  corresponden a las subsiguientes correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs. Todos resultados descritos en este capítulo y en el siguiente fueron obtenidos por Kalinay y Percus en sus trabajos de 2005 y 2006 [94, 427].



## Proyección de la ecuación de difusión tridimensional

En este capítulo se estudia el caso de la proyección de la ecuación de difusión a lo largo de la dirección longitudinal de un canal tridimensional de simetría radial. En adelante, a ese tipo de canales también se les llamará *tubos* o *capilares*. El procedimiento esencialmente es muy similar al descrito en el capítulo anterior para el caso de un canal en dos dimensiones, solo que ahora se hablará del tamaño del área de la sección transversal del canal. La estructura de este capítulo es como se indica a continuación. En la primera sección se describen las condiciones que definen a un canal tridimensional axi-simétrico. En la segunda sección se plantea el método de proyección y se obtiene como primera aproximación la ecuación de Fick-Jacobs. Finalmente, en la tercera sección se obtiene una relación de recurrencia para poder encontrar las correcciones sucesivas a esta ecuación. Al igual que el capítulo precedente, los desarrollos aquí mostrados fueron obtenidos originalmente por Kalinay y Percus, pero hemos considerado que es importante presentarlos antes de dar la generalización que nosotros obtuvimos.

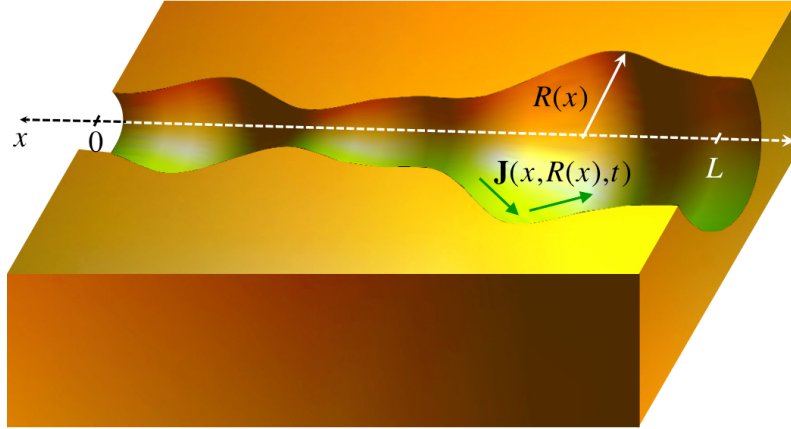
### 7.1 | Definición de un canal tridimensional

El canal tridimensional sujeto de estudio en este capítulo tiene longitud  $L$  y su eje de simetría coincide con el eje coordenado  $x$ . El radio del canal está definido mediante una función analítica  $R(x) > 0$ . La pared del canal es impenetrable y totalmente reflejante, además de que está definida por la superficie  $R(x) - r = 0$ , donde la coordenada  $r$  es igual a  $\sqrt{y^2 + z^2}$  si pensamos en un sistema coordenado  $xyz$ , ver la figura 7.1. Como en el caso de un canal bidimensional, en las secciones transversales del capilar ubicadas en las posiciones  $x = 0$  y  $x = L$  se puede satisfacer cualquier condición a la frontera (Neumann, Dirichlet, Robin o mixtas).

La densidad tridimensional de partículas dentro del canal se denota como  $C(x, r, t)$ , y note que no depende de la coordenada angular  $\phi$  al tratarse de un canal con simetría axial. La constante de difusión en la dirección radial es  $D_r$  y en la dirección longitudinal es  $D_x$ . En un medio isotrópico  $D_r = D_x$ , pero por cuestiones del método, se supondrá *artificialmente* que  $D_r \gg D_x$ .

Por la simetría del problema, la ecuación de difusión que satisface  $C(x, r, t)$  es

$$\frac{\partial}{\partial t} C(x, r, t) = D_x \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, r, t) + D_r \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} C(x, r, t) \right] \quad (7.1)$$



**Figura 7.1:** Esquema de un canal tridimensional de longitud  $L$  y radio  $R(x)$ . En este esquema también está representada la condición del flujo,  $\mathbf{J}(x, r, t)$ , sobre la pared del tubo; es decir, cuando  $r = R(x)$ .

## 7.2 | La proyección sobre el eje de simetría

Como en el capítulo anterior, se necesita definir una concentración reducida de partículas. En esta ocasión la densidad lineal a lo largo del canal se define como

$$c(x, t) = \int_0^{2\pi} \int_0^{R(x)} C(x, r, t) r dr d\phi = 2\pi \int_0^{R(x)} C(x, r, t) r dr \quad (7.2)$$

Al usar esta definición en la ecuación de difusión tridimensional, ecuación (7.1), e integrar desde  $r = 0$  hasta  $r = R(x)$ , se obtiene

$$2\pi \int_0^{R(x)} \frac{\partial}{\partial t} C(x, r, t) r dr = 2\pi \int_0^{R(x)} \left\{ D_x \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, r, t) + D_r \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} C(x, r, t) \right] \right\} r dr$$

Como en el caso bidimensional, la integral del lado izquierdo se calcula inmediatamente, mientras que para obtener la del primer término del lado derecho se emplea la regla de Leibniz dos veces,

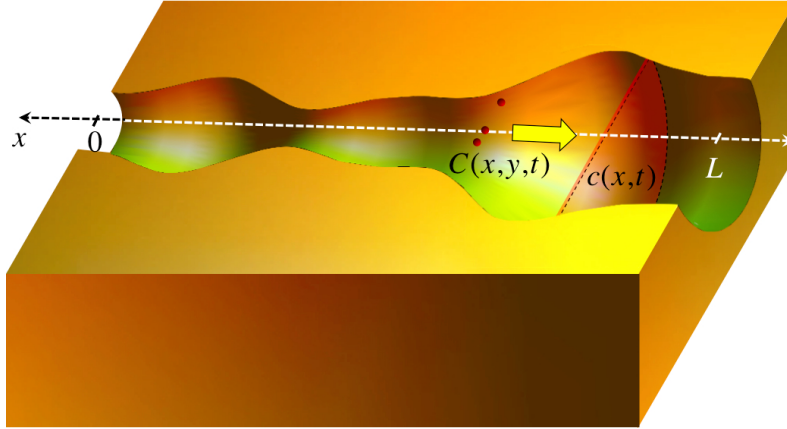
$$\begin{aligned} \int_0^{R(x)} D_x \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\partial}{\partial x} C(x, r, t) \right] r dr &= D_x \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \int_0^{R(x)} \frac{\partial}{\partial x} C(x, r, t) r dr - R'(x) \left[ r \frac{\partial C(x, r, t)}{\partial x} \right] \Big|_{r=R(x)} \right\} \\ &= D_x \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\partial}{\partial x} \int_0^{R(x)} C(x, r, t) r dr - R(x) R'(x) C(x, R(x), t) \right] \right. \\ &\quad \left. - R'(x) R(x) \frac{\partial C(x, r, t)}{\partial x} \Big|_{r=R(x)} \right\} \end{aligned}$$

y para la del segundo término el teorema fundamental del cálculo,

$$2\pi \int_0^{R(x)} D_r \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} C(x, r, t) \right] r dr = 2\pi D_r \left[ r \frac{\partial C(x, r, t)}{\partial r} \right] \Big|_{r=0}^{r=R(x)}$$

Hecho lo anterior se encuentra

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) &= D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - 2\pi \frac{\partial}{\partial x} \left[ R(x) R'(x) C(x, R(x), t) \right] \right. \\ &\quad \left. - 2\pi R(x) R'(x) \frac{\partial C(x, r, t)}{\partial x} \Big|_{r=R(x)} \right\} \\ &\quad + 2\pi D_r \left[ r \frac{\partial C(x, r, t)}{\partial r} \right] \Big|_{r=0}^{r=R(x)} \end{aligned} \quad (7.3)$$



**Figura 7.2:** Representación de la hipótesis de Fick-Jacobs que supone que en la dirección radial la concentración de partículas alcanza el equilibrio instantáneamente.

que debe cumplir la condición a la frontera que establece que el flujo sobre la pared del canal es paralelo a ella. Por la geometría de este sistema el flujo es

$$\mathbf{J}_{3d}(x, r, t) = -D_x \frac{\partial}{\partial x} C(x, r, t) \hat{\mathbf{e}}_x - D_r \frac{\partial}{\partial r} C(x, r, t) \hat{\mathbf{e}}_r \quad (7.4)$$

donde  $\hat{\mathbf{e}}_i$ ,  $i = x, r$ , es un vector unitario en la dirección indicada. Un vector unitario normal a la pared del capilar es  $\hat{\mathbf{n}} = [R'(x)\hat{\mathbf{e}}_x - \hat{\mathbf{e}}_r] / \sqrt{1 + R'(x)^2}$ , y entonces la condición de que el flujo sea paralelo a la superficie se satisface si

$$\hat{\mathbf{n}} \cdot \mathbf{J}_{3d}(x, r, t) = 0$$

en  $r = R(x)$ , es decir, si la condición a la frontera es

$$D_r \frac{\partial}{\partial r} C(x, r, t) \Big|_{r=R(x)} = D_x R'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, r, t) \Big|_{r=R(x)} \quad (7.5)$$

Al imponer la condición (7.5) en (7.3) se encuentra la ecuación de difusión proyectada

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - 2\pi \frac{\partial}{\partial x} [R(x)R'(x)C(x, R(x), t)] \right\} \quad (7.6)$$

Si se supone, como en el caso de la aproximación de Fick-Jacobs, que la tasa de difusión es infinita en la dirección transversal del canal, véase la figura 7.2, de la ecuación (7.2) se obtiene

$$C(x, r, t) = \frac{c(x, t)}{\pi R(x)^2} = \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (7.7)$$

donde ahora  $w(x)$  es el área de la sección transversal del capilar, a diferencia del capítulo anterior donde representaba el ancho del canal<sup>1</sup>. Sustituyendo esta última expresión en (7.6) y haciendo  $D_x = D_0$  se halla la ecuación de Fick-Jacobs,

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \quad (7.8)$$

que es la corrección a orden cero de la ecuación de difusión unidimensional proyectada a lo largo del eje del tubo como en el caso bidimensional.

<sup>1</sup>En adelante nos referiremos a  $w(x)$  simplemente como la *sección transversal del canal* indistintamente si se trata de un sistema en dos o en tres dimensiones en concordancia con lo acostumbrado en la literatura referente al tema.

### 7.3 Correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs

En esta sección se emplea el método de Kalinay y Percus para obtener las correcciones subsecuentes a la ecuación de Fick-Jacobs. Se usa de manera conveniente a  $\eta = D_x/D_r$ , como parámetro del desarrollo de la densidad tridimensional como una serie infinita de operadores tal y como se hizo en el capítulo anterior con la densidad bidimensional,

$$C(x, r, t) = \sum_{j=0}^{\infty} \eta^j \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (7.9)$$

Nuevamente, si  $j = 0$  se debe recuperar la aproximación de Fick-Jacobs. En semejante situación,  $C(x, r, t)$  no depende de  $r$  según la definición (7.2) y por lo tanto, el primer operador buscado es

$$\hat{\rho}_0(x, r, t) \frac{\partial}{\partial x} = 1 \quad (7.10)$$

La serie (7.9) se usa tanto en la ecuación de difusión (7.1),

$$\begin{aligned} \left( \frac{1}{D_x} \frac{\partial}{\partial t} - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) \sum_{j=0}^{\infty} \eta^{j+1} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} &= \\ = \sum_{j=0}^{\infty} \eta^j \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] & \end{aligned} \quad (7.11)$$

como en la ecuación de difusión tridimensional proyectada en la dirección del eje del canal, ecuación (7.6),

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - 2\pi \frac{\partial}{\partial x} \left[ R(x)R'(x) \sum_{j=0}^{\infty} \eta^j \hat{\rho}_j(x, R(x), \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \right\}$$

que como  $w'(x) = 2\pi R(x)R'(x)$ , esta ecuación se puede reescribir como

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) - w'(x) \sum_{j=1}^{\infty} \eta^j \hat{\rho}_j(x, R(x), \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (7.12)$$

Después se sustituye (7.12) en (7.11) obteniendo

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^{\infty} \eta^{j+1} \left\{ \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ w(x) - w'(x) \sum_{k=1}^{\infty} \eta^k \hat{\rho}_k(x, R(x), \partial_x) \right] \right. \\ \left. - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} &= \sum_{j=0}^{\infty} \eta^j \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \end{aligned}$$

Tras desarrollar término a término esta última ecuación y al reacomodar los factores que multiplican a un  $\eta^j$  en particular, tal y como se hizo en el caso bidimensional, se obtiene la relación de recurrencia entre los operadores  $\hat{\rho}_j(x, r, \partial_x)$ , a saber,

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_{j+1}(x, r, \partial_x) \right] \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} &= \\ = \left\{ - \sum_{k=1}^j \hat{\rho}_{j-k}(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w'(x) \hat{\rho}_k(x, R(x), \partial_x) \right. \\ \left. + \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} & \end{aligned} \quad (7.13)$$

Nótese cómo cualquier  $\hat{\rho}_j(x, r, \partial_x)$  depende de todos los operadores precedentes. La forma final de cada operador se halla integrando dos veces la ecuación (7.13) con respecto a  $r$ , de tal forma que las constantes de integración satisfagan la condición a la frontera en la pared,

$$\left\{ \eta^j \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right\} \Big|_{r=R(x)} = \left\{ \eta^{j+1} w'(x) \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right\} \Big|_{r=R(x)} \quad (7.14)$$

y la condición de normalización,

$$2\pi \int_0^{R(x)} \hat{\rho}_j(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} r dr = 0, \quad j > 0 \quad (7.15)$$

En la siguiente sección se obtienen los primeros operadores de la serie (7.9).

### 7.3.1 Obtención de los primeros operadores $\hat{\rho}_j(x, r, \partial_x)$

De manera análoga al caso bidimensional se obtuvo que  $\hat{\rho}_0(x, r, \partial_x) \partial_x = 1$ . Para encontrar al siguiente operador,  $\hat{\rho}_1(x, r, \partial_x)$ , se usa (7.11) con  $j = 0$  en el lado izquierdo y  $j = 1$  en el lado derecho, obteniendo los términos de orden  $\lambda$

$$\hat{\rho}_1(x, r, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \int \frac{1}{r} \int r \left( \frac{1}{D_x} \frac{\partial}{\partial t} - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) \hat{\rho}_0(x, r, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dr dr$$

Usando la ecuación de Fick-Jacobs, ecuación (7.8), se halla

$$\hat{\rho}_1(x, r, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \int \frac{1}{r} \int r \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dr dr \quad (7.16)$$

y tras integrar se obtiene

$$\hat{\rho}_1(x, r, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \frac{r^2}{4} \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + b_{1,1} \ln r + b_{2,1} \quad (7.17)$$

donde  $b_{1,1}$  y  $b_{2,1}$  son las constantes de integración. Debido a que la densidad tridimensional está definida en  $r = 0$ ,  $b_{1,1}$  debe ser igual a cero. En tanto, para encontrar el valor de  $b_{1,2}$  se usa la condición de normalización, ecuación (7.15),

$$\begin{aligned} 2\pi \int_0^{R(x)} \hat{\rho}_1(x, r, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} r dr &= 2\pi \int_0^{R(x)} \left[ \frac{r^2}{4} \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + b_{1,2} \right] r dr \\ &= 2\pi \left\{ \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \frac{r^4}{16} + b_{2,1} \frac{r^2}{2} \right\} \Big|_{r=0}^{r=R(x)} \\ &= 0 \end{aligned}$$

de donde puede probarse que

$$\begin{aligned} b_{2,1} &= -\frac{R(x)^2}{8} \left[ \frac{w'(x)}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right] \\ &= -\frac{R(x)R'(x)}{4} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned}$$

Por lo tanto, el operador buscado tiene la forma

$$\hat{\rho}_1(x, r, \partial_x) = \left[ \frac{r^2}{2R(x)} - \frac{R(x)}{4} \right] R'(x) \quad (7.18)$$

que evaluado en  $r = R(x)$  da

$$\hat{\rho}_1(x, R(x), \partial_x) = \frac{1}{4} R(x) R'(x) \quad (7.19)$$

Para calcular el operador siguiente,  $\hat{\rho}_2(x, r, \partial_x)$ , se hace uso de la relación de recurrencia (7.13) con  $j = 1$ , y de los operadores  $\hat{\rho}_0(x, r, \partial_x)\partial_x$ ,  $\hat{\rho}_1(x, r, \partial_x)$  y  $\hat{\rho}_1(x, R(x), \partial_x)$  previamente calculados, así se obtiene

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_2(x, r, \partial_x) \right] \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \\ \left\{ -\frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w'(x) \left[ \frac{1}{4} R(x) R'(x) \right] + \left[ \frac{r^2}{2R(x)} - \frac{R(x)}{4} \right] R'(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) \right. \\ \left. - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left[ \frac{r^2}{2R(x)} - \frac{R(x)}{4} \right] R'(x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (7.20)$$

que es una ecuación de la forma

$$\left\{ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r \frac{\partial}{\partial r} \hat{\rho}_2(x, r, \partial_x) \right] \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \left\{ r^2 \hat{Q}_1(x, \partial_x) + \hat{Q}_2(x, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}$$

donde los operadores auxiliares son

$$\begin{aligned} \hat{Q}_1(x, \partial_x) &= \frac{R'(x)}{2R(x)} \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{R'(x)}{2R(x)} \\ \hat{Q}_2(x, \partial_x) &= -\frac{1}{4w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w'(x) R(x) R'(x) - \frac{R(x) R'(x)}{4} \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} \frac{R(x) R'(x)}{4} \end{aligned}$$

Estos operadores pueden desarrollarse y simplificarse como

$$\begin{aligned} \hat{Q}_1(x, \partial_x) &= \frac{1}{2R(x)^2} \left\{ 2 \left[ 2R'(x)^2 - R(x) R''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} - R(x) R'''(x) + 5R'(x) R''(x) - \frac{4R'(x)^3}{R(x)} \right\} \\ \hat{Q}_2(x, \partial_x) &= \frac{1}{4} \left\{ -2 \left[ R'(x)^2 - R(x) R''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} + R(x) R'''(x) - 3R'(x) R''(x) - \frac{2R'(x)^3}{R(x)} \right\} \end{aligned} \quad (7.21)$$

Integrando (7.20) dos veces con respecto a  $r$  se halla

$$\left\{ \hat{\rho}_2(x, r, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \left\{ \frac{r^4}{16} \hat{Q}_1(x, \partial_x) + \frac{r^2}{4} \hat{Q}_2(x, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} + b_{1,2} \ln r + b_{2,2}$$

donde la constante  $b_{1,2}$  como en el caso del operador anterior, debe ser cero.

La otra constante,  $b_{2,2}$ , se encuentra luego de imponer la condición de normalización,

$$b_{2,2} = \left\{ -\frac{R(x)^4}{48} \hat{Q}_1(x, \partial_x) - \frac{R(x)^2}{8} \hat{Q}_2(x, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}$$

Finalmente, el operador  $\hat{\rho}_2(x, r, \partial_x)$  se puede escribir como

$$\hat{\rho}_2(x, r, \partial_x) = \frac{r^4}{16} \hat{Q}_1(x, \partial_x) + \frac{r^2}{4} \hat{Q}_2(x, \partial_x) - \frac{R(x)^2}{8} \left[ \frac{R(x)^2}{6} \hat{Q}_1(x, \partial_x) + \hat{Q}_2(x, \partial_x) \right]$$

Al sustituir los operadores  $\hat{Q}_i(x, \partial_x)$ ,  $i = 1, 2$ , por su forma original se encuentra

$$\begin{aligned} \hat{\rho}_2(x, r, \partial_x) = & \frac{r^4}{32R(x)^2} \left\{ 2 \left[ 2R'(x)^2 - R(x)R''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. - R(x)R'''(x) + 5R'(x)R''(x) - \frac{4R'(x)^3}{R(x)} \right\} \\ & + \frac{r^2}{16} \left\{ -2 \left[ R'(x)^2 - R(x)R''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. + R(x)R'''(x) - 3R'(x)R''(x) - \frac{2R'(x)^3}{R(x)} \right\} \\ & - \frac{R(x)^2}{48} \left\{ - \left[ R'(x)^2 - 2R(x)R''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. + R(x)R'''(x) - 2R'(x)R''(x) - \frac{5R'(x)^3}{R(x)} \right\} \end{aligned} \quad (7.22)$$

cuya evaluación en  $r = R(x)$  da

$$\begin{aligned} \hat{\rho}_2(x, R(x), \partial_x) = & \frac{R(x)^2}{96} \left\{ 2 \left[ R'(x)^2 + R(x)R''(x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. + R(x)R'''(x) + R'(x)R''(x) - \frac{14R'(x)^3}{R(x)} \right\} \end{aligned} \quad (7.23)$$

El resto de los operadores,  $\hat{\rho}_j(x, r, \partial_x)$ , para  $j > 2$ , se calculan de igual forma. Cada operador  $\hat{\rho}_j(x, r, \partial_x)$  es un polinomio en potencias de  $r^{2k}$ ,  $k = 0, 1, \dots, j$ , y el orden de sus derivadas con respecto a  $x$  es  $j - 1$ . Finalmente, se sustituyen los operadores obtenidos evaluados en  $r = R(x)$ , ecuaciones (7.19) y (7.23), en (7.12) para encontrar la ecuación de difusión proyectada, a saber,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = & D_x \frac{\partial}{\partial x} \left\{ R(x)^2 - \frac{\eta}{2} R(x)^2 R'(x)^2 \right. \\ & - \frac{\eta^2}{48} R(x)^3 R'(x) \left[ 2 \left( R'(x)^2 + R(x)R''(x) \right) \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. \left. + R(x)R'''(x) + R'(x)R''(x) - \frac{14R'(x)^3}{R(x)} \right] - \dots \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{R(x)^2} \end{aligned} \quad (7.24)$$

Como en el caso bidimensional, el grado de precisión de la proyección aumenta si se añaden más operadores. Para obtener de esta última expresión una ecuación en derivadas parciales del mismo orden que la ecuación de difusión original, en el siguiente capítulo se reproduce el método sugerido por Kalinay y Percus para representar la serie infinita de operadores de la ecuación (7.24) como un coeficiente de difusión efectivo [95].



## Coeficientes de difusión efectivos para canales simétricos

En los dos capítulos anteriores se estudió la proyección de la ecuación de difusión sobre la dirección longitudinal de un canal, usando el método riguroso propuesto por Kalinay y Percus basado en la teoría de las perturbaciones y tomando como aproximación a orden cero la ecuación de Fick-Jacobs. Como resultado se obtuvieron sendas ecuaciones de evolución unidimensionales donde las condiciones a la frontera se reducen a especificar cómo son los flujos en la entrada y a la salida del canal. Sin embargo, en aquellas ecuaciones estaban involucradas, en principio, derivadas parciales de orden mayor que 2 con respecto de la posición de conformidad con las correcciones que se van obteniendo. Esto es, para poder trasladar un problema originalmente en dos o en tres dimensiones espaciales a un problema unidimensional que puede resultar beneficioso, se debe pagar un precio. Éste consiste en que se obtiene una ecuación diferencial de orden superior al de la ecuación de difusión. Lo anterior implica que para poder cerrar el problema y eventualmente tratar de resolverlo, se deben añadir nuevas condiciones a la frontera. Para salvar la situación, en este capítulo se aproximan las series de operadores obtenidas por el método de Kalinay y Percus como representaciones funcionales. A estas nuevas funciones se les conoce como los *coeficientes de difusión efectivos dependientes de la posición*. De esta manera, cuando se proyecta un problema de difusión en canales sobre la dirección longitudinal se puede usar la ecuación de Fick-Jacobs generalizada que incorpora un coeficiente de difusión dependiente de la posición correspondiente con la forma original del sistema cuasi-unidimensional, y que se halla con el método de Kalinay y Percus.

La estructura de este capítulo se describe a continuación. En la primera sección se recapitula la forma en que se generaliza la ecuación de Fick-Jacobs, mencionando las principales contribuciones y sugerencias encontradas en la literatura sobre los coeficientes de difusión efectivos para canales simétricos con respecto del eje del canal. En la segunda sección se describe cómo con ayuda de la condición del flujo en el estado estacionario se pueden agrupar en una fórmula los términos de las series de operadores obtenidos que incluyan exclusivamente a la primera derivada de la forma del canal, a modo de obtener una representación funcional o fórmula de los coeficientes de difusión efectivos. Finalmente, en la tercera sección se obtienen explícitamente los coeficientes de difusión para canales en dos y en tres dimensiones que a la fecha han resultado ser los más robustos en el estudio de la difusión en canales simétricos.

Al igual que en los dos capítulos precedentes, el material aquí descrito se basa en gran medida en los resultados obtenidos por Kalinay y Percus y expuesto en las referencias [94,95,427]. Posteriormente, en la parte III, se presentarán los resultados originales obtenidos en esta tesis que extienden el método de Kalinay y Percus al estudio de la difusión efectiva en canales bidimensionales asimétricos.

## 8.1 | Generalización de la ecuación de Fick-Jacobs

La ecuación de difusión tiene validez universal, lo que significa que puede describir correctamente la distribución espacial y temporal de partículas en cualquier situación. En un medio isotrópico y homogéneo la ecuación de difusión es

$$\frac{\partial}{\partial t} C(\mathbf{r}, t) = D_0 \nabla^2 C(\mathbf{r}, t) \quad (8.1)$$

donde  $D_0$  es la constante de difusión y la densidad de partículas es  $C(\mathbf{r}, t) = C(x, y, t)$  en el caso bidimensional y  $C(\mathbf{r}, t) = C(x, y, z, t)$  en el caso tridimensional.

Cuando se usa (8.1) para modelar la difusión a través de canales simétricos definidos por paredes longitudinales totalmente reflejantes y cuya sección transversal depende de la posición,  $w(x)$ , se deben imponer condiciones a la frontera. Dependiendo de estas fronteras, resolver el problema puede ser muy complicado.

En el capítulo 5 se mencionó que una propuesta para estudiar la difusión en canales fue hecha por Jacobs [91],

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} w(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (8.2)$$

donde para canales planos,  $w(x)$  es el ancho del canal y en capilares de radio  $R(x)$  la sección transversal es  $w(x) = \pi R(x)^2$ . Esta ecuación sólo es válida cuando la tasa de difusión en la dirección transversal es muchísimo mayor que la tasa de difusión en la dirección longitudinal, o lo que es equivalente, cuando se tiene un canal estrecho el cual posee una longitud característica muchísimo mayor que su ancho ( $w(x) \ll L$  o bien  $R(x) \ll L$ ).

Para ampliar el rango de validez de la ecuación de Fick-Jacobs, Zwanzig propuso la siguiente ecuación [92],

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} w(x) D(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (8.3)$$

donde había que estimar la forma de  $D(x)$ . En su trabajo, Zwanzig propuso las siguientes ecuaciones de evolución

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} w(x) \left[ 1 - \frac{1}{3} w'(x)^2 + \dots \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (8.4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} R(x)^2 \left[ 1 - \frac{1}{2} R'(x)^2 + \dots \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{R(x)^2} \quad (8.5)$$

para un canal bidimensional y uno tridimensional con simetría radial, respectivamente. Además, Zwanzig sugirió que los términos entre corchetes de las ecuaciones (8.4) y (8.5) eran en realidad desarrollos en serie truncados. Zwanzig se aventuró a estimar que la serie completa podía reproducir las siguientes ecuaciones

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \frac{w(x)}{\left[ 1 + \frac{1}{3} w'(x)^2 \right]} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (8.6)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \frac{R(x)^2}{\left[ 1 + \frac{1}{2} R'(x)^2 \right]} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{R(x)^2} \quad (8.7)$$

para el caso bidimensional y el tridimensional, respectivamente. Los resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales una década después insinuaron que los coeficientes de difusión

obtenidos por Zwanzig debían mejorarse. En 2001 Reguera y Rubí usando argumentos heurísticos<sup>1</sup> propusieron las siguientes ecuaciones de evolución

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \frac{w(x)}{\sqrt[3]{1+w'(x)^2}} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (8.8)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \frac{R(x)^2}{\sqrt{1+R'(x)^2}} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{R(x)^2} \quad (8.9)$$

para dos y tres dimensiones, respectivamente [93]. Sin embargo, con un método sistemático descrito en los dos capítulos anteriores, Kalinay y Percus establecieron que la forma de la ecuación de evolución debidamente proyectada era

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} w(x) & \left\{ 1 - \frac{\lambda}{3} w'(x)^2 \right. \\ & + \frac{\lambda^2}{45} w(x) w'(x) \left[ -2 \left( w'(x)^2 + w(x) w''(x) \right) \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. \left. - w(x) w'''(x) - w'(x) w''(x) + \frac{7w'(x)^3}{w(x)} \right] - \dots \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (8.10)$$

para el caso bidimensional (véase el capítulo 6) y

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} R(x)^2 & \left\{ 1 - \frac{\eta}{2} R'(x)^2 \right. \\ & + \frac{\eta^2}{48} R(x) R'(x) \left[ -2 \left( R'(x)^2 - R(x) R''(x) \right) \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ & \left. \left. + R(x) R'''(x) - 7R'(x) R''(x) + \frac{18R'(x)^3}{R(x)} \right] - \dots \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{R(x)^2} \end{aligned} \quad (8.11)$$

para el caso tridimensional (véase el capítulo 7).

Obsérvese cómo las ecuaciones de evolución sugeridas tanto por Zwanzig, Reguera y Rubí como por Kalinay y Percus recuperan la ecuación de Fick-Jacobs cuando la sección transversal del canal no cambia; es decir, cuando  $w'(x) = 0$  o bien, cuando  $R'(x) = 0$ . Además, es interesante resaltar que las propuestas del coeficiente de difusión efectivo hechas por Zwanzig y luego por Reguera y Rubí quedan escritas exclusivamente en términos de la primera derivada de la forma del canal,  $w'(x)$  o  $R'(x)$ ; mientras que la ecuación obtenida por un mapeo riguroso incluye no sólo a las derivadas de orden superior de  $w'(x)$  o  $R'(x)$ , sino también a términos cruzados que incluyen nuevas derivadas parciales que la convierten en una ecuación diferencial cuyo orden excede al de la ecuación de difusión original.

Si se desarrolla en serie a los coeficientes de difusión sugeridos por Zwanzig y por Reguera y Rubí puede verse que los dos primeros términos coinciden con los dos primeros de la serie de operadores obtenida por Kalinay y Percus. La idea entonces que se desarrolla en este capítulo es, a partir de la serie completa de Kalinay y Percus (considerando exclusivamente a las primeras derivadas de  $w(x)$ ) proceder de algún modo para obtener una representación funcional de los coeficientes de difusión efectivos para canales en dos y en tres dimensiones. Esencialmente este tratamiento es el que describieron Kalinay y Percus en la referencia [95].

<sup>1</sup>Aunque en su artículo de 2001 Reguera y Rubí argumentan que el coeficiente de difusión que propusieron fue obtenido en el contexto de la termodinámica de los sistemas mesoscópicos [93], en realidad lo propusieron con el afán de tener una expresión sencilla de manipular y que a la vez mejorara el coeficiente de Zwanzig. Hay que destacar que el mismo Zwanzig en su trabajo de 1992 se había percatado que el coeficiente de difusión que propuso en realidad correspondía a los primeros términos de una serie de correcciones cuya obtención dejó como un problema de investigación abierto [92].

## 8.2 La aproximación en el estado estacionario

En esta sección se estudia la manera de hacer manejables a las expresiones (8.10) y (8.11). Para ello se agrupan los términos de las series de operadores a modo de obtener fórmulas para los coeficientes de difusión efectivos. Primero se describe el procedimiento en general y después, en los siguientes apartados, se obtienen explícitamente los coeficientes de difusión efectivos para los casos en dos y en tres dimensiones.

Empezaremos escribiendo a las ecuaciones (8.10) y (8.11) de una forma más compacta como

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial x} w(x) \left[ 1 - \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}, \quad i = 2d, 3d \quad (8.12)$$

donde los parámetros de los desarrollos son  $\epsilon_{2d} = \lambda = D_x/D_y$  y  $\epsilon_{3d} = \eta = D_x/D_r$ . Por otro lado, el operador  $\hat{Z}_i(x, \partial_x)$  es

$$\hat{Z}_{2d}(x, \partial_x) = \sum_{k=0}^{\infty} \lambda^k \hat{\sigma}_{k+1}(x, w(x), \partial_x) \quad (8.13)$$

$$\hat{Z}_{3d}(x, \partial_x) = \sum_{k=0}^{\infty} \eta^k \hat{\rho}_{k+1}(x, R(x), \partial_x) \quad (8.14)$$

para los casos bidimensional y tridimensional, respectivamente. No hay que olvidar que estos operadores fueron los que se calcularon en los capítulos anteriores y que en el caso bidimensional  $w(x)$  es el ancho del canal y en tres dimensiones  $w(x) = \pi R(x)^2$ .

Los desarrollos de estos operadores son

$$\begin{aligned} \hat{Z}_{2d}(x, \partial_x) = \frac{1}{3} w'(x)^2 + \frac{\lambda}{45} w(x) w'(x) \left[ 2 \left( w'(x)^2 + w(x) w''(x) \right) \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ \left. + w(x) w'''(x) + w'(x) w''(x) - \frac{7w'(x)^3}{w(x)} \right] + \dots \end{aligned} \quad (8.15)$$

$$\begin{aligned} \hat{Z}_{3d}(x, \partial_x) = \frac{1}{2} R'(x)^2 + \frac{\eta}{48} R(x) R'(x) \left[ 2 \left( R'(x)^2 - R(x) R''(x) \right) \frac{\partial}{\partial x} \right. \\ \left. - R(x) R'''(x) + 7R'(x) R''(x) - \frac{18R'(x)^3}{R(x)} \right] + \dots \end{aligned} \quad (8.16)$$

Por otro lado, la ecuación (8.3) puede escribirse como

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} w(x) D_i(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}, \quad i = 2d, 3d \quad (8.17)$$

A continuación, se igualan las expresiones (11.18) y (8.17). Para tal fin, se considera al flujo a lo largo del canal en el estado estacionario,  $\mathbf{J}_i = J_i \hat{\mathbf{e}}_x$ ; es decir, cuando la concentración en el canal ya no cambia a medida que transcurre el tiempo y se cumple que  $c(x, t) = c(x)$ . Por lo tanto, la ecuación de continuidad queda como

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} J_i = 0$$

De acuerdo con la primera ley de Fick, de (11.18) se obtiene

$$J_i = -D_0 w(x) \left[ 1 - \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x) \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x)}{w(x)}, \quad i = 2d, 3d \quad (8.18)$$

y de igual forma de (8.17) se encuentra que

$$J_i = -w(x) D_i(x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x)}{w(x)}, \quad i = 2d, 3d \quad (8.19)$$

Cuando se sustituye el término  $\partial_x c(x)/w(x)$  de la ecuación (11.19) en la expresión (11.20), por la continuidad de  $J_i$  se halla

$$J_i = -D_0 w(x) \left[ 1 - \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x) \right] \left[ -\frac{J_i}{w(x) D_i(x)} \right], \quad i = 2d, 3d$$

o bien,

$$1 = w(x) \left[ 1 - \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x) \right] \frac{D_0}{w(x) D_i(x)}, \quad i = 2d, 3d \quad (8.20)$$

Ahora, sólo hay que determinar la forma del coeficiente de difusión efectivo,  $D_i(x)$ .

Como el término entre corchetes de la última ecuación es una serie de operadores, para despejar a  $D_i(x)$  se aplica por la izquierda en ambos lados de la ecuación (11.21) el operador inverso de  $[1 - \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x)]$ , así se encuentra que

$$\frac{D_0}{D_i(x)} = w(x) \left[ 1 - \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x) \right]^{-1} \frac{1}{w(x)}, \quad i = 2d, 3d \quad (8.21)$$

Cuando se desarrolla en serie el lado derecho de (8.21) bajo la justificación de que  $\epsilon_i \ll 1$ ,

$$\frac{D_0}{D_i(x)} = w(x) \left[ 1 + \epsilon_i \hat{Z}_i(x, \partial_x) + \epsilon_i^2 \hat{Z}_i(x, \partial_x) \hat{Z}_i(x, \partial_x) + \dots \right] \frac{1}{w(x)}, \quad i = 2d, 3d$$

se obtiene

$$\frac{D_0}{D_i(x)} = 1 + \epsilon_i w(x) \hat{Z}_i(x, \partial_x) \frac{1}{w(x)} + \epsilon_i^2 w(x) \hat{Z}_i(x, \partial_x) \hat{Z}_i(x, \partial_x) \frac{1}{w(x)} + \dots, \quad i = 2d, 3d$$

que al reagrupar, bajo el mismo criterio, se encuentra

$$\frac{D_0}{D_i(x)} = \left[ 1 - \epsilon_i w(x) \hat{Z}_i(x, \partial_x) \frac{1}{w(x)} \right]^{-1} 1, \quad i = 2d, 3d \quad (8.22)$$

La ecuación (8.22) indica el modo exacto de calcular los coeficientes de difusión efectivos una vez que se ha realizado la proyección unidimensional y luego de que se conocen los términos del operador  $\hat{Z}_i(x, \partial_x)$ . Sin embargo, invertir todos los operadores involucrados puede resultar tedioso e incluso, impracticable. Por lo tanto, se procede haciendo una aproximación, también introducida por Kalinay y Percus [427], la cual consiste en suponer que los operadores que aparecen en (8.22) no actúan sobre todos los términos a su derecha, sino que lo hacen exclusivamente sobre el primer término; es decir, sólo actúan sobre  $w(x)^{-1}$ . De esta manera los términos que aparecen dentro de los corchetes de la última expresión son números y la expresión final del coeficiente de difusión efectivo queda como

$$D_i^{\text{KP}}(x) = D_0 \left( 1 - \epsilon_i w(x) \hat{Z}_i(x, \partial_x) \frac{1}{w(x)} \right), \quad i = 2d, 3d \quad (8.23)$$

En la siguientes subsecciones se obtienen explícitamente los coeficientes de difusión efectivos para canales en dos y en tres dimensiones estimados por Kalinay y Percus.

### 8.2.1 El coeficiente de difusión efectivo para canales planos simétricos

Para el caso bidimensional se usa (11.22) con  $i = 2d$ , además de que la sección transversal corresponde al ancho del canal,  $w(x)$ , y  $\epsilon_{2d} = \lambda$ ,

$$\frac{D_{2d}^{\text{KP}}(x)}{D_0} \simeq 1 - \lambda w(x) \hat{Z}_{2d}(x, \partial_x) \frac{1}{w(x)} \quad (8.24)$$

Al sustituir la expresión del operador  $\hat{Z}_{2d}(x, \partial_x)$ , ecuación (8.15), en (8.24) se obtiene

$$\frac{D_{2d}^{\text{KP}}(x)}{D_0} \simeq 1 - \lambda w(x) \left\{ \frac{1}{3} w'(x)^2 + \frac{\lambda}{45} w(x) w'(x) \left[ 2 \left( w'(x)^2 + w(x) w''(x) \right) \frac{\partial}{\partial x} + w(x) w'''(x) + w'(x) w''(x) - \frac{7 w'(x)^3}{w(x)} \right] + \dots \right\} \frac{1}{w(x)}$$

Tras realizar la derivada indicada y simplificar se llega a

$$\begin{aligned} \frac{D_{2d}^{\text{KP}}(x)}{D_0} &\simeq 1 - \frac{\lambda}{3} w'(x)^2 \\ &+ \frac{\lambda^2}{45} w'(x) \left[ 9 w'(x)^3 + w(x) w'(x) w''(x) - w(x)^2 w'''(x) \right] + \dots \end{aligned} \quad (8.25)$$

que es la expresión que corresponde al coeficiente de difusión efectivo para canales planos definidos por una pared horizontal y otra determinada por la función de ancho,  $w(x)$ , ambas totalmente reflejantes. Si se desprecian *deliberadamente* las derivadas de segundo orden y mayores de  $w(x)$ , entonces se obtiene (8.25)

$$\frac{D_{2d}^{\text{KP}}(x)}{D_0} \simeq 1 - \frac{\lambda}{3} w'(x)^2 + \frac{\lambda^2}{5} w'(x)^4 - \dots \quad (8.26)$$

Como se conoce la relación de recurrencia entre los operadores que generan a estos términos, la serie anterior puede completarse unívocamente y se puede verificar que todos sus términos se pueden agrupar como

$$D_{2d}^{\text{KP}}(x) = D_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-\lambda)^n}{2n+1} w'(x)^{2n} \quad (8.27)$$

que es una serie convergente que además es la representación de la función

$$D_{2d}^{\text{KP}}(x) = D_0 \frac{\arctan \left[ \sqrt{\lambda} w'(x) \right]}{\sqrt{\lambda} w'(x)} \quad (8.28)$$

Esta última expresión, para el caso isotrópico,  $\lambda = 1$ , da

$$D_{2d}^{\text{KP}}(x) = D_0 \frac{\arctan w'(x)}{w'(x)} \quad (8.29)$$

que es finalmente el coeficiente de difusión efectivo para canales planos obtenido de acuerdo con el método propuesto por Kalinay y Percus.

El hecho de que el método de Kalinay y Percus recupere el caso de un medio isotrópico se debe a que el factor  $\sqrt{\lambda}$  es un factor de escala; es decir, si la coordenada transversal  $y$  es reescalada a  $\sqrt{\lambda} y$  y lo mismo que la sección transversal  $\sqrt{\lambda} w(x) \rightarrow w(x)$  y consecutivamente la densidad bidimensional  $\sigma/\sqrt{\lambda} \rightarrow \sigma$  para conservar el número de partículas en la sección transversal, entonces la anisotropía en la ecuación de difusión desaparece [94, 95, 427].

## 8.2.2 El coeficiente de difusión efectivo para capilares

Para el caso tridimensional se usa la expresión (11.22) con  $i = 3d$ , además de que la sección transversal es  $w(x) = \pi R(x)^2$ , y  $\epsilon_{3d} = \eta$ , entonces

$$D_{3d}^{\text{KP}}(x) \simeq D_0 \left( 1 - \eta R(x)^2 \hat{Z}_{3d}(x, \partial_x) \frac{1}{R(x)^2} \right) \quad (8.30)$$

Sustituyendo (8.15), en (8.30) y luego de simplificar se encuentra

$$\begin{aligned} \frac{D_{3d}^{\text{KP}}(x)}{D_0} &\simeq 1 - \frac{\eta}{2} R'(x)^2 \\ &+ \frac{\eta^2}{48} R(x) R'(x) \left[ 18 \frac{R'(x)^3}{R(x)} + 3 R'(x) R''(x) - R(x)^2 R'''(x) \right] + \dots \end{aligned} \quad (8.31)$$

que es la expresión completa del coeficiente de difusión efectivo para canales tridimensionales de simetría radial y radio  $R(x)$ . Como en el caso bidimensional, si el radio del canal no cambia abruptamente,  $R'(x) < 1$ , entonces (8.31) se puede aproximar como

$$\frac{D_{3d}^{KP}(x)}{D_0} \simeq 1 - \frac{\eta}{2} R'(x)^2 + \frac{3}{8} \eta^2 R'(x)^4 - \frac{5}{16} \eta^3 R'(x)^6 + \dots \quad (8.32)$$

Si se usa la relación de recurrencia entre los operadores se puede encontrar que los términos anteriores se agrupan según la siguiente sumatoria

$$D_{3d}^{KP}(x) = D_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(2n-1)!!}{(2n)!!} [-\eta w'(x)^2]^n \quad (8.33)$$

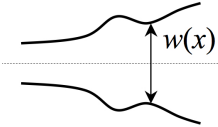
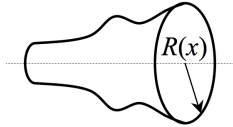
que se trata de una serie convergente que representa a la función

$$D_{3d}^{KP}(x) = \frac{D_0}{\sqrt{1 + \eta R'(x)^2}} \quad (8.34)$$

En el caso isotrópico,  $\eta = 1$ , bajo el mismo argumento que se usó en los canales bidimensionales, se halla

$$D_{3d}^{KP}(x) = \frac{D_0}{\sqrt{1 + R'(x)^2}} \quad (8.35)$$

**Tabla 8.1:** Coeficientes de difusión efectivos para canales simétricos.

Autor, Año	Caso 2d 	Caso 3d 
Jacobs (1967)	$D_0$	$D_0$
Zwanzig (1992)	$\frac{D_0}{1 + \frac{1}{12} w'(x)^2}$	$\frac{D_0}{1 + \frac{1}{2} R'(x)^2}$
Reguera y Rubí (2001)	$\frac{D_0}{\sqrt[3]{1 + \frac{1}{4} w'(x)^2}}$	$\frac{D_0}{\sqrt{1 + R'(x)^2}}$
Kalinay y Percus (2006)	$\frac{2D_0}{w'(x)} \arctan \left[ \frac{1}{2} w'(x) \right]$	$\frac{D_0}{\sqrt{1 + R'(x)^2}}$

Nótese cómo los dos primeros términos tanto de la serie (8.32) como de la (8.26) corresponden a las aproximaciones sugeridas por Zwanzig hace más de veinte años [92]. Además, no sobra decir que la expresión obtenida por el método de Kalinay y Percus en el caso tridimensional coincide con la obtenida heurísticamente por Reguera y Rubí [93].

En resumen, para el estudio de la difusión en canales de sección transversal variable un procedimiento viable es encontrar una ecuación de evolución que dependa exclusivamente de la concentración reducida y de la sección transversal del canal que sea equivalente en cierto sentido a la ecuación de difusión original. Para ello, se necesita incorporar un coeficiente de difusión efectivo en la ecuación de Fick-Jacobs generalizada que dependa principalmente del cambio en la forma del canal a lo largo de su dirección longitudinal [94, 95, 427]. Los coeficientes de difusión efectivos pueden estimarse de manera heurística; no obstante, Kalinay y Percus los obtuvieron usando un método matemático riguroso de proyección. En la Tabla 8.1 se muestran los diferentes coeficientes de difusión efectivos encontrados en la literatura para canales en dos y en tres dimensiones. En el siguiente capítulo pasamos a elucidar cuál de esas expresiones es la mejor.

## **Parte III**

---

# **Validación y extensión del método de proyección**



## Estudio de la difusión en canales simétricos periódicos

Cuando se estudia la difusión en un canal en dos o en tres dimensiones espaciales, es necesario, como ya se ha indicado en capítulos anteriores, conocer la forma del canal como función de la coordenada longitudinal. De este modo, se puede usar alguno de los coeficientes efectivos que se muestran en la Tabla 8.1. Estos coeficientes, que se obtuvieron bajo diferentes aproximaciones, tendrían que ser comparados con resultados experimentales o con aquellos obtenidos mediante simulaciones computacionales, para ver cuál de ellos ofrece una mejor aproximación. Este es justamente el objetivo de este capítulo.

Uno de los problemas que tiene interesantes aplicaciones es el estudio de la difusión de partículas a través de estructuras periódicas, las cuales resultan de la repetición regular de un cierto motivo a lo largo de un canal; es decir, cuando la morfología del canal se repite íntegramente luego de una cierta longitud o período. Los trabajos que han aparecido en la última década que se enfocan en este tipo de problemas son varios. Una muestra de ellos son las referencias [445–450], aunque los sistemas que tratan son tridimensionales principalmente.

En este capítulo se estudia la difusión en canales periódicos y simétricos con respecto al eje del canal. En dos dimensiones ( $2d$ ) los canales están formados por círculos traslapados de radio  $R$ , mientras que en tres dimensiones ( $3d$ ) consisten de cavidades esféricas en contacto, también de radio  $R$ .

Cuando el período del canal,  $l$ , es menor comparado con el radio  $R$  de un círculo o de una cavidad y el ancho de la porción de traslape,  $a$ , es muy cercana a  $R$ , tanto en el caso en dos como en el de tres dimensiones se puede considerar que las paredes del canal son ligeramente corrugadas, por lo que es de esperarse que el patrón de movimiento de las partículas que difunden sea muy parecido al que se observa en un canal de paredes rectas. En esta situación se puede describir el movimiento de las partículas en términos de una difusión unidimensional efectiva bajo la presencia de un potencial periódico y de tipo entrópico. La primera sección de este capítulo se consagra precisamente a describir cómo obtener los coeficientes de difusión en canales periódicos.

En cambio, cuando el desplazamiento cuadrático medio de la partícula que difunde es mucho más grande que el período del canal,  $l$ , el movimiento de la partícula puede caracterizarse usando un coeficiente de difusión efectivo constante que es mucho menor que el coeficiente de difusión  $D_0$  observado en una región sin confinamiento. A medida que el período del canal crece, el tamaño de la región de traslape entre círculos contiguos (caso  $2d$ ) o el radio de la apertura circular que conecta a dos cavidades vecinas (caso  $3d$ ) decrece. Como resultado, la barrera entrópica se incrementa y la relación entre el coeficiente de difusión efectivo y el del bulto disminuye, por lo que es razonable pensar que el tiempo en que la concentración de partículas alcanza el equilibrio dentro de un círculo o una cavidad es menor al tiempo que en promedio tarda una partícula en llegar a salir del

dominio en cuestión. En otras palabras, en el límite  $l \rightarrow R$  se recupera el problema del escape por una diminuta ventana. De este problema trata la segunda sección de este capítulo.

Una vez que se explican tanto el cálculo del coeficiente de difusión efectivo para canales periódicos y el problema del escape a través de un pequeño orificio, se pasa a caracterizar el coeficiente de difusión efectivo en sistemas periódicos en dos y en tres dimensiones como función de la relación  $a/R = \tilde{a}$ , que mide el grado de *rugosidad* de las paredes del canal. En ambos casos se compararon los resultados numéricos obtenidos mediante simulaciones computacionales con los predichos por las diferentes expresiones analíticas usando los coeficientes de difusión encontrados en la literatura, ver la Tabla 8.1. Es así como en las dos últimas secciones de este capítulo se presenta primero la forma de calcular los coeficientes de difusión efectivos analíticamente y luego se contrastan con los resultados numéricos. Para el caso  $3d$  se reproducen los resultados de la referencia [96], mientras que para el caso  $2d$  los de la referencia [451]. En los dos casos se muestra que el coeficiente que se ajusta mejor a los datos numéricos en todo el rango de la abertura de los recintos vecinos es aquel que se obtiene usando las fórmulas obtenidas por el método de Kalinay y Percus.

## 9.1 | Coeficientes de difusión para canales periódicos y simétricos

Un problema ya viejo, abordado desde hace ya más de 50 años, es el de la difusión en presencia de potenciales periódicos [418–420, 437]. En vez de resolver la ecuación de difusión correspondiente, al final del capítulo 5 se vio que era también útil la obtención del tiempo promedio del primer arribo desde un extremo del canal hacia el otro. Si usamos como ecuación de evolución aquella propuesta por Zwanzig, la ecuación de regreso que satisface este tiempo es

$$e^{\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} D(x) e^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} \tau(x) = -1 \quad (9.1)$$

donde en esta sección por comodidad haremos que  $x$  sea la posición de referencia otrora conocida como  $x_0$ . A fin de modelar una estructura periódica como la que se muestra en la figura 9.1, se escoge uno de los motivos de longitud  $l$  que se repiten y se considera a una de sus paredes como totalmente reflejante y a la otra absorbente.

Al integrar ambos lados de la ecuación (9.1) se obtiene

$$D(x) e^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} \tau(x) = - \int_b^x e^{-\beta U(v)} dv + \Omega_1 \quad (9.2)$$

donde  $\Omega_1$  es una constante. Para determinarla se impone la condición a la frontera de pared reflejante, digamos en  $x = b$ ,

$$\left. \frac{\partial}{\partial x} \tau(x) \right|_{x=b} = 0 \quad (9.3)$$

así,  $\Omega_1 = 0$ , y de (9.2) se llega a

$$\frac{\partial}{\partial x} \tau(x) = \frac{e^{\beta U(x)}}{D(x)} \left[ - \int_b^x e^{-\beta U(v)} dv \right]$$

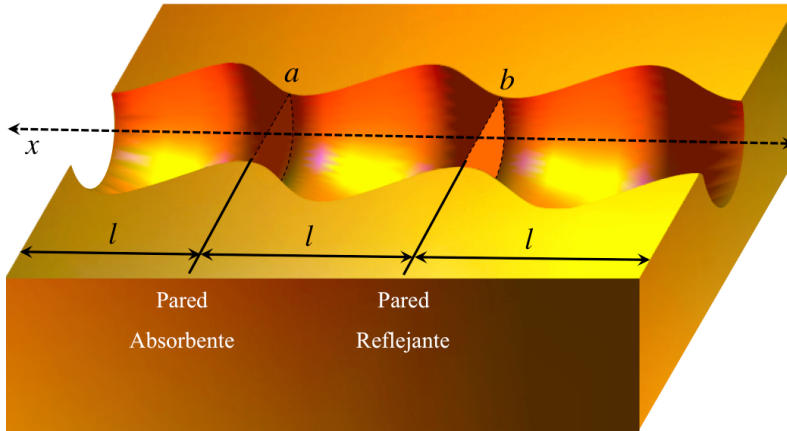
Al volver a integrar, se puede encontrar  $\tau(x)$ ,

$$\tau(x) = \int_a^x \frac{e^{\beta U(\zeta)}}{D(\zeta)} \left[ \int_\zeta^b e^{-\beta U(v)} dv \right] d\zeta + \Omega_2 \quad (9.4)$$

donde ahora para hallar  $\Omega_2$  se usa la condición a la frontera de pared absorbente en  $x = a$ ,

$$\tau(x) \Big|_{x=a} = 0 \quad (9.5)$$

por lo que  $\Omega_2 = 0$ .



**Figura 9.1:** Un canal periódico puede modelarse a partir de un motivo de longitud  $l$  que se repite y cuyas condiciones en los extremos corresponden a las de una pared absorbente y otra reflejante.

Debido a la periodicidad del potencial,  $U(x) = U(x + l)$ , y del coeficiente de difusión,  $D(x) = D(x + l)$ , con esta última expresión se puede obtener el coeficiente de difusión efectivo como la razón del desplazamiento cuadrático medio y del doble del tiempo promedio del primer arribo, así

$$D_{\text{ef}} = \frac{l^2}{2\tau(x)} = \frac{1}{\left\langle \frac{e^{\beta U(x)}}{D(x)} \right\rangle \langle e^{-\beta U(x)} \rangle} \quad (9.6)$$

donde  $\langle f(x) \rangle = (1/l) \int_x^{x+l} f(x) dx$ . En el caso de potenciales entrópicos,  $U(x) = -\ln[w(x)]/\beta$ .

Así, la fórmula que actualmente se denomina como la fórmula de Lifson-Jackson [418], para obtener los coeficientes de difusión efectivos en canales periódicos es

$$D_{\text{ef}} = \frac{1}{\langle w(x) \rangle \langle [D(x)w(x)]^{-1} \rangle} \quad (9.7)$$

## 9.2 El problema del escape por una abertura pequeña

En esta sección se estudia el problema del escape de partículas que se encuentran difundiendo en una región o dominio cuyas fronteras son totalmente reflejantes excepto en una diminuta ventana, donde la frontera es completamente absorbente. La principal cantidad de interés en este problema es el tiempo promedio del primer arribo de la partícula hacia la frontera absorbente (MFPT de ahora en adelante por las siglas en inglés de *mean first passage time*). Este problema corresponde a uno cuyas fronteras no son homogéneas, lo que lo hace muy difícil de tratar con las herramientas analíticas habituales. Sin embargo, cuando el tamaño de la región absorbente es cero, el MFPT diverge; es decir, se sabe cuál es su comportamiento asintótico. Se ha visto que el MFPT es diferente para dominios en tres y en dos dimensiones. A continuación se describen las situaciones donde el dominio es un disco y una esfera, en concordancia con los canales periódicos que más adelante se estudian.

### 9.2.1 El escape de partículas desde el interior de un disco

En esta subsección se estudia la difusión de partículas confinadas en el interior de un disco cuyo perímetro es totalmente reflejante excepto en algunas diminutas porciones de arco. El disco tiene radio  $R$ , por lo que el arco absorbente tiene longitud  $0 < l \leq 2\pi R$ . La fracción de perímetro ocupada por los arcos absorbentes es  $\nu = nl/(2\pi R)$ , donde  $n$  es el número de arcos absorbentes. El MFPT buscado no es sino el tiempo promedio de sobrevivencia de la partícula en el disco.

Berezhkovskii y Barzykin en 2010 [453], usaron la técnica de homogenización de las paredes para tratar este problema; esto es, reemplazaron las fronteras originales por una frontera efectiva con una eficiencia de atrape de partículas denotada por  $\kappa$ . A su vez, la homogenización de fronteras tiene la relevante consecuencia que traslada el problema original a un problema en una sola dimensión. Esta técnica sólo es válida cuando el dominio en la vecindad de la frontera es relativamente chico. En el caso del disco esto se cumple, pues se trata de una figura geométrica que, dado un valor de perímetro, cubre la mayor área posible. Se sabe de la referencia [410] que cuando  $v \rightarrow 0$  la cinética de llegada de las partículas hacia el orificio es exponencial, lo que se consigue si el tamaño de  $v$  no excede  $10^{-2n}$ .

El tiempo promedio de sobrevivencia de una partícula que inicia su recorrido a una distancia  $r$  del centro del disco con perímetro parcialmente absorbente,  $\tau(r)$ , satisface la ecuación

$$\frac{d}{dr} r \frac{d}{dr} \tau(r) = -\frac{r}{D_0} \quad (9.8)$$

cuyas condiciones a la frontera son [370],

$$\left. \frac{d}{dr} \tau(r) \right|_{r=R} = -\kappa \frac{\tau(R)}{D_0}, \quad \left. \frac{d}{dr} \tau(r) \right|_{r=0} = 0 \quad (9.9)$$

Cuando se resuelve esta ecuación se tiene que  $\tau(r)$  se puede calcular sumando el MFPT desde el interior del disco hacia la frontera,  $\tau_{\text{MFPT}}(r \rightarrow R) = (R^2 - r^2)/(4D_0)$ , más el tiempo medio una vez que la partícula ha alcanzado la frontera,  $\tau(R) = R/(2\kappa)$ , y efectúa entonces una difusión unidimensional, así

$$\tau(r) = \frac{R^2 - r^2}{4D_0} + \frac{R}{2\kappa} \quad (9.10)$$

Al promediar la ecuación anterior sobre todos los posibles puntos de inicio considerando que éstos están uniformemente distribuidos sobre el disco, se halla,

$$\langle \tau \rangle = \frac{R^2}{D_0} \left( \frac{1}{8} + \frac{D_0}{2\kappa R} \right) \quad (9.11)$$

Esto es, la información de la frontera absorbente queda codificada en la constante de atrape,  $\kappa$ . Si hay  $n$  orificios absorbentes alrededor del dominio, en la referencia [454] se llegó a constatar, mediante aproximaciones numéricas, que  $\kappa$  como función de  $n$  y  $v$  es

$$\kappa = \kappa(v|n) = \frac{nD_0}{2R(1-v)^2 \ln [2.6 + 0.7/v]} \quad (9.12)$$

Si se sustituye (9.12) en (9.11) se encuentra

$$\langle \tau(v|n) \rangle = \frac{R^2}{D_0} \left( \frac{1}{8} + \frac{(1-v)^2}{n} \ln \left[ 2.6 + \frac{0.7}{v} \right] \right) \quad (9.13)$$

Si además la fracción absorbente es cero,  $v \rightarrow 0$ , esta expresión da

$$\langle \tau(v|n) \rangle = \frac{R^2}{nD_0} \ln [1/v] \quad (9.14)$$

resultado que previamente había sido obtenido en las referencias [455–458].

## 9.2.2 El escape de partículas desde el interior de una cavidad esférica

Pasamos ahora a describir el problema del escape a través de un diminuto agujero desde el interior de una cavidad esférica. Este problema surge en el estudio de la difusión entre cavidades esféricas interconectadas por una región muy pequeña. Las cavidades tienen radio  $R$  y el orificio por donde

se traslapan tiene radio  $a$  de tal modo que  $a \ll R$ . En este caso, Berezhkovskii *et al.* en 2003 demostraron que la difusión puede ser reemplazada por una caminata aleatoria sobre una latiz donde cada vértice coincide con el centro de cada cavidad [459]. La justificación es que para escapar de la cavidad, una partícula debe encontrar el pequeño orificio de radio  $a$ ; es decir, debe atravesar una barrera entrópica [386]. Como se demostró en la referencia [410] el tiempo de escape en esta geometría es del orden de  $R^3/(aD_0)$ , donde no hay que olvidar que  $D_0$  es la constante de difusión en el bulto. Este tiempo es mayor que el tiempo característico del relajamiento hacia el equilibrio, que está dado por  $R^2/D_0$ . Como consecuencia de lo anterior, se puede pensar que la partícula visita todo el volumen dentro de la cavidad muchas veces antes de escapar, y que el promedio de su posición en este vaivén es justo el centro de la cavidad.

Así pues, para tiempos mayores a  $R^2/D_0$  el movimiento de una partícula esencialmente se puede ver como una caminata aleatoria entre los centros de esferas vecinas. Después de un largo rato el coeficiente de difusión efectivo llega a ser

$$D_{\text{ef}} = \frac{\alpha l^2}{\langle \tau \rangle} \quad (9.15)$$

donde  $l = 2\sqrt{R^2 - a^2} \approx 2R$  es la distancia entre los centros de esferas adyacentes,  $\langle \tau \rangle$  es el tiempo promedio de sobrevivencia dentro de una cavidad, y  $\alpha$  es un factor geométrico que depende de la configuración de la latiz, por ejemplo, para una esfera conectada linealmente a otras dos esferas  $\alpha = 1/2$  [459].

Como en el caso del disco, la probabilidad de sobrevivencia en el interior de la cavidad con un pequeño disco absorbente de radio  $a$  es exponencial con una constante de velocidad dada por  $k = 4aD_0/V$  [410]. El tiempo promedio de sobrevivencia se sabe es  $1/k$ . Si hay  $n$  discos absorbentes entonces este tiempo pasa a ser  $1/(nk)$ . Cuando una partícula ha alcanzado un disco absorbente que conecta dos cavidades contiguas, tiene igual probabilidad de ir hacia una u otra cavidad, por lo que finalmente el tiempo promedio de sobrevivencia dentro de una cavidad que se conecta a  $n$  cavidades vecinas es

$$\langle \tau \rangle = \frac{2}{nk} = \frac{2\pi R^3}{3naD_0} \quad (9.16)$$

Con este tiempo promedio el coeficiente de difusión efectivo (9.15) puede obtenerse mediante

$$D_{\text{ef}} = \frac{6a\alpha n D_0}{\pi R} \quad (9.17)$$

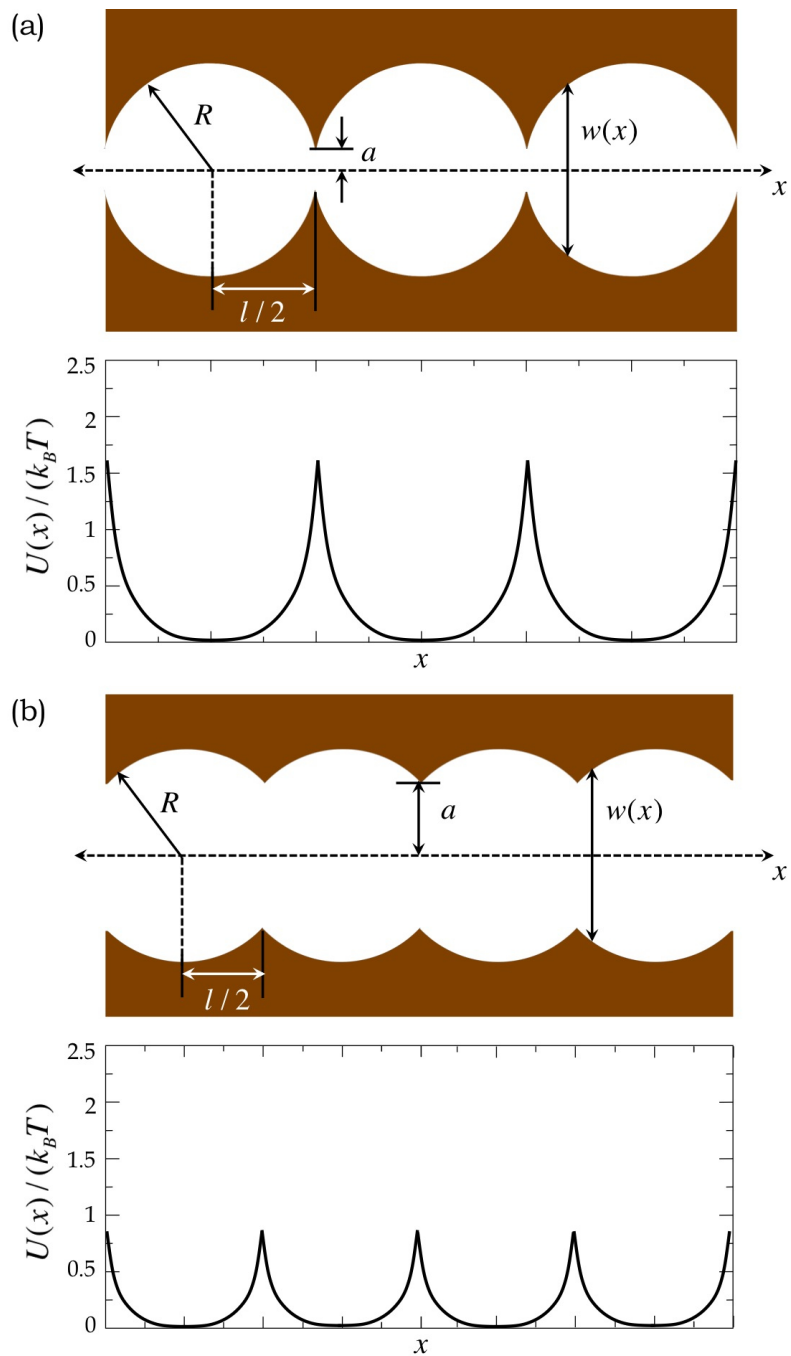
---

## 9.3 Canales corrugados bidimensionales

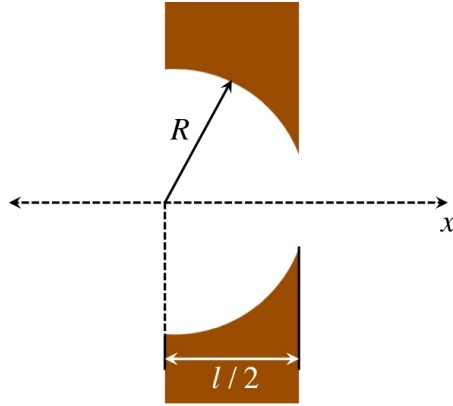
En esta sección se estudia la difusión de partículas confinadas en el interior de un canal bidimensional periódico y simétrico. Los canales corrugados que se estudian están formados por círculos de radio  $R$  alineados sobre el eje coordenado  $x$  traslapados por una porción de ancho  $a$ , ver la figura 9.2. El período del canal es  $l$ . Dependiendo de los tamaños relativos de  $a$  y  $l$  se tienen diferentes barreras entrópicas, véase la gráfica que se muestra abajo de cada uno de los canales representados en la figura 9.2. En esta sección primero se obtienen diferentes expresiones analíticas de los coeficientes de difusión efectivos usando la fórmula de Lifson-Jackson y los coeficientes de difusión dependientes de la posición que se reportan en la Tabla 8.1. Finalmente, estas expresiones se comparadas con los resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales para familias de canales con diferente rugosidad [451, 452].

### 9.3.1 Coeficientes de difusión efectivos

En los siguientes párrafos se calculan específicamente cuatro aproximaciones para los coeficientes de difusión efectivos para canales corrugados. Por cuestiones de notación, se entenderá como coe-



**Figura 9.2:** Esquema de dos canales corrugados bidimensionales (a) y (b). El nivel de rugosidad se modela con dos diferentes barreras entrópicas que se muestran abajo de cada canal.



**Figura 9.3:** Región mínima de integración para el canal periódico bidimensional.

ficiente de difusión efectivo aquellas expresiones obtenidas tras usar la fórmula de Lifson-Jackson, donde se omite la dependencia en la posición por tratarse de cantidades promediadas.

Hay que destacar que de acuerdo con la fórmula de Lifson-Jackson todas las aproximaciones de los coeficientes de difusión para canales periódicos necesitan de la expresión de  $\langle w(x) \rangle$ , por lo que para emplear (9.7) se debe seleccionar la unidad mínima que se repite para formar a un canal periódico. Según se muestra en la figura 9.3 el motivo que se repite tiene período  $l/2$  y su ancho está dado por  $w(x) = 2\sqrt{R^2 - x^2}$ . Calcularemos primero el promedio de esta función<sup>1</sup>,

$$\langle w(x) \rangle = \frac{2}{l} \int_0^{l/2} w(x) dx = \frac{4}{l} \int_0^{l/2} \sqrt{R^2 - x^2} dx \quad (9.18)$$

Si adimensionalizamos la longitud del canal usando  $l/R$  e introducimos el cambio de variable  $\chi = x/R$  se obtiene

$$\langle w(\chi) \rangle = \frac{4R^2}{l} \int_0^{l/2R} \sqrt{1 - \chi^2} d\chi$$

que tras integrar se halla

$$\langle w(\chi) \rangle = \frac{4R^2}{l} \left[ \frac{l}{4R} \sqrt{1 - \left(\frac{l}{2R}\right)^2} + \frac{1}{2} \arcsin\left(\frac{l}{2R}\right) \right]$$

Con la relación  $l/(2R) = \sqrt{1 - \tilde{a}^2}$ , donde  $\tilde{a} = a/R$  es el tamaño adimensionalizado de la abertura entre las celdas contiguas del canal, se puede escribir

$$\begin{aligned} \langle w(\chi) \rangle &= 2R \frac{1}{\sqrt{1 - \tilde{a}^2}} \left[ \frac{1}{2} \tilde{a} \sqrt{1 - \tilde{a}^2} + \frac{1}{2} \arcsin\left(\sqrt{1 - \tilde{a}^2}\right) \right] \\ &= R \left[ \tilde{a} + \frac{\arcsin\left(\sqrt{1 - \tilde{a}^2}\right)}{\sqrt{1 - \tilde{a}^2}} \right] \end{aligned} \quad (9.19)$$

No hay que perder de vista que  $\tilde{a}$  puede tener algún valor dentro del intervalo  $(0, R)$ . Si  $\tilde{a} \rightarrow 0$  se tiene el caso de recintos sin conexión alguna y por consiguiente el coeficiente de difusión debe ser cero, y si  $\tilde{a} \rightarrow 1$  se recupera el caso de un canal recto, donde el coeficiente de difusión debe ser 1. Este comportamiento es el esperado y más adelante veremos si se logra reproducir. Podemos ir adelantando que el comportamiento de la función (9.19) es tal que dentro del intervalo  $(0,1)$  no cambia mucho. Por lo tanto, dentro de la fórmula de Lifson-Jackson la parte que *pesa* más para determinar los comportamientos asintóticos de los coeficientes de difusión efectivos son los promedios  $\langle [D(x)w(x)]^{-1} \rangle$ .

<sup>1</sup>Esta integración también se puede hacer a lo largo del período  $l$  del canal. Se ha escogido  $l/2$  porque el motivo que se repite es simétrico con respecto a un eje vertical de simetría que pasa por  $l/2$ .

En lo subsiguiente se calculan los segundos factores del denominador de (9.7) utilizando los diferentes coeficientes de difusión dependientes de la posición presentados en la Tabla 8.1. Cada uno de los apartados termina con una expresión de los coeficientes de difusión efectivos para canales corrugados bidimensionales, según sea el caso.

### La aproximación de Fick-Jacobs

El primer coeficiente de difusión efectivo para un canal corrugado bidimensional se halla haciendo  $D(x) = D_0$ , que es la propuesta original de Fick-Jacobs. El segundo factor del denominador de (9.7) queda entonces ya adimensionalizado como

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{1}{D_{2d}^{\text{FJ}}(\chi) w(\chi)} \right\rangle &= \frac{1}{l} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{1}{D_0 \sqrt{1-\chi^2}} d\chi \\ &= \frac{1}{2RD_0} \frac{2R}{l} \arcsin\left(\frac{l}{2R}\right) \\ &= \frac{1}{2RD_0} \frac{\arcsin(\sqrt{1-\bar{a}^2})}{\sqrt{1-\bar{a}^2}} \end{aligned} \quad (9.20)$$

Empleando (9.19) y (9.20) para encontrar

$$D_{2d}^{\text{FJ}} = \frac{1}{\langle w(\chi) \rangle \left\langle \left[ D_{2d}^{\text{FJ}}(\chi) w(\chi) \right]^{-1} \right\rangle} \quad (9.21)$$

se llega al coeficiente de difusión efectivo para canales corrugados planos formados por círculos traslapados usando la propuesta de Fick-Jacobs,

$$D_{2d}^{\text{FJ}} = \frac{2(1-\bar{a}^2)D_0}{\left[ \arcsin(\sqrt{1-\bar{a}^2}) + \bar{a}\sqrt{1-\bar{a}^2} \right] \times \arcsin(\sqrt{1-\bar{a}^2})} \quad (9.22)$$

### La aproximación de Zwanzig

Ahora se obtiene la aproximación que resulta de usar el coeficiente de difusión bidimensional propuesto por Zwanzig,  $D(x) = D_0[1 + w'(x)/12]^{-1}$ , para ello reescribimos este coeficiente como

$$\begin{aligned} D_{2d}^{\text{Zw}}(x) &= \frac{D_0}{1 + \frac{1}{12} w'(x)^2} \\ &= \frac{D_0}{1 + \frac{1}{12} \left( \frac{-2x}{\sqrt{R^2-x^2}} \right)^2} \\ &= D_0 \left[ 1 + \frac{x^2}{3(R^2-x^2)} \right]^{-1} \end{aligned}$$

que a su vez puede expresarse en términos de la variable  $\chi = x/R$  como

$$D_{2d}^{\text{Zw}}(x) = D_0 \left[ 1 + \frac{\chi^2}{3(1-\chi^2)} \right]^{-1} = D_0 \frac{3(1-\chi^2)}{3-2\chi^2} \quad (9.23)$$

y con este resultado se calcula

$$\left\langle \frac{1}{D_{2d}^{\text{Zw}}(\chi) w(\chi)} \right\rangle = \frac{1}{l} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{3-2\chi^2}{3D_0(1-\chi^2)\sqrt{1-\chi^2}} d\chi \quad (9.24)$$

La integral del lado derecho puede resolverse como

$$\begin{aligned} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{3-2\chi^2}{3D_0(1-\chi^2)\sqrt{1-\chi^2}} d\chi &= \frac{l}{2RD_0\sqrt{1-\left(\frac{l}{2R}\right)^2}} - \frac{2}{3D_0} \left[ \frac{l}{2R\sqrt{1-\left(\frac{l}{2R}\right)^2}} - \arcsin\left(\frac{l}{2R}\right) \right] \\ &= \frac{1}{D_0} \left[ \frac{\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{3\tilde{a}} + \frac{2}{3} \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right) \right] \end{aligned}$$

y recordando que  $l/2R = \sqrt{1-\tilde{a}^2}$  la expresión (9.24) queda

$$\left\langle \frac{1}{D_{2d}^{Zw}(\chi)w(\chi)} \right\rangle = \frac{1}{6RD_0} \left[ \frac{1}{\tilde{a}} + \frac{2 \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right)}{\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right] \quad (9.25)$$

Al usar (9.19) y (9.25) para hallar

$$D_{2d}^{Zw} = \frac{1}{\langle w(\chi) \rangle \langle [D_{2d}^{Zw}(\chi)w(\chi)]^{-1} \rangle} \quad (9.26)$$

puede encontrarse que

$$D_{2d}^{Zw} = \frac{6\tilde{a}(1-\tilde{a}^2)D_0}{\left[ \tilde{a}\sqrt{1-\tilde{a}^2} + \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right) \right] \times \left[ \sqrt{1-\tilde{a}^2} + 2\tilde{a} \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right) \right]}$$

Obsérvese cómo en la expresión anterior pueden reconocerse términos que aparecen en (9.22), obtenida para  $D_{2d}^{FJ}$ ; lo cual motiva a escribir  $D_{2d}^{Zw}$  en una forma alternativa,

$$D_{2d}^{Zw} = \frac{D_{2d}^{FJ}}{1 + \frac{1}{3} \left[ \frac{\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{\tilde{a} \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right)} - 1 \right]} \quad (9.27)$$

### La aproximación de Reguera-Rubí

Es el turno para encontrar  $D_{2d}^{RR}$  usando  $D(x) = D_0(1 + w'(x)^2/4)^{-1/3}$ . Primero reescribimos al coeficiente de Reguera y Rubí en términos de la variable  $\chi$ ,

$$D_{2d}^{RR}(x) = D_0(1-\chi^2)^{1/3} \quad (9.28)$$

para luego calcular

$$\left\langle \frac{1}{D_{2d}^{RR}(\chi)w(\chi)} \right\rangle = \frac{1}{l} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{d\chi}{D_0(1-\chi^2)^{1/3}\sqrt{1-\chi^2}} \quad (9.29)$$

La integral

$$\int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{d\chi}{(1-\chi^2)^{5/6}}$$

al hacer la sustitución  $\chi = \sin \phi$  toma la forma

$$\int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \frac{d\phi}{\cos^{2/3} \phi}$$

La integral (9.34) se puede calcular en términos de funciones especiales (función Gamma y función Hipergeométrica de segunda especie); sin embargo, hemos decidido dejarla escrita como

$$\left\langle \frac{1}{D_{2d}^{RR}(\chi) w(\chi)} \right\rangle = \frac{1}{2RD_0\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \frac{d\phi}{\cos^{2/3}\phi} \quad (9.30)$$

Entonces, usando (9.19) y (9.30) para encontrar

$$D_{2d}^{RR} = \frac{1}{\langle w(\chi) \rangle \left\langle [D_{2d}^{RR}(\chi) w(\chi)]^{-1} \right\rangle} \quad (9.31)$$

se obtiene

$$D_{2d}^{RR} = \frac{2(1-\tilde{a}^2)D_0}{\left[ \tilde{a}\sqrt{1-\tilde{a}^2} + \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right) \right] \times \int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \cos^{-2/3}\phi d\phi}$$

De manera análoga al caso anterior, manipulando un poco la expresión, este resultado se escribe de manera alternativa como

$$D_{2d}^{RR} = \frac{D_{2d}^{FJ} \arcsin\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{\int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \cos^{-2/3}\phi d\phi} \quad (9.32)$$

### La aproximación de Kalinay-Percus

Por último, se va a calcular  $D_{2d}^{KP}$  usando  $D(x) = 2D_0 \arctan[w'(x)/2]/w'(x)$ . El coeficiente de Kalinay y Percus escrito en términos de  $\chi$  es

$$D_{2d}^{KP}(x) = D_0 \frac{\sqrt{1-\chi^2}}{\chi} \arctan\left(\frac{\chi}{\sqrt{1-\chi^2}}\right) \quad (9.33)$$

Luego se calcula

$$\left\langle \frac{1}{D_{2d}^{KP}(\chi) w(\chi)} \right\rangle = \frac{1}{l} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{\chi d\chi}{D_0(1-\chi^2) \arctan\left(\frac{\chi}{\sqrt{1-\chi^2}}\right)} \quad (9.34)$$

En la integral del lado derecho se hace  $\chi = \sin\phi$  para convertirla a

$$\int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \frac{\tan\phi}{\phi} d\phi$$

la cual, como en el caso previo, no puede resolverse analíticamente. Por consiguiente, se escribe el resultado siguiente en términos de esa integral,

$$\left\langle \frac{1}{D_{2d}^{KP}(\chi) w(\chi)} \right\rangle = \frac{1}{2RD_0\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \frac{\tan\phi}{\phi} d\phi \quad (9.35)$$

Entonces, para poder obtener

$$D_{2d}^{KP} = \frac{1}{\langle w(\chi) \rangle \left\langle [D_{2d}^{KP}(\chi) w(\chi)]^{-1} \right\rangle} \quad (9.36)$$

se usan (9.19) y (9.35),

$$D_{2d}^{KP} = \frac{2(1-\tilde{a}^2)D_0}{\left[ \tilde{a}\sqrt{1-\tilde{a}^2} + \arcsin\left(\sqrt{1-\tilde{a}^2}\right) \right] \times \int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \frac{\tan\phi}{\phi} d\phi}$$

que también se puede manipular algebraicamente, para escribir el resultado final,

$$D_{2d}^{\text{KP}} = \frac{D_{2d}^{\text{FJ}} \arcsin \sqrt{1 - \bar{a}^2}}{\int_0^{\arcsin\left(\frac{l}{2R}\right)} \frac{\tan \phi}{\phi} d\phi} \quad (9.37)$$

Es importante señalar que las integrales que aparecen en (9.32) y (9.37), como parte de los coeficientes efectivos, pueden resolverse de manera aproximada empleando métodos numéricos. Por lo tanto, debe prestarse atención especial a los problemas de convergencia de los métodos escogidos cuando se evalúan éstas expresiones en el límite  $\bar{a} \rightarrow 0$ .

### 9.3.2 Resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales

En esta subsección se hace el análisis de las expresiones analíticas para canales  $2d$  y los resultados obtenidos mediante simulaciones de dinámicas brownianas. Los resultados numéricos fueron obtenidos promediando  $5 \times 10^4$  trayectorias. El tamaño del paso de tiempo en las simulaciones fue de  $10^{-6}$ . Las colisiones entre las partículas y las paredes del canal se consideraron perfectamente elásticas. El promedio del error de los datos experimentales fue menor del 3%.

Conforme el período del canal,  $l$ , se incrementa desde cero hasta  $2R$ , el ancho de la abertura de entrada,  $2a = \sqrt{4R^2 - l^2}$ , disminuye desde  $2R$  hasta cero. Como resultado, teóricamente el coeficiente de difusión irá desde  $D_0 = 1$  hasta 0 (el primer límite representa un canal recto de ancho constante, mientras que en el segundo caso el canal se ha cerrado por completo). A continuación se verá si los coeficientes dados por las fórmulas (9.22), (9.27), (9.32) y (9.37), recuperan estos resultados.

Es claro que los coeficientes de difusión dados por las expresiones referidas, tienden a  $D_0 = 1$  a medida que  $\bar{a} \rightarrow 1$ ; lo cual puede constatarse en la figura 9.4. Sin embargo, se debe señalar que el comportamiento asintótico exacto del coeficiente de difusión efectivo  $D_{2d}$  a medida que  $\bar{a} \rightarrow 0$  fue estudiado, como se mencionó en la segunda sección de este capítulo, en las referencias [453, 455, 456, 458], y para  $n = 2$  está dada por

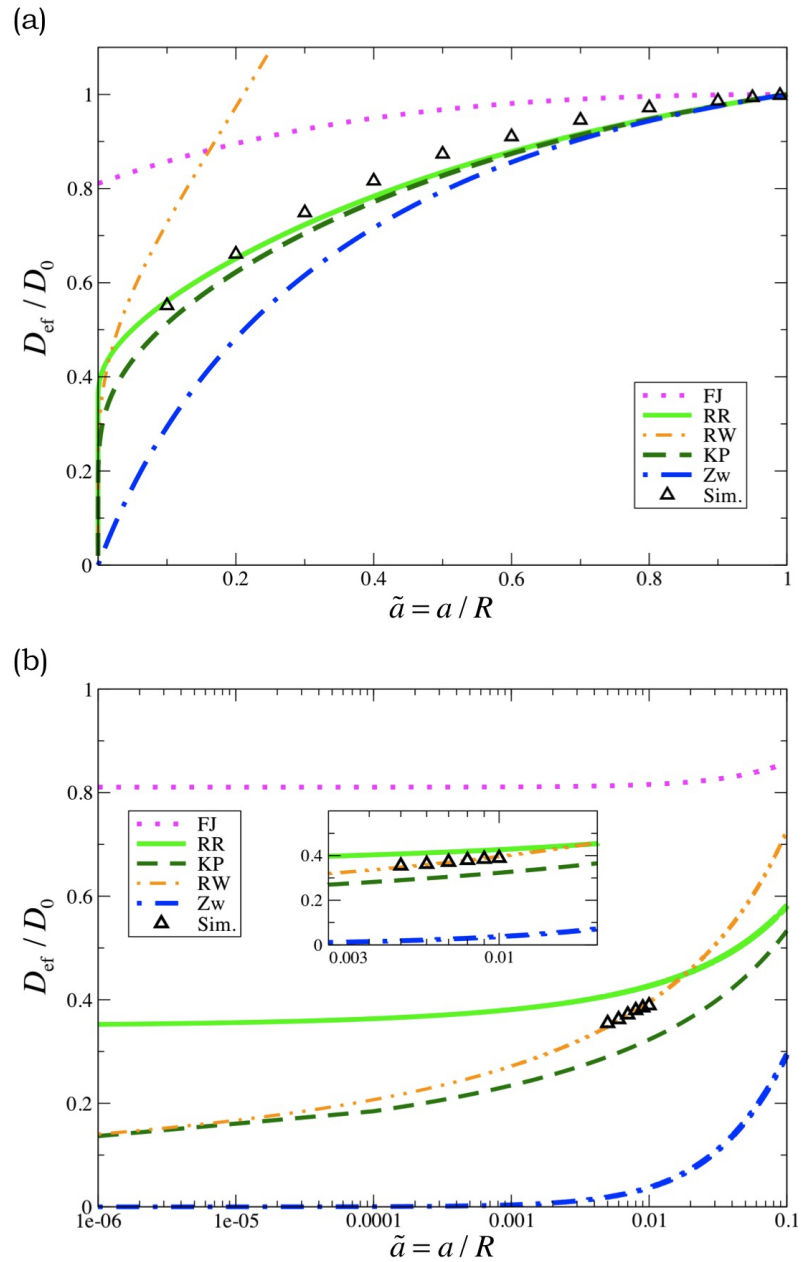
$$D_{2d}^{\text{RW}} = \frac{2D_0}{\ln(1/\bar{a})} \quad (9.38)$$

Es interesante resaltar que el coeficiente  $D_{2d}^{\text{KP}}$  obtenido usando la aproximación de Kalinay y Percus para  $D(x)$  predice correctamente el límite asintótico en los dos límites de  $\bar{a}$ ,

$$D_{2d}^{\text{KP}} = \begin{cases} \frac{2D_0}{\ln(1/\bar{a})} & \text{para } \bar{a} \rightarrow 0, \\ D_0 & \text{para } \bar{a} \rightarrow 1. \end{cases} \quad (9.39)$$

Sin embargo, a medida que  $\bar{a} \rightarrow 0$  el coeficiente obtenido usando la propuesta de Zwanzig predice que  $D_{2d}^{\text{ZW}} \approx 12\bar{a}D_0/\pi$ ; mientras que los otros dos coeficientes, los obtenidos usando las sugerencias de Jacobs y de Reguera y Rubí, predicen valores finitos para  $D_{2d}$ , a saber  $D_{2d}^{\text{FJ}} \approx 0.81D_0$  y  $D_{2d}^{\text{RR}} \approx 0.35D_0$ , respectivamente.

Al comparar las predicciones teóricas con los resultados obtenidos mediante simulaciones de partículas brownianas (ver la figura 9.4), salta a la vista que la expresión  $D_{2d}^{\text{FJ}}$  sólo puede aplicarse cuando  $\bar{a} > 0.8$ . Por su parte,  $D_{2d}^{\text{ZW}}$  tiene un rango mayor de validez, aunque sólo hasta  $\bar{a} > 0.6$ . A su vez,  $D_{2d}^{\text{RR}}$  se extiende hasta valores incluso de  $\bar{a} > 0.1$ . Sin embargo, aunado a la ecuación (9.38), puede verse en los resultados numéricos, nótese el inserto en el panel inferior de la figura 9.4(b), la mejor aproximación para el coeficiente de difusión efectivo en todo el rango del tamaño de la abertura entre dos círculos contiguos es  $D_{2d}^{\text{KP}}$ . Este es uno de los resultados originales más importantes de la tesis.



**Figura 9.4:** Comparación de las constantes de difusión efectivas encontradas numéricamente (triángulos) y predichas por las ecuaciones (9.22), (9.27), (9.32) y (9.37) que usan los coeficientes de difusión de Fick-Jacobs (FJ), Zwanzig (Zw), Reguera y Rubí (RR), y Kalinay y Percus (KP), respectivamente (líneas) para el canal periódico bidimensional. Los diferentes paneles muestran las comparaciones para diferentes rangos de  $a/R$ . Se muestra además las predicciones de la ecuación (9.38) denotadas por (RW). Los valores exactos pueden consultarse en la Tabla 9.1

**Tabla 9.1:** Valores numéricos de las predicciones de los coeficientes de difusión para canales bidimensionales formados por círculos traslapados para diferentes grados de traslape  $a/R$ .

$a/R$	Sim.	FJ	RR	RW	KP	Zw
0.005	0.355	0.813	0.408	0.348	0.290	0.019
0.006	0.362	0.814	0.412	0.359	0.298	0.022
0.007	0.371	0.814	0.416	0.369	0.305	0.026
0.008	0.380	0.815	0.420	0.379	0.311	0.030
0.009	0.385	0.815	0.423	0.387	0.317	0.033
0.01	0.389	0.816	0.427	0.396	0.323	0.037
0.02	0.423	0.821	0.454	0.458	0.365	0.072
0.04	0.464	0.830	0.494	0.545	0.422	0.136
0.06	0.496	0.840	0.526	0.613	0.465	0.194
0.08	0.527	0.849	0.555	0.672	0.501	0.246
0.1	0.551	0.857	0.561	0.727	0.513	0.293
0.2	0.661	0.896	0.651	0.974	0.622	0.482
0.3	0.749	0.926	0.723	1.219	0.705	0.616
0.4	0.816	0.950	0.783	1.493	0.772	0.717
0.5	0.873	0.968	0.835	1.820	0.827	0.794
0.6	0.910	0.981	0.878	2.241	0.874	0.856
0.7	0.945	0.990	0.916	2.833	0.914	0.905
0.8	0.972	0.996	0.948	3.795	0.947	0.944
0.9	0.986	0.999	0.976	5.909	0.976	0.975
0.95	0.993	1.000	0.988	8.855	0.989	0.988
0.99	0.998	1.000	0.998	21.070	0.998	0.998

## 9.4 Canales corrugados tridimensionales

Análogamente a la sección precedente, en esta sección se estudia la difusión de partículas confinadas en el interior de un canal tridimensional periódico. Estos canales corrugados están formados por cavidades también de radio  $R$  alineados sobre el eje coordenado  $x$  traslapados por una porción de radio  $a$ , ver la figura 9.5. El período del canal nuevamente es  $l$ . En la figura se muestran dos diferentes barreras entrópicas dependiendo de los tamaños relativos de  $a$  y  $l$ . En la primera subsección se obtienen diferentes expresiones analíticas de los coeficientes de difusión efectivos usando la fórmula de Lifson-Jackson y los coeficientes de difusión dependientes de la posición que se reportan en la segunda columna de la Tabla 8.1. Por último, en la otra subsección estas expresiones se contrastan con los resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales para familias de canales con diferente  $\tilde{a}$  [96, 452].

### 9.4.1 Coeficientes de difusión efectivos

En esta sección se presentan tres diferentes expresiones del coeficiente de difusión efectivo para un capilar formado por cavidades esféricas que están en contacto, obtenidas mediante la fórmula de Lifson-Jackson. En el caso tridimensional la forma apropiada de la sección transversal es  $w(x) = \pi R(x)^2$ , por lo que los coeficientes efectivos están dados por

$$D_{3d} = \frac{1}{\langle R(x)^2 \rangle \langle [D_{3d}(x)R(x)^2]^{-1} \rangle} \quad (9.40)$$

La región de integración para (9.40), es una celda hemisférica truncada, de longitud  $l/2$ , véase la figura 9.6, cuya repetición origina el canal mostrado en la figura 9.6. El radio de esta celda está dado por  $R(x) = \sqrt{R^2 - x^2} = R\sqrt{1 - \chi^2}$ , donde además se ha usado la sustitución  $\chi = x/R$ .

Como en la sección anterior, para el propósito de obtener diferentes expresiones de los coeficientes de difusión efectivos, primero se considerará la integral  $\langle R(x)^2 \rangle$ , cuyo resultado se empleará varias veces a lo largo de la sección,

$$\langle R(x)^2 \rangle = \frac{2}{l} \int_0^{\frac{l}{2}} R(x)^2 dx = \frac{2R}{l} \int_0^{\frac{l}{2R}} (R^2 - x^2) dx \quad (9.41)$$

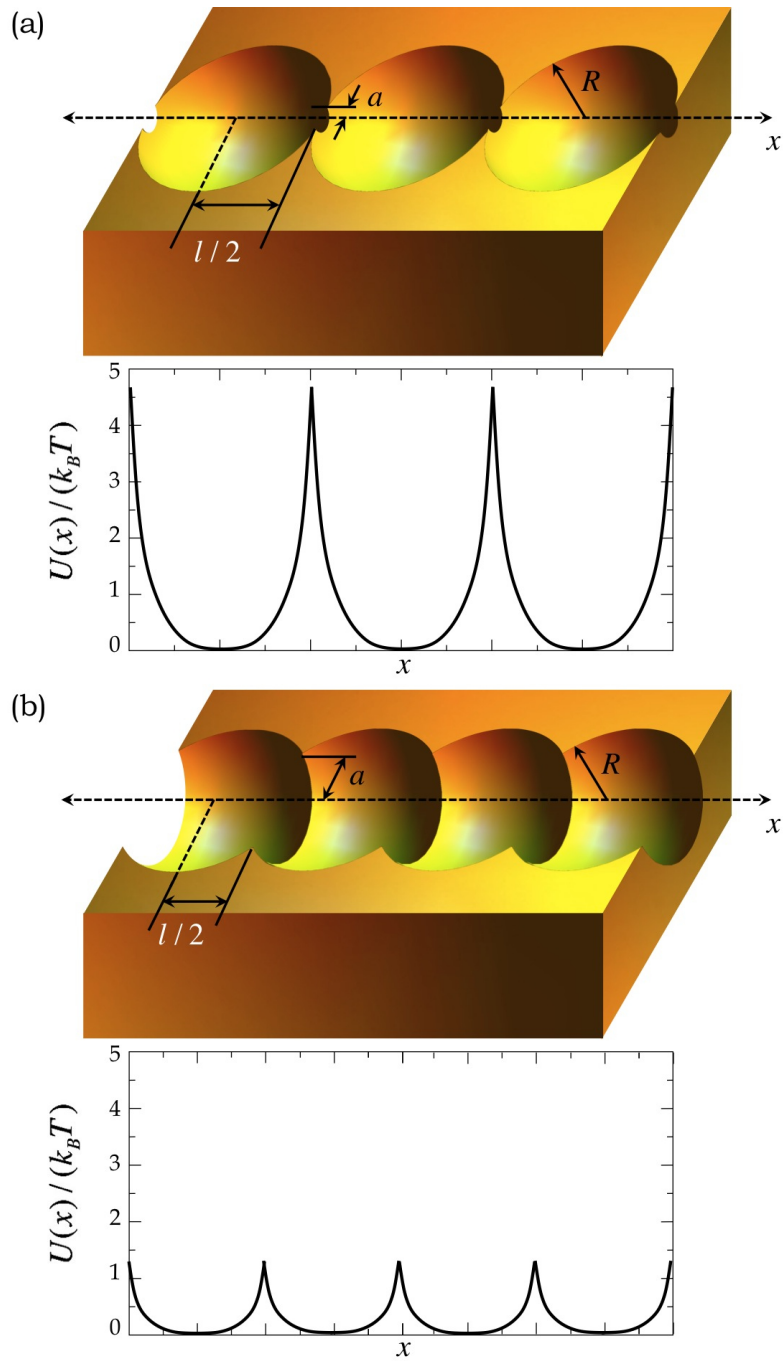
Al adimensionalizar usando la variable  $\chi$  y la relación  $l/2R = \sqrt{1 - \tilde{a}^2}$ , se obtiene

$$\begin{aligned} \langle R(\chi)^2 \rangle &= \frac{2R^3}{l} \left[ \frac{l}{2R} - \frac{1}{3} \left( \frac{l}{2R} \right)^3 \right] \\ &= \frac{R^2}{3} (2 + \tilde{a}^2) \end{aligned} \quad (9.42)$$

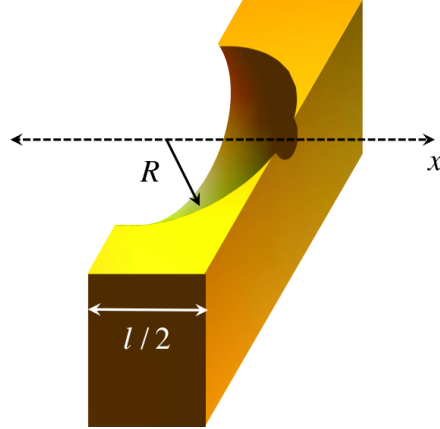
### La aproximación de Fick-Jacobs

Usando  $D(x) = D_0$  el segundo factor del denominador de (9.40) queda adimensionalizado como

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{1}{D_{3d}^{\text{FJ}}(\chi)R(\chi)^2} \right\rangle &= \frac{2R}{l} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{1}{D_0 R(\chi)^2} d\chi \\ &= \frac{2}{RD_0 l} \int_0^{\frac{l}{2R}} \frac{1}{1 - \chi^2} d\chi \\ &= \frac{1}{RD_0 l} \ln \left( \frac{1 + l/2R}{1 - l/2R} \right) \end{aligned}$$



**Figura 9.5:** Esquema de dos canales corrugados tridimensionales (a) y (b). El nivel de rugosidad se modela con dos diferentes barreras entrópicas que se muestran abajo de cada canal.



**Figura 9.6:** Región mínima de integración para el canal periódico tridimensional.

que se puede reescribir de la forma

$$\left\langle \frac{1}{D_{3d}^{\text{FJ}}(\chi)R(\chi)^2} \right\rangle = \frac{1}{2R^2D_0\sqrt{1-\bar{a}^2}} \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\bar{a}^2}}{1-\sqrt{1-\bar{a}^2}} \right) \quad (9.43)$$

Combinando (9.42) y (9.43) para encontrar

$$D_{3d}^{\text{FJ}} = \frac{1}{\langle R(x)^2 \rangle \left\langle \left[ D_{3d}^{\text{FJ}}(\chi)R(\chi)^2 \right]^{-1} \right\rangle} \quad (9.44)$$

se llega a

$$D_{3d}^{\text{FJ}} = \frac{6\sqrt{1-\bar{a}^2}D_0}{2+\bar{a}^2} \ln \left( \frac{1-\sqrt{1-\bar{a}^2}}{1+\sqrt{1-\bar{a}^2}} \right) \quad (9.45)$$

### La aproximación de Zwanzig

Esta otra aproximación resulta de usar el coeficiente de difusión  $D(x) = D_0[1 + R'(x)^2/2]^{-1}$ , para ello observamos que

$$\begin{aligned} \frac{1}{D_{3d}^{\text{Zw}}} &= \langle R(x)^2 \rangle \left\langle \frac{1}{D_{3d}^{\text{Zw}}(x)R(x)^2} \right\rangle \\ &= \langle R(x)^2 \rangle \left\langle \frac{1 + \frac{1}{2}R'(x)^2}{D_0R(x)^2} \right\rangle \\ &= \langle R(x)^2 \rangle \left[ \left\langle \frac{1}{D_0R(x)^2} \right\rangle + \frac{1}{2} \left\langle \frac{R'(x)^2}{D_0R(x)^2} \right\rangle \right] \end{aligned}$$

donde se identifica al primer término del lado derecho con la expresión, recién calculada, para  $D_{3d}^{\text{FJ}}$ , de éste modo escribimos la expresión anterior como

$$\frac{1}{D_{3d}^{\text{Zw}}(x)} = \frac{1}{D_{3d}^{\text{FJ}}} + \frac{1}{2} \langle R(x)^2 \rangle \left\langle \frac{R'(x)^2}{D_0R(x)^2} \right\rangle \quad (9.46)$$

Donde la única integral adimensionalizada que hay que calcular es

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{R'(\chi)^2}{D_0 R(\chi)^2} \right\rangle &= \frac{8}{Rl} \int_0^{\frac{1}{2R}} \frac{\chi^2 d\chi}{(1-\chi^2)^2} \\ &= \frac{8}{Rl} \left[ \frac{l/2R}{2(1-(l/2R)^2)} - \frac{1}{4} \ln \left( \frac{1+l/2R}{1-l/2R} \right) \right] \\ &= \frac{4}{R^2} \left[ \frac{1}{2\tilde{a}^2} - \frac{1}{4\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{1-\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right) \right] \end{aligned}$$

y al juntar con (9.42) se obtiene

$$\langle R(x)^2 \rangle \left\langle \frac{R'(x)^2}{D_0 R(x)^2} \right\rangle = (2 + \tilde{a}^2) \times \left[ \frac{4}{6\tilde{a}^2} - \frac{1}{3\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{1-\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right) \right] \quad (9.47)$$

Finalmente, para obtener la expresión de  $D_{3d}^{Zw}$ , se usan (9.45)-(9.47)

$$\begin{aligned} \frac{D_0}{D_{3d}^{Zw}} &= \frac{2 + \tilde{a}^2}{6\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{1-\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right) + \frac{2 + \tilde{a}^2}{8} \left[ \frac{4}{6\tilde{a}^2} - \frac{3(2 + \tilde{a}^2)}{2\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{1-\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right) \right] \\ &= \frac{2 + \tilde{a}^2}{12} \left[ \frac{1}{\tilde{a}^2} + \frac{3(2 + \tilde{a}^2)}{2\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{1-\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right) \right] \end{aligned} \quad (9.48)$$

y puede fácilmente demostrarse que

$$D_{3d}^{Zw} = \frac{24\tilde{a}^2\sqrt{1-\tilde{a}^2}D_0}{(2 + \tilde{a}^2) \times \left[ 2\sqrt{1-\tilde{a}^2} + 3\tilde{a}^2(2 + \tilde{a}^2) \ln \left( \frac{1+\sqrt{1-\tilde{a}^2}}{1-\sqrt{1-\tilde{a}^2}} \right) \right]} \quad (9.49)$$

### Las aproximaciones de Reguera-Rubí y de Kalinay-Percus

Para terminar, se usa  $D(x) = D_{3d}^{RR}(x) = D_{3d}^{KP}(x) = D_0(1+R'(x)^2)^{-1/2}$ . De forma similar a los otros casos, primero se reescribe al coeficiente en términos de la variable  $\chi$ ,

$$D_{3d}^{RR}(\chi) = D_0\sqrt{1-\chi^2} \quad (9.50)$$

para obtener

$$\left\langle \frac{1}{D_{3d}^{RR}(\chi)R(\chi)^2} \right\rangle = \frac{2}{Rl} \int_0^{\frac{1}{2R}} \frac{d\chi}{D_0(1-\chi^2)^{3/2}} \quad (9.51)$$

donde la integral se resuelve con la sustitución  $\chi = \sin \phi$ ,

$$\int_0^{\frac{1}{2R}} \frac{d\chi}{(1-\chi^2)^{3/2}} = \tan \phi \Big|_0^{\arcsin(l/2R)} = \frac{l/2R}{\sqrt{1-(l/2R)^2}}$$

con lo cual se puede hallar

$$\left\langle \frac{1}{D_{3d}^{RR}(\chi)R(\chi)^2} \right\rangle = \frac{1}{R^2 D_0 \sqrt{1-(l/2R)^2}} = \frac{1}{R^2 D_0 \tilde{a}} \quad (9.52)$$

Al usar en (9.40) los resultados (9.42) y (9.52) para encontrar

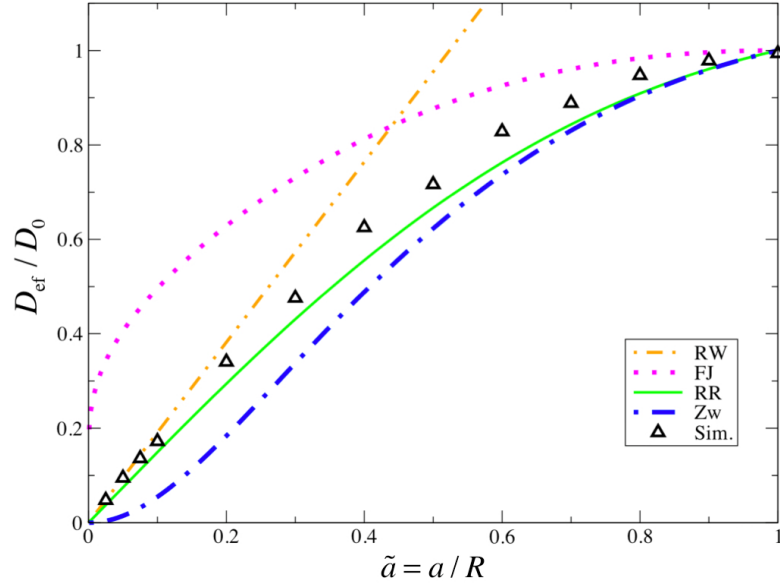
$$D_{3d}^{RR} = \frac{1}{\langle R(\chi)^2 \rangle \left\langle [D_{3d}^{RR}(\chi)R(\chi)^2]^{-1} \right\rangle} \quad (9.53)$$

se obtiene

$$D_{3d}^{RR} = D_{3d}^{KP} = \frac{3\tilde{a}D_0}{2 + \tilde{a}^2} \quad (9.54)$$

Las ecuaciones (9.45), (9.48) y (9.54) corresponden a los tres diferentes coeficientes de difusión efectivos para canales tridimensionales formados por cavidades esféricas en contacto.

**Figura 9.7:** Comparación de las constantes de difusión efectivas encontradas numéricamente (triángulos) y predichas por las ecuaciones (9.45), (9.48) y (9.54) que usan los coeficientes de difusión de Fick-Jacobs (FJ), Zwanzig (Zw) y de Reguera y Rubí (RR), que es el mismo que el predicho por Kalinay y Percus (KP), respectivamente (líneas) para el canal periódico tridimensional. Se muestra además la ecuación (9.55) denotada por (RW).



## 9.4.2 Resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales

En aras de complementar los resultados originales obtenidos en esta tesis, se reproducen los resultados previamente reportados en la referencia [96] para el caso de canales tridimensionales. Los resultados de (9.45), (9.48) y (9.54), al igual que en el caso bidimensional, predicen adecuadamente el caso cuando la barrera entrópica es chica; esto es, cuando la diferencia  $R - a$  es pequeña comparada con  $R$ . Puede demostrarse que todos los coeficientes predicen que  $D_{3d}/D_0 = 1$  cuando  $\tilde{a} \rightarrow 1$ .

Como en el caso  $2d$ , es interesante comparar el comportamiento predicho por estas ecuaciones en el límite opuesto,  $\tilde{a} \rightarrow 0$ ; es decir, cuando la barrera entrópica es grande. Este resultado puede compararse con el obtenido en [459], el cual es asintóticamente exacto cuando  $n = 2$  y  $\alpha = 1/2$ , a saber

$$D_{3d}^{\text{RW}} = \frac{6D_0\tilde{a}}{\pi} \quad (9.55)$$

Si se calcula la razón entre las expresiones (9.45), (9.48) y (9.54), y la (9.55), al compararlas se encuentra que  $D_{3d}^{\text{FJ}}/D_{3d}^{\text{RW}} \rightarrow \infty$ ,  $D_{3d}^{\text{Zw}}/D_{3d}^{\text{RW}} \rightarrow 0$  y  $D_{3d}^{\text{RR}}/D_{3d}^{\text{RW}} \rightarrow \pi/4$ . De este modo,  $D_{3d}^{\text{RR}} = D_{3d}^{\text{KP}}$  de la ecuación (9.54), es un buen candidato para una fórmula única que cubre todo el rango de morfologías del canal, desde  $\tilde{a} = 0$  hasta 1, pues los otros dos coeficientes,  $D_{3d}^{\text{FJ}}$  y  $D_{3d}^{\text{Zw}}$ , no predicen adecuadamente el comportamiento cuando  $\tilde{a} \rightarrow 0$ .

Por otra parte, los resultados de las simulaciones numéricas que se presentan en la figura 9.7 muestran que para  $\tilde{a} < 0.1$ , el coeficiente  $D_{3d}^{\text{RR}} = D_{3d}^{\text{KP}}$  está en un excelente acuerdo con las simulaciones al igual que el coeficiente  $D_{3d}^{\text{RW}}$ . Para valores cercanos a  $\tilde{a} \approx 0.2$  el acuerdo entre los datos experimentales y los coeficientes  $D_{3d}^{\text{RR}}$  y  $D_{3d}^{\text{RW}}$  es igual de bueno. Sin embargo, para valores de  $\tilde{a} > 0.3$ , los resultados de las simulaciones empatan mejor con el coeficiente  $D_{3d}^{\text{RR}} = D_{3d}^{\text{KP}}$ .

Entonces, para el caso de un canal formado por cavidades esféricas en contacto, el coeficiente de la ecuación (9.54) deducido usando el coeficiente  $D(x)$  propuesto por Reguera y Rubí y luego validado por Kalinay y Percus, proporciona una aproximación razonablemente buena para todo el rango de la barrera entrópica. Esto es, ese coeficiente funciona para cualquier tamaño de la abertura entre dos cavidades vecinas.

Todo lo anterior sugiere que los coeficientes de difusión efectivos para canales corrugados que se obtienen usando los coeficientes obtenidos sistemáticamente por Kalinay y Percus son los más adecuados a la fecha en todo el rango de la barrera entrópica de canales periódicos, tanto planos como tridimensionales. Esta es una de las principales conclusiones de la tesis.

## Estudio de la difusión en canales asimétricos bidimensionales

En el capítulo anterior se demostró analíticamente y mediante simulaciones de caminatas brownianas que los coeficientes obtenidos sistemáticamente por Kalinay y Percus son los más robustos que se conocen a la fecha para canales simétricos. La razón es que esas expresiones pueden conectar satisfactoriamente el problema de la difusión a lo largo de canales periódicos y de sección transversal variable con el problema del escape a través de pequeños orificios. Lo anterior nos quiere decir que, en primer lugar, la teoría formulada por Zwanzig en 1992 sobre el uso de coeficientes de difusión efectivos dependientes de la posición para estudiar la difusión en sistemas confinados es viable y resulta de enorme trascendencia no sólo para sistemas cuasi-unidimensionales, sino también para sistemas con diminutas aberturas o con *cuellos de botella*. En segundo lugar, nos dice que el método matemático desarrollado por Kalinay y Percus es el que permite obtener sistemáticamente los mejores coeficientes de difusión, tanto en sistemas bidimensionales como tridimensionales. En resumen, para estudiar la difusión en sistemas confinados se puede usar la generalización de la ecuación de Fick-Jacobs con los coeficientes de difusión efectivos obtenidos por el método de Kalinay y Percus.

Como parte fundamental de esta tesis nos propusimos extender la formulación de Kalinay y Percus para obtener un coeficiente de difusión lo más general posible para estudiar la difusión a lo largo de canales asimétricos. Sobra decir que la motivación de este trabajo radica en que es casi la regla en la naturaleza y en muchas de las aplicaciones que la difusión ocurre en el interior de estructuras de morfologías irregulares.

En este capítulo se presenta la forma de obtener un coeficiente de difusión efectivo más general y útil incluso para canales asimétricos bidimensionales. En la primera sección se ofrecen los antecedentes directos con la idea de resaltar la actualidad del tema. En la segunda sección se describe el método de proyección propiamente dicho aplicado a canales delimitados por dos funciones analíticas arbitrarias que no necesariamente son imágenes especulares la una de la otra alrededor del eje coordenado  $x$ . El resultado principal de esa sección es la expresión del coeficiente de difusión para canales de sección transversal variable y línea media curvilínea. Nuestro resultado recupera como casos particulares el coeficiente de difusión para canales simétricos desarrollado por Kalinay y Percus [94, 95], y los resultados pioneros para modelar la difusión en canales asimétricos debidos a Bradley [430], y a Berezhkovskii y Szabo [431], que datan de 2009 y 2011, respectivamente. Finalmente, en la tercera sección, el nuevo coeficiente de difusión para canales asimétricos fue validado mediante simulaciones computacionales. Como resultado primordial se halla que los datos obtenidos de dinámicas brownianas están en un excelente acuerdo con el modelo propuesto.

## 10.1 | Antecedentes

Los coeficientes de difusión que se muestran en la Tabla 8.1 y que se han venido usando recientemente en varias referencias tienen en común que están diseñados para sistemas cuyas paredes le otorgan una simetría alrededor del eje longitudinal. En pocas palabras, esos coeficientes fueron estimados para canales con simetría axial.

De manera general y por razones probablemente pragmáticas, los sistemas que más se han estudiado a la fecha son los anteriores y pocos trabajos se han consagrado al estudio de la difusión en sistemas asimétricos [445–449, 460]. Sin embargo, el estudio del transporte en estos últimos no es del todo reciente. Por ejemplo, podemos mencionar el trabajo de D. J. McConalogue y R. S. Srivastava en donde se estudia el movimiento de un fluido por un tubo curvilíneo de sección transversal constante [461], y que data de 1968. Otro trabajo de hace más de dos décadas es el de A. Berger *et al.* que estudia el flujo en estructuras curvilíneas [464]. Empero, estos dos artículos y otros están dedicados al estudio del transporte utilizando las ecuaciones de la hidrodinámica y no la ecuación de difusión propiamente dicha. Fue hasta el presente siglo cuando el interés por los problemas de la difusión en canales asimétricos creció, y provino principalmente de las aplicaciones tan diversas y útiles de los dispositivos microfluídicos [465–467].

En 2009 apareció el primer trabajo, realizado por Robert M. Bradley [430], que formulaba el problema de la difusión en canales planos cuya línea media era curvilínea y con sección transversal variable como un problema unidimensional con el mismo espíritu que los trabajos de Zwanzig y de Kalinay y Percus en canales simétricos. Tras realizar un desarrollo asintótico en términos de un parámetro geométrico del canal, Bradley obtuvo como coeficiente de difusión efectivo a

$$D_{2d}^{\text{Br}} = D_0 \left[ 1 - y_0'(x)^2 - \frac{1}{12} w'(x)^2 \right] \quad (10.1)$$

donde  $y_0'(x)$  denota la derivada de la línea media del canal y  $w(x)$  es el ancho del canal<sup>1</sup>.

Dos años más tarde, en 2011, Berezhkovskii y Szabo obtuvieron la misma expresión que Bradley usando la ecuación de Langevin y separando las escalas temporales en el coeficiente de viscosidad [431], aunque se dieron cuenta que los términos de la fórmula de Bradley eran los primeros de la serie de Taylor de la expresión

$$D_{2d}^{\text{BS}} = \frac{D_0}{1 + y_0'(x)^2 + \frac{1}{12} w'(x)^2} \quad (10.2)$$

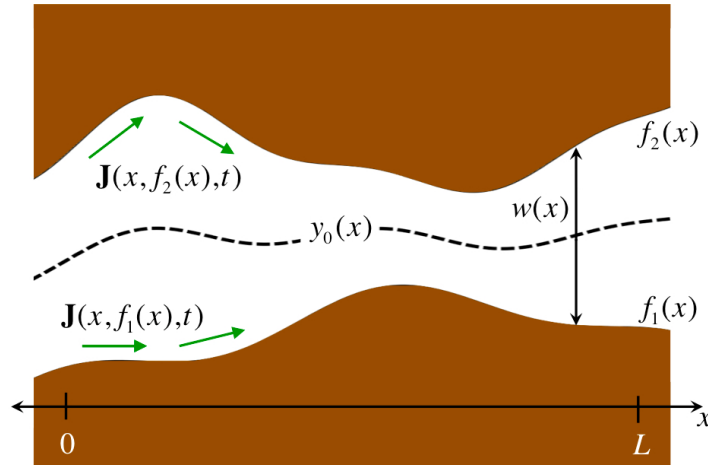
que tiene la forma en que Zwanzig escribió sus propuestas para los canales simétricos. Más aún, Berezhkovskii y Szabo lograron escribir una expresión para el caso cuando el canal está inmerso en un espacio de dimensión finita  $d$ . Por ejemplo, en tres dimensiones si el vector director de la línea media es  $\mathbf{r}_0$  y el que denota el radio medido desde la línea media hasta la frontera del canal es  $\mathbf{R}$ , entonces la expresión (10.2) queda

$$D_{3d}^{\text{BS}} = \frac{D_0}{1 + \mathbf{r}_0'(x)^2 + \frac{1}{2} \mathbf{R}'(x)^2} \quad (10.3)$$

Por cuestiones de prioridad vamos a referirnos a la expresión (10.2) como el coeficiente propuesto por Bradley. Nótese que si la inclinación de la línea media es cero,  $y_0'(x) = 0$ , a partir de la expresión de este coeficiente se obtiene directamente el sugerido por Zwanzig para canales simétricos en dos dimensiones<sup>2</sup>. Además, si el tamaño de la sección transversal no cambia,  $w'(x) = 0$ , el coeficiente de difusión sólo dependerá de la inclinación del canal. Estos resultados nos invitan a

<sup>1</sup>Uno de los desarrollos asintóticos en términos de los parámetros geométricos de un canal simétrico bidimensional fue realizado por S. Martens *et al.*, [468], obteniendo el mismo coeficiente que ya habían obtenido Kalinay y Percus

<sup>2</sup>Observe que el ancho de estos canales medido desde la línea media es  $w(x)/2$  y recuerde que el problema de un canal con una pared completamente horizontal y ancho  $w(x)/2$  es equivalente al problema de un canal simétrico de ancho  $w(x)$  y línea media horizontal.



**Figura 10.1:** Esquema de un canal asimétrico bidimensional con paredes totalmente reflejantes.

recordar la situación que prevalecía en el estudio de la difusión en canales simétricos hace 20 años; es decir, el coeficiente de Bradley representa los primeros términos de alguna serie que bien pudiera representar al coeficiente de difusión efectivo para canales asimétricos. En la siguiente sección se describe el modo de hallar la serie completa. Para tal fin, se usa el método Kalinay y Percus. Posteriormente se indica la manera de agrupar todos los términos de la serie al menos hasta el primer orden en las derivadas de  $w(x)$  y de  $y_0(x)$  a modo de obtener una fórmula de un nuevo coeficiente de difusión efectivo para canales asimétricos bidimensionales.

## 10.2 El método de proyección para canales asimétricos planos

En esta sección se usa el método de Kalinay y Percus para proyectar la ecuación de difusión sobre la dirección longitudinal de un canal asimétrico bidimensional. Primero se obtiene la aproximación a orden cero, que es la ecuación de Fick-Jacobs, y posteriormente se encuentran sus correcciones calculando los primeros operadores del método tal y como se hizo en el capítulo 6.

El canal bidimensional sujeto de estudio en este capítulo tiene longitud  $L$  y está conformado por dos paredes longitudinales impenetrables y totalmente reflejantes, una inferior definida por la función  $f_1(x)$  y otra superior determinada por  $f_2(x)$ , donde  $f_2(x) > f_1(x)$  para cualquier  $x \in [0, L]$  (es evidente que si  $f_2(x) = -f_1(x)$  se tiene el caso particular de un canal simétrico). La función de ancho del canal queda entonces definida por  $w(x) = f_2(x) - f_1(x)$ , mientras que la línea media del canal está dada por  $y_0(x) = [f_2(x) + f_1(x)]/2$ , ver la figura 10.1. Las condiciones anteriores describen un canal asimétrico bidimensional. En las secciones transversales del canal ubicadas en las posiciones  $x = 0$  y  $x = L$  se puede satisfacer cualquier tipo de condición a la frontera. La densidad bidimensional de partículas dentro del canal se denota mediante  $C(x, y, t)$ , y satisface la ecuación de difusión en dos dimensiones, ecuación (6.1) que aquí recordamos

$$\frac{\partial}{\partial t} C(x, y, t) = D_x \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, y, t) + D_y \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t).$$

### 10.2.1 La proyección sobre el eje longitudinal

A diferencia de los capítulos 6 y 7 que reproducen los resultados de los artículos principales de Kalinay y Percus, los pasos mostrados en este capítulo son contribuciones originales de esta tesis.

De acuerdo con Zwanzig, [92], no hay un criterio específico que indique cuál es la *mejor* dirección para proyectar la concentración en un canal en dos o en tres dimensiones. Muy a menudo ésta se selecciona por conveniencia o aprovechando los requerimientos del problema. En esta parte de

la tesis hemos escogido por comodidad la dirección vertical en un sistema cartesiano de coordenadas. Así, la concentración reducida de partículas a lo largo del canal se define ahora como

$$c(x, t) = \int_{f_1(x)}^{f_2(x)} C(x, y, t) dy \quad (10.4)$$

A continuación, la ecuación de difusión (6.1) se integra con respecto a  $y$  en todo lo ancho del canal, desde  $y = f_1(x)$  hasta  $y = f_2(x)$ ,

$$\int_{f_1(x)}^{f_2(x)} \frac{\partial}{\partial t} C(x, y, t) dy = \int_{f_1(x)}^{f_2(x)} D_x \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(x, y, t) dy + \int_{f_1(x)}^{f_2(x)} D_y \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t) dy$$

El término de la izquierda es  $\partial_t c(x, t)$ , y para encontrar a los de la derecha se aplica la regla de Leibniz dos veces en el primer sumando

$$\begin{aligned} & \int_{f_1(x)}^{f_2(x)} D_x \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \right] dy = \\ & = D_x \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\partial}{\partial x} \int_{f_1(x)}^{f_2(x)} C(x, y, t) dy - f_1'(x) C(x, f_1(x), t) + f_2'(x) C(x, f_2(x), t) \right] \right. \\ & \quad \left. - f_1'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)} + f_2'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_2(x)} \right\} \\ & = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ f_1'(x) C(x, f_1(x), t) - f_2'(x) C(x, f_2(x), t) \right] \right. \\ & \quad \left. - f_1'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)} + f_2'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_2(x)} \right\} \end{aligned}$$

y el teorema fundamental del cálculo en el segundo

$$\int_{f_1(x)}^{f_2(x)} D_y \frac{\partial^2}{\partial y^2} C(x, y, t) dy = D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)}^{y=f_2(x)}$$

Al juntar estos resultados se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = & D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ f_1'(x) C(x, f_1(x), t) - f_2'(x) C(x, f_2(x), t) \right] \right. \\ & \left. - f_1'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)} + f_2'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_2(x)} \right. \\ & \left. + D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)}^{y=f_2(x)} \right\} \quad (10.5) \end{aligned}$$

Esta última ecuación debe satisfacer las condiciones de frontera que establecen que el flujo sobre las paredes longitudinales del canal es paralelo a ellas.

Se sabe que un vector unitario y tangente a las paredes del canal,  $f_i(x)$ , se puede escribir como  $\hat{\mathbf{t}}_i = [\hat{\mathbf{e}}_x + f_i'(x)\hat{\mathbf{e}}_y] / \sqrt{1 + f_i'(x)^2}$ ,  $i = 1, 2$ , por lo que el producto vectorial de  $\hat{\mathbf{t}}_i \times \mathbf{J}_{2d}(x, y, t)$  debe ser cero en  $y = f_i(x)$  para que la condición a la frontera se cumpla,

$$\hat{\mathbf{t}}_i \times \mathbf{J}_{2d}(x, y, t) = \begin{vmatrix} \frac{1}{\sqrt{1+f_i'(x)^2}} & \frac{f_i'(x)}{\sqrt{1+f_i'(x)^2}} \\ -D_x \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) & -D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \end{vmatrix} \hat{\mathbf{e}}_z = \mathbf{0}$$

por lo tanto, las condiciones a la frontera en las paredes son

$$D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)} = D_x f_1'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_1(x)} \quad (10.6)$$

$$D_y \frac{\partial}{\partial y} C(x, y, t) \Big|_{y=f_2(x)} = D_x f_2'(x) \frac{\partial}{\partial x} C(x, y, t) \Big|_{y=f_2(x)}$$

Usando estas condiciones en (10.5) se encuentra

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ f_2'(x) C(x, f_2(x), t) - f_1'(x) C(x, f_1(x), t) \right] \right\} \quad (10.7)$$

Para indicar la forma de la función  $C(x, y, t)$  cuando  $y = f_i(x)$  se usa la aproximación de Fick-Jacobs, que de acuerdo con la definición (10.4) resulta cuando

$$C(x, t) = \frac{c(x, t)}{f_2(x) - f_1(x)} \quad (10.8)$$

por lo que la densidad bidimensional no depende de  $y$ , lo que significa que la tasa de difusión en la dirección transversal es muchísimo mayor que la de la dirección longitudinal,  $D_x$ . Sustituyendo la expresión (10.8) en la ecuación (10.7) se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \left[ (f_2'(x) - f_1'(x)) \frac{c(x, t)}{f_2(x) - f_1(x)} \right] \right\}$$

que al recomodar términos y haciendo  $D_x = D_0$  se puede hallar la ecuación de Fick-Jacobs con  $w(x) = f_2(x) - f_1(x)$ .

Una vez que se encuentra la aproximación de Fick-Jacobs en sistemas asimétricos se procede en la siguiente sección a encontrar subsecuentes correcciones.

### 10.2.2 Correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs

En esta sección se obtienen sistemáticamente correcciones, a mayor orden en las derivadas, a la ecuación de Fick-Jacobs para canales planos asimétricos. Nuevamente, la densidad bidimensional se propone de la forma

$$C(x, y, t) = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (10.9)$$

donde el parámetro de desarrollo es  $\lambda = D_x/D_y$ .

A continuación se establece un esquema de recurrencia entre los elementos de la serie (10.9). De acuerdo con la aproximación de Fick-Jacobs se debe cumplir que

$$\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} = 1$$

Ahora se usa la serie (10.9) tanto en la ecuación de difusión (6.1),

$$\begin{aligned} \left( \frac{1}{D_x} \frac{\partial}{\partial t} - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^{j+1} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} &= \\ &= \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (10.10)$$

como en la expresión (10.7),

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \frac{\partial}{\partial x} \left\{ w(x) \right. \\ \left. - \sum_{j=1}^{\infty} \lambda^j \left[ f_2'(x) \hat{\sigma}_j(x, f_2(x), \partial_x) - f_1'(x) \hat{\sigma}_j(x, f_1(x), \partial_x) \right] \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (10.11)$$

obteniendo una ecuación cuya estructura es del tipo Fick-Jacobs.

Despejando el término  $\partial/\partial t[c(x, t)/w(x)]$  de la expresión (10.10) y sustituyéndolo en (10.11) se halla

$$\begin{aligned} & \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^{j+1} \left\{ \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left\{ w(x) \right. \right. \\ & \quad \left. \left. - \sum_{k=1}^{\infty} \lambda^k \left[ f_2'(x) \hat{\sigma}_j(x, f_2(x), \partial_x) - f_1'(x) \hat{\sigma}_j(x, f_1(x), \partial_x) \right] \right\} \right. \\ & \quad \left. - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \\ & \quad = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (10.12)$$

Al desarrollar (10.12) término a término y tras factorizar a  $\lambda^j$  se puede obtener la relación de recurrencia entre los operadores de la serie (10.4), tal y como se hizo en el caso de los canales planos simétricos (obsérvese que si  $f_1(x) = 0$  se recuperan las mismas expresiones mostradas en el capítulo 6 de la Parte II de esta tesis),

$$\begin{aligned} & \left\{ \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_{j+1}(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \\ & = \left\{ - \sum_{k=1}^j \hat{\sigma}_{j-k}(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ f_2'(x) \hat{\sigma}_k(x, f_2(x), \partial_x) - f_1'(x) \hat{\sigma}_k(x, f_1(x), \partial_x) \right] \right. \\ & \quad \left. + \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (10.13)$$

Los operadores de la relación (10.13) se encuentran integrando dos veces con respecto a  $y$  de tal manera que las constantes de integración satisfagan las condiciones a la frontera en las paredes, (10.6), que en conjunto se escriben como

$$\begin{aligned} & f_2'(x) \frac{\partial}{\partial x} \hat{\sigma}_j(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \Big|_{y=f_2(x)} + f_1'(x) \frac{\partial}{\partial x} \hat{\sigma}_j(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \Big|_{y=f_1(x)} = \\ & = \frac{\partial}{\partial y} \hat{\sigma}_{j+1}(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \Big|_{y=f_2(x)} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{\sigma}_{j+1}(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \Big|_{y=f_1(x)} \end{aligned} \quad (10.14)$$

y la condición de normalización,

$$\int_{f_1(x)}^{f_2(x)} \hat{\sigma}_j(x, y, t) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dy = 0, \quad j > 0 \quad (10.15)$$

tal y como se había hecho en el capítulo 6, con la salvedad de que ahora se tienen contempladas dos fronteras diferentes,  $f_1(x)$  y  $f_2(x)$ .

### Obtención de los primeros operadores $\hat{\sigma}_j(x, y, \partial_x)$

Como en el caso simétrico, se sabe que  $\hat{\sigma}_0(x, y, \partial_x) \partial_x = 1$ , y que para hallar al operador  $\hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x)$  se usa (10.10) con  $j = 0$  en el lado izquierdo y  $j = 1$  en el lado derecho. Luego de usar la ecuación de Fick-Jacobs para calcular al operador  $\hat{\sigma}_1(x, y, t)$  se debe calcular la doble integral con respecto de  $y$  de la expresión

$$\iint \left[ \frac{f_2'(x) - f_1'(x)}{f_2(x) - f_1(x)} \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} dy dx = \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \quad (10.16)$$

es decir,

$$\hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \left\{ \left[ \frac{f_2'(x) - f_1'(x)}{f_2(x) - f_1(x)} \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \right\} \frac{y^2}{2} + c_{1,1}y + c_{2,1}$$

Al imponer la condición (10.14) se puede verificar que

$$c_{1,1} = \left[ \frac{f_2(x)f_1'(x) - f_1(x)f_2'(x)}{f_2(x) - f_1(x)} \right] \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}$$

del mismo modo, al imponer la condición de normalización se encuentra

$$c_{2,1} = -\frac{1}{w(x)^2} \left\{ \frac{1}{6} [f_2(x)^3 - f_1(x)^3] \times [f_2'(x) - f_1'(x)] - \frac{1}{2} [f_2(x)^2 - f_1(x)^2] \times [f_1(x)f_2'(x) - f_2(x)f_1'(x)] \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)}$$

Finalmente, con estas dos constantes, la forma del operador buscado es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) = & \frac{1}{w(x)} \left\{ [f_2'(x) - f_1'(x)] \frac{y^2}{2} - [f_1(x)f_2'(x) - f_2(x)f_1'(x)] y \right. \\ & - \frac{1}{6} [f_2(x)^2 + f_2(x)f_1(x) + f_1(x)^2] \times [f_2'(x) - f_1'(x)] \\ & \left. + \frac{1}{2} [f_2(x) + f_1(x)] \times [f_1(x)f_2'(x) - f_2(x)f_1'(x)] \right\} \end{aligned} \quad (10.17)$$

De acuerdo con el término entre corchetes de la expresión (10.11), el operador (10.17) se evalúa en las dos fronteras del sistema de tal modo que se puede hallar

$$\begin{aligned} f_2'(x)\hat{\sigma}_1(x, f_2(x), \partial_x) - f_1'(x)\hat{\sigma}_1(x, f_1(x), \partial_x) = \\ = \frac{1}{3} w(x) \times [f_2'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x) + f_1'(x)^2] \end{aligned} \quad (10.18)$$

Para encontrar al operador  $\hat{\sigma}_2(x, y, t)$  se usa la relación de recurrencia (10.13) con  $j = 1$ , y los operadores previamente calculados,

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial y^2} \hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} = \\ = \left\{ -\frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{1}{3} w(x) [f_2'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x) + f_1'(x)^2] \right) \right. \\ \left. + \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \frac{\partial}{\partial x} \frac{1}{w(x)} \frac{\partial}{\partial x} w(x) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \hat{\sigma}_1(x, y, \partial_x) \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned}$$

Se procede ahora a agrupar dentro de esta expresión términos semejantes que multipliquen a  $y^2$  y a  $y$ , de manera similar a la estructura de la relación (10.17). Luego el operador  $\hat{\sigma}_2(x, y, \partial_x)$  se halla integrando dos veces con respecto a  $y$  e imponiendo las condiciones a la frontera y la condición de normalización como ya se sabe. Tras varias líneas de ominosa álgebra, que se han decidido omitir por cuestión de espacio, y al quedarnos exclusivamente con las primeras derivadas se puede demostrar que

$$\begin{aligned} f_2'(x)\hat{\sigma}_2(x, f_2(x), \partial_x) - f_1'(x)\hat{\sigma}_2(x, f_1(x), \partial_x) = \\ = -\frac{1}{5} w(x) \times [f_2'(x)^4 + f_2'(x)^3 f_1'(x) + f_2'(x)^2 f_1'(x)^2 + f_2'(x) f_1'(x)^2 + f_1'(x)^4] \end{aligned} \quad (10.19)$$

Obsérvese que las expresiones (10.18) y (10.19) tienen como factor común a  $w(x)$ .

Por lo tanto, la ecuación de difusión proyectada en la dirección longitudinal de un canal asimétrico definido por las fronteras  $f_1(x)$  y  $f_2(x)$ , sin tomar en cuenta a las derivadas de orden mayor que

uno, es

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = D_x \frac{\partial}{\partial x} \left\{ w(x) - \frac{\lambda}{3} w(x) \times [f_2'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x) + f_1'(x)^2] \right. \\ \left. + \frac{\lambda^2}{5} w(x) \times [f_2'(x)^4 + f_2'(x)^3 f_1'(x) + f_2'(x)^2 f_1'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x)^2 + f_1'(x)^4] \right. \\ \left. + \dots \right\} \frac{\partial}{\partial x} \frac{c(x, t)}{w(x)} \end{aligned} \quad (10.20)$$

En la siguiente sección se obtiene explícitamente el coeficiente de difusión efectivo para canales asimétricos que puede abreviar a la ecuación (10.20).

### 10.3 | Nuevo coeficiente de difusión efectivo para canales planos

Con la ecuación del tipo Fick-Jacobs corregida para un canal asimétrico, ecuación (10.20), y recordando del capítulo 8 que el coeficiente de difusión se puede estimar como

$$\frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} \approx 1 - [f_2(x) - f_1(x)] \hat{Z}_{2d}^{\text{Tes}}(x, \partial_x) \frac{1}{f_2(x) - f_1(x)} = 1 - w(x) \hat{Z}_{2d}^{\text{Tes}}(x, \partial_x) \frac{1}{w(x)} \quad (10.21)$$

donde el índice Tes indica que se trata del coeficiente obtenido en esta tesis. De la expresión (10.20) puede verse que

$$\begin{aligned} \hat{Z}_{2d}^{\text{Tes}} = \frac{\lambda}{3} [f_2'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x) + f_1'(x)^2] \\ - \frac{\lambda^2}{5} [f_2'(x)^4 + f_2'(x)^3 f_1'(x) + f_2'(x)^2 f_1'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x)^2 + f_1'(x)^4] \end{aligned}$$

entonces se puede obtener de manera muy sencilla que

$$\begin{aligned} \frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} \approx 1 - \frac{\lambda}{3} [f_2'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x) + f_1'(x)^2] \\ + \frac{\lambda^2}{5} [f_2'(x)^4 + f_2'(x)^3 f_1'(x) + f_2'(x)^2 f_1'(x)^2 + f_2'(x)f_1'(x)^2 + f_1'(x)^4] + \dots \end{aligned} \quad (10.22)$$

En el caso isotrópico,  $\lambda = 1$ , y como el ancho del canal es  $w(x) = f_2(x) - f_1(x)$  y la línea media  $y_0(x) = [f_2(x) + f_1(x)]/2$ , la serie anterior se puede reescribir de la siguiente forma<sup>3</sup>

$$\frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} \approx 1 - y_0'(x)^2 - \frac{1}{3} \left[ \frac{w'(x)}{2} \right]^2 + y_0'(x)^4 + 2y_0'(x)^2 \left[ \frac{w'(x)}{2} \right]^2 + \frac{1}{5} \left[ \frac{w'(x)}{2} \right]^4 - \dots \quad (10.23)$$

de donde es evidente que los tres primeros términos corresponden al coeficiente propuesto por Bradley [430] y, desde luego, los demás son las correcciones a esa expresión. El reto ahora consiste en obtener una expresión que represente a la serie completa *à la* Kalinay y Percus, recordando que para tal fin las derivadas de igual o mayor orden que dos se desprecian. Es interesante ver que los términos que incluyen exclusivamente a  $w'(x)$  corresponden a la serie para un canal simétrico plano que converge a la función  $\arctan[w'(x)]/w'(x)$ , mientras que los términos que incluyen sólo a  $y_0'(x)$  pueden ser representados por  $1/[1 + y_0'(x)^2]$ . Estos casos deben ser recuperados por la expresión que se obtenga al final.

<sup>3</sup>El argumento de que se puede hacer  $\lambda = 1$  es el mismo que el que usaron Kalinay y Percus en sus trabajos originales; es decir, que  $\lambda$  solo es un factor de escala.

La serie (11.23) se puede generar mediante la siguiente fórmula

$$\frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \sum_{i=0}^{2n} \left[ y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2} \right]^i \times \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right]^{2n-i} \quad (10.24)$$

que al recomodar un poco se obtiene

$$\frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right]^{2n} \sum_{i=0}^{2n} \left[ y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2} \right]^i \times \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right]^{-i}$$

Nótese que los dos términos de la segunda suma son en realidad un cociente a la  $i$ -ésima potencia y por lo tanto se puede realizar la suma geométrica correspondiente, así

$$\begin{aligned} \frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right]^{2n} \\ &\quad \times \left\{ 1 - \left[ \frac{y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2}}{y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2}} \right]^{2n+1} \right\} \times \left\{ 1 - \left[ \frac{y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2}}{y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2}} \right] \right\}^{-1} \end{aligned}$$

al desarrollar el último factor se puede llegar a

$$\begin{aligned} \frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right]^{2n} \\ &\quad \times \left\{ 1 - \left[ \frac{y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2}}{y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2}} \right]^{2n+1} \right\} \times \frac{1}{-w'(x)} \times \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right] \end{aligned}$$

Se agrupan entonces los términos en sendas sumas

$$\frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} = - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \times \frac{1}{w'(x)} \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right]^{2n+1} + \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \times \frac{1}{w'(x)} \left[ y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2} \right]^{2n+1}$$

y se llega a una serie convergente que representa a la función

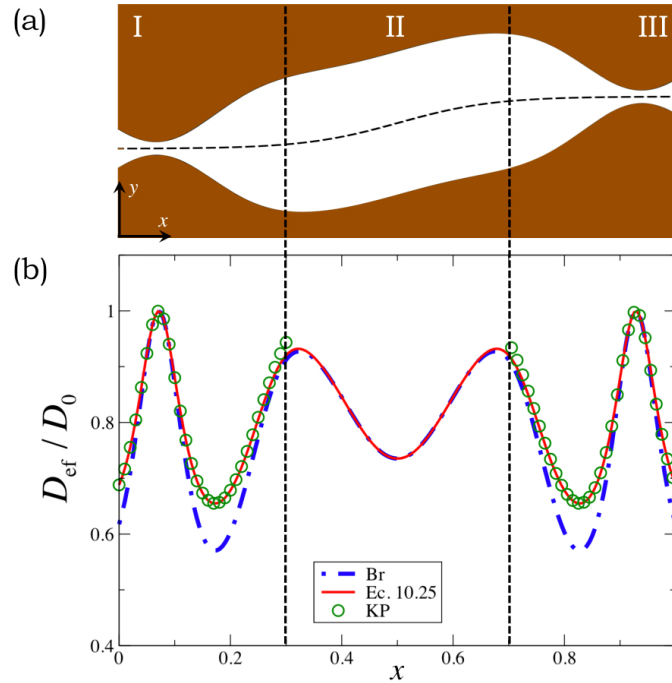
$$\frac{D_{2d}^{\text{Tes}}(x)}{D_0} = \frac{1}{w'(x)} \left\{ \arctan \left[ y'_0(x) + \frac{w'(x)}{2} \right] - \arctan \left[ y'_0(x) - \frac{w'(x)}{2} \right] \right\} \quad (10.25)$$

Este resultado es un nuevo coeficiente de difusión que se añade a los ya encontrados en la literatura. Sin embargo, se trata de un resultado más robusto en el sentido de que recupera el caso de un canal simétrico dado por la fórmula de Kalinay y Percus cuando la línea media es completamente horizontal,  $y'_0(x) = 0$ , y los coeficientes para canales asimétricos propuestos por Bradley y Berezhkovskii y Szabo como casos particulares. En particular, si se tiene un canal de ancho constante,  $w'(x) = 0$ , y línea media curvilínea,  $y'_0(x) \neq 0$ , se recupera la propuesta de Berezhkovskii y Szabo<sup>4</sup>, a saber  $D_0/[1 + y'_0(x)^2]$ .

Además, con la ecuación (10.25) se puede demostrar de manera más clara por qué el caso de un canal simétrico es equivalente al del canal formado por su mitad; es decir, un canal con una pared de forma arbitraria y otra totalmente reflejante, dejando a un lado la hipótesis de la condición de reflexión sobre la línea media. Veamos, si se tiene un canal simétrico de paredes definidas por  $f_1(x) = -f(x)$  y  $f_2(x) = f(x)$ , entonces  $w'(x) = 2f'(x)$  y  $y'_0(x) = 0$ , por lo que (10.25) queda

$$D_{2d}^{\text{Tes}}(x) = \frac{D_0}{2f'(x)} \left\{ \arctan [f'(x)] - \arctan [-f'(x)] \right\}$$

<sup>4</sup> Este coeficiente es interesante porque indica que cuando se trata de un canal de ancho constante se puede estudiar la difusión a través de él haciendo simplemente una rotación del sistema coordenado de tal forma que la *nueva* coordenada longitudinal quede alineada con la *vieja* línea media del canal.



**Figura 10.2:** (a) Esquema de un canal inclinado (región I) conectado a dos cuellos de botella simétricos (regiones II y III). (b) Comparación de las predicciones teóricas del coeficiente de difusión efectivo hechas por la fórmula de Bradley (Br), la ecuación 10.25 y la fórmula de Kalinay y Percus (KP).

que como la función  $\arctan[x]$  es impar, se obtiene finalmente la fórmula de Kalinay y Percus para el caso bidimensional. En tanto, no es difícil ver que para un canal definido por una pared inferior horizontal,  $f_1(x) = 0$ , y una superior dada por  $f_2(x) = f(x)$  se llega a la misma expresión,

$$D_{2d}^{\text{Tes}}(x) = \frac{D_0}{f'(x)} \arctan[f'(x)]$$

pues  $w'(x) = f'(x)$ ,  $y'_0(x) = f'(x)/2$  y  $\arctan[0] = 0$ .

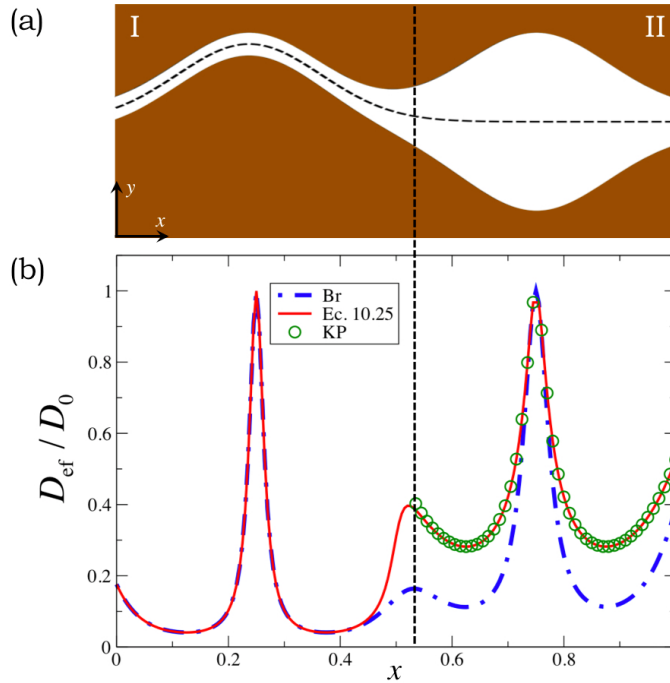
## 10.4 Ejemplos ilustrativos

En esta sección se discute cómo la ecuación (10.25) puede ser aplicada para predecir el coeficiente de difusión efectivo en diferentes canales asimétricos y se comparan estas predicciones con las obtenidas por Kalinay y Percus, ecuación (8.29), y por Bradley, ecuación (10.1). En las regiones del canal donde la línea media es horizontal y se trate, por tanto, de una región simétrica, de lo visto en el capítulo 9 se espera que la mejor predicción sea la estimada por la fórmula de Kalinay y Percus. En cambio, en regiones donde la línea media es curvilínea y el ancho constante, se espera que la mejor estimación sea la sugerida por Bradley. Para determinar las expresiones de los diferentes coeficientes de difusión tan sólo es necesario conocer la forma de las fronteras del canal.

### 10.4.1 Un canal inclinado conectado a dos cuellos de botella

Como primer ejemplo nos dedicaremos a estudiar el coeficiente de difusión efectivo para un canal formado por un tubo con línea media inclinada (región II) conectado a dos cuellos de botella simétricos (regiones I y III), véase la figura 10.2(a). Las fronteras de este canal están definidas por

$$f_1(x) = -b + \frac{1}{5[1 + e^{(6-12x)}]} + \frac{1}{4[e^{-(7x-6.5)^2} + e^{-(7x-0.5)^2}]}$$



**Figura 10.3:** (a) Esquema de un canal en forma de serpentina (región I) conectado a un canal simétrico (región II). (b) Comparación de las predicciones teóricas del coeficiente de difusión efectivo hechas por la fórmula de Bradley (Br), la ecuación 10.25 y la fórmula de Kalinay y Percus (KP).

$$f_2(x) = b + \frac{1}{5[1 + e^{(6-12x)}]} - \frac{1}{4[e^{-(7x-6.5)^2} + e^{-(7x-0.5)^2}]}$$

donde  $2b$  define el tamaño más estrecho del cuello de botella. En la figura 10.2(b) se muestra la dependencia predicha para los coeficientes de difusión efectivos usando las ecuaciones (8.29), (10.1) y (10.25). La fórmula de Bradley así como la ecuación (10.25) predicen el mismo comportamiento en todo el rango definido por la región II. En cambio, en las regiones I y III, la ecuación (10.25) puede reproducir completamente la predicción obtenida usando la fórmula de Kalinay y Percus. Es decir, para este canal en particular la ecuación (10.25) va desde las estimaciones de Kalinay y Percus en las regiones simétricas hasta la de Bradley en la parte media del canal que está inclinada y viceversa, tal y como se esperaba por la forma del canal.

Las diferencias predichas por la fórmula de Bradley y por la ecuación (10.25) cuando  $w'(x)$  y  $y'_0(x)$  no son pequeñas y deberían compararse usando simulaciones computacionales, lo cual al día de hoy es un problema abierto<sup>5</sup>.

### 10.4.2 Un canal en forma de serpentina conectado a un canal simétrico

En este ejemplo se estudia el coeficiente de difusión efectivo de un canal delimitado por las fronteras siguientes,

$$f_1(x) = -b + e^{-2(4x-1)^2} - e^{-2(4x-3)^2}$$

$$f_2(x) = b + e^{-2(4x-1)^2} + e^{-2(4x-3)^2}$$

La característica principal de este canal es que sus fronteras definen un canal en forma de serpentina de ancho constante (región I) conectado a un canal simétrico de ancho variable (región II), véase la figura 10.3(a).

<sup>5</sup>A la fecha se han realizado bastantes simulaciones numéricas para estudiar la difusión de partículas a través de canales en tres dimensiones. Sin embargo, las simulaciones para canales bidimensionales son recientes y han sido realizadas para canales periódicos semejantes a los descritos en el capítulo 9. No hay en la literatura estudios numéricos de la difusión a través de canales como los de los ejemplos aquí mostrados o resultados experimentales a través de canales asimétricos cuyas fronteras tienen una forma que se conoce cabalmente.

El canal en forma de serpentina y además de período  $L$  había sido estudiado previamente por E. Yariv *et al.* [467], quienes definieron el ancho del canal a lo largo del eje  $x$  como

$$w(x) = 2h\sqrt{1 + y_0'(x)^2} \quad (10.26)$$

donde  $h$  es la distancia característica entre la frontera y la línea media, de tal modo que forman un triángulo rectángulo de hipotenusa  $w(x)/2$ . Si con esa función  $w(x)$  se usa ahora la fórmula de Lifson-Jackson se encuentra

$$D_{2d} = \frac{D_0}{\left\langle \left[ 2h\sqrt{1 + y_0'(x)^2} D(x) \right]^{-1} \right\rangle \left\langle 2h\sqrt{1 + y_0'(x)^2} \right\rangle} \quad (10.27)$$

Al sustituir la ecuación (10.1) en esta última expresión, y por razones de simplicidad se restringe el resultado para un canal estrecho donde se pueden despreciar los términos de segundo orden en  $w'(x)$ , al realizar un desarrollo en serie de Taylor de (10.25) se encuentra

$$D_{2d} = \frac{D_0}{\frac{1}{L^2} \int_0^L \frac{1 + y_0'(x)^2}{\sqrt{1 + y_0'(x)^2}} dx \int_0^L \sqrt{1 + y_0'(x)^2} dx} \quad (10.28)$$

coeficiente que se reduce a

$$D_{2d} = \frac{L^2 D_0}{\left[ \int_0^L \sqrt{1 + y_0'(x)^2} dx \right]^2} \quad (10.29)$$

donde

$$\int_0^L \sqrt{1 + y_0'(x)^2} dx$$

es la longitud de arco de un período. Esta expresión está de acuerdo con la que obtuvieron Yariv *et al.* [467], y recuérdese que se obtuvo usando los dos primeros términos de la fórmula de Bradley, (10.1). Es importante resaltar que el resultado obtenido por Yariv *et al.* sólo se aplica a canales en forma de serpentina [467], mientras que nuestro resultado dado por la ecuación (10.25) se puede aplicar a cualquier tipo de canales, ya sean simétricos o no.

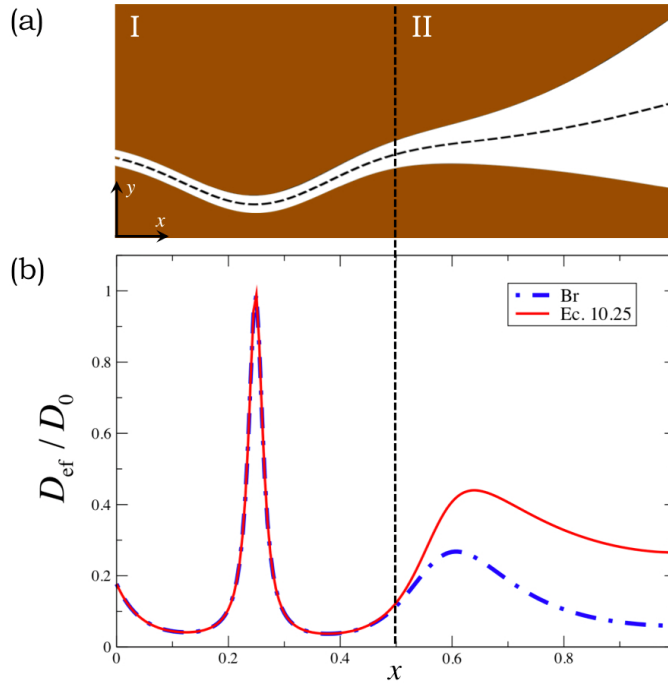
En la figura 10.3(b) se muestran las dependencias predichas para los coeficientes de difusión efectivos usando las fórmulas de Kalinay y Percus en la región simétrica, la expresión (8.29), de Bradley, ecuación (10.1), y nuestro resultado, la ecuación (10.25). Para la región en forma de serpentina (región I), la ecuación (10.25) se reduce a la expresión (10.1), tal y como se había demostrado. Por otro lado, al enfocarnos en la región de transición de la región I a la II vemos que sólo puede ser reproducida por la ecuación (10.25), y va de las estimaciones de Bradley hacia las obtenidas con la fórmula de Kalinay y Percus, tal y como se anticipaba. En la región II hay una diferencia significativa entre las ecuaciones (10.1) y (10.25), excepto cuando  $w'(x)$  y  $y_0'(x)$  son casi cero, insinuando que se deben realizar simulaciones por computadora o experimentos minuciosos para dejar en claro cuál es la mejor aproximación<sup>6</sup>.

### 10.4.3 Un canal en forma de serpentina conectado a un canal asimétrico

Ahora estudiamos el coeficiente de difusión efectivo para un canal cuyas fronteras son

$$f_1(x) = -b - \exp \left[ -40 \left( x - \frac{1}{4} \right)^2 \right] - \exp \left[ -5 \left( x - \frac{5}{4} \right)^2 \right]$$

<sup>6</sup>Podemos apelar a las simulaciones realizadas a la fecha en canales simétricos donde el mejor ajuste de los resultados numéricos es aquel que se obtiene con la fórmula de Kalinay y Percus (véase el capítulo 9), y por ende en las secciones simétricas de un canal arbitrario nuestra fórmula sería mejor que la de Bradley. Sin embargo, las simulaciones por computadora a las que se alude son aquellas que deben realizarse usando un canal asimétrico por completo y no considerar por separado a sus regiones.



**Figura 10.4:** (a) Esquema de un canal en forma de serpentina (región I) conectado a un canal asimétrico (región II). (b) Comparación de las predicciones teóricas del coeficiente de difusión efectivo hechas por la fórmula de Bradley (Br) y la ecuación 10.25.

$$f_2(x) = b - \exp \left[ -40 \left( x - \frac{1}{4} \right)^2 \right] + 4 \exp \left[ -5 \left( x - \frac{5}{4} \right)^2 \right]$$

De la figura 10.4(a) se puede ver que este canal también reproduce el caso de un canal en forma de serpentina (región I) pero esta vez conectado a un canal de paredes asimétricas (región II). Esto es, se trata de un canal que en todo el dominio  $[0, 1]$  es asimétrico ante una reflexión sobre el eje  $x$ . En la figura 10.4(b) se muestran las dependencias predichas por los coeficientes sugeridos por Bradley y la ecuación (10.25). Nótese cómo en este ejemplo no se puede usar la fórmula de Kalinay y Percus en ninguna de las regiones del canal. Como en los casos anteriores, al reducirse la ecuación (10.1) a la (10.25) en la región en forma de serpentina, no se espera ver diferencia alguna entre los dos coeficientes en la región I. Sin embargo, en la región II se aprecian diferencias significativas entre los dos modelos, sugiriendo que deben llevarse a cabo simulaciones computacionales en este tipo de canales y verificar cuál es el mejor coeficiente de difusión.

## 10.5 | Resultados numéricos para canales cónicos inclinados

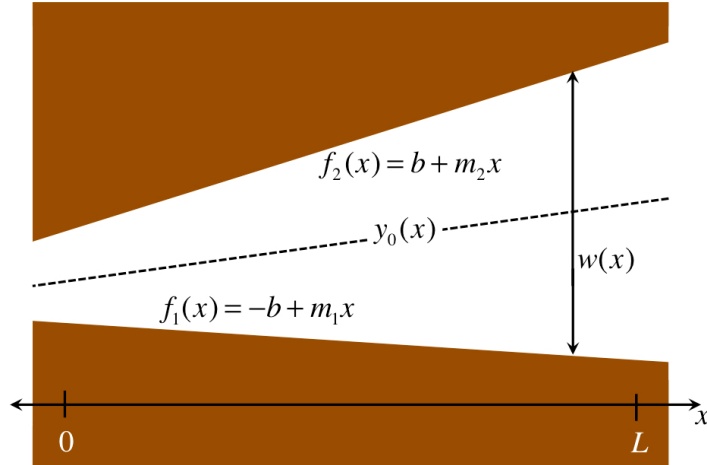
Los canales asimétricos más sencillos que pueden estudiarse son aquellos cuyas paredes son rectas, a los que llamaremos *canales cónicos* por recordarnos en el caso tridimensional a ese cuerpo geométrico, véase la figura 10.5. Las fronteras de estos canales están dadas por

$$f_1(x) = m_1x - b$$

$$f_2(x) = m_2x + b$$

En esta sección se estudian varios canales cónicos, donde en cada caso se hace variar el valor de las pendientes,  $m_1$  y  $m_2$ , manteniendo fijo el tamaño de la abertura del canal en  $x = 0$  dada por  $2b$ .

Las simulaciones computacionales se realizaron tomando el valor de  $D_0 = 1$  y un tamaño de paso temporal de  $t = 10^{-5}$ , por lo que  $\sqrt{2D_0\Delta t} \ll 1$ . Numéricamente se calculó el desplazamiento cuadrático medio a lo largo del eje longitudinal de canales muy extensos de  $10^5$  partículas como



**Figura 10.5:** Esquema de un canal cónico inclinado bidimensional.

función del tiempo,  $\langle \Delta x^2(t) \rangle$ , suponiendo que los puntos donde las partículas iniciaban su recorrido se encontraban uniformemente distribuidos sobre alguno de los extremos del canal donde justamente la pared era perfectamente reflejante. De este modo, el coeficiente de difusión efectivo  $D_{\text{ef}}$  fue determinado según el comportamiento de  $\langle \Delta x^2(t) \rangle$  para tiempos largos.

Para evaluar el rango de aplicación de las ecuaciones (10.1) y (10.25), éstas se usaron para predecir el coeficiente de difusión efectivo de dos tipos de canales cónicos, cuya línea media y ancho están dados por  $y_0(x) = \frac{1}{2}(m_1 + m_2)x$  y  $w(x) = 2b + (m_2 - m_1)x$ , respectivamente. Sustituyendo estas expresiones en las ecuaciones (10.1) y (10.25) se obtuvieron dos fórmulas diferentes para los coeficientes de difusión efectivos, a saber

$$D_{\text{ef}}^{\text{Br}} = \frac{D_0}{1 + \frac{1}{3}(m_1^2 + m_1 m_2 + m_2^2)} \quad (10.30)$$

y

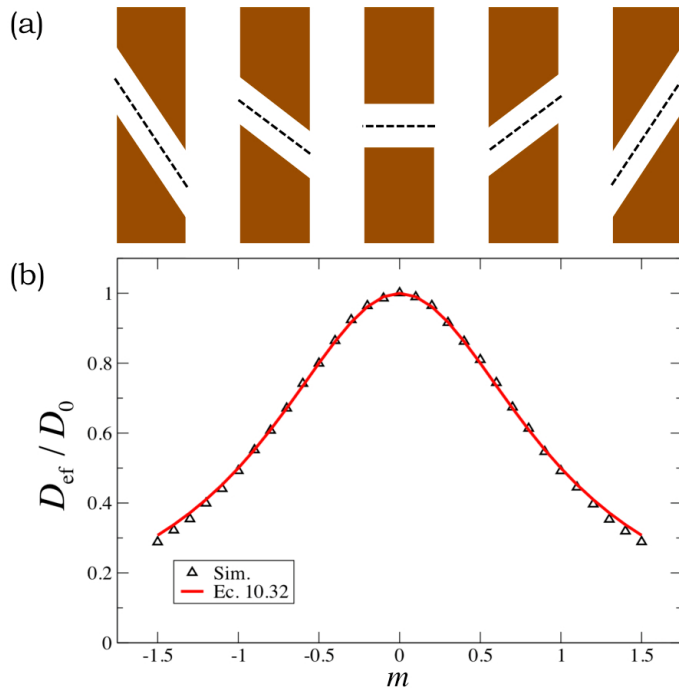
$$D_{\text{ef}}^{\text{Tes}} = D_0 \left[ \frac{\arctan(m_2) - \arctan(m_1)}{m_2 - m_1} \right] \quad (10.31)$$

Como primer ejemplo, consideramos el caso de un canal recto inclinado de ancho constante, ver la figura 10.6(b). En este caso,  $m_1 = m_2 = y'_0$ , por lo que el ancho del canal,  $w(x) = 2b$ , y  $y'_0$  no cambian. Al calcular el límite a medida que  $w'(x) \rightarrow 0$ , se puede ver que las ecuaciones (10.30) y (10.31) dan la misma predicción,

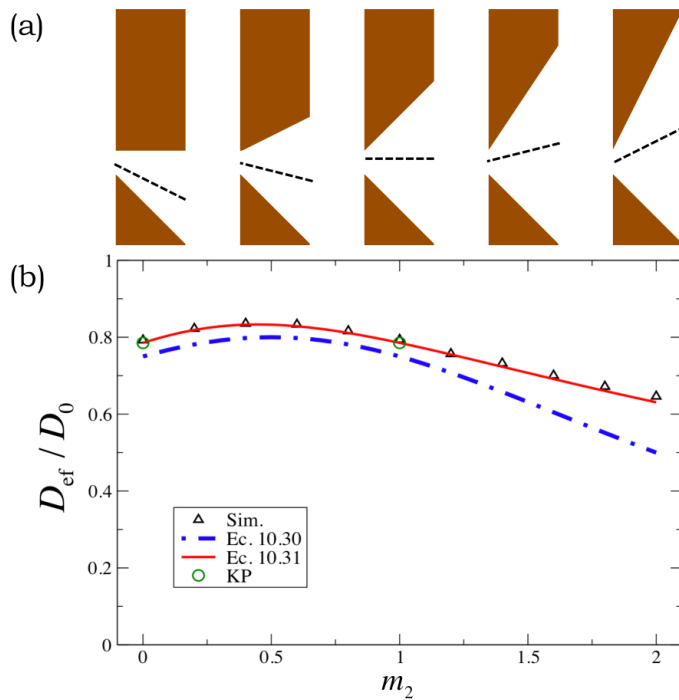
$$\lim_{w'(x) \rightarrow 0} D_{\text{ef}}^{\text{Br}} = \lim_{w'(x) \rightarrow 0} D_{\text{ef}}^{\text{Tes}} = \frac{D_0}{1 + y_0'^2} \quad (10.32)$$

Lo anterior significa que el coeficiente de difusión efectivo sólo depende de la inclinación del canal y no de su ancho o de su longitud. Los símbolos (triángulos) en la figura 10.6(b) muestran la razón del coeficiente de difusión efectivo con la constante del bulto,  $D_{\text{ef}}/D_0$ , para valores obtenidos de las simulaciones computacionales. Obsérvese que la ecuación (10.32) está en una excelente concordancia con los resultados numéricos en todo el rango que va de  $(-1.5, 1.5)$  y que se ilustra en la figura 10.6.

Como segundo ejemplo, se usó un conjunto de canales cónicos cuya pared inferior se mantuvo a la misma inclinación,  $m_1 = -1$ , y con  $2b = 1$  mientras que la pendiente de la pared superior,  $m_2$ , se hizo variar dentro del rango de 0 a 2, ver la figura 10.7(a). En la figura 10.7(b) se comparan los valores de  $D_{\text{ef}}$  obtenidos de las simulaciones numéricas con los predichos por las expresiones (10.30), (10.31), e incluso, con la fórmula de Kalinay y Percus, (8.29). Esta última comparación sólo puede hacerse para canales simétricos, esto es, cuando  $m_1 = -m_2$ , o bien  $m_1 = 0$ . Incluso aunque la fórmula de Bradley se puede usar en todo el rango, es evidente que no logra reproducir las predicciones de la fórmula de Kalinay y Percus. Sin embargo, nuestro resultado, la ecuación (10.25), sí lo



**Figura 10.6:** (a) Representación de canales bidimensionales de ancho constante y línea media con diferente inclinación. (b) Comparación de las predicciones del coeficiente de difusión efectivo, ecuación (10.32), con los resultados obtenidos de simulaciones de caminatas brownianas (triángulos).



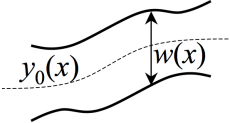
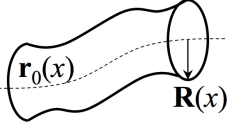
**Figura 10.7:** (a) Representación de canales cónicos bidimensionales de ancho variable. En todos los casos se mantuvo fijo el valor de la inclinación de la pared inferior. (b) Comparación de las predicciones del coeficiente de difusión efectivo hechas por la fórmula de Bradley, ecuación (10.30), la fórmula obtenida en esta tesis, ecuación (10.31), y la fórmula de Kalinay y Percus (KP) con los resultados obtenidos de simulaciones de caminatas brownianas (triángulos).

consigue y además se acerca a las predicciones de la fórmula de Bradley cuando el canal se vuelve asimétrico.

Finalmente, podemos decir, por un lado, que la expresión (10.31) da una aproximación razonablemente buena para el valor de  $D_{ef}$  en todo el rango estudiado; y por el otro, que la ecuación (10.30) subestima los valores esperados de  $D_{ef}$ , también en ese mismo rango.

Para terminar, en la Tabla 10.1 se muestran los coeficientes de difusión propuestos a la fecha para estudiar la difusión en canales asimétricos. Hay que destacar que nuestro trabajo logra conjuntar el resultado de Kalinay y Percus para canales simétricos con los trabajos pioneros en canales asimétricos [430, 431], y es, a juicio personal, una de las contribuciones mayores de la tesis [469]. Además, el estudio numérico en canales asimétricos rectos es uno de los primeros en la literatura concerniente al estudio de la difusión en canales asimétricos [470]. Se espera que con el tiempo aparezcan más estudios como estos y se pueda elucidar sin equivocación el mejor coeficiente de difusión para canales con este tipo de morfologías.

**Tabla 10.1:** Coeficientes de difusión efectivos para canales asimétricos.

Autor, Año	Caso 2d 	Caso 3d 
Bradley (2009)	$D_0 [1 - y_0'(x)^2 - \frac{1}{12} w'(x)^2]$	-
Berezhkovskii y Szabo (2011)	$\frac{D_0}{1 + y_0'(x)^2 + \frac{1}{12} w'(x)^2}$	$\frac{D_0}{1 + r_0'(x)^2 + \frac{1}{2} R'(x)^2}$
Dagdug y Pineda (2012)	$\frac{D_0}{w'(x)} \left\{ \arctan \left[ y_0'(x) + \frac{1}{2} w'(x) \right] - \arctan \left[ y_0'(x) - \frac{1}{2} w'(x) \right] \right\}$	-

## Difusión efectiva en canales estrechos sobre superficies curvas

En este capítulo extendemos el método de Kalinay y Percus a superficies curvas. Es decir, estudiamos la difusión efectiva en canales estrechos, que pueden ser simétricos o asimétricos en relación con su eje, cuando se hallan incrustados en una superficie curva o variedad. Resulta que muy a menudo las regiones bidimensionales por donde la difusión se lleva a cabo no solo están restringidas por dos paredes como ha sido el caso de los canales planos estudiados en los capítulos precedentes, sino también dichos canales pueden encontrarse sobre espacios curvos. La curvatura de las superficies donde se hallan inmersos los canales puede jugar un papel importante sobre la difusión en dichos canales. Esto es justamente lo que deseamos explorar.

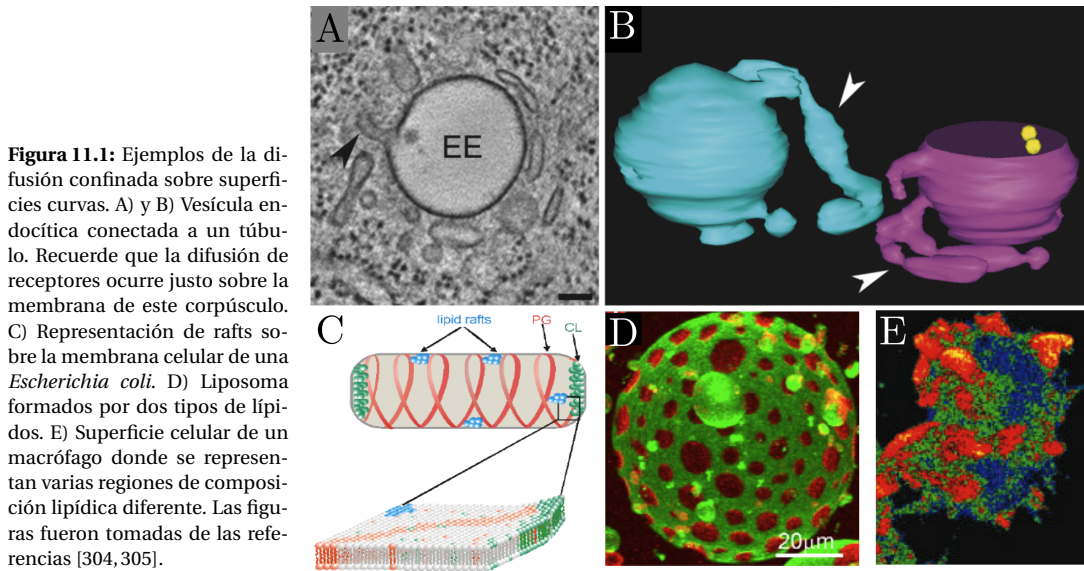
La estructura del capítulo se proporciona a continuación. En la primera sección se habla un poco sobre los problemas que motivan la incursión de los estudios de la difusión confinada en espacios curvos. Posteriormente, en la segunda sección se obtiene la ecuación de Fick-Jacobs sobre un espacio curvo. Una vez obtenida la ecuación de Fick-Jacobs, en la tercera sección se procede a implementar el método de Kalinay y Percus tal y como se hizo en el capítulo 10. Finalmente, en la sección 4 se brindan algunos ejemplos donde se resalta la aplicación de nuestros resultados.

Es justo mencionar que los estudios de la difusión sobre superficies curvas son viejos. Sin embargo, los resultados presentados en este capítulo son los pioneros en el sentido de que sobre las superficies hemos introducido además el confinamiento que imponen dos paredes reflejantes. Podemos decir que la expresión del coeficiente de difusión que depende de la posición y de los factores métricos de la superficie que presentamos al final de la sección 3 es el coeficiente de difusión más general que se encuentra en la literatura para canales embebidos en superficies, ya sean planas o curvas. Este es otro de los resultados originales y uno de los más importantes de la tesis.

### 11.1 Motivación

Vimos en el capítulo 2 que el transporte de moléculas o diminutas partículas espacialmente limitado dentro de los poros, canales, u otros sistemas de cuasi-unidimensionales ha ganado cada vez más atención durante la última década debido a que tales sistemas son ubicuos en la naturaleza y en la tecnología [4]. Los ejemplos que estudiamos iban desde los poros de las zeolitas, los poros sobre membranas sintéticas, los nanotubos de carbono y hasta los canales biológicos como las acuaporinas, las uniones hendidura y los canales iónicos, entre otros. Sin embargo, el estudio de la difusión en estas estructuras se hizo usando la ecuación de difusión sobre espacios euclidianos.

Inspirados por muchas situaciones en la biofísica, varios investigadores han dirigido sus esfuerzos al estudio de la difusión sobre superficies curvas, como la que se presenta en la superficie ce-



**Figura 11.1:** Ejemplos de la difusión confinada sobre superficies curvas. A) y B) Vesícula endocítica conectada a un túbulo. Recuerde que la difusión de receptores ocurre justo sobre la membrana de este corpúsculo. C) Representación de rafts sobre la membrana celular de una *Escherichia coli*. D) Liposoma formado por dos tipos de lípidos. E) Superficie celular de un macrófago donde se representan varias regiones de composición lipídica diferente. Las figuras fueron tomadas de las referencias [304, 305].

lular, ver la figura 11.1. Recordemos que la membrana celular está constituida por cientos de diferentes tipos de lípidos y una gran variedad de proteínas espacial y temporalmente organizados como requerimiento de su función biológica [50, 112]. La difusión lateral de los componentes de las membranas celulares es vital para muchos procesos celulares, y por lo tanto ha sido estudiado teórica y experimentalmente. El proceso de difusión de las moléculas sobre las membranas celulares puede ser obstaculizado por la presencia de heterogeneidades impermeables, microdominios, parches o rafts e incluso redes tubulares y hasta agujeros. Por lo tanto, la constante de difusión sobre superficies con esas características se ve reducida [51]. En ese caso el movimiento lateral de los componentes de la membrana es similar al de las partículas que se mueven en un sistema confinado y además con la presencia de obstáculos, solo que ahora se hallan incrustadas en una superficie curva. En los últimos años, el auge de las nuevas técnicas para investigar las propiedades cinéticas de las moléculas de la membrana plasmática, especialmente aquellas usadas para determinar las tasas de difusión, como el seguimiento de una partícula y la espectroscopía de correlación de fluorescencia, ha permitido estudiar el movimiento de proteínas, receptores y lípidos de una manera sin precedentes. Estas técnicas han favorecido en gran medida nuestra comprensión de la dinámica de las membranas así como del funcionamiento celular en general [52, 54, 55, 60, 471, 472].

En la ciencia de los materiales, los procesos sobre superficies son muy importantes. El rango de aplicaciones va desde el crecimiento auto-organizado de nanoestructuras sobre cristales, las transiciones de fase en aleaciones, fenómenos de absorción-desorción hasta reacciones químicas sobre superficies [473, 474]. Sin embargo, el análisis de los datos experimentales ha revelado, en algunos casos, que la difusión procede a una tasa diferente que la de la difusión convencional en el plano [471, 472].

## 11.2 | La ecuación de Fick-Jacobs sobre superficies curvas

La ecuación de difusión sobre superficies curvas usualmente se escribe como una ecuación de Fokker-Planck manifiestamente covariante en un sistema de referencia arbitrario [1]. Aquí un punto importante es que como la concentración de partículas está relacionada con una densidad de probabilidad, entonces para poder implementar todos los artilugios que hemos venido usando en la tesis debemos construir una función escalar que sea útil para definir el número total de partículas como una integral de superficie.

En una superficie curva la medida de integración cambia y está *pesada* por el determinante del tensor métrico  $g_{\alpha\beta}$  de la superficie. Entonces, es adecuado considerar el producto de la concentración y el determinante de la métrica  $\tilde{C} = \sqrt{g}C$  como la correspondiente función escalar. Esto se requiere para asegurar la naturaleza escalar de la ecuación de difusión que usaremos, así como de todas las demás cantidades que se modificarán de manera correspondiente.

Para la difusión isotrópica, la ecuación de difusión sobre una superficie curva se obtiene tras reemplazar el operador laplaciano por el operador de Laplace-Beltrami [1, 475]. En tal caso, el desplazamiento cuadrático medio se modifica mediante series alrededor de la curvatura escalar [476–479, 482].

En el caso anisotrópico los coeficientes de difusión se pueden organizar en el siguiente tensor de difusión

$$\left[ D_{\beta}^{\alpha} \right] = \begin{pmatrix} D_{x_1} & 0 \\ 0 & D_{x_2} \end{pmatrix}. \quad (11.1)$$

Entonces, en este caso la ecuación de difusión correspondiente se puede escribir como

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} = \frac{1}{\sqrt{g}} \frac{\partial}{\partial x^{\alpha}} \left( \sqrt{g} D_{\beta}^{\alpha} g^{\beta\gamma} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial x^{\gamma}} \right), \quad (11.2)$$

donde  $x^{\alpha}$  son las coordenadas locales en la superficie,  $g$  es el determinante de la métrica  $g^{\alpha\beta}$  de la superficie. Para la difusión isotrópica  $D_{\beta}^{\alpha} = D \delta_{\beta}^{\alpha}$ , la ecuación de difusión se reduce a una ecuación con el operador de Laplace-Beltrami [476–478]. Dado que esta es una ecuación escalar, las cantidades que aparecen en la ecuación (11.2) transforman correctamente bajo las transformaciones en la respectiva variedad.

Vamos a proceder a obtener una ecuación del tipo Fick-Jacobs sobre una superficie curva, cuya única medida dependa de dos coordenadas generalizadas  $(\xi, \eta)$ . esto puede lucir como una fuerte restricción, pero afortunadamente en la mayoría de las superficies de interés esto llega a pasar.

Usaremos la ecuación (11.2) para una superficie curva bidimensional cuya métrica se pueda escribir como

$$[g_{\alpha\beta}] = \begin{pmatrix} g_1(\xi) & 0 \\ 0 & g_2(\xi) \end{pmatrix}, \quad [g^{\alpha\beta}] = \begin{pmatrix} g_1^{-1}(\xi) & 0 \\ 0 & g_2^{-1}(\xi) \end{pmatrix} \quad (11.3)$$

Para la difusión anisotrópica sobre la superficie curva el tensor de difusión (11.1) en coordenadas locales  $x_1 = \xi$ ,  $x_2 = \eta$ , es  $D_{\xi} \neq D_{\eta}$ . Así, la correspondiente ecuación de difusión sobre la superficie curva bidimensional (11.2) para la concentración invariante, en coordenadas locales, es

$$\frac{\partial \tilde{C}(\xi, \eta, t)}{\partial t} = \frac{D_{\xi}}{\sqrt{g_1 g_2}} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{\partial}{\partial \xi} \tilde{C}(\xi, \eta, t) \right] + \frac{D_{\eta}}{\sqrt{g_1 g_2}} \sqrt{\frac{g_1}{g_2}} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \tilde{C}(\xi, \eta, t). \quad (11.4)$$

Supongamos que la difusión tiene lugar en un canal estrecho que, en principio, está orientado en la dirección de una de las coordenadas locales de la superficie. Si esto es posible, entonces usaremos el método de Kalinay y Percus para extender el resultado principal de la tesis que fue publicado en la referencia [469], y que consideraba la difusión sobre un espacio plano, donde  $g_1 = g_2 = 1$ . Si escogemos  $\eta$  como la variable sobre la que se va a proyectar (y por ende es una variable de integración), entonces vamos a suponer que la métrica de la superficie no depende de esa coordenada. Así, la concentración marginal unidimensional proyectada se define de la siguiente forma

$$c(\xi, t) \equiv \int_{f_1(\xi)}^{f_2(\xi)} \tilde{C}(\xi, \eta, t) d\eta \quad (11.5)$$

donde  $f_1(\xi)$  y  $f_2(\xi)$  son funciones analíticas arbitrarias que satisfacen  $f_2(\xi) > f_1(\xi)$  y que se hallan incrustadas sobre la superficie curva definiendo la morfología del canal.

Al integrar la ecuación (11.4) sobre  $\eta$  en todo lo ancho del canal se hace uso del teorema fundamental del cálculo y de la regla de Leibniz, obteniendo

$$\begin{aligned} \frac{\partial c(\xi, t)}{\partial t} = & \frac{D_\xi}{\sqrt{g_1 g_2}} \left\{ \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{\partial}{\partial \xi} c(\xi, t) \right) - \frac{\partial}{\partial \xi} \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left( f_2'(\xi) \tilde{C}|_{f_2(\xi)} - f_1'(\xi) \tilde{C}|_{f_1(\xi)} \right) \right] \right. \\ & \left. - \left[ f_2'(\xi) \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \xi} \Big|_{f_2(\xi)} - f_1'(\xi) \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \xi} \Big|_{f_1(\xi)} \right] \right\} + \frac{D_\eta}{g_2} \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial \eta^2} \Big|_{f_1(\xi)}^{f_2(\xi)} \end{aligned} \quad (11.6)$$

Por otro lado, para una variedad las componentes del flujo están dadas por

$$J^\alpha = -D_\xi^\alpha \frac{1}{g_1} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \xi} - D_\eta^\alpha \frac{1}{g_2} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \eta}. \quad (11.7)$$

Si sobre las paredes del canal el flujo es proporcional a un vector tangente  $J^\alpha|_{f_i(\xi)} \propto t^\alpha$  donde

$$t_i^\alpha = \frac{1}{\sqrt{1 + f_i'(\xi)^2}} (\hat{\xi}^\alpha + f_i'(\xi) \hat{\eta}^\alpha) \quad (11.8)$$

y  $\hat{\xi}^\alpha, \hat{\eta}^\alpha$  son los vectores unitarios base locales. El índice  $i = 1, 2$  indica que se trata de las fronteras inferior y superior, respectivamente. Entonces si se usa la condición de flujo paralelo sobre las paredes longitudinales del canal ésta se escribe como

$$\frac{D_\eta}{g_2} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \eta} \Big|_{f_i(\xi)} = \frac{D_\xi f_i'(\xi)}{g_1} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \xi} \Big|_{f_i(\xi)} \quad (11.9)$$

Aplicando esta condición en la ecuación (11.6) se puede llegar a una ecuación unidimensional proyectada

$$\begin{aligned} \frac{\partial c(\xi, t)}{\partial t} = & \frac{D_\xi}{\sqrt{g_1 g_2}} \left\{ \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{\partial}{\partial \xi} c(\xi, t) \right) \right. \\ & \left. - \frac{\partial}{\partial \xi} \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left( f_2'(\xi) \tilde{C}|_{f_2(\xi)} - f_1'(\xi) \tilde{C}|_{f_1(\xi)} \right) \right] \right\}. \end{aligned} \quad (11.10)$$

Es en este punto donde entra en juego la aproximación de Fick-Jacobs. Si se supone una tasa de difusión infinita en la dirección transversal entonces de la definición (11.5) se llega a

$$\tilde{C}(\xi, \eta, t) \cong \frac{c(\xi, t)}{f_2(\xi) - f_1(\xi)} \quad (11.11)$$

Al sustituir esta última expresión en la ecuación (11.10) y definiendo como  $f_2(\xi) - f_1(\xi) = w(\xi)$  a la función de ancho del canal obtenemos

$$\frac{\partial c(\xi, t)}{\partial t} = \frac{D_\xi}{\sqrt{g_1 g_2}} \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} w(\xi) \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi, t)}{w(\xi)} \right), \quad (11.12)$$

que no es otra sino la ecuación de Fick-Jacobs sobre una superficie curva.

Una vez que tenemos la aproximación a orden cero, la ecuación de Fick-Jacobs, en la siguiente sección generalizaremos el método de Kalinay y Percus para encontrar las correcciones subsiguientes a esta ecuación.

### 11.3 Generalización del método de KP sobre superficies curvas

Tal y como se hizo en el capítulo 10, en esta sección se obtienen todas las correcciones a la ecuación (11.12). El parámetro de desarrollo se ha elegido por comodidad  $\lambda = D_\xi / D_\eta$ . Trataremos de encontrar un esquema de recurrencia entre los operadores que conforman a la densidad de partículas escrita como

$$\bar{C}(\xi, \eta, t) = \sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j \rho_j(\xi, \eta, t) \quad (11.13)$$

donde  $\rho_j(\xi, \eta, t)$  tiene la forma de operadores que actúan sobre  $c(\xi, t)$  a modo que la ecuación (11.10) sea auto-consistente,

$$\rho_j(\xi, \eta, t) = \hat{\rho}_j(\xi, \eta, \partial_\xi) \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi, t)}{w(\xi)} \quad (11.14)$$

Para  $\lambda = 0$ ,  $\bar{C}(\xi, \eta, t)$  no depende de  $\eta$ , así que

$$\rho_0(\xi, \eta, t) = \frac{c(\xi, t)}{w(\xi)}$$

de acuerdo con la aproximación de Fick-Jacobs; por lo tanto

$$\hat{\rho}_0(\xi, \eta, \partial_\xi) \partial / \partial \xi = 1$$

Al usar las ecuaciones (11.13) y (11.14), la ecuación (11.10) queda

$$\frac{\partial c(\xi, t)}{\partial t} = \frac{D_\xi}{\sqrt{g_1 g_2}} \frac{\partial}{\partial \xi} \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left[ w(\xi) - \sum_{j=1}^{\infty} \lambda^j \left( f_2'(\xi) \hat{\rho}_j(\xi, f_2(\xi), \partial_\xi) - f_1'(\xi) \hat{\rho}_j(\xi, f_1(\xi), \partial_\xi) \right) \right] \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi, t)}{w(\xi)} \quad (11.15)$$

La ecuación de difusión sobre una superficie curva, ecuación (11.4), puede reescribirse usando (11.13)-(11.14) y reemplazando la expresión de  $\partial c(\xi, t) / \partial t$  que se encuentra en la ecuación (11.15). Luego, la relación de recurrencia entre los operadores  $\hat{\rho}_j(\xi, \eta, \partial_\xi)$  se encuentra comparando los coeficientes del mismo orden en  $\lambda$ . De este modo obtenemos

$$\begin{aligned} & \frac{1}{g_2} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \hat{\rho}_{j+1}(\xi, \eta, \partial_\xi) = \\ & - \sum_{k=1}^j \hat{\rho}_{j-k}(\xi, \eta, \partial_\xi) \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{1}{\sqrt{g_1 g_2} w(\xi)} \frac{\partial}{\partial \xi} \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left[ f_2'(\xi) \hat{\rho}_k(\xi, f_2(\xi), \partial_\xi) - f_1'(\xi) \hat{\rho}_k(\xi, f_1(\xi), \partial_\xi) \right] \\ & + \hat{\rho}_j(\xi, \eta, \partial_\xi) \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{1}{\sqrt{g_1 g_2} w(\xi)} \frac{\partial}{\partial \xi} \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} w(\xi) - \frac{1}{\sqrt{g_1 g_2}} \frac{\partial}{\partial \xi} \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{\partial}{\partial \xi} \hat{\rho}_j(\xi, \eta, \partial_\xi) \end{aligned} \quad (11.16)$$

Una doble integración sobre  $\eta$  se tiene que hacer. Una servirá para encontrar la primera constante de integración, donde la condición a la frontera (11.9) se debe cumplir. Otra integración se usará para hallar la otra constante, pero ahora la condición que se debe satisfacer es la condición de normalización, que de acuerdo con (11.11), es

$$\int_{f_1(\xi)}^{f_2(\xi)} \hat{\rho}_j(\xi, \eta, t) \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi, t)}{w(\xi)} d\eta = 0, \quad j > 0 \quad (11.17)$$

Como ejemplo, se muestra el primer operador de este esquema

$$\hat{\rho}_1(\xi, \eta, \partial_\xi) = \frac{g_2}{g_1} \frac{1}{w(\xi)} \left\{ (y_0'(\xi) - \eta) (f_1(\xi) f_2'(\xi) - f_2(\xi) f_1'(\xi)) + \frac{w'(x)}{2} \left[ \eta^2 - \frac{1}{3} (f_1^2(\xi) + f_1(\xi) f_2(\xi) + f_2^2(\xi)) \right] \right\}$$

donde  $y_0'(\xi) = [f_2'(\xi) + f_1'(\xi)]/2$ . Con el método de Kalinay y Percus se pueden obtener los demás operadores, todos en términos del parámetro  $\lambda$ .

Ahora vamos a escribir a la ecuación (11.15) de la forma

$$\frac{\partial}{\partial t} c(\xi, t) = D_0 \frac{\partial}{\partial \xi} w(\xi) \left[ 1 - \lambda \hat{Z}(\xi, \partial_\xi) \right] \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi, t)}{w(\xi)} \quad (11.18)$$

donde  $\hat{Z}(\xi, \partial_\xi)$  es un operador [94, 95, 427]. No hay diferencia en el significado de este operador y el coeficiente de difusión efectivo  $D(\xi)$  en el estado estacionario; esto es, cuando  $\partial c(\xi, t)/\partial t = 0$ . Las ecuaciones (11.12) y (11.18) finalmente representan ambas a la ley de la conservación de la masa sobre el eje longitudinal, por lo que las expresiones del flujo neto usando una u otra ecuación son

$$J = -w(\xi) D(\xi) \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi)}{w(\xi)} \quad (11.19)$$

y

$$J = -w(\xi) \left[ 1 - \lambda \hat{Z}(\xi, \partial_\xi) \right] \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{c(\xi)}{w(\xi)} \quad (11.20)$$

donde como ya sabemos, para encontrar  $D(\xi)$  se hace uso de

$$1 = w(\xi) \left[ 1 - \lambda \hat{Z}(\xi, \partial_\xi) \right] \frac{1}{w(\xi) D(\xi)}. \quad (11.21)$$

y por lo tanto

$$D(\xi) \simeq 1 - \lambda w(\xi) \hat{Z}(\xi, \partial_\xi) \frac{1}{w(\xi)}. \quad (11.22)$$

La primera corrección, haciendo  $D_\xi = D_0$ , y  $\lambda = 1$ , da

$$\begin{aligned} D(\xi) &= D_0 \left[ 1 - \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} y'_0(\xi) \right)^2 - \frac{1}{3} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{w'(\xi)}{2} \right)^2 \right] \\ &\simeq \frac{D_0}{1 + \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} y'_0(\xi) \right)^2 + \frac{1}{3} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{w'(\xi)}{2} \right)^2}, \end{aligned} \quad (11.23)$$

que es una expresión análoga al resultado de Bradley [430] cuando  $g_1 = g_2$ . Las siguientes correcciones son

$$\begin{aligned} D(\xi) &= D_0 \left[ 1 - \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} y'_0(\xi) \right)^2 - \frac{1}{3} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{w'(\xi)}{2} \right)^2 + \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} y'_0(\xi) \right)^4 \right. \\ &\quad \left. + 2 \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} y'_0(\xi) \right)^2 \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{w'(\xi)}{2} \right)^2 + \frac{1}{5} \left( \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \frac{w'(\xi)}{2} \right)^4 - \dots \right] \end{aligned} \quad (11.24)$$

despreciando de manera deliberada las siguientes derivadas de  $w(x)$  y  $y_0(\xi)$ , y manteniendo sólo a los términos que contienen a  $w'(\xi)$  y  $y'_0(\xi)$ ; éstos se pueden colectar como

$$D(\xi) = D_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \sum_{i=0}^{2n} \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left( y'_0(\xi) + \frac{w'(\xi)}{2} \right) \right]^i \times \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left( y'_0(\xi) - \frac{w'(\xi)}{2} \right) \right]^{2n-i} \quad (11.25)$$

la cual representa la siguiente serie convergente,

$$D(\xi) = \frac{D_0}{w'(\xi)} \sqrt{\frac{g_1}{g_2}} \left\{ \arctan \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left( y'_0(\xi) + \frac{w'(\xi)}{2} \right) \right] - \arctan \left[ \sqrt{\frac{g_2}{g_1}} \left( y'_0(\xi) - \frac{w'(\xi)}{2} \right) \right] \right\} \quad (11.26)$$

que es la generalización de nuestro principal resultado del capítulo anterior a superficies curvas. Es decir, esta última ecuación representa el coeficiente de difusión más general conocido para canales estrechos, ya sea embebidos sobre superficies curvas o sobre espacios planos.

## 11.4 | Ejemplos ilustrativos

En esta sección estudiamos el comportamiento del coeficiente de difusión dependiente de la posición dado en la ecuación (11.26). Para ello hemos escogido, por cuestiones prácticas, dos superficies curvas, una esfera y un cilindro<sup>1</sup> donde la difusión se lleva a cabo en canales de diferentes formas. Así como en el caso de superficies planas, sólo es necesario conocer el ancho del canal,  $w(\xi)$ , y su línea media,  $y_0(\xi)$ , siendo  $\xi$  la coordenada seleccionada como *longitudinal* en cada una de las superficies elegidas.

### 11.4.1 Difusión en canales estrechos sobre esferas

En este apartado estudiamos la difusión efectiva sobre canales incrustados en una esfera (sph), la cual puede ser parametrizada mediante los ángulos azimutal y polar,  $\theta$  y  $\phi$ , respectivamente. Los componentes de la métrica de esta superficie son  $g_2(\theta) = r^2 \sin^2 \theta$ , y  $g_1(\theta) = r^2$ , donde  $r$  es el radio de la esfera. Cada valor de  $r$  se considerará fijo, y entonces solamente haremos variar  $\theta$ . De manera correspondiente, la longitud de arco,  $s = r\theta$ , será la coordenada longitudinal.

Primero estudiaremos el caso de un canal *cónico* simétrico, en el sentido de que cuentan con fronteras definidas por líneas *rectas* dadas por

$$\begin{aligned} f_1(\theta) &= -f_2(\theta) \\ f_2(\theta) &= r(m\theta + \phi_0) \end{aligned}$$

En este caso, la ecuación (11.26) se reduce a

$$D_{\text{sph}}(\theta) = D_0 \frac{\arctan[r m \sin \theta]}{r m \sin \theta} \quad (11.27)$$

En la figura 11.2 se muestra un esquema de este sistema y se grafica el coeficiente de difusión efectivo como función de la variable angular para diferentes valores del radio. De manera sorprendente, al recordar que en el caso de espacios planos este coeficiente solo dependía del valor de la pendiente de la frontera,  $m$ , sobre la esfera podemos ver que además en esta variedad el comportamiento del coeficiente de difusión depende del ángulo  $\theta$  y del radio  $r$ .

En el límite para radios muy, muy grandes, el caso de un coeficiente de difusión para un espacio plano se recupera como caso particular. Por otra parte, para ángulos pequeños las fronteras no juegan un papel importante en el coeficiente de difusión y por ende éste es constante.

Ahora pasamos a estudiar canales cónicos asimétricos, formados por las funciones

$$\begin{aligned} f_1(\theta) &= r(m_1\theta - \phi_0) \\ f_2(\theta) &= r(m_2\theta + \phi_0) \end{aligned}$$

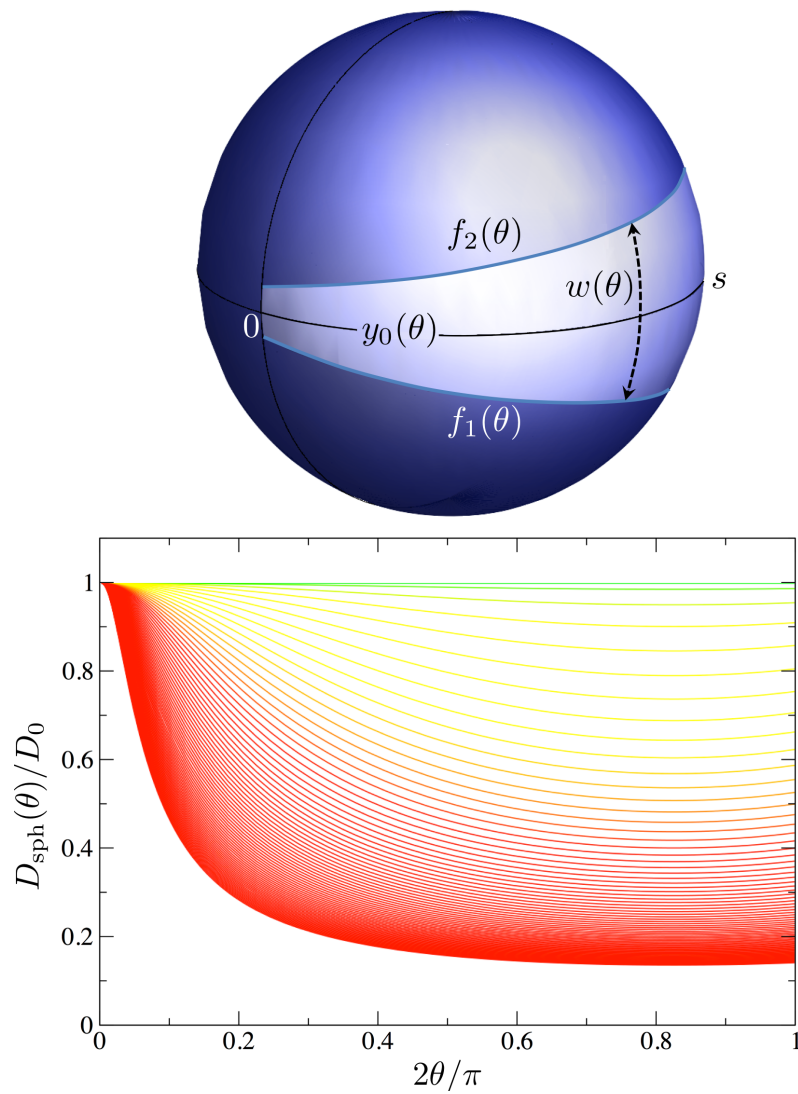
En esta situación el coeficiente de difusión es

$$D_{\text{sph}}(\theta) = D_0 \frac{\arctan[r m_1 \sin \theta] - \arctan[r m_2 \sin \theta]}{r(m_1 - m_2) \sin \theta} \quad (11.28)$$

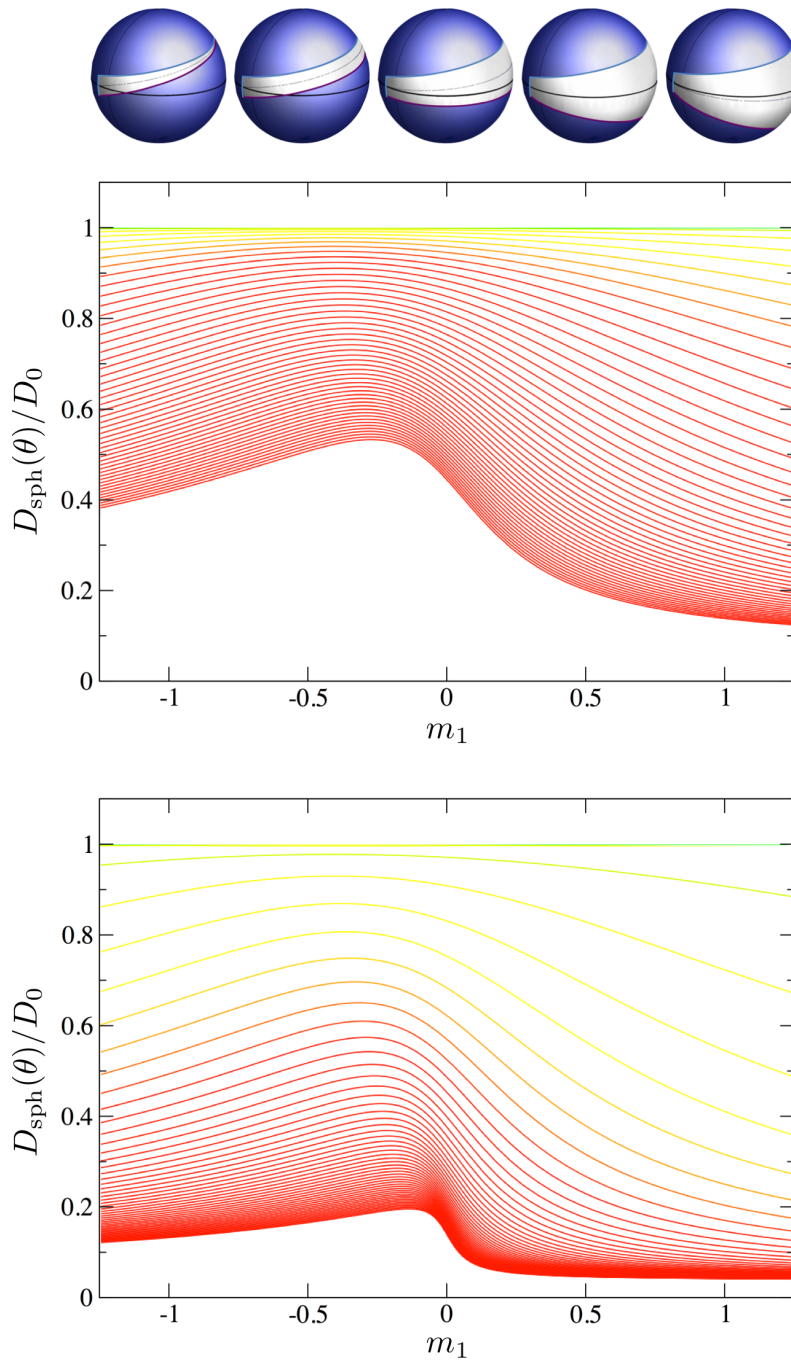
En la figura 11.3 se presenta una serie de canales cónicos sujetos de estudio. En todos los casos se mantuvo fija la frontera superior  $m_2$ , mientras se hizo variar la inclinación de la frontera inferior,  $m_1$ . En esa misma figura se muestra la dependencia de  $D_{\text{sph}}$  sobre la pendiente inferior  $m_1$ ; para valores grandes de  $r$  notamos que el comportamiento es como si se tratara de un espacio plano.

En la primera gráfica de la figura 11.3, hemos representado el valor del coeficiente de difusión efectivo cerca del inicio del canal, específicamente en  $\theta = \pi/20$ , mientras que en la segunda gráfica

<sup>1</sup>La selección de superficies curvas a estudiar fue del todo arbitraria. Cabe decir que son muchísimas las superficies curvas que pueden resultar de interés para la industria o la biofísica, pero el estudio de la difusión en canales inmersos en ellas con ayuda de simulaciones numéricas se deja como problema abierto.



**Figura 11.2:** Un canal simétrico incrustado sobre una esfera formado por dos paredes rectas. En la gráfica se muestra la dependencia con la variable angular, además, las líneas amarillas corresponden a valores de radio chicos y cambian a color rojo a medida que el radio aumenta.



**Figura 11.3:** Canales asimétricos formados por líneas rectas. La pared superior se mantuvo fija en  $m_2 = 1$  mientras que se hizo variar la pendiente inferior desde  $-1 \leq m_1 \leq 1$ . La primera gráfica muestra el comportamiento cerca del inicio del canal  $\theta = \pi/20$ , mientras que en la segunda gráfica se aprecia el comportamiento en  $\theta = \pi/2$ . En ambas figuras, el incremento en el radio se simboliza con el cambio del color amarillo al rojo.

también de la figura 11.3, se muestra el valor del coeficiente de difusión en  $\theta = \pi/2$ . Podemos notar que conforme nos desplazamos por el canal, el coeficiente de difusión disminuye, de tal modo que para pendientes positivas de  $m_1$  la difusión es muy cercana a cero y se mantiene casi constante.

Finalmente, se estudia el caso de un canal compuesto por un canal serpentino conectado a un canal simétrico formado por las siguientes fronteras,

$$\begin{aligned} f_1(\theta) &= -0.07 + 0.3 \left( e^{-2(2\theta-1)^2} - e^{-2(2\theta-3)^2} \right) \\ f_2(\theta) &= 0.07 + 0.3 \left( e^{-2(2\theta-1)^2} + e^{-2(2\theta-3)^2} \right) \end{aligned}$$

Esta configuración se presenta en la figura 11.4. Una cualidad importante de este canal es que exhibe una transición entre una región asimétrica a una simétrica. Nuevamente, en la figura se presenta la dependencia en la variable angular,  $\theta$ , y el comportamiento para diferentes valores del radio. Se puede ver que conforme el radio  $r$  crece, la difusión efectiva disminuye. También es interesante resaltar que los valores de los dos máximos se mantienen porque la difusión en esos puntos solo depende de la forma del canal. Sin embargo, la cúspide de la región II que representa la transición entre la región I asimétrica y simétrica, la región III, cambia en función del radio de la esfera. Otra vez, en la figura 11.4 se presenta claramente el resultado ya conocido desde el capítulo anterior del caso de un canal serpentino conectado a un canal simétrico embebido en una superficie plana.

### 11.4.2 Difusión en canales estrechos sobre cilindros

La siguiente superficie considerada es la de un cilindro (cyl) de radio  $r$  y altura  $z$ . En este caso, ambos componentes de la métrica son constantes,  $g_\theta = r^2$  y  $g_z = 1$ . En principio, nosotros podemos orientar el eje del canal a lo largo del eje coordenado  $z$ , o enrollando al cilindro. Sin embargo, al sustituir los componentes de la métrica en el coeficiente de difusión dado en la ecuación (11.26), el factor  $\sqrt{g_i/g_j}$  queda bien definido, donde  $i$  y  $j$  son iguales a 1 y 2 dependiendo de la orientación que se elija para este canal. Esto se debe a que la ecuación (11.26) se obtiene tras integrar sobre la coordenada transversal que como ya dijimos, se puede seleccionar de dos maneras, cada una produciendo un resultado diferente.

Si ahora nos enfocamos en un canal de sección transversal variable formado por las paredes definidas por las funciones siguientes

$$\begin{aligned} z_1(\theta) &= m_1 r \theta - z_0 \\ z_2(\theta) &= m_2 r \theta + z_0 \end{aligned}$$

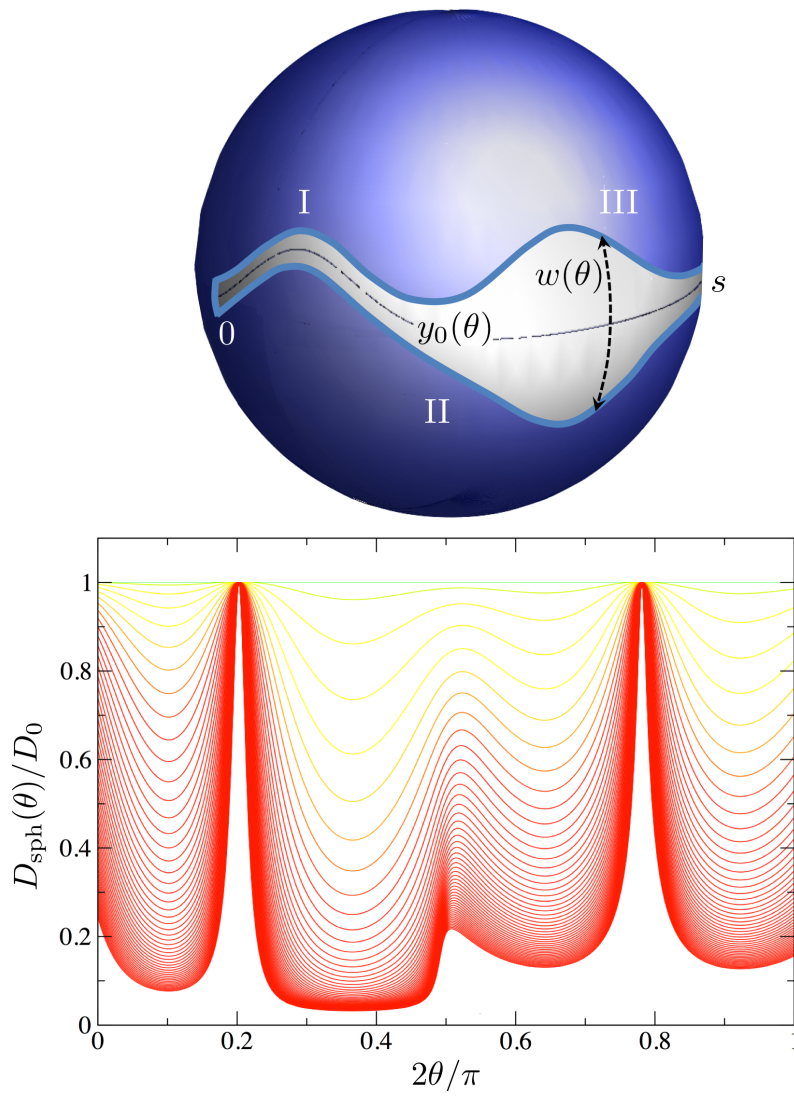
y orientado a lo largo de la variable angular, o bien en un canal de ancho variable formado por paredes rectas dadas por las funciones

$$\begin{aligned} \theta_1(z) &= m_1 \frac{z}{r} - \theta_0 \\ \theta_2(z) &= m_2 \frac{z}{r} + \theta_0 \end{aligned}$$

orientado a lo largo del eje  $z$ , encontramos en ambas situaciones que el coeficiente de difusión es

$$D_{\text{cyl}}(\theta) = D_0 \frac{\arctan[m_2] - \arctan[m_1]}{m_2 - m_1}, \quad (11.29)$$

Como puede apreciarse, se trata de la misma expresión que se halla en el caso de un canal formado por paredes rectas y embebido en un espacio plano [469]. Esto para nada es sorprendente, pues de antemano los factores métricos de esta superficie eran constantes y por lo tanto la curvatura es cero.



**Figura 11.4:** Un canal serpentino conectado a un canal asimétrico incrustado sobre una superficie curva. Se muestra abajo la dependencia del coeficiente de difusión como función del ángulo  $\theta$ ; los radios chicos se representan mediante líneas amarillas que van hacia el rojo conforme crecen.



---

## Conclusiones y perspectivas

En este capítulo se presentan las conclusiones de esta tesis y se plantean algunas aplicaciones de los resultados obtenidos, así como posibles extensiones del trabajo a realizarse a futuro. Por comodidad, se ha decidido dividir el capítulo en secciones. En la primera de ellas se ofrecen las conclusiones y se subrayan las ideas primordiales de cada uno de los capítulos haciendo énfasis en los resultados que constituyen el núcleo de las aportaciones originales de esta tesis. En la segunda sección se formulan algunos de los problemas que pueden abordarse usando de por medio y de manera directa los resultados obtenidos en la sección 2 del capítulo 5 y en los capítulos 9, 10 y 11. Estos problemas no son sólo casos particulares o ejemplos de los sistemas tratados en esta investigación, más bien son sistemas que al día de hoy no han sido estudiados y que a la postre pueden resultar en aplicaciones interesantes en diferentes campos, además de que para su validación exigen del uso de dispositivos experimentales que a la fecha son incipientes o bien, de simulaciones por computadora que para llevarse a cabo plantean nuevos retos a las realizadas hasta ahora. Por último, en la tercera sección se menciona cómo ampliar el trabajo de tesis con la finalidad de enriquecer los modelos ya estudiados y hacerlos más robustos.

---

### 12.1 Conclusiones principales

En el capítulo 2 la revisión bibliográfica nos permitió afirmar que los problemas relacionados con la difusión conciernen a un número inmenso de disciplinas, principalmente porque a través del fenómeno de la difusión se pueden modelar varias situaciones de interés básico y práctico. Así, se pudo constatar que la difusión es uno de los mecanismos de transporte más elementales y que su estudio es de suma importancia para entender y tener la posibilidad de controlar, al menos como un primer acercamiento, muchos de los fenómenos de transporte que ocurren a nivel macro y microscópico en sistemas artificiales y naturales. Nos percatamos en los capítulos 2 y 3 que por tal motivo los estudios sobre la difusión tanto teóricos como aquellos basados en simulaciones computacionales, se han incrementado paulatinamente desde el siglo XIX hasta llegar a ser muy notables durante la última década del siglo pasado, e incluso, a diversificarse y multiplicarse en número ya bien entrado este siglo XXI. Sin embargo, aún cuando el índice de publicaciones al respecto es alto y de que se han realizado muchos esfuerzos, no hay en la literatura suficientes modelos analíticos que permitan generalizar la difusión en sistemas confinados con formas arbitrarias. De ahí que el desarrollo de aproximaciones sea importante y por lo tanto se justifique la realización de esta tesis. Lo anterior no significa que a la fecha el estudio de la difusión en sistemas confinados mediante técnicas analíticas haya sido descuidado, sino quiere decir que la complejidad subyacente de los problemas de la difusión en este tipo de sistemas, debida entre otras razones al carácter de las fronteras, no permite el uso de esquemas generales de resolución.

En el capítulo 4 se describieron los baluartes en el estudio de los aspectos de la difusión en sistemas confinados que acaparan la mayor atención hoy en día: el método de los propagadores y el cálculo del tiempo promedio del primer arribo. El primero de ellos tiene que ver con la conceptualización de un sistema en donde ocurre la difusión de partículas puntuales y sin interacción entre ellas como una región formada por uno o dos grandes reservorios interconectados por un diminuto canal. Los desarrollos del capítulo 4 se justifican si el tamaño del canal es despreciable cuando se compara con el volumen de las cavidades, y por lo tanto se puede pensar en un modelo que sigue una cinética de primer orden. En semejante situación el problema del equilibrio de las partículas en los dos recintos puede reducirse con ayuda de propagadores específicos al estudio de la difusión a través de un canal. Lo interesante del método de los propagadores es que hace uso de condiciones matemáticas tales que permiten que el análisis se realice en una sola dimensión, la cual se puede hacer coincidir de manera conveniente con el eje del canal, y que conlleva la ventaja intrínseca de los modelos unidimensionales. El siguiente pilar está relacionado con el tiempo en promedio que le lleva a una partícula transitar por una región y que se estudia con una *ecuación hacia atrás* sujeta a condiciones especiales. Al final del capítulo 4 se mencionó de manera breve cómo se deduce este tipo de ecuaciones. Además, de los ejemplos revisados en el capítulo 2 se comprende que el conocimiento del tiempo promedio de sobrevivencia en una región puede resultar útil para los fines de las aplicaciones aún cuando la ecuación de evolución correspondiente no pueda resolverse analíticamente.

Una vez dirigida la atención al estudio del transporte en canales, en el capítulo 5 se estudió la primera aproximación histórica al estudio de la difusión en canales de sección transversal variable considerándolos como sistemas unidimensionales. Esta aproximación es la que se denomina de Fick-Jacobs y consiste en que los grados de libertad correspondientes a la dirección transversal de los canales se eliminan suponiendo que en esa dirección el equilibrio de las partículas se alcanza casi instantáneamente.

Una contribución original modesta de esta tesis se encuentra en la sección 5.2, donde se plantea el procedimiento general para tratar de resolver la ecuación de Fick-Jacobs para un canal de forma arbitraria en el espacio de Laplace con las condiciones de que el canal conecte a dos grandes reservorios y de que inicialmente las partículas se encuentren dentro de él. Nos dimos cuenta a raíz de este estudio que para canales tridimensionales limitados por una pared recta (canales cónicos) se encuentra solución analítica al problema, aunque puede haber otras morfologías que ofrezcan esta posibilidad. Sin embargo, para poder saber si la aproximación de Fick-Jacobs es de utilidad, se deben contrastar los resultados predichos por esta teoría con resultados experimentales. Una forma alternativa de validación es por medio del tiempo promedio de primer arribo y de simulaciones por computadora.

Para canales cónicos una conclusión importante es que se encontró una asimetría en el tiempo de transporte por difusión dependiendo de la dirección del recorrido y de la inclinación de la pared del canal,  $m$ , como era de esperar, ver la figura 5.3. También encontramos que el ajuste entre los datos numéricos y el modelo de Fick-Jacobs fue en general muy pobre. Se añadieron entonces a este estudio las predicciones hechas con ayuda de los coeficientes de difusión propuestos por Zwanzig y Reguera y Rubí [92, 426]. En la figura 5.3 puede verse que los ajustes en general de los tres modelos elegidos dejan mucho que desear en la dirección del recorrido que va de la abertura menor a la mayor del canal, denotada por  $(n \rightarrow w)$ , aunque en el rango  $m \in (0, 1)$  siempre es mejor el modelo de Reguera y Rubí seguido por el de Zwanzig y el de Fick-Jacobs, ver figura 5.3(a). En cambio, en la dirección contraria los modelos tanto de Zwanzig como de Reguera y Rubí se ajustan mejor a los resultados numéricos y en todo el rango estudiado,  $m \in (0, 2)$ , son mucho mejores que la propuesta de Fick-Jacobs. De hecho, el ajuste que da el modelo propuesto por Reguera y Rubí (y posteriormente validado por Kalinay y Percus [94, 95, 427]) luce excelente, véase la figura 5.3(b). Estos resultados indican que para estudiar la difusión en canales de sección transversal variable independientemente de la dirección del recorrido no basta la aproximación de Fick-Jacobs, por lo que al final del capítulo 5 se enlistan las principales contribuciones que modifican, y mejoran, esta ecuación de evolución unidimensional inspiradas en la aportación de Zwanzig de 1992 [92]. Las propuestas a las que se

hace alusión tienen en común el uso de coeficientes de difusión efectivos dependientes de la posición.

Las maneras de obtener los coeficientes de difusión efectivos han sido muy diversas, van desde la consideración de argumentos heurísticos (Reguera y Rubí) hasta el uso de un mapeo matemático (Kalinay y Percus). Los capítulos 6, 7 y 8 se consagraron a reproducir el método de Kalinay y Percus, que es un método que proyecta de manera rigurosa el problema de la difusión en canales en dos o en tres dimensiones a un problema unidimensional. Se describió el método basado en la teoría de las perturbaciones que consiste en desarrollar a la densidad como una serie infinita usando la aproximación de Fick-Jacobs como la corrección a orden cero. Los términos de esa serie se relacionan entre sí por medio de relaciones de recurrencia bien establecidas. Eventualmente, se usó la condición de estado estacionario para de alguna manera poder escribir la serie de operadores que se obtuvo como una fórmula, tanto en el caso bidimensional como en el tridimensional. Desde luego, esta fórmula es muchísimo más útil para los cálculos y las aplicaciones que manejar toda la serie completa. Así, el problema original de difusión se reduce al estudio de una ecuación equivalente que depende exclusivamente de las cantidades que describen la geometría del canal en función de la coordenada de la dirección longitudinal.

En este punto de la tesis se habían revisado las diferentes propuestas de los coeficientes de difusión para canales simétricos. En el capítulo 9 se procedió a validarlos numéricamente. Se estudió la difusión en canales periódicos formados por esferas o círculos traslapados mediante los coeficientes obtenidos tras usar la fórmula de Lifson-Jackson tomando como base a los coeficientes de difusión reportados en la Tabla 8.1. Por razones ilustrativas, se mostraron los resultados previos en sistemas tridimensionales de la referencia [96].

Los resultados originales de esta tesis fueron los que se obtuvieron estudiando el caso de un sistema bidimensional. Se encontró, al igual que en el caso tridimensional, que cuando la abertura de traslape entre recintos contiguos,  $a$ , tiende al valor de su radio,  $R$ , se recupera el caso de un canal de paredes paralelas a su eje; es decir, el de un canal recto donde  $D_{2d} = 1$ . A medida que el tamaño de esta abertura se hizo tender a cero, de la figura 9.4(a) pudo verse en el rango de  $a/R$  que va de 0.5 a 1.0 que las mejores estimaciones son las que hicieron uso de los coeficientes de Reguera y Rubí y de Kalinay y Percus. Sin embargo, en el umbral  $a/R \rightarrow 0$ , véase la figura 9.4(b), se verificó que el mejor ajuste fue el que se obtuvo haciendo uso de los resultados del escape a través de diminutas ventanas (RW). Se pudo elucidar analíticamente que de todas las propuestas de los coeficientes de difusión, la de Kalinay y Percus es la única capaz de recuperar este comportamiento asintótico. Lo anterior significa que la ecuación de Fick-Jacobs generalizada usando el coeficiente de difusión dado por Kalinay y Percus puede emplearse tanto para estudiar canales ligeramente corrugados, como aquellos que poseen cuellos de botella. Es decir, esta teoría logra conectar sorprendentemente el problema de la difusión en canales con el problema del escape a través de diminutos orificios. Entonces, la conclusión directa es que si se pretende estudiar la difusión en una región confinada en vez de resolver el problema como tradicionalmente se hace (imponiendo condiciones de frontera adecuadas y recurriendo a métodos numéricos) se puede optar por usar un modelo unidimensional, el de la ecuación de Fick-Jacobs generalizada, con un coeficiente de difusión adecuado que dependa de la forma de las paredes de la región.

Luego, extendimos el método de Kalinay y Percus al estudio de la difusión en sistemas bidimensionales asimétricos. Pudimos encontrar una fórmula para el coeficiente de difusión para canales de sección transversal variable y línea media curvilínea, ecuación (10.25). Nuestro resultado recupera como casos particulares el coeficiente de difusión para canales simétricos [94, 95], y los resultados pioneros para modelar la difusión en canales asimétricos debidos a Bradley [430], y a Berezhkovskii y Szabo [431]. Este nuevo coeficiente de difusión fue validado posteriormente, primero con ayuda de ejemplos ilustrativos eligiendo *ad hoc* algunos canales que pese a ser asimétricos estaban constituidos por regiones claramente simétricas conectadas a otras que no lo eran, y luego con ayuda de simulaciones por computadora usando como modelo de estudio canales inclinados rectos de sección transversal variable, denominados *canales cónicos*. La prueba definitiva se obtuvo estudiando numéricamente el coeficiente de difusión de un conjunto de estos canales cuya pared inferior se

mantuvo a la misma inclinación mientras que la pendiente de la pared superior se hizo variar, ver la figura 10.7(a). Al comparar los valores de  $D_{ef}$  obtenidos de las simulaciones numéricas con los predichos por las expresiones de Bradley y nuestra, ecuaciones (10.30) y (10.31) respectivamente, e incluso, con la fórmula de Kalinay y Percus en las regiones pertinentes, ecuación (8.29), se pudo concluir que incluso aunque la fórmula de Bradley se puede usar en todo el rango, es evidente que no logra reproducir las predicciones de la fórmula de Kalinay y Percus en los segmentos simétricos del canal. Sin embargo, nuestro resultado sí lo consigue y además se acerca exitosamente a las predicciones de la fórmula de Bradley cuando el canal se vuelve asimétrico. Es decir, nuestra expresión da una aproximación razonablemente buena para el valor de  $D_{ef}$  en todo el rango estudiado. Así, en esta tesis obtuvimos el coeficiente de difusión efectivo dependiente de la posición más general para regiones bidimensionales planas.

Finalmente, el resultado principal del coeficiente de difusión para canales planos pudo extenderse al caso cuando el canal se halla incrustado sobre una superficie curva. Como este nuevo resultado presentado en el capítulo 11 recupera como caso particular el del capítulo 10, podemos decir que hemos obtenido en esta tesis la expresión más robusta de un coeficiente de difusión efectivo para regiones bidimensionales, ya sean simétricas o asimétricas y ya sea que estén sobre superficies curvas o planas. Esperamos que estos resultados motiven futuras investigaciones para estudiar la difusión en canales asimétricos en dos dimensiones planas y curvas apoyándose en simulaciones numéricas o mejor aún, en experimentos.

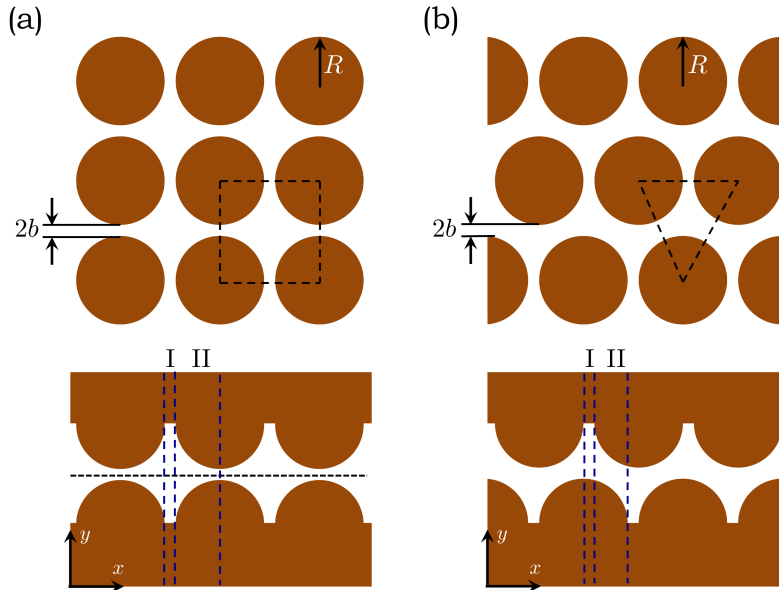
---

## 12.2 | Aplicación de los resultados obtenidos

En esta sección se ofrecen algunas indicaciones para aplicar de manera directa e inmediata los resultados obtenidos en esta tesis. Se cuenta con dos vertientes: Una de ellas tiene que ver con la solución de la ecuación de Fick-Jacobs (resultado obtenido en la sección 2 del capítulo 5), mientras que la otra está relacionada con el estudio de la difusión en canales periódicos (resultados del capítulo 9) y con el coeficiente de difusión obtenido para canales asimétricos bidimensionales (resultados obtenidos en los capítulos 10 y 11).

Mencionaremos algunos de los problemas que hemos considerado pueden estudiarse en un futuro próximo, adviértase que no hemos tenido el cuidado de meditar sobre el tiempo que llevaría su óptima realización. Los problemas que a continuación se enlistan están inspirados en aquellos que se han publicado en los últimos años en la literatura especializada, por lo que su originalidad podría ser cuestionable, no así su pertinencia debido a la necesidad acuciante hoy en día de prototipos que bien pudieran modelar algunas de las situaciones de mayor interés o los resultados que se están obteniendo numéricamente para muchos sistemas.

Sobre la difusión entre dos cavidades interconectadas por un tubo o entre una cavidad conectada a un canal, es justo indicar que las bases teóricas de este problema fueron establecidas de lleno en la referencia [411]. Una de las aplicaciones de los resultados de la sección 5.2 podría seguir explorando algunos canales con morfologías de interés que propiciaran la obtención de solución analítica para la ecuación de Fick-Jacobs en el espacio de Laplace. Asimismo, se tendrían que realizar experimentos o simulaciones por computadora para verificar si este esquema es suficiente. Queda además pendiente el estudio del caso bidimensional; es decir, cuando se tienen dos áreas interconectadas por un canal plano o bien, cuando se tiene un área conectada a un solo canal. Sería interesante resolver este problema y obtener datos experimentales del tiempo promedio del primer arribo en canales simétricos con diferentes condiciones a la frontera, pues como sabemos, en los sistemas bidimensionales existe una discrepancia entre los coeficientes propuestos por Reguera y Rubí y por Kalinay y Percus, a diferencia del caso tridimensional donde coinciden ambas propuestas. Puede que ésta sea una excelente oportunidad para investigar en un nuevo contexto cuál de esos dos coeficientes genera las mejores predicciones que puedan ajustarse con los resultados numéricos. Otro de los problemas pendientes es la resolución de la ecuación de Fick-Jacobs en el espacio de Laplace cuando uno de los extremos del canal es totalmente reflejante mientras que el otro



**Figura 12.1:** La difusión en presencia de obstáculos puede estudiarse como un problema de difusión en canales. a) Obstáculos distribuidos rectangularmente. b) Obstáculos distribuidos en una latiz triangular.

se mantiene parcialmente absorbente. La solución a este problema podría complementar algunos resultados obtenidos muy recientemente [483, 484].

En cuanto a los problemas cuyos planteamientos pueden hacer uso de los resultados de los capítulos 9 y 10 de esta tesis encontramos varios que pueden ser bastante estimulantes. Por un lado tenemos el estudio de la difusión a través de canales asimétricos bidimensionales bajo la presencia de una fuerza externa, emulando los trabajos previos en sistemas tridimensionales o bidimensionales simétricos [485–488]. La fuerza puede tener distintas peculiaridades. Puede ser constante y estar actuando de manera paralela a la dirección longitudinal del canal, como en la referencia [489], o bien puede hacerlo de manera ortogonal, véase la referencia [490]. También la fuerza puede ser periódica y ocasionar sorprendentes comportamientos en la movilidad de las partículas que difunden dependiendo de su intensidad, de su promedio y de la morfología del canal, tal y como se ha reportado en [491, 492]. Cabe mencionar que el estudio de estos sistemas se ha hecho numéricamente, por lo que el análisis de los problemas aquí sugeridos también exigirá en un principio su comprobación mediante simulaciones de caminatas brownianas.

Ahora vamos a comentar un poco acerca de la difusión en canales con obstáculos. Dado que ya contamos con un coeficiente de difusión que puede servir para estudiar la difusión a lo largo de la dirección longitudinal de canales asimétricos, las combinaciones que podemos hacer en este tipo de estudios son muy variadas. El problema más inmediato es obtener los tiempos promedio del primer arribo para canales asimétricos y para canales periódicos con motivos asimétricos, ver figura 12.1. Estos estudios nos ayudarán nuevamente a discernir entre los coeficientes de difusión presentes en la literatura al que mejor se ajusta con los datos experimentales. Para extender los resultados obtenidos en la referencia [151] se pueden estudiar canales con obstáculos asimétricos distribuidos regularmente o bien, con obstáculos simétricos distribuidos irregularmente. Todas estas combinaciones son factibles de estudiar gracias a nuestro coeficiente de difusión. Incluso, un caso más general es aquel de un canal asimétrico con obstáculos asimétricos. Por ejemplo, un problema en concreto es cambiar la latiz cuadrada donde se arreglaron los obstáculos circulares en la referencia [151] por una latiz triangular. Para determinar por completo el coeficiente de difusión efectivo en este caso con ayuda de la ecuación de Lifson-Jackson sólo hay dos opciones: usar el coeficiente propuesto por Bradley o el coeficiente que obtuvimos en esta tesis, ecuación (10.25). Nuevamente, este problema nos podría proporcionar evidencia suficiente para establecer el rango de validez de los coeficientes de difusión conocidos a la fecha para sistemas bidimensionales asimétricos.

Para terminar, otro de los aspectos de la difusión que puede investigarse usando el coeficiente

de difusión obtenido en el capítulo 10 es sobre cómo afecta el grado de rugosidad de las paredes del canal al transporte de partículas. Se ha visto que la rugosidad influye siempre y cuando las sinuosidades del canal tengan un cierto tamaño relativo a su ancho y a la longitud de su período [429]. Sin embargo, también se ha visto que si las rugosidades del canal son muy pequeñas, las partículas que difunden no llegan a enterarse de la forma intrincada de la pared. Esto es importante, pues en la naturaleza la forma de muchos canales es tan irregular que puede desalentar cualquier intento por estudiar la difusión con ayuda de un coeficiente de difusión efectivo. Pero se puede dar el caso donde las rugosidades de las paredes de un canal pudieran pasarse por alto y por lo tanto el uso conveniente del coeficiente de difusión que hemos propuesto en esta tesis resulte factible, siempre y cuando el sistema en cuestión pueda considerarse bidimensional.

Es evidente que los problemas aquí comentados tienen una marcada tendencia hacia aquellos con los que de manera directa o indirecta hemos estado familiarizados. Resultaría muy gratificante enterarse en los años venideros que nuestros resultados sean usados en problemas de otros ámbitos.

---

## 12.3 | Algunas posibles extensiones del trabajo

Hay varias perspectivas desde las cuales se puede extender el trabajo realizado en esta tesis. Mencionaremos en esta sección sólo algunas concibiendo exclusivamente modificaciones graduales a los modelos ya estudiados, so pena de dejar a un lado modelos más ambiciosos que bien pudieran modelar situaciones más *realistas*.

Una de las extensiones es sobre el orden al que se dejan las correcciones a la ecuación de Fick-Jacobs. La idea de poder obtener coeficientes de difusión efectivos para una gran variedad de canales que puedan imitar fehacientemente a los canales encontrados en la naturaleza es sobrecolegadora. Sin embargo, el método de Kalinay y Percus descrito en la tesis desprecia las derivadas de orden mayor o igual a 2 de  $w(x)$  y de  $y_0(x)$ . Sería atractivo encontrar fórmulas para los coeficientes de difusión que incluyan a las segundas derivadas de la sección transversal, lo que desde luego proporcionaría un amplia gama de posibilidades en cuanto a la forma de los canales de estudio<sup>1</sup>. Con ayuda de coeficientes de este calibre se podría llegar a entender los resultados intrigantes para el caso de la difusión en canales con forma de hemisferios, [493]; e incluso para el caso de la difusión en presencia de obstáculos cilíndricos, [151]. A su vez, estos estudios motivarían la consideración del caso de un canal asimétrico con cambios abruptos en su forma, tal y como se hizo para canales simétricos en las referencias [494–496].

Otro aspecto que puede ser explorado es sobre la inclusión de nuevas condiciones a la frontera en el método de Kalinay y Percus. Por ejemplo, se sabe que los canales biológicos no siempre se encuentran abiertos, sino más bien su cinética de cierre y apertura pudiera estar gobernada por sistemas de carácter estocástico o incluso por sistemas dinámicos caóticos deterministas [111, 497]. Lo importante es que las paredes del canal cambian de forma conforme transcurre el tiempo. Hay que decir que un resultado muy incipiente al respecto se encuentra en [498], pero en general, el estudio de canales biológicos con fronteras dinámicas quizás a la fecha solo pueda modelarse mediante técnicas de dinámica molecular y no con las herramientas que se han usado en esta tesis.

Una vez que hemos entrado en el terreno de la modificación de las condiciones a la frontera, no puede faltar la extensión de la técnica de la homogenización de las fronteras [499–501], a dominios asimétricos. También se incluyen en este tenor la consideración de sitios activos en las paredes del canal. Los resultados obtenidos a la fecha indican que la presencia de sitios de unión dentro de canales modifican significativamente el transporte de partículas a través de ellos [502–505]. Sin embargo, el estudio de la difusión en canales de forma más allá que la de un canal recto con sitios

---

<sup>1</sup>Kalinay y Percus ya encontraron una fórmula del coeficiente de difusión para canales bidimensionales que incluye a la segunda derivada de  $w(x)$ , véase la ecuación (1.13) de la referencia [95]. Sin embargo, no hay en la literatura estudios que prueben ese coeficiente o que lo contrasten con resultados numéricos. Queda además pendiente el encontrar fórmulas similares para el caso tridimensional o bien, para el caso de canales asimétricos bidimensionales.

activos modelados mediante deltas de Dirac no se ha realizado y es una asignatura pendiente del grupo de investigación donde se desarrolló esta tesis. En este sentido, el panorama de las investigaciones futuras en este campo aparenta ser muy fértil.

Por si esto fuera poco, otro tema de investigación es el estudio de la difusión de partículas con estructura a través de canales asimétricos. Sobre este tema los trabajos [506–510] son un claro ejemplo de los esfuerzos actuales que se realizan en el mundo para atacar este problema. Nótese que en esas referencias las formas que más se han usado por cuestiones prácticas son aquellas que consideran a las partículas como discos o esferas. Si el tamaño de las partículas se aproxima o llega a sobrepasar el radio del canal, se ha visto que el fenómeno de transporte es tal que por el canal las partículas transitan de una en una, como si se tratase de una *fila india*. Relacionado con la cuestión de la estructura de las partículas también está el de considerar si hay interacción entre ellas [511], o el de considerar el carácter suave que pueden llegar a tener las fronteras del sistema [512].

Un problema más sujeto a futuras investigaciones y que se vislumbra como uno con las mayores aplicaciones es el que se describió en el capítulo 11. Resulta que muy a menudo en la naturaleza la difusión no ocurre sobre sustratos totalmente planos que recuerden a un sistema coordinado cartesiano, más bien la difusión puede ocurrir en regiones con curvatura variable. Se trata de un problema que había despertado el interés desde hace más de cincuenta años y que hoy día renace, tal vez porque se cuenta con nuevas herramientas de análisis, tanto experimentales [518,519], como numéricas [520–522]. Esperamos que nuestro resultado abra nuevos horizontes en el estudio de la difusión en sistemas confinados sobre superficies curvas, pues todo lo que se ha hecho en canales planos podría implementarse en canales sobre superficies curvas. Así, queda mucho trabajo por hacer.

Por otro lado, también sería deseable conocer el coeficiente de difusión correspondiente a la última celda de la Tabla 10.1; es decir, sería excelente contar con un coeficiente de difusión efectivo para canales tridimensionales asimétricos (pueden tener simetría radial pero encontrarse torcidos e inmersos en un espacio tridimensional), pues su presencia en la naturaleza es muy recurrente. El uso de herramientas matemáticas como las que proporciona la geometría diferencial en este caso resulta esencial. A la fecha hay algunos intentos por estudiar este problema, aunque ninguno de ellos concluyente [523, 524]. Sin embargo, sabemos que el coeficiente que se proponga en la literatura deberá recuperar dos casos particulares: la fórmula de Berezhkovskii y Szabo como primera aproximación, y la fórmula de Kalinay y Percus para canales simétricos cuando la línea media del canal tridimensional no tiene torsión alguna.

Por último, vamos a citar algunos de los problemas de vanguardia que recién han sido publicados. Uno aparece en la referencia [525], donde se estudia la difusión bajo la presencia de un campo de fuerzas que recuerda a los que surgen en la hidrodinámica. Otro más, publicado en la referencia [526–528], trata el problema de la absorción en canales y más específicamente de fenómenos difusivos dentro de un canal asociados con un proceso de absorción sobre la superficie del canal. Pero sobre todo, merecen atención especial las referencias [529, 530], que van más allá de la ecuación de difusión y extienden el formalismo de Kalinay y Percus a la ecuación de Fokker-Planck, o que siguen validando el método de proyección, el cual se perfila como una referencia obligada en los trabajos sobre la difusión en canales.

La difusión en sistemas confinados es, sin lugar a dudas, un tema de actualidad; principalmente por las numerosas aplicaciones que tienen estos sistemas en la naturaleza y en la tecnología. Los trabajos al respecto tanto teóricos como computacionales o experimentales, se han multiplicado recientemente y como pudo verse, cada vez se está aumentando el grado de complejidad de los sistemas que se modelan, por lo que el futuro de esta rama de la ciencia es muy prometedor.



# Apéndices



## La ecuación de Smoluchowski

La ecuación de Smoluchowski es de suma importancia en esta tesis, por lo que en este apéndice se muestra una de sus deducciones [531]. Partimos de la primera ley de Fick

$$J(x, t) = -D_0 \frac{\partial}{\partial x} c(x, t) \quad (\text{A.1})$$

y de la conservación de la masa (una ecuación de continuidad)

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} J(x, t) = 0 \quad (\text{A.2})$$

Si una fuerza  $F(x, t)$  actúa sobre el sistema y además produce una velocidad neta,  $v(x, t)$ , entonces el flujo se escribirá como

$$J(x, t) = J_{\text{dif}}(x, t) + J_{\text{arr}}(x, t) \quad (\text{A.3})$$

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

$$J_{\text{arr}}(x, t) = v(x, t) c(x, t) \quad (\text{A.4})$$

Cuando el proceso ocurre en un solvente, la fuerza y la velocidad se relacionan linealmente mediante

$$v(x, t) = \mu F(x, t) \quad (\text{A.5})$$

donde  $\mu$  se denomina la *movilidad*. Si la fuerza es derivable de un potencial,

$$F(x) = -\frac{dU(x)}{dx} \quad (\text{A.6})$$

entonces, sustituyendo las ecuaciones (A.1), (A.4)–(A.6), en la ecuación (A.3) y reagrupando términos obtenemos una expresión para el flujo total

$$J(x, t) = -D_0 \left[ \frac{\partial}{\partial x} c(x, t) + \frac{\mu}{D_0} \frac{dU(x)}{dx} c(x, t) \right] \quad (\text{A.7})$$

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

$$\frac{\partial}{\partial x} c_{\text{eq}}(x) = \frac{\partial}{\partial x} e^{-\beta U(x)} \quad (\text{A.8})$$

entonces al usar la ecuación (A.8) en la (A.7) igualada a cero, se puede encontrar la relación de Einstein, a saber

$$\mu = \beta D_0 \quad (\text{A.9})$$

y utilizando las dos últimas expresiones y la regla de la cadena podemos reescribir a la ecuación (A.7) como

$$J(x, t) = -D_0 e^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ e^{\beta U(x)} c(x, t) \right] \quad (\text{A.10})$$

Al combinar la ecuación (A.10) con la condición de la conservación de la probabilidad (A.2), finalmente se obtiene la *ecuación de Smoluchowski*,

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D_0 e^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} \left[ e^{\beta U(x)} c(x, t) \right] \right\} \quad (\text{A.11})$$

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

$$\mathcal{L}(x) = \frac{\partial}{\partial x} \left[ D_0 e^{-\beta U(x)} \frac{\partial}{\partial x} e^{\beta U(x)} \right] \quad (\text{A.12})$$

Por lo que la ecuación (A.11) también se puede reescribir como

$$\frac{\partial}{\partial t} c(x, t) = \mathcal{L}(x) p(x) \quad (\text{A.13})$$

## Simulaciones numéricas

Actualmente se dispone de instrumentos de cálculo con capacidades de cómputo sorprendentes. La ocurrencia de procesos de difusión puesta de manifiesto por simulaciones en computadora es tal que a la fecha muchos de los estudios sobre difusión en sistemas confinados dependen de ellas. En este apéndice daremos algunas generalidades del tema.

Las caminatas aleatorias ofrecen un marco teórico útil para entender la difusión a un nivel microscópico. Una caminata aleatoria está constituida por una sucesión de desplazamientos efectuados por una partícula browniana, también llamada caminante aleatorio, o simplemente caminante. Un desplazamiento individual, respecto de una posición inicial  $\mathbf{r}_0$ , ocurre en un intervalo de  $\Delta t$  unidades de tiempo, así la duración total de la caminata es, en función del número  $n$  de desplazamientos, o pasos, efectuados se calcula mediante  $t = n\Delta t$ .

Para representar adecuadamente las características esenciales del movimiento de una partícula brownian se requiere de un algoritmo computacional capaz de generar números reales pseudo aleatorios, que sirva al propósito de simular el azaroso vaivén de las posiciones de una partícula browniana en el espacio, de acuerdo con las propiedades esenciales de dicho movimiento; por ejemplo, que una partícula tiene la misma probabilidad de moverse en cualquier dirección, y que el movimiento puede ocurrir dentro de una geometría particular del problema que pretende modelarse.

Los elementos para llevar a cabo una simulación son:

1. La especificación de la geometría del espacio donde se llevará a cabo la caminata (incluyendo las condiciones iniciales).
2. La naturaleza de la interacción entre las partículas y las fronteras del sistema (condiciones de frontera).
3. Los algoritmos para el cálculo de las diversas cantidades involucradas (como la nueva posición de una partícula que en mitad de su desplazamiento encuentra una pared oblicua a su trayectoria), y
4. Los criterios para diversos eventos, como la finalización de una caminata

## B.1 | Los números aleatorios

Los números aleatorios (de aquí en adelante llamados así, aunque se sabe que no son verdaderamente aleatorios), con sesgo uniforme, son generados dentro de un intervalo especificado, comúnmente de 0 a 1, de modo que todos los números en el intervalo tienen la misma probabilidad de ser escogidos. Si RAN es la función generadora de números pseudo aleatorios con sesgo uniforme, las llamadas sucesivas a la función RAN generan una secuencia de números que dentro de un cierto intervalo no se repiten (denotado como periodo de repetición). Usualmente RAN toma un argumento, al que denominaremos ISEED, que es un número entero cuyo valor se emplea para inicializar la secuencia, de modo que al invocar RAN(ISEED) con un valor dado de ISEED, se obtiene siempre la misma secuencia de números.

Éstos números son la base a partir de la cual se construye la simulación numérica de procesos estocásticos en una computadora, para este propósito, sin embargo, es necesario disponer de números aleatorios distribuidos de otras formas. Estas diferentes distribuciones se obtienen efectuando operaciones apropiadas sobre uno o más números con sesgo uniforme. Para los problemas que se trataron en esta tesis se utiliza muy a menudo una distribución normal (gaussiana),

$$N[\mu, \sigma] = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (\text{B.1})$$

con media  $\mu = 0$  y desviación estándar  $\sigma = \sqrt{2D_0 t}$ .

En particular, en las simulaciones realizadas en esta tesis se usó como generador de números aleatorios el algoritmo de Marsaglia y Zaman, cuya secuencia es de  $2^{1376}$  enteros de 32 bits o de  $2^{931}$  reales [532].

## B.2 | Generando los desplazamientos de la partícula browniana

Las posiciones que va tomando una partícula browniana durante su evolución son aleatorias, sin embargo, se distribuyen de forma gaussiana alrededor de una posición inicial, siendo la amplitud de esa distribución igual a  $\sqrt{2D_0\Delta t}$ . Con esta idea en mente, a partir de una posición inicial

$$\mathbf{r}_0 = x_0\hat{\mathbf{e}}_x + y_0\hat{\mathbf{e}}_y + z_0\hat{\mathbf{e}}_z \quad (\text{B.2})$$

la siguiente posición,  $\mathbf{r}_1$ , estará dada por

$$\mathbf{r}_1 = \mathbf{r}_0 + \mathbf{r}_{\text{ran}} \quad (\text{B.3})$$

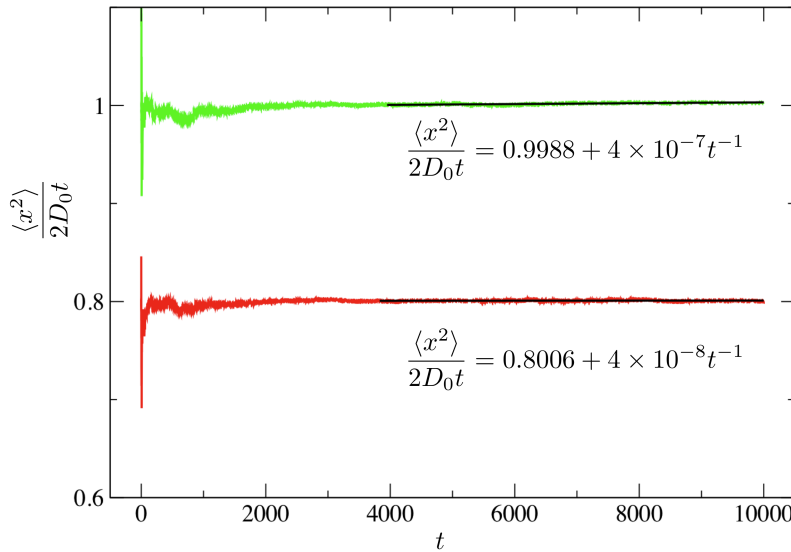
donde  $\mathbf{r}_{\text{ran}}$  es un vector aleatorio cuyas componentes son aleatorias y se obtienen usando la función RAN( $N[0, \sqrt{2D_0\Delta t}]$ ) para cada componente. Con estas expresiones y éste último argumento se puede simular la evolución de los desplazamientos de un caminante al azar.

## B.3 | Cálculo del coeficiente de difusión

Una característica fundamental del movimiento browniano simple es que el desplazamiento cuadrático medio es directamente proporcional al tiempo que dura la caminata, lo que en una dimensión se escribe como

$$\langle x^2 \rangle = 2D_0 t \quad (\text{B.4})$$

de ésta expresión, podemos obtener una forma operativa para el cálculo del coeficiente de difusión  $D_0$  en una simulación de caminatas brownianas. El método consiste en tabular los desplazamientos



**Figura B.1:** Obtención del coeficiente de difusión efectivo para canales de paredes rectas horizontales (curva de arriba) y para canales de paredes rectas inclinadas cuya relación entre las pendientes superior e inferior es 0.8 (curva de abajo).

cuadráticos medios

$$\langle x^2 \rangle = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} (x_i - x_0)^2 \quad (\text{B.5})$$

contra el tiempo  $t = n_k \Delta t$ , donde  $n_k$  es el número de pasos dado por el  $k$ -ésimo caminante; empleando una regresión lineal para obtener la ecuación de la recta  $\langle x^2 \rangle$  contra  $t$ , cuya pendiente  $m$  satisface la relación

$$m = 2D_0. \quad (\text{B.6})$$

Un ejemplo de este procedimiento se ve en la figura B.1.

## B.4 Cálculo del tiempo medio de supervivencia

En un experimento típico se sigue el movimiento de una partícula browniana y se registra la información del proceso hasta su terminación. La información reunida de este modo adquiere peso estadístico al ser promediada sobre un gran número de eventos (trayectorias o caminatas aleatorias).

El tiempo de primera llegada,  $\tau_i$ , de la  $i$ -ésima trayectoria en el canal, se obtiene cuando la partícula llega por primera vez a una frontera, o subregión de ella, absorbente; entonces la partícula es removida del sistema y se da por terminada la caminata, por tal razón, a  $\tau_i$  también se le conoce como el tiempo de supervivencia de la partícula en el sistema. El valor de  $\tau_i$  se obtiene al multiplicar el número de pasos  $n$ , dados hasta el momento de alcanzar la frontera absorbente, por la duración de cada paso, digamos  $\Delta t$

$$\tau_i = n \Delta t$$

Finalmente, el tiempo medio de primera llegada se obtiene promediando los valores de  $\tau_i$ , sobre las  $N$  trayectorias del experimento,

$$\langle t \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \tau_i \quad (\text{B.7})$$



## Publicaciones producidas

### Artículos de investigación

- G. Chacón-Acosta, I. Pineda, and L. Dagdug, “Diffusion in narrow channels on curved manifolds”, *J. Chem. Phys.* (2013). *En prensa*.
- I. Pineda, J. Alvarez-Ramirez, L. Dagdug, “Diffusion in two-dimensional conical varying width channels: Comparison of analytical and numerical results”, *J. Chem. Phys.* **137**, 174103 (2012).
- L. Dagdug, I. Pineda, “Projection of two-dimensional diffusion in a curved midline and narrow varying width channel, onto the longitudinal dimension”, *J. Chem. Phys.* **137**, 024107 (2012).
- I. Pineda, M. V. Vázquez, A. M. Berezhkovskii, L. Dagdug, “Diffusion in periodic two-dimensional channels formed by overlapping circles: Comparison of analytical and numerical results”, *J. Chem. Phys.* **135**, 224101 (2011).

### Capítulos en libros

- I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug, *Estudio de la difusión en sistemas confinados*, in *La Física de los Procesos Irreversibles (Vol. 3)*, L. García-Colín & Patricia Goldstein (eds.), El Colegio Nacional, México (2013) (en prensa).
- I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug, *Diffusion between two chambers connected by a conical capillary*, in *New Trends in Statistical Physics: Festschrift in honor of Leopoldo García-Colín's 80th birthday*, A. Macías & L. Dagdug (eds.), World Scientific, Singapur (2010), pp. 147–162.

### Artículos *in extenso* en Proceedings

- I. Pineda, L. Dagdug. *Projection of two-dimensional diffusion in narrow asymmetric channels onto the longitudinal direction*. En *V Mexican Meeting on Mathematical and Experimental Physics: Transport on Diffusive Systems*, L. Dagdug, M. Martínez-Mares & A. Macías (eds.), AIP Conference Proceedings. *Enviado*.
- G. Chacón-Acosta, I. Pineda, and L. Dagdug. *Effective one-dimensional diffusion on a curved surface*. En *V Mexican Meeting on Mathematical and Experimental Physics: Transport on Diffusive Systems*, L. Dagdug, M. Martínez-Mares & A. Macías (eds.), AIP Conference Proceedings. *Enviado*.

- G. Chacón-Acosta, I. Pineda, and L. Dagdug. *Projection of two-dimensional diffusion in a curved midline and narrow varying width channel on a curved surface*. En *Diffusion Fundamentals V*, J. Karger *et al.* (eds.). *Enviado*.
- I. Pineda, M.-V. Vázquez, and L. Dagdug, “Equilibration in two chambers connected by a capillary with arbitrary shape”, *Rev. Mex. Fis.* **S 99**, 224101 (2013).

### Artículos *in extenso* en Memorias de Congresos

- I. Pineda, L. Dagdug. *Método de proyección para el estudio de la difusión en un canal plano de paredes longitudinales arbitrarias*. En *Memorias de la XVII Reunión Nacional Académica de Física y Matemáticas*, M. Cedeño Hernández *et al.* (eds.), Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional, México (2012), pp. 399–404 (en CD).
- I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug. *Estudio de la difusión en canales simétricos periódicos*. En *Memorias del VI Congreso Internacional de Ingeniería Física*, R. Dorantes *et al.* (eds.), UAM-Azcapotzalco, México (2012). Trabajo con clave CIIF-082 (en CD).
- I. Pineda, L. Dagdug. *Una propuesta para el estudio analítico del transporte por difusión a través de microtubos*. En *Memorias de la XVI Reunión Nacional Académica de Física y Matemáticas*, J. M. Lara, A. F. Méndez, J. A. Peralta & D. Ramírez (eds.), Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional, México (2011), pp. 432–438 (en CD).
- I. Pineda, *Coefficientes de difusión efectivos para canales: Una modificación al método de Kalinay y Percus*. En *Encuentro de Estudiantes de Física UAM-CINVESTAV*, M. Martínez-Mares, A. Macías & A. García (eds.), UAM-Iztapalapa, México (2011), pp. 201–215. ISBN 978-607-477-471-9.
- I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug. *Sobre la difusión entre dos cavidades interconectadas a través de microcanales embebidos en una membrana impermeable*. En *Memorias del 2o. Congreso Nacional de Membranas: Ciencia, Tecnología y Aplicaciones*, J. Palacios *et al.* (eds.), Facultad de Química, UNAM, México (2011), pp. 95–99 (en CD).
- I. Pineda, L. Dagdug. *Liberación controlada de sustancias a partir de microcápsulas: un acercamiento teórico*. En *Memorias del V Congreso Internacional de Ingeniería Física*, A. Ramírez *et al.* (eds.), UAM-Azcapotzalco, México (2010). Trabajo con clave IP-CIIF-003. ISBN: 978-607-477-279-1 (en CD).

### Artículos de divulgación de la ciencia

- I. Pineda and L. Dagdug, “Aplicaciones e Historia de la Difusión en Sistemas Confinados”, *en preparación* (2013).
- I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug, “Modelación de la difusión en canales iónicos”, *Materiales Avanzados*, **7**, 19 (2010).

# Bibliografía

- [1] H. Risken, *The Fokker-Planck Equation: Methods of Solution and Applications* (Springer, Heidelberg, 1989).
- [2] M. Davies, *Nature* **417**, 813 (2002).
- [3] P. Heitjans and J. Kärger (eds.), *Diffusion in Condensed Matter: Methods, Materials, Models* (Springer, The Netherlands, 2005).
- [4] P. S. Burada, P. Hänggi, F. Marchesoni, G. Schmid, and P. Talkner, *ChemPhysChem* **10**, 45 (2009).
- [5] J. Kärger, D. M. Ruthven, and D. N. Theodorou, *Diffusion in Nanoporous Materials Vols. 1 & 2* (Wiley-VHC, Weinheim, 2012).
- [6] H. Qian, M. P. Sheetz, and E. L. Elson, *Biophys. J.* **60**, 910 (1991).
- [7] M. Dahan, S. Lévi, C. Luccardini, P. Rostaing, B. Riveau, and A. Triller, *Science* **302**, 442 (2003).
- [8] J. Capoulade, M. Wachsmuth, L. Hufnagel, and M. Knop, *Nat. Biotechnol.* **29**, 835 (2011).
- [9] A. Corma, M. J. Díaz-Cabañas, J. Martínez-Triguero, F. Rey, and J. Rius, *Nature* **418**, 514 (2002).
- [10] A. F. Combariza, G. Sastre, and A. Corma, *J. Phys. Chem. C* **115**, 875 (2011).
- [11] P. Hänggi and F. Marchesoni, *Rev. Mod. Phys.* **81**, 387 (2009).
- [12] C. Fuchs, *Inference for Diffusion Processes: With Applications in Life Sciences* (Springer, Heidelberg, 2013).
- [13] A. Okubo and S. A. Levin, *Diffusion and Ecological Problems: Modern Perspectives* (Springer, New York, 2001).
- [14] P. Smouse, S. Focardi, P. Moorcroft, J. Kie, J. Forester, and J. Morales, *Phil. Trans. Biol. Sci.* **365**, 2201 (2010).
- [15] D. Boyer, M. Crofoot, and P. Walsh, *J. R. Soc. Interface* **9**, 842 (2012).
- [16] D. Boyer, *Procesos Difusivos: De Moléculas a Animales* in *Fronteras de la Física en el Siglo XXI*, O. Miramontes and K. Volke (eds.) (Copit-arXives, México, 2013) pp. 267-287.
- [17] H. Bayley, *Nature* **467**, 164 (2010).
- [18] S. P. Koenig, L. Wang, J. Pellegrino, and J. S. Bunch, *Nat. Nanotechnol.* **7**, 728 (2012).
- [19] D. Gupta (ed.), *Diffusion Processes in Advanced Technological Materials* (Springer, New York, 2005).
- [20] H. Mehrer, *Diffusion in Solids: Fundamentals, Methods, Materials, Diffusion-Controlled Processes* (Springer, Heidelberg, 2007).
- [21] S. Sinha, A. Chatterjee, A. Chakraborti, and B. K. Chakrabarti, *Econophysics: An Introduction* (Wiley-VHC, Berlin, 2010).

- [22] M. Lax, W. Cai, and M. Xu, *Random Processes in Physics and Finance* (Oxford University Press, Oxford, 2006).
- [23] Y. Pinchover and J. Rubinstein, *An Introduction to Partial Differential Equations* (Cambridge University Press, New York, 2005).
- [24] E. DiBenedetto, *Partial Differential Equations* (Birkhäuser, New York, 2010).
- [25] J. Klafter and J. M. Drake, *Molecular Dynamics in Restricted Geometries* (Wiley, New York, 1989).
- [26] B. Lapeyre, E. Pardoux, and R. Sentis, *Introduction to Monte-Carlo Methods for Transport and Diffusion Equations* (Oxford University Press, New York, 2003).
- [27] R. Ghez, *A Primer of Diffusion Problems* (Wiley, USA, 1988).
- [28] H. C. Berg, *Random Walks in Biology* (Princeton University Press, New Jersey, 1993).
- [29] G. H. Weiss, *Aspects and Applications of the Random Walk* (North Holland, The Netherlands, 1994).
- [30] K. A. Dill and S. Bromberg, *Molecular Driving Forces* (Garland Science, New York, 2002).
- [31] E. L. Cussler, *Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems* (Cambridge University Press, New York, 2009).
- [32] M. V. Vázquez and L. Dagdug. *Difusión* in *La Física Biológica Vol. 2.* (El Colegio Nacional, México D. F., 2011) pp.
- [33] E. Braun, *Un Movimiento en Zig Zag* (Fondo de Cultura Económica, México, 1986).
- [34] A. D. Douglass and R. D. Vale, *Cell* **121**, 937 (2005).
- [35] T. Neusius, I. M. Sokolov, and J. C. Smith, *Phys. Rev. E* **80**, 011109 (2009).
- [36] R. Huang, I. Chavez, K. M. Taute, B. Luki, S. Jeney, M. G. Raizen, and E. L. Florin, *Nat. Phys.* **7**, 576 (2011).
- [37] R. Zwanzig, *Nonequilibrium Statistical Mechanics* (Oxford University Press, New York, 2001).
- [38] V. Balakrishnan, *Elements of Nonequilibrium Statistical Mechanics* (CRC Press, Brijbasi, 2008).
- [39] L. Thibodeaux, *Chemo-Dynamics: Environmental Movement of Chemical in Air, Water and Soils* (John Wiley and Sons, New York, 1979).
- [40] Figuras encontradas en la red.
- [41] K. K. Mon and J. K. Percus, *J. Chem. Phys.* **117**, 2289 (2002).
- [42] S. T. Cui, *J. Chem. Phys.* **123**, 054706 (2005).
- [43] L. García-Colín S. and P. Goldstein, *La Física de los Procesos Irreversibles Tomo 1* (El Colegio Nacional, México, 2003).
- [44] A. D. Douglass and R. D. Vale, *Cell* **121**, 937 (2005).
- [45] M. J. Saxton, *Nature Methods* **5**, 671 (2008).
- [46] C. A. Day and A. K. Kenworthy, *Biochim. Biophys. Acta* **1788**, 245 (2009).
- [47] A. J. García-Sáez and P. Schwille, *Biochim. Biophys. Acta* **1798**, 766 (2010).
- [48] J.-H. Jeon, V. Tejedor, S. Burov, E. Barkai, C. Selhuber-Unkel, K. Berg-Sørensen, L. Oddershede, and R. Metzler, *Phys. Rev. Lett.* **106**, 048103 (2011).
- [49] E. Barkai, Y. Garini, and R. Metzler, *Phys. Today* **65**, 29 (2012).
- [50] A. Kusumi, Y. Sako, and M. Yamamoto, *Biophys. J.* **65**, 2012 (1993).
- [51] J. Hwang, L. A. Gheber, L. Margolis, and M. Edidin, *Biophys. J.* **74**, 2184 (1997).

- [52] J.-H. Jeon, H. Martinez-Seara Monne, M. Javanainen, and R. Metzler, *Phys. Rev. Lett.* **109**, 188103 (2012).
- [53] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2007).
- [54] M. J. Saxton, *Biophys. J.* **39**, 165 (1982).
- [55] S. Semrau and T. Schmidt, *Soft Matter* **5**, 3174 (2009).
- [56] V. I. Govardovskii, D. A. Korenyak, S. A. Shukolyukov, and L. V. Zueva, *Molecular Vision* **15**, 1717 (2009).
- [57] A. L. Wolf-Ringwall, P. W. Winter, J. Liu, A. K. Van Orden, D. A. Roess, and B. G. Barisas, *J. Biol. Chem.* **286**, 29818 (2011).
- [58] M. Triantafilou, S. Morath, A. Mackie, T. Hartung, and K. Triantafilou, *J. Cell Sci.* **117**, 4007 (2004).
- [59] D. Lingwood and K. Simons, *Science* **327**, 46 (2010).
- [60] A. E. Cowan, L. Nakhimovsky, D. G. Myles, and D. E. Koppel, *Biophys. J.* **73**, 507 (1997).
- [61] R. G. Parton and J. F. Hancock, *Trends Cell Biol.* **14**, 141 (2004).
- [62] C. Eggeling, C. Ringemann, R. Medda, G. Schwarzmann, K. Sandhoff, S. Polyakova, V. N. Belov, B. Hein, C. von Middendorff, A. Schönle, and S. W. Hell, *Nature* **457**, 1159 (2009).
- [63] K. Simons and M. J. Gerl, *Nat. Rev.* **11**, 687 (2010).
- [64] J.-H. Jeon, H. Martinez-Seara Monne, M. Javanainen, and R. Metzler, *Phys. Rev. Lett.* **109**, 188103 (2012).
- [65] D. Boyer and D. S. Dean, *J. Phys. A* **44**, 335003 (2011).
- [66] D. Boyer, D. S. Dean, C. Mejia-Monasterio and G. Oshanin, *Phys. Rev. E* **85**, 031136 (2012).
- [67] S. Granick, *Science* **253**, 1374-9 (1991).
- [68] M. Rovere, M. A. Ricci, D. Vellati, and F. Bruni, *J. Chem. Phys.* **108**, 9859 (1998).
- [69] M. Muthukumar, *M. J. Non-Cryst. Solids* **131**, 654 (1991).
- [70] M. Wong, J. K. Thomas, and T. Nowak, *T. J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4730 (1977).
- [71] U. Raviv, P. Laurat, and J. Klein, *Nature* **413**, 51 (2001).
- [72] M. C. Bellissent-Funel, S. H. Chen, and J. M. Zanotti *Physical Review E* **51**, 4558 (1995).
- [73] R. Metzler and J. Klafter, *Phys. Rep.* **339**, 1 (2000).
- [74] R. Metzler and J. Klafter, *J. Phys. A* **37**, R161 (2004).
- [75] Y. He, S. Burov, R. Metzler, and E. Barkai, *Phys. Rev. Lett.* **101**, 058101 (2008).
- [76] S. Girst, V. Hable, G. A. Drexler, C. Greubel, C. Siebenwirth, M. Haum, A. A. Friedl, and G. Dollinger, *Sci. Rep.* **3**, 2511 (2013).
- [77] Figura obtenida en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961211014554>
- [78] Figura obtenida en <http://www.youtube.com/watch?v=xmgP8fBfcJU>
- [79] A. M. Berezhkovskii and G. Sutmann, *Phys. Rev. E* **65** 060201(R) (2002).
- [80] N. F. Durand, A. Bertsch, M. Todorova, and P. Renaud. *Appl. Phys. Lett.* **91**, 203106 (2007).
- [81] H. Ciftci and M. Cakmak, *Europhys. Lett.* **87**, 60003 (2009).
- [82] L. Dagdug, M.-V. Vazquez, A. M. Berezhkovskii, and S. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **133**, 034707 (2010).

- [83] A. M. Berezhkovskii and L. Dagdug *J. Chem. Phys.* **134**, 124109 (2011).
- [84] P. C. Bressloff and J. Newby, *Rev. Mod. Phys.* **85**, 135 (2013).
- [85] N. Bellomo, *Modelling Complex Living Systems: A Kinetic Theory and Stochastic Game Approach* (Birkhäuser, Boston, 2008)
- [86] W. Paul and J. Bascnagel, *Stochastic Processes: From Physics to Finance* (Springer, Heidelberg, 1999).
- [87] A. Schadschneider, D. Chowdhury, and K. Nishinari, *Stochastic Transport in Complex Systems* (Elsevier, Oxford, 2011).
- [88] E. DiBenedetto, *Partial Differential Equations* (Birkhäuser, New York, 2010).
- [89] Y. Pinchover and J. Rubinstein, *An Introduction to Partial Differential Equations* (Cambridge University Press, New York, 2005).
- [90] E. J. Valdés-Parada, C. G. Aguilar-Madera, J. Alvarez-Ramirez, *Chem. Eng Sci.* **66**, 2177 (2011).
- [91] M. H. Jacobs, *Diffusion Processes* (Springer, New York, 1967).
- [92] R. Zwanzig, *J. Chem. Phys.* **96**, 3926 (1992).
- [93] D. Reguera and J. M. Rubí, *Phys. Rev. E* **64**, 061106 (2001).
- [94] P. Kalinay and J. K. Percus, *J. Chem. Phys.* **122**, 204701 (2005)
- [95] P. Kalinay and J. K. Percus, *Phys. Rev. E* **74**, 041203 (2006).
- [96] M. V. Vazquez, A. M. Berezhkovskii, and L. Dagdug, *J. Chem. Phys.* **129**, 046101 (2008).
- [97] D. S. Goodsell, *The Machinery of Life* (Springer, New York, 2010).
- [98] <http://www.mmk.su.se/page.php?pid=155&id=1353>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [99] [http://virtuallaboratory.colorado.edu/Biofundamentals/lectureNotes/Topic2E\\_Membranes.htm](http://virtuallaboratory.colorado.edu/Biofundamentals/lectureNotes/Topic2E_Membranes.htm), página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [100] <http://www.ks.uiuc.edu/Research/nanopore/>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [101] J. L. Schipper, S. H. MacKenzie, A. Sharmab, and A. C. Clark, *Biophys. Chem.* **159**, 100 (2011).
- [102] <http://www.pnas.org/content/107/46/19856/F2.expansion.html>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [103] <http://www1.chem.leeds.ac.uk/FCM/templating.html>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [104] K. Tachikawa, P. S. Dittrich, and A. Manz, *Sensors and Actuators B: Chemical* **137**, 781 (2009).
- [105] <http://www.canli.dicp.ac.cn/researchhighlights.htm>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [106] W. M. Saltzman, *Drug Delivery: Engineering Principles for Drug Therapy* (Oxford University Press, New York, 2001)
- [107] R. K. Jain, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **46**, 149 (2001).
- [108] J. Wang, Z. Lu, Y. Gao, M. G. Wientjes, and J. L. S. Au, *Nanomedicine* **6**, 1605 (2011).
- [109] L. Dagdug, G. H. Weiss, and A. H. Gandjbakhche, *Phys. Med. Biol.* **10**, 1361 (2003).
- [110] V. Chernomordik, A. H. Gandjbakhche, G. H. Weiss, and L. Dagdug, *J. Mod. Opt.* **57**, 2048 (2010).
- [111] B. Hille, *Ion Channels of Excitable Membranes* (Sinauer, Massachusetts, 2001)

- [112] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2007).
- [113] Z. Siwy, I. D. Kosinska, A. Fulinski, and C. R. Martin, *Phys. Rev. Lett.* **94**, 048102 (2005).
- [114] K. Healy, B. Schiedt, and A. P. Morrison, *Nanomedicine* **2**, 875 (2007).
- [115] P. Hänggi, *J. Stat. Phys.* **30**, 401 (1983).
- [116] J. L. Barreda and H. X. Zhou, *J. Chem. Phys.* **135**, 145101 (2011).
- [117] J. S. Bader, R. W. Hammond, S. A. Henck, M. W. Deem, G. A. McDermott, J. M. Bustillo, J. W. Simpson, G. T. Mulhern, and J. M. Rothberg, *Proc. Nat. Acad. Sci U.S.A.* **96**, 13165 (1999).
- [118] F. Daumas, N. Destainville, C. Millot, A. Lopez, D. Dean, and L. Salomé, *Biophys. J.* **84**, 356 (2003).
- [119] M. I. Monine, A. M. Berezhkovskii, E. J. Joslin, H. S. Wiley, D. A. Lauffenburger, and S. Y. Shvartsman, *Biophys. J.* **88**, 2384 (2005).
- [120] S. C. Winans and B. L. Bassler (eds.), *Chemical Communication among Bacteria* (AMS Press, Washington, 2008).
- [121] D. M. Roberge, B. Zimmerman, F. Rainone, M. Gottsponer, M. Eyholzer, and N. Kockmann, *Org. Process Res. Dev.* **12**, 905 (2008).
- [122] M. C. Daniel and D. Astruc, *Chem. Rev.* **104**, 293 (2004).
- [123] J. Margolis and K. G. Kenrick, *Nature* **214**, 1334 (1967).
- [124] A. Corma, *Chem. Rev.* **97**, 2373 (1997).
- [125] S. Reich, C. Thomsen, and J. Maultzsch, *Carbon Nanotubes: Basic Concepts and Physical Properties* (Wiley-VCH, Weinheim, 2004).
- [126] H. S. P. Wong and D. Akinwande, *Carbon Nanotube and Graphene Device Physics* (Cambridge University Press, Cambridge, 2011).
- [127] M. Gershow and J. A. Golovchenko, *Nat. Nanotechnol.* **2**, 775 (2007).
- [128] L. T. Sexton, L. P. Horne, S. A. Sherrill, G. W. Bishop, L. A. Baker, and C. R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 13144 (2007).
- [129] J. C. T. Eijkel and A. van den Berg, *Microfluid Nanofluid* **1**, 249 (2005).
- [130] C. Kumar, *Nanodevices for the Life Sciences* (Wiley-VHC, USA, 2006).
- [131] S. M. Iqbal and R. Bashir (eds.), *Nanopores* (Springer, New York, 2011).
- [132] C. Binns, *Introduction to Nanoscience and Nanotechnology* (Wiley, New Jersey, 2010).
- [133] H. Bayley and P. S. Cremer, *Nature* **413**, 226 (2001).
- [134] A. C. Dillon, K. M. Jones, T. A. Bekkedahl, C. H. Kiang, D. S. Bethune, and M. J. Heben, *Nature* **386**, 377 (1997).
- [135] A. Parashar, R. Lycke, J. A. Carr, and S. Pandey, *Biomicrofluidics* **5**, 024112 (2011).
- [136] S. Johari, V. Nock, M. M. Alkaisib and W. Wang, *Lab. Chip* **13**, 1699 (2013).
- [137] J. Kärger and D. M. Ruthven, *Diffusion in Zeolites and Other Microporous Solids* (Wiley, New York, 1992).
- [138] P. Bosch and I. Schifter, *La Zeolita: Una Piedra que Hierve* (Fondo de Cultura Económica, México, 1997).
- [139] <http://www.mineralholding.hu/ipariasvanyok/en/zeolite.html>, página consultada el 17 de marzo de 2013.

- [140] <http://www.math.yorku.ca/dcoxeter/chap10/A%20ZEOLITE.jpg>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [141] <http://www.umich.edu/~becklab/research.html>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [142] C. C. Freyhardt, M. Tsapatsis, R. F. Lobo, K. J. Balkus, and M. E. Davis, *Nature* **381**, 295 (1996).
- [143] T. A. J. Duke and R. H. Austin, *Phys. Rev. Lett.* **80**, 1552 (1998).
- [144] J. Fu, J. Yoo, and J. Han, *Phys. Rev. Lett.* **97**, 018103 (2006).
- [145] M. E. Davis, *Nature* **417**, 813 (2002).
- [146] J. Weitkamp and L. Puppe, *Catalysis and Zeolites: Fundamentals and Applications* (Springer, Heidelberg, 1999).
- [147] B. J. Borah, P. K. Maiti, C. Chakravarty, and S. Yashonath, *J. Chem. Phys.* **136**, 174510 (2012).
- [148] <http://www.chem.pku.edu.cn/issm/progres%20in%20experiments.html>
- [149] <http://cellbiologyolm.stevegallik.org/node/78>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [150] P. K. Ghosh, P. Hänggi, F. Marchesoni, S. Martens, F. Nori, L. Schimansky-Geier, and G. Schmid, *Phys. Rev. E* **85**, 011101 (2012).
- [151] L. Dagdug, M.-V. Vazquez, A. M. Berezhevskii, V. Y. Zitserman, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **136**, 204106 (2012).
- [152] T. K. Perkins and O. C. Johnston, *Soc. Petrol. Eng. J.* **3**, 70 (1963)
- [153] F. J. Valdés-Parada, C. G. Aguilar-Madera, J. Alvarez-Ramirez, *Chem. Eng. Sci.* **66**, 2177 (2011)
- [154] F. A. Coutelieiris and J. M. P. Q. Delgado, *Transport Processes in Porous Media* (Springer, Heidelberg, 2012).
- [155] E. Wallin and G. Von Heijne, *Prot. Sci.* **7**, 1029 (1998).
- [156] L. Liu, P. Li, and S. A. Asher, *Nature* **397**, 141 (1999).
- [157] R. Westermeier, *Electrophoresis in Practice* (Wiley-VCH, Weinheim, 2001).
- [158] V. Santoni, M. Molloy, and T. Rabilloud, *Electrophoresis* **21**, 1054 (2000).
- [159] B. D. Hames (ed.) *Gel Electrophoresis of Proteins: A Practical Approach* (Oxford University Press, New York, 2002).
- [160] R. O. Okotore, *Basic Separation Techniques in Biochemistry* (New Age International, India, 1998).
- [161] N. Laachi and K. D. Dorfman, *J. Chem. Phys.* **133**, 234101 (2010).
- [162] S. Nedelcu and J.-U. Sommer, *J. Chem. Phys.* **138**, 104905 (2013).
- [163] S. Iijima, *Nature* **354**, 56 (1991).
- [164] M. Terrones, *Annu. Rev. Mater. Res.* **33**, 419 (2003).
- [165] <http://coecs.ou.edu/Brian.P.Grady/nanotube.html>, página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [166] [http://biology.anu.edu.au/hosted\\_sites/langevin/images/bnnt\\_desalination\\_small\\_cover.pdf](http://biology.anu.edu.au/hosted_sites/langevin/images/bnnt_desalination_small_cover.pdf), página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [167] T. W. Ebbesen, H. J. Lezec, H. Hiura, J. W. Bennett, H. F. Ghaemi, and T. Thio, *Nature* **382**, 54 (1994).
- [168] M. S. Dresselhaus, *Nature* **391**, 19 (1998).
- [169] K. Jiang, A. Eitan, L. S. Schadler, P. M. Ajayan, R. W. Siegel, N. Grobert, M. Mayne, M. Reyes-Reyes, H. Terrones and M. Terrones, *Nano Letters* **3**, 275 (2003).

- [170] P. M. Ajayan and Sumio Iijima, *Nature* **361**, 333 (1993).
- [171] S. C. Tsang, Y. K. Chen, P. J. F. Harris, and M. L. H. Green, *Nature* **372**, 159 (1994).
- [172] X. L. Yanchao Shi, Y. Yang, H. Du, R. Zhou, *et al.*, *J. Chem. Phys.* **136**, 175101 (2012).
- [173] T. Mutat, J. Adler, and M. Sheintuch, *J. Chem. Phys.* **136**, 234902 (2012).
- [174] J. R. Borodin, A. B. de Oliveira, A. Diehl, and M. C. Barbosa, *J. Chem. Phys.* **137**, 084504 (2012).
- [175] S. K. Kannam, B. D. Todd, J. S. Hansen, and P. J. Davis, *J. Chem. Phys.* **138**, 094701 (2013).
- [176] A. M. Berezhevskii and G. Hummer, *Phys. Rev. Lett.* **89**, 064503 (2002).
- [177] H. Verweij, M. C. Schillo, and J. Li, *Small* **3**, 1996 (2007).
- [178] B. Hinds, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **16**, 1 (2012).
- [179] J. Aqvist, and V. Luzhkov, *Nature*, **404**, 881 (2000).
- [180] H. Hillaireau and Patrick Couvreur, *Cell Mol. Life Sci.* **66**, 2873 (2009).
- [181] Y. Malam, M. Loizidou, and A. M. Seifalian, *Trends Pharmacol. Sci.* **30**, 592 (2009).
- [182] C.E. Mora-Huertasa, H. Fessia, and A. Elaissari, *Int. J. Pharm.* **385**, 113 (2010).
- [183] I. D. Kosinska, I. Goychuk, M. Kostur, G. Schmid, and P. Hänggi, *Phys. Rev. E* **77**, 031131 (2008).
- [184] A. A. Milischuk and B. M. Ladanyi, *J. Chem. Phys.* **135**, 174709 (2011).
- [185] [http://www.ornl.gov/info/ornlreview/v45\\_1\\_12/article07.shtml](http://www.ornl.gov/info/ornlreview/v45_1_12/article07.shtml), página consultada el 17 de marzo de 2013.
- [186] S. W. Kowalczyk, M. W. Tuijtel, S. P. Donkers, and C. Dekker, *Nano Lett.* **10**, 1414, (2010).
- [187] Consúltese los artículos publicados en la siguiente dirección electrónica, <http://www.nature.com/nano/focus/nanopores/index.html>
- [188] A. Aksimentiev, J. B. Heng, G. Timp, and K. Schulten, *Biophys. J.* **87**, 2086 (2004).
- [189] A. J. Storm, C. Storm, J. Chen, H. Zandbergen, J.-E. Joanny, and C. Dekker, *Nano Lett.* **5**, 1193 (2005).
- [190] S. W. Kowalczyk, M. W. Tuijtel, S. P. Donkers, and C. Dekker, *Nano Lett.* **10**, 1414, (2010).
- [191] A. Meller, L. Nivon, and D. Branton, *Phys. Rev. Lett.* **86**, 3435 (2001)
- [192] F. Haque, J. Li, H.-C. Wu, X.-J. Liang, and P. Guo, *Nano Today* **8**, 56, (2013).
- [193] G. Maglia, M. Rincon Restrepo, E. Mikhailova, and H. Bayley, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 19720 (2008).
- [194] H.-Y. Wang, Y. Li, L.-X. Qin, A. Heyman, O. Shoseyov, I. Willner, Y.-T. Long, and H. Tian, *Chem. Commun.* **49**, 1741 (2013).
- [195] M. Nei and S. Kumar, *Molecular Evolution and Phylogenetics* (Oxford University Press, New York, 2000).
- [196] B. C. O'Meara, *Annu. Rev. Ecol. Evol. Systemat.* **43**, 267 (2012).
- [197] A. M. Berezhevskii and V. I. Gopich, *Biophys. J.* **84**, 787 (2003).
- [198] T. A. Rapoport, *Nature* **450**, 663 (2007).
- [199] R. Zimmermann, *Protein Transport into the Endoplasmic Reticulum* (Landes Bioscience, Austin, 2009).
- [200] H. W. de Haan and G. W. Slater, *J. Chem. Phys.* **138**, 094906 (2013).

- [201] S. M. Bezrukov, I. Vodyanov, and V. A. Parsegian, *Nature* **370**, 279 (1994).
- [202] I.-C. Yeh and G. Hummer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101**, 12177 (2004).
- [203] J. Comer, V. Dimitrov, Q. Zhao, G. Timp, and A. Aksimentiev, *Biophys. J.* **96**, 593 (2009).
- [204] T. Sakawe, *Phys. Rev. E* **81**, 041808 (2010).
- [205] A. Mohan, A. B. Kolomeisky, M. Pasquali, *J. Chem. Phys.* **133**, 024902 (2010).
- [206] Y.-Q. Li, Y.-B. Zheng, and R. N. Zare, *ACS nano* **6**, 993 (2012).
- [207] T. F. Weiss, *Cellular Biophysics Vols. 1 & 2* (MIT Press, Massachusetts, 1996).
- [208] M. B. Jackson, *Molecular and Cellular Biophysics* (Cambridge University Press, New York, 2006).
- [209] R. B. Phillips, J. Kondev, and J. Theriot, *Physical Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2008).
- [210] M. H. Friedman, *Principles and Models of Biological Transport* (Springer, New York, 2008).
- [211] M. Kurzynski, *The Thermodynamic Machinery of Life* (Springer, Heidelberg, 2006).
- [212] T. M. Nordlund, *Quantitative Understanding of Biosystems: An Introduction to Biophysics* (CRC Press, USA, 2011).
- [213] L. García-Colín, L. Dagdug, M. Picquard, and E. Vazquez, (coords.) *Introducción a la Física Biológica Vols. 1, 2 & 3* (El Colegio Nacional, México, 2010).
- [214] L. García-Colín, L. Dagdug, P. Miramontes & A. Rojo (eds.) *La Física Biológica en México: Temas Selectos* (El Colegio Nacional, México, 2006).
- [215] L. García-Colín, L. Dagdug, M. Picquard, and E. Vazquez (eds.) *La Física Biológica en México: Temas Selectos Vol. 2* (El Colegio Nacional, México, 2008).
- [216] E. Hernández-Lemus, *J. Biol. Phys.* **37** (2011) 167.
- [217] E. Hernández-Lemus, *Revista Digital Universitaria* **13** (2012). <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num4/art40/index.html>
- [218] G. Martínez-Mekler and G. Cocho, *Al Borde del Milenio: Caos, Crisis, Complejidad* (UNAM, México, 1999).
- [219] E. Mayr, *This is Biology: The Science of the Living World* (Harvard University Press, Cambridge, 1997).
- [220] D. N. Wheatley and P. C. Malone, *Biol. Cell* **79**, 1 (1993).
- [221] P. S. Agutter, P. C. Malone, and D. N. Wheatley, *J. Theor. Biol.* **176**, 261 (1995).
- [222] P. S. Agutter, P. C. Malone, and D. N. Wheatley, *J. Hist. Biol.* **33**, 71 (2000).
- [223] D. S. Banks and C. Fradin, *Biophys. J.* **89**, 2960 (2005).
- [224] J. Spitzer and B. Poolman, *FEBS Lett.* **587**, 2094 (2013).
- [225] A. S. Verkman, *Trends Biochem. Sci.* **27**, 27 (2002).
- [226] C. P. Brangwynne, G. H. Koenderink, F. C. MacKintosh, and D. A. Weitz, *Trends Cell Biol.* **19**, 423 (2009).
- [227] V. A. Saunders, *Nature* **276**, 216 (1978).
- [228] N. M. Green, *Nature* **292**, 198 (1981).
- [229] <http://www.keywordpicture.com/abuse/streptomyces%20lividans///>, página consultada el 18 de marzo de 2013.

- [230] [http://www.pc.maricopa.edu/Biology/rcotter/BIO\%20205/LessonBuilders/Chapter\%204\%20LB/Ch4Lessonbuilder\\_print.html](http://www.pc.maricopa.edu/Biology/rcotter/BIO\%20205/LessonBuilders/Chapter\%204\%20LB/Ch4Lessonbuilder_print.html), página consultada el 18 de marzo de 2013.
- [231] D. A. Doyle, J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, and R. MacKinnon, *Science* **280**, 69 (1998).
- [232] M. Petrek, P. Kosinova, J. Koca, and M. Otyepka, *Structure* **15**, 1357 (2007).
- [233] B. Denker, B. Smith, F. Kuhajda, and P. Agre, *J. Biol. Chem.* **263**, 15634 (1988).
- [234] B. K. Jap, P. J. Walian, and K. Gehring, *Nature* **350**, 167 (1991).
- [235] C. Kung, *Nature* **436**, 647 (2005).
- [236] A. Kamkin and I. Kiseleva (eds.), *Mechanosensitive Ion Channels* (Springer, New York, 2008).
- [237] G. Yellen, *Nature* **419**, 35 (2002).
- [238] H. R. Leuchtag, *Voltage-Sensitive Ionic Channels* (Springer, Dordrecht, 2008).
- [239] L. S. Liebovitch and T. I. Toth, *J. Theo. Biol.*, **148**, 243 (1991).
- [240] D. Colquhoun and A. G. Hawkes, *The principles of the stochastic interpretation of ion-channel mechanism*, in Single-Channel Recording, B. Sakmann and E. Neher eds. (Plenum Press, USA, 1995), pp. 397-482.
- [241] J. H. Lee, J. C. Gomora, L. L. Cribbs, and E. Perez-Reyes, *Biophys. J.* **77**, 3034(1999).
- [242] K. J. Swartz, *Nature* **456**, 891 (2009).
- [243] I. Pineda, M. V. Vazquez, and L. Dagdug, *Materiales Avanzados* **7**, 19 (2010).
- [244] M. Klingenberg, *Nature* **290**, 449 (1981).
- [245] N. Shi, S. Ye, A. Alam, L. Chen, and Y. Jiang, *Nature* **440**, 570 (2006).
- [246] M. R. Whorton and R. MacKinnon, *Cell* **147**, 199 (2011).
- [247] M. Raunest and C. Kandt, *J. Mol. Graph. Model* **29**, 895 (2011).
- [248] J. Åqvist and V. Luzhkov, *Nature* **404**, 881 (2000).
- [249] S. Subramaniam and R. Henderson, *Nature* **406**, 653 (2000).
- [250] K. Murata, Kaoru. Mitsuoka, T. Hirai, T. Walz, P. Agre, J. B. Heymann, A. Engel, and Y. Fujiyoshi, *Nature* **407**, 599 (2000).
- [251] R. MacKinnon, *Biosci. Rep.* **24**, 75 (2004).
- [252] I. D. Kosinska and A. Fulinski, *Phys. Rev. E* **72**, 011201 (2005).
- [253] S. Hohmann, S. Nielsen, and P. Agre (eds.), *Aquaporins* (Academic Press, San Diego, 2001).
- [254] G. P. Bienert, A. L. B. Møller, K. A. Kristiansen, A. Schulz, I. M. Møller, J. K. Schjoerring, and T. P. Jahn, *J. Biol. Chem.* **12**, 1183 (2007).
- [255] G. Benga, *Mol. Aspect Med.* **33**, 514 (2012).
- [256] J. L. Nieva, V. Madan, and L. Carrasco, *Nat. Rev. Microbiol.* **10**, 563 (2012).
- [257] <http://scamparoo.wordpress.com/2008/08/09/aquaporins/>
- [258] [http://www.spring8.or.jp/en/news\\_publications/press\\_release/2009/090402/](http://www.spring8.or.jp/en/news_publications/press_release/2009/090402/)
- [259] <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/08/090829092830.htm>

- [260] S. Törnroth-Horsefield, Y. Wang, K. Hedfalk, U. Johanson, M. Karlsson, E. Tajkhorshid, R. Neutze, and P. Kjellbom, *Nature* **439**, 688 (2006).
- [261] P. Agre and D. Kozono, *FEBS Lett.* **555**, 72 (2003).
- [262] L. S. King, M. Yasui, and P. Agre, *Mol. Med. Today* **6**, 60 (2000).
- [263] A. Cheng, A. N. van Hoek, M. Yeager, A. S. Verkman, and A. K. Mitra, *Nature* **387**, 627 (1997).
- [264] H. Sui, B.-G. Han, J. K. Lee, P. Walian, and B. K. Jap, *Nature* **414**, 872 (2004).
- [265] S. A. Paschen, T. Waizenegger, T. Stan, M. Preuss, M. Cyrklaff, K. Hell, D. Rapaport, and W. Neupert, *Nature* **426**, 862 (2003).
- [266] S. W. Cowan, T. Schrimmer, G. Rummel, M. Steiert, R. Ghosh, R. A. Pauptit, J. N. Jansonius, and J. P. Rosenbusch, *Nature*, **358**, 727 (1992).
- [267] L. Z. Song, M. R. Hobaugh, C. Shustak, S. Cheley, H. Bayley, and J. E. Gouaux, *Science* **274**, 1859 (1996).
- [268] H. Goodhall, *Nature* **317**, 286 (1985).
- [269] W. J. Larsen, *Tissue Cell* **9**, 373 (1977).
- [270] J. Slack, *Nature* **311**, 107 (1984).
- [271] L. S. Musil and D. A. Goodenough, *J. Cell Biol.* **115**, 1357 (1991).
- [272] W. H. Evans and P. E. M. Martin, *Mol. Memb. Biol.* **19**, 121 (2002).
- [273] S. Maeda and T. Tsukihara, *Cell. Mol. Life Sci.* **68**, 1115 (2011).
- [274] E. Dere and A. Zlomuzica, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **36**, 206 (2012).
- [275] R. Wilsenach and M. Kessel, *Nature* **207**, 545 (1965).
- [276] L. E. Hawker and M. A. Gooday, *Nature* **212**, 635 (1966).
- [277] W. J. Lucas, B.-K. Ham, and J.-Y. Kim, *Trends Cell Biol.* **19**, 495 (2009).
- [278] X. M. Xu and D. Jackson, *Curr. Opin. Plant Biol.* **13**, 684 (2010).
- [279] T. M. Burch-Smith and P. C. Zambryski, *Annual Rev. Plant Biol.* **63**, 239 (2012).
- [280] J. Kistler, D. Christie, and S. Bullivant, *Nature* **331**, 722 (1988).
- [281] C. Peracchia (ed.), *Gap Junctions: Molecular Basis of Cell Communication in Health and Disease* (Academic Press, San Diego, 2000).
- [282] S. E. La Flamme and A. P. Kowalczyk (eds.), *Cell Junctions: Adhesion, Development, and Disease* (Wiley-VCH, 2008).
- [283] R. H. Mephan and G. R. Lane, *Nature* **221**, 288 (1969).
- [284] M. Carmo-Fonseca, L. Mendes-Soares, and I. Campos, *Nat. Cell Biol.* **2**, E107 (2000).
- [285] S. Wälde and R. H. Kehlenbach, *Trends Cell Biol.* **20**, 461 (2010).
- [286] C. Strambio-De-Castillia, M. Niepel, and M. P. Rout, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **11**, 490 (2010).
- [287] J. D. Aitchison and M. P. Rout, *Genetics* **190**, 855 (2012).
- [288] H. W. Evans, *Nature* **283**, 521 (1980).
- [289] M. J. Geisow, *Nature* **295**, 649 (1982).

- [290] E. di Cera, *Thermodynamic Theory of Site-Specific Binding Processes in Biological Macromolecules* (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).
- [291] D. A. Lauffenburger and J. J. Linderman, *Receptors: Models for Binding, Trafficking, and Signalling* (Oxford University Press, Oxford, 1993).
- [292] L. Batsilas, A. M. Berezhkovskii, and S. Y. Shvartsman, *Biophysical Journal* **85**, 3659 (2003).
- [293] A. M. Berezhkovskii, L. Batsilas, and S. Y. Shvartsman, *Biophysical Chemistry* **107**, 221 (2004).
- [294] A. M. Berezhkovskii, A. Szabo, and H.-X. Zhou, *J. Chem. Phys.* **135**, 075103 (2011).
- [295] H. J. Kwon, M. Palnitkar, and J. Deisenhofer, *PLoS ONE* **6** e18722 (2011).
- [296] M. Harel, I. Schalk, L. Ehret-Sabatier, F. Bouet, M. Goeldner, C. Hirth, P. H. Axelsen, I. Silman, and J. L. Sussman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **90**, 9031 (1993).
- [297] A. L. Stouffer, R. Acharya, D. Salom, A. S. Levine, L. Di Costanzo, C. S. Soto, V. Tereshko, V. Nanda, S. Stayrook, and W. F. DeGrado, *Nature* **451**, 596 (2008).
- [298] M. Sharma, M. Yi, H. Dong, H. Qin, E. Peterson, D. D. Busath, H. X. Zhou, and T. A. Cross, *Science* **330**, 509 (2010).
- [299] M. Perutz, *Nature* **194**, 914 (1962).
- [300] M. Perutz, *Nature* **316**, 210 (1985).
- [301] R. B. Kelly, *Nature* **364**, 487 (1993).
- [302] H. S. Wiley, *Exp. Cell Res.* **284**, 78 (2003).
- [303] [http://www.zoology.ubc.ca/~berger/b200sample/unit\\_8\\_protein\\_processing/images\\_unit8/14\\_29.jpg](http://www.zoology.ubc.ca/~berger/b200sample/unit_8_protein_processing/images_unit8/14_29.jpg), página consultada el 18 de marzo de 2013.
- [304] [http://archives.focus.hms.harvard.edu/2006/060906/cell\\_biology.shtml](http://archives.focus.hms.harvard.edu/2006/060906/cell_biology.shtml)
- [305] <http://www.biolcell.org/boc/102/boc1020581add.htm>
- [306] [http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2577128\\_gr1&req=4](http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2577128_gr1&req=4)
- [307] M. Gonzales-Gaitan, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 213 (2003).
- [308] A. Sorkin and M. von Zastrow, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 600 (2002).
- [309] H. Waterman and Y. Yarden, *FEBS Lett.* **275**, 142 (2001).
- [310] S. Mukherjee, R. N. Ghosh, and F. R. Maxfield, *Physiol. Rev.* **77**, 759 (1997).
- [311] I. Mellman, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **12**, 575 (1996).
- [312] H. J. Gauze, J. W. Slot, and A. L. Schwartz, *J. Cell Biol.* **104**, 1715 (1987).
- [313] M. Marsh, G. Griffiths, G. E. Dean, I. Mellman, and A. Helenius, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **83**, 2899 (1986).
- [314] C. Delevoye, I. Hurbain, D. Tenza, J. B. Sibarita, S. Uzan-Gafsou, H. Ohno, W. J. Geerts, A. J. Verkleij, J. Salamero, M. S. Marks, and G. Raposo, *J. Cell Biol.* **187**, 247 (2009).
- [315] J. L. Linderman and D. A. Lauffenburger, *Receptor/Ligand Sorting along the Endocytic Pathway* (Springer-Verlag, Berlin, 1989).
- [316] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, and G. H. Weiss, *Phys. Rev. E* **69**, 012902 (2004).
- [317] <http://www.turbosquid.com/3d-models/neuron-cell-3d-model/275430>, página consultada el 18 de marzo de 2013.

- [318] <http://synapses.clm.utexas.edu/anatomy/dendrite/dendrite.stm>, página consultada el 18 de marzo de 2013.
- [319] G. M. Shepherd, *Neurobiology* (Oxford University Press, New York, 1994).
- [320] K. E. Sorra and K. M. Harris, *Hippocampus* **10**, 501 (2000).
- [321] R. Yuste, A. Majewska, and K. Holthoff, *Nat. Neurosci.* **3**, 653 (2000).
- [322] B. L. Sabatini, M. Maravall, and K. Svoboda, *Curr. Opin. Neurobiol.* **11**, 349 (2001).
- [323] F. Santamaria, S. Wils, E. de Schutter, and G. J. Augustine, *Neuron* **52**, 635 (2006).
- [324] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, Y. A. Makhnovskii, and V. Y. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **127**, 224712 (2007).
- [325] P. S. Bressloff and B. A. Earnshaw, *Phys. Rev. E* **75**, 041915 (2007).
- [326] P. C. Bressloff and J. Newby, *Rev. Mod. Phys.* **85**, 135 (2013).
- [327] R. Maiocchi, *Br. J. Hist. Sci.* **23**, 257 (1990).
- [328] M. D. Haw, *J. Phys. Condens. Matter* **14**, 7769 (2002).
- [329] J. Philibert, *Diffusion Fundamentals* **2**, (2005).
- [330] J. L. Mateos, *Motores Moleculares*. In *Introducción a la Física Biológica Vol. 2*, L. García-Colín, L. Dagdug, M. Picquart and E. Vázquez (eds.) (El Colegio Nacional, México, 2010). pp. 373–402.
- [331] R. M. Mazo, *Brownian Motion* (Oxford Science, Oxford, 2002).
- [332] P. Hänggi and F. Marchesoni, *Chaos* **15**, 026101 (2005).
- [333] H. Mehrer and N. A. Stolwijk, *Diffusion Fundamentals* **11**, 1 (2009).
- [334] [http://www2.vcdh.virginia.edu/lewisandclark/biddle/site\\_images/clarkia\\_pulchella.html](http://www2.vcdh.virginia.edu/lewisandclark/biddle/site_images/clarkia_pulchella.html), página consultada el 22 de marzo de 2013.
- [335] P. Pearle, B. Collett, K. Bart, D. Bilderback, D. Newman, and S. Samuels, *Am. J. Phys.* **78**, 1278 (2010).
- [336] R. Brown, *Philos. Mag.* **4**, 161 (1828).
- [337] R. Brown, *Edinb. New Philos. J.* **5**, 358 (1828).
- [338] L. García-Colín, L. Dagdug, and J. R. G. Sánchez, *Introducción a la Teoría Cinética* (El Colegio Nacional, México, 2011).
- [339] Mandelbrot, B. B. *Les Objects Fractals: Forme, Hasard et Dimension* (Flammarion, Paris, 1975).
- [340] M. Gardner, *Sci. Am.* **238**, 16 (1978).
- [341] B. B. Mandelbrot and A. Blumen, *Proc. R. Soc. Lond. A* **423**, 3 (1989).
- [342] G. B. Kauffman, *Platinum Metals Rev.* **43**, 122 (1999).
- [343] T. Graham, *Phil. Trans.* **153**, 385 (1863).
- [344] R. M. Hawthorne, *J. Chem. Educ.* **47**, 751 (1970).
- [345] L. F. del Castillo, *El Fenómeno Mágico de la Ósmosis* (Fondo de Cultura Económica, México, 2003).
- [346] Kunkel, *Nature* **66**, 180 (1902).
- [347] T. N. Narasimhan, *Rev. Geophys.* **37**, 151 (1999).
- [348] A. Fick, *Ann. Phys. (Leipzig)* **94**, 59 (1855).

- [349] A. Fick, *Poggendorff's Ann. Phys. Chem.* **94**, 59 (1855).
- [350] J. B. J. Fourier, *Théorie Analytique de la Chaleur* (F. Didot, Paris, 1822).
- [351] W. C. Roberts, *Nature* 587 (1879).
- [352] W. C. Roberts-Austen, *Nature* **54**, 55 (1896).
- [353] M. von Smoluchowski, *Ann. Phys.* **21**, 756 (1906).
- [354] J. Piasecki, *Acta Phys. Pol. B* **38**, 1623 (2007).
- [355] A. Einstein, *Ann. Phys.* **17**, 549 (1905).
- [356] A. Einstein, *Investigations on the Theory of the Brownian Movement* (Dover, New York, 1956)
- [357] R. Peralta-Fabi *Procesos Estocásticos y Medios Granulados*. In *Séptima Escuela Mexicana de Física Estadística*, J. I. Jiménez, R. Rechtman and V. Romero (eds.) (Coordinación de Servicios Editoriales, México, 1994). pp. 101–152.
- [358] E. Frey and K. Kroy, *Ann. Phys. (Leipzig)* **14**, 20 (2005).
- [359] J. Perrin, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **147**, 594 (1908).
- [360] J. Perrin, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **152**, 1165 (1911).
- [361] J. Perrin, *Atoms* (Constable, London, 1923).
- [362] H. Siedentopf and R. Zsigmondy, *J. Phys. Theor. Appl.* **2**, 692 (1903).
- [363] W. F. Darke, J. W. McBain and C. S. Salmon, *Proc. R. Soc. Lond. A* **98**, 395 (1921)
- [364] I. Nordlund, *Z. Phys. Chem.* **87**, 40 (1914).
- [365] P. Langevin, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **146**, 530 (1908).
- [366] D. S. Lemons and A. Gythiel, *Am. J. Phys.* **65**, 1079 (1997).
- [367] L. S. Ornstein and G. E. Uhlenbeck, *Phys. Rev.* **36**, 823 (1930).
- [368] M. C. Wang and G. E. Uhlenbeck, *Rev. Mod. Phys.* **17**, 323 (1945).
- [369] R. Kubo, *Science* **233**, 330 (1986).
- [370] N. G. van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (North-Holland, Amsterdam, 1992).
- [371] M. Kac, *Am. Math. Mon.* **54**, 369 (1947).
- [372] W. Ebeling, E. Gudowska-Nowak, and I. M. Sokolov *Acta Phys. Pol. B* **39**, 1003 (2008).
- [373] P. S. Laplace, *Œuvres complètes*, consultado en <http://archive.org/details/uvrescompltesde31fragoog>
- [374] M. Kline, *Mathematical Thought from Ancient to Modern Times. Vol 2* (Oxford University Press, New York, 1972).
- [375] H. S. Carslaw and J. C. Jaeger, *Conduction of Heat in Solids* (Oxford University Press, New York, 1946).
- [376] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion* (Oxford University Press, New York, 1975).
- [377] G. O. Brown, *Water Resour. Res.* **38**, 1106 (2002).
- [378] J. C. Maxwell, *Treatise on electricity and magnetism* Vol. 1 (Oxford University Press, 1873). p. 365.
- [379] P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry* (Cornell University Press, Ithaca, 1953).

- [380] D. ben-Avraham and S. Havlin, *Diffusion and Reactions in Fractals and Disordered Systems* (Cambridge University Press, Cambridge, 2000).
- [381] F. Browman, *Introduction to Bessel Functions* (Dover, New York, 1958).
- [382] T. L. Hill, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 4918 (1975).
- [383] H. C. Berg and E. M. Purcell, *Biophys. J.* **20**, 193 (1977).
- [384] R. Zwanzig and A. Szabo, *Biophys. J.* **60**, 671 (1991).
- [385] O. K. Dudko, A. M. Berezhkovskii, and G. H. Weiss, *J. Chem. Phys.* **121**, 1562 (2004).
- [386] H.-X. Zhou and R. Zwanzig, *J. Chem. Phys.* **94**, 8794 (1991).
- [387] Z. Schuss, A. Singer, and D. Holcman, *Proc nat. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 16098 (2007).
- [388] S. Condamin, O. Bénichou, V. Tejedor, R. Voituriez, and J. Klafter, *Nature* **450**, 77 (2007).
- [389] O. Bénichou, C. Chevalier, J. Klafter, B. Meyer, and R. Voituriez, *Nature chemistry* **2**, 472 (2010).
- [390] S. Pillay, M. J. Ward, A. Peirce, and T. Kolokolnikov, *Multiscale Mod. Sim.* **8**, 803 (2010).
- [391] A. F. Cheviakov, M. J. Ward, and R. Straube, R. (2010). *Multiscale Mod. Sim.* **8**, 836 (2010).
- [392] A. M. Berezhkovskii, A. V. Barzykin, and V. Y. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **130**, 245104 (2009).
- [393] A. M. Berezhkovskii, V. Y. Zitserman, and S. Y. Shvartsman, *J. Chem. Phys.* **118**, 7146 (2003).
- [394] A. M. Berezhkovskii and A. Y. Barzykin, *J. Chem. Phys.* **136**, 054115 (2012).
- [395] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, S. M. Bezrukov, and G. H. Weiss, *J. Chem. Phys.* **118**, 2367 (2003).
- [396] S. Redner, *A guide to first-passage processes* (Cambridge University Press, 2001).
- [397] R. Mahnke, J. Kaupuzs, and I. Lubashevsky, *Physics of Stochastic Processes* (Wiley, 2009).
- [398] E. W. Montroll and G. H. Weiss, *G. H. J. Math. Phys.* **6**, 167 (1965).
- [399] M. E. Fischer, *J. Stat. Phys.* **34**, 667 (1984).
- [400] W. Feller, *Introduction to Probability Theory and Its Applications* Vol. I (Springer-Verlag, 1974).
- [401] G. H. Weiss, *Adv. Chem. Phys.* **13**, 1 (1967).
- [402] D. T. Gillespie, *J. Phys. Chem.* **81**, 2340 (1977).
- [403] G. H. Weiss, *J. Stat. Phys.* **24**, 587 (1981).
- [404] A. Szabo, K. Schulten, and Z. Schulten, *J. Chem. Phys.* **72**, 4350 (1980).
- [405] K. Schulten, Z. Schulten, and A. Szabo, *J. Chem. Phys.* **74**, 4426 (1981).
- [406] J. M. Deutch, *J. Chem. Phys.* **73**, 4700 (1981).
- [407] M. Kac, *Am. Math. Mon.* **54** 369 (1947).
- [408] A. M. Berezhkovskii and A. V. Barzykin, *Phys. Rev. E* **82** 011114 (2010).
- [409] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoi, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **116**, 6216 (2002).
- [410] I. V. Grigoriev, Yu. A. Makhnovskii, A. M. Berezhkovskii, and V. Yu. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **116**, 9574 (2002).
- [411] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, S. Y. Shvartsman, and G. H. Weiss, *J. Chem. Phys.* **119**, 12473 (2003).
- [412] S. M. Bezrukov, A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoi, and A. Szabo, *J. Chem. Phys.* **113**, 8206 (2000).

- [413] J. L. Linderman and D. A. Lauffenburger, *Biophys. J.* **50**, 295 (1986).
- [414] J. Klafter and J. M. Drake, *Molecular Dynamics in Restricted Geometries*, (Wiley, New York, 1989).
- [415] C. S. Patlak, *Bulletin of Mathematical Biology* **35**, 81 (1973).
- [416] P. H. Roberts and H. D. Ursell, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **252**, 317 (1960).
- [417] H. A. Kramers, *Physica* **7**, 284 (1940).
- [418] S. Lifson and J. L. Jackson, *J. Chem. Phys.* **36**, 2410 (1962).
- [419] R. Festa, E. G. d Agliano, *Physica A* **90**, 229 (1978).
- [420] J. Machta and R. Zwanzig, *Phys. Rev. Lett.* **50**, 1959 (1983).
- [421] R. Zwanzig, *J. Stat. Phys.* **30**, 275 (1983).
- [422] D. Reguera, G. Schmid, P. S. Burada, J. M. Rubí, P. Reimann, and P. Hänggi, *Phys. Rev. Lett.* **96**, 130603 (2006).
- [423] P. S. Burada, G. Schmid, D. Reguera, J. M. Rubí, and P. Hänggi, *Phys. Rev. E* **75**, 051111 (2007).
- [424] W. Riefler, G. Schmid, and P. Hänggi, *J. Phys. Condens. Matter* **2**, 454109 (2010).
- [425] S. Martens, G. Schmid, L. Schimansky-Geier, and P. Hänggi, *Phys. Rev. E* **83**, 051135 (2011).
- [426] I. Santamaría-Holek, D. Reguera, and J. M. Rubí, *Phys. Rev. E* **63**, 051106 (2001).
- [427] P. Kalinay and J. K. Percus, *Phys. Rev. E* **72**, 061203 (2005)
- [428] P. Kalinay and J. K. Percus, *J. Stat. Phys.* **123**, 1059 (2006).
- [429] L. Dagdug, M.-V. Vazquez, A. M. Berezhkovskii, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **133**, 134102 (2010).
- [430] R. M. Bradley, *Phys. Rev. E* **80**, 061142 (2009).
- [431] A. M. Berezhkovskii and A. Szabo, *J. Chem. Phys.* **135**, 074108 (2011).
- [432] I. Pineda, M. V. Vázquez, L. Dagdug, *Diffusion between two chambers connected by a conical capillary*. In *New Trends in Statistical Physics: Festschrift in honor of Leopoldo García-Colín's 80th birthday*, A. Macías and L. Dagdug (eds.), (World Scientific, Singapur, 2010), pp. 147–162.
- [433] A. Szabo, K. Schulten, and Z. Schulten, *J. Chem. Phys.* **72**, 4350 (1980).
- [434] N. Agmon and G. H. Weiss, *J. Chem. Phys.* **93**, 6884 (1989).
- [435] S. Redner, *A Guide to First-Passage Processes* (Cambridge University Press, USA, 2001).
- [436] P. Hänggi and P. Talkner, *Rev. Mod. Phys.* **62**, 253 (1990).
- [437] R. Zwanzig, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **85** 2029 (1988).
- [438] K. Schulten, Z. Schulten, and A. Szabo, *J. Chem. Phys.* **74**, 4426 (1981).
- [439] I. Pineda. M.-V. Vazquez, and L. Dagdug, *Rev. Mex. Fis. S* **59**, 99 (2013).
- [440] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **126**, 134706 (2007).
- [441] M. E. Shlesinger, *Nature* **450**, 40 (2007).
- [442] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, and S. M. Bezrukov, *Phys. Rev. E* **80**, 020904(R) (2009).
- [443] P. Kalinay, *AIP Conf. Proc.* **1312**, 102 (2010).
- [444] P. Kalinay and J. K. Percus, *Phys. Rev. E* **78**, 021103 (2008).

- [445] A. M. Berezhkovskii and A. V. Barzykin, *J. Chem. Phys.* **118**, 6700 (2003).
- [446] A. M. Berezhkovskii, V. Yu. Zitserman, and S. Y. Shvartsman, *J. Chem. Phys.* **119**, 6991 (2003).
- [447] B.-Q. Ai and L.-G. Liu, *Phys. Rev. E* **74**, 051114 (2006).
- [448] N. Laachi, M. Kenward, E. Yariv, and D. Dorfman, *EPL* **80**, 50009 (2007).
- [449] Yu. A. Makhnovskii, A. M. Berezhkovskii, and V. Yu. Zitserman, *Chem. Phys.* **370**, 238 (2010).
- [450] R. Raccis, A. Nikoubashman, M. Retsch, U. Jonas, K. Koynov, H.-J. Butt, C. N. Likos, and G. Fytas, *ACS Nano* **5**, 4607 (2011).
- [451] I. Pineda, M. V. Vázquez, A. M. Berezhkovskii, L. Dagdug, *J. Chem. Phys.* **135**, 224101 (2011).
- [452] I. Pineda, M.-V. Vázquez, and L. Dagdug, *Difusión en sistemas confinados*. In *La Física de los Procesos Irreversibles Vol. 3*, L. García-Colín<sup>†</sup> and P. Goldstein, eds. (El Colegio Nacional, México, 2013), pp. 911–988. *En prensa*.
- [453] A. M. Berezhkovskii and A. V. Barzykin, *Phys. Rev. E* **82**, 011114 (2010).
- [454] A. M. Berezhkovskii, M. I. Monine, C. B. Muratov, and S. Y. Shvartsman, *J. Chem. Phys.* **124**, 036103 (2006).
- [455] M. J. Ward and J. B. Keller, *SIAM J. Appl. Math.* **53**, 770 (1993).
- [456] D. Holcman and Z. Schuss, *J. Stat. Phys.* **117**, 975 (2004).
- [457] Z. Schuss, A. Singer, and D. Holcman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 16098 (2007).
- [458] O. Bénichou and R. Voituriez, *Phys. Rev. Lett.* **100**, 168105 (2008).
- [459] A. M. Berezhkovskii, V. Yu. Zitserman, and S. Y. Shvartsman, *J. Chem. Phys.* **118**, 7146 (2003).
- [460] L. Bosi, P. K. Ghosh, and F. Marchesoni, *J. Chem. Phys.* **137**, 174110 (2012).
- [461] J. McConalogue and R. S. Srivastava, *Proc. Roy. Soc. A* **307**, 37 (1968).
- [462] R. S. Srivastava, *ZAMP* **21**, 490 (1970).
- [463] R. S. Srivastava, *ZAMP* **31**, 297 (1980).
- [464] S. A. Berger, L. Talbot, and L. S. Yao, *Ann. Rev. Fluid Mech.* **15**, 461 (1983).
- [465] H. A. Stone and S. Kim, *AIChE J.* **47**, 1250 (2001).
- [466] D. Erickson, and D. Li, *Analytica Chimica Acta* **507**, 11 (2004).
- [467] E. Yariv, H. Brenner, and S. Kim, *SIAM J. Appl. Math.* **64**, 1099 (2004).
- [468] S. Martens, G. Schmid, L. Schimansky-Geier, and P. Hänggi, *Phys. Rev. E* **83**, 051135 (2011).
- [469] L. Dagdug and I. Pineda, *J. Chem. Phys.* **137**, 024107 (2012).
- [470] I. Pineda, J. Alvarez-Ramirez, and L. Dagdug, *J. Chem. Phys.* **137**, 174103 (2012).
- [471] J. Lippincott-Schwartz, E. Snapp, and A. Kenworthy, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2**, 444 (2001).
- [472] T. Yoshigaki, *Phys. Rev. E* **75**, 041901 (2007).
- [473] R. J. Jackman, J. L. Wilbur, and G. M. Whitesides, *Science*, **269**, 664 (1995).
- [474] P. Ferrin, S. Kandoi, A. U. Nilekar, and M. Mavrikakis, *Surface Science* **606**, 679 (2012).
- [475] N. G. van Kampen, *J. Stat. Phys.* **44**, 1 (1986).
- [476] P. Castro-Villareal, *J. Stat. Mech.* **P08006**, 1742 (2010).

- [477] J. Balakrishnan, *Phys. Rev. E*, **61**, 4648 (2000).
- [478] J. Faraudo, *J. Chem. Phys.*, **116**, 5831 (2002).
- [479] C. Chevalier, F. Debbasch, *J. Stat. Phys.* **131**, 717 (2008); F. Debbasch, C. Chevalier, *IMS Collection* **4**, 85 (2008).
- [480] B. M. Aizendub, N. D. Gershon, *Biophys. J.*, **38**, 287 (1982); S. Gustafsson, B. Halle, *J. Chem. Phys.*, **106**, 1880 (1997).
- [481] A. Naji, F. L. H. Brown, *J. Chem. Phys.*, **126**, 235103 (2007).
- [482] P. H. Roberts and H. D. Ursell, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **252**, 317 (1960).
- [483] A. M. Berezhkovskii, A. V. Barzykin, and V. Yu. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **130**, 245104 (2009).
- [484] A. M. Berezhkovskii and L. Dagdug, *J. Chem. Phys.* **136**, 124110 (2012).
- [485] P. Kalinay, *Phys. Rev. E* **80**, 031106 (2009).
- [486] A. M. Berezhkovskii, L. Dagdug, Yu. A. Makhnovskii, and V. Yu. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **132**, 221104 (2010).
- [487] A. M. Berezhkovskii and L. Dagdug, *J. Chem. Phys.* **133**, 134102 (2010).
- [488] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, Yu. A. Makhnovskii, V. Yu. Zitserman, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **136**, 214110 (2012).
- [489] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, Yu. A. Makhnovskii, V. Yu. Zitserman, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **134**, 101102 (2011).
- [490] P. Kalinay, *Phys. Rev. E* **84**, 011118 (2011).
- [491] V. Yu. Zitserman, A. M. Berezhkovskii, A. E. Antipov, and Yu. A. Makhnovskii, *J. Chem. Phys.* **135**, 121102 (2011).
- [492] J. Alvarez-Ramirez, L. Dagdug, and F. J. Valdes-Parada, *J. Chem. Phys.* **137**, 154109 (2012).
- [493] M.-V. Vazquez and L. Dagdug, *J. Non-Newtonian Fluid Mech.* **165**, 987 (2010).
- [494] A. M. Berezhkovskii, A. V. Barzykin, and V. Yu. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **131**, 224110 (2009).
- [495] P. Kalinay and J. K. Percus, *Phys. Rev. E* **82**, 031143 (2010).
- [496] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **137**, 234108 (2012).
- [497] L. S. Liebovitch and T. I. Toth, *J. Theor. Biol.* **148**, 267 (1991).
- [498] P. K. Ghosh and F. Marchesoni, *J. Chem. Phys.* **136**, 116101 (2012).
- [499] A. M. Berezhkovskii, Yu. A. Makhnovskii, M. I. Monine, V. Yu. Zitserman, and S. Y. Shvartsman, *J. Chem. Phys.* **121**, 11390 (2004).
- [500] Yu. A. Makhnovskii, A. M. Berezhkovskii, and V. Yu. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **122**, 236102 (2005).
- [501] A. M. Berezhkovskii, M. I. Monine, C. B. Muratov, and S. Y. Shvartsman, *J. Chem. Phys.* **124**, 036103 (2006).
- [502] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **116**, 6216 (2002).
- [503] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, and S. M. Bezrukov, *J. Chem. Phys.* **116**, 9952 (2002).
- [504] A. M. Berezhkovskii and S. M. Bezrukov, *Biophys. J.* **88**, L-17 (2004).
- [505] A. M. Berezhkovskii and S. M. Bezrukov, *Chem. Phys.* **319**, 342 (2005).
- [506] W. Riefner, G. Schmid, P. S. Burada, and P. Hänggi, *J. Phys. Cond. Matt.* **22**, 454109 (2010).

- [507] A. M. Berezhkovskii and S. M. Bezrukov, *Chaos* **21**, 047519 (2011).
- [508] L. Dagdug, A. M. Berezhkovskii, Yu. A. Makhnovskii, and V. Yu. Zitserman, *J. Chem. Phys.* **129**, 184706 (2008).
- [509] D. Reguera, A. Luque, P. S. Burada, G. Schmid, and P. Hänggi, *Phys. Rev. Lett.* **108**, 020604 (2012).
- [510] P. K. Ghosh, P. Hänggi, F. Marchesoni, F. Nori, and G. Schmid, *Phys. Rev. E* **86**, 021112 (2012).
- [511] A. M. Berezhkovskii, M. A. Pustovoit, and S. M. Bezrukov, *Chem. Phys.* **375**, 523 (2010).
- [512] P. Kalinay and J. K. Percus, *Phys. Rev. E* **83**, 031109 (2011).
- [513] P. G. Saffman and M. Delbrück, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 3111 (1975).
- [514] J. Fan, M. Sammalkorpi, and M. Haataja, *FEBS Lett.* **584**, 1678 (2010).
- [515] S. Mukherjee and F. R. Maxfield, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **20**, 839 (2004).
- [516] C. A. Day and A. K. Kenworthy, *Biochim. Biophys. Acta* **1788**, 245 (2008).
- [517] D. Lingwood and K. Simons, *Science* **327**, 46 (2010).
- [518] A. Kusumi, Y. Sako, and M. Yamamoto, *Biophys. J.* **65**, 2021 (1993).
- [519] O. Bénichou, C. Chevalier, J. Klafter, B. M. Mayer and R. Voituriez, *Nature Chemistry* **2**, 472 (2010).
- [520] M. Bertalmío, *J. Comp. Phys.* **174**, 759 (2001).
- [521] M. Christensen, *J. Comp. Phys.* **201**, 421 (2004).
- [522] I. F. Sbalzarini, A. Hayer, A. Helenius, and P. Koumoutsakos, *Biophys. J.* **90**, 878 (2006).
- [523] N. Ogawa, *Phys. Rev. E* **81**, 061113 (2010).
- [524] N. Ogawa, archivo consultado en <http://arxiv.org/pdf/1109.0590v1.pdf> el día 10 de diciembre de 2012.
- [525] S. Martens, A. V. Straube, G. Schmid, L. Schimansky-Geier, and P. Hänggi, *Phys. Rev. Lett.* **110**, 010601 (2013).
- [526] M. Levesque, O. Bénichou, and B. Rotenberg, *J. Chem. Phys.* **138**, 034107 (2013).
- [527] I. Santamaría-Holek, Z. J. Grzywna, and J. M. Rubí, *J. Non-Equilib. Thermodyn.* **37**, 273 (2012).
- [528] I. Santamaría-Holek, Z. J. Grzywna, and J. M. Rubí, *Eur. Phys. J. Special Topics* **222**, 129 (2013).
- [529] P. Kalinay and J. K. Percus, *J. Stat. Phys.* **148**, 1135 (2012).
- [530] P. Kalinay, *Phys. Rev. E* **87**, 032143 (2013).
- [531] R. Zwanzig, *Nonequilibrium Statistical Mechanics* (Oxford University Press, New York, 2001)
- [532] G. Marsaglia and A. Zaman, *Ann. Appl. Probab.* **1**, 462 (1991).