



VICENTE M. AGUILELLA FERNÁNDEZ, Profesor Titular de Física Aplicada del Departament de Ciències Experimentals de la Universitat JAUME I de Castelló de la Plana,

CERTIFICO:

Que don **MARCEL AGUILELLA I ARZO**, licenciado en Ciencias Físicas por la Universitat de València, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:

INFLUENCIA DE LA DISTRIBUCIÓN DE CARGA SOBRE LOS FENÓMENOS ELECTROKINÉTICOS EN CANALES IÓNICOS Y MEMBRANAS MICROPOROSAS,

el cual queda recogido en la presente Memoria, y constituye su tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Física. El trabajo ha sido realizado en el Departament de Ciències Experimentals de la Universitat JAUME I.

Y para que así conste, a los efectos legalmente previstos, firmo el presente certificado, en Castellón de la Plana, a 10 de abril de dos mil.

A Rocío

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a Vicente, mi director de Tesis, que durante todos estos años ha estado animándome a continuar, a pesar de que, ciertamente en alguna ocasión, y creo que él ya lo intuyó, pasó por mi mente la idea de dejarlo correr.

Naturalmente gracias también a todos los miembros del Departamento de Ciencias Experimentales: a Vicente Company, a Patricio Ramírez, a Antonio Alcaraz, a Lidón López, a Andreu Andrio, a Pepe Fernández Petit, ... en fin, a todos. Y también a Víctor Levadny, que ya es como del departamento, y con el que he tenido el gusto de compartir charlas agradables en nuestro pequeño rincón, en el Laboratorio de Física Aplicada.

Y unas gracias muy especiales a Rocío, que se ha ocupado de “obligarme” a dedicar más tiempo a terminar la Tesis. Seguro que sin ella no estaría ahora escribiendo estas líneas.

A todos, muchas gracias.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	7
2. El modelo clásico de carga espacial	31
Características generales	33
Modificaciones del modelo de carga espacial	49
3. Efecto de la carga fija situada fuera de la pared del poro	55
Introducción	57
Resolución numérica y coeficientes L_{ij}	59
Resultados	69
<i>El potencial de flujo</i>	70
<i>La conductividad</i>	73
4. Efecto de una capa de dipolos en la pared del poro	81
Introducción	83
Modelo	88
Potencial de flujo	94
Potencial de membrana	96
Resultados	98
5. Asimetría axial en la carga	103
Introducción	105
El potencial eléctrico	106
Los coeficientes de Onsager	111
El potencial de flujo	114
La exclusión	119
La conductancia	123
Conclusiones	127

6. Modelo de dos regiones con superficie divisoria de Gibbs	129
Introducción	131
El concepto de superficie divisoria propuesto por Gibbs	131
Superficie plana cargada	138
Superficie cilíndrica cargada	143
Resultados y discusión	146
7. Conclusiones	157
8. Referencias bibliográficas	161
9. Apéndices	171
Programa de resolución de la ecuación de Poisson-Boltzmann	
no lineal	173
Coeficientes de Onsager con asimetría axial en la carga	180
Lista de símbolos	184

1.

Introducción

El término “transporte iónico a través de membranas cargadas” no es totalmente unívoco, ya que las membranas, aun distinguiendo entre las de origen biológico y las sintéticas, tienen características bien diferenciadas que precisan un tratamiento distinto. Sin embargo, cuando se acota un poco más el término y nos referimos a membranas sintéticas microporosas con cargas fijas y a membranas biológicas atravesadas por canales iónicos, cabe emplear al menos un lenguaje común en el que se habla de poros acuosos, de distribución de carga y de geometría del poro o canal. Naturalmente persisten las diferencias: la más notable y evidente es la de las dimensiones espaciales en las que tiene lugar el transporte de iones; en muchos casos supone pasar de las micras a los angstroms, aunque también es posible encontrar membranas en las que no es fácil una clasificación a tenor simplemente del tamaño de los poros.

En el caso de las membranas sintéticas, se consigue un tamaño de poro y una geometría razonablemente bien definidas mediante bombardeo de partículas sobre un soporte base y posterior tratamiento químico (el substrato puede ser una placa delgada de policarbonato, una membrana de mica, etc.). En el caso de los canales iónicos que atraviesan las membranas biológicas, el tamaño del poro y su geometría vienen dados por la estructura de la molécula que constituye el canal, en la que hay en mayor o menor grado una cierta simetría (aproximadamente cilíndrica en bastantes casos; véase, por ejemplo, la Figura 1.1 en la que se muestra un modelo tridimensional del canal de gramicidina A).

Con estas consideraciones se pretende justificar de algún modo la inclusión en esta Memoria de aplicaciones y ejemplos entre los que se encuentran tanto membranas sintéticas microporosas como poros acuosos abiertos en membranas de tipo biológico. El objetivo principal, no obstante, son estos últimos.

Por otro lado, el transporte iónico a través de membranas biológicas ofrece, en su complejidad, unas posibilidades de estudio mucho más variadas. Sin pretender ser exhaustivos, apuntemos algunas razones:

— Las moléculas que forman los canales por donde se transportan los iones no son estructuras fijas sino dinámicas.

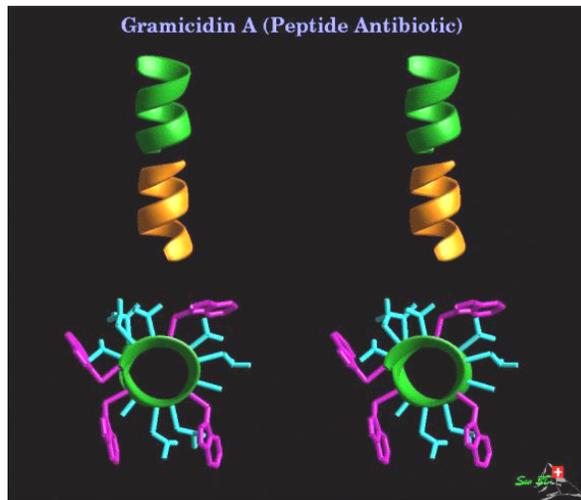


Figura 1.1

*Modelo tridimensional del canal de Gramicidina A.
(De "The Ion Channel Web Page"[Io00])*

— Las propiedades dieléctricas de la molécula-canal pueden influir, y mucho, en la energía libre de los iones que cruzan el canal aun en canales sin carga fija neta ni cargas dipolares, debido a la influencia de las cargas imagen.

— La interacción membrana-canal puede determinar la concentración iónica en la boca del canal y/o cambiar la conductancia de éste (por ejemplo, en una membrana lipídica, la mayor o menor repulsión electrostática entre las cabezas polares puede hacer variar la presión lateral en el lípido y hacer que la proteína-canal pase a un estado conformacional distinto con otro nivel de conductancia).

— La inhomogeneidad en la distribución de cargas fijas a lo largo del canal es mucho más frecuente en canales iónicos que en membranas sintéticas microporosas.

La teoría de la electrodifusión ya fue aplicada a sistemas biológicos cuando J. Bernstein la empleó para describir el potencial de membrana de los músculos y nervios. Pero esto no quiere decir que las propiedades electrostáticas de las membranas y de los canales iónicos se hayan estudiado desde entonces. Como

comentaba acertadamente S. McLaughlin [La89] hace una década, “Tres de las cuatro fuerzas fundamentales conocidas son irrelevantes en la mayoría de los aspectos de la biología molecular y celular; la cuarta ha sido ignorada hasta hace muy poco”. Obviamente se refería al papel de la electrostática en los procesos biológicos y esto puede particularizarse al transporte iónico, prácticamente ubicuo en cualquier organismo vivo.

La modelización de los canales iónicos biológicos tiene una larga historia que se remonta a más de 100 años [Hi84] [Le99]. El movimiento de los iones a través de las membranas biológicas fue descrito durante bastante tiempo usando las ecuaciones de la electrodifusión de Nernst-Planck. Sin embargo, al comienzo de la década de los 50, la descripción del movimiento de los iones a través de las membranas dio un paso más allá de la implementación convencional del análisis de Nernst-Planck.

Primero, se encontró que el movimiento de los iones K^+ a través del canal de potasio dependiente del voltaje no podía describirse mediante las ecuaciones de la electrodifusión de Nernst-Planck, ya que el exponente de la relación de flujos que describía el flujo del trazador K^+ era mucho mayor que el valor de 1 esperado. Esto condujo a la noción del flujo ion a ion (*single-file flux*) [Ho55]. En segundo lugar, se introdujeron explícitamente las interacciones ion-ion en las ecuaciones de flujo de Nernst-Planck mediante la ecuación de Poisson [Br65]. En tercer lugar, se hizo patente que los canales iónicos no son simplemente poros acuosos, sino que pueden concentrar los iones y mostrar comportamientos de saturación. Esta propiedad no puede explicarse fácilmente mediante las ecuaciones de Nernst-Planck y condujo al desarrollo de los modelos de barreras de energía (*rate theory*) para la permeación de iones [La73].

En la época de la biología premolecular, la interpretación de estos modelos simples constituía la fuente primaria de información sobre la estructura del canal. A medida que la biología molecular y la Difracción de Rayos X han proporcionado información directa sobre la estructura, la modelización ha pasado a ocupar un papel secundario en la bioquímica de los canales.

Los primitivos modelos de canales se concebían siempre como aproximaciones muy simplificadas que se esperaba que contuviesen las características esenciales del canal. Actualmente, la combinación de los datos de estructura de los canales –incluso a resolución atómica– con la enorme potencia de cálculo numérico disponible ofrece la posibilidad de obtener soluciones “exactas” para los flujos iónicos (basadas en la Dinámica Molecular). Con estas soluciones se busca relacionar la estructura de un canal iónico con su función. Sin embargo, como veremos a continuación, ni este tipo de métodos es el único ni, desafortunadamente, conduce a resultados fiables por más que sus posibilidades “teóricas” sean fascinantes. Existen también otros métodos que ajustan los datos experimentales sin requerir una información exhaustiva sobre la estructura molecular del canal. A continuación se revisan brevemente las posibilidades y limitaciones de algunos de los métodos, con el fin de situar en su contexto el modelo continuo basado en las ecuaciones de Nernst- Planck, Poisson-Boltzmann y Navier-Stokes que se utiliza en esta Memoria.

La solución “exacta” de la Dinámica Molecular

Como se ha dicho anteriormente, este tratamiento se ha hecho posible tras la determinación de las estructuras de las moléculas que constituyen los canales iónicos. Hasta hace muy poco, el único canal que cumplía esta condición era el canal de gramicidina. Sin embargo, actualmente se han determinado y publicado las estructuras del canal “porin” [Kr94], del canal de potasio [Do98], del canal transportador de hierro [Fe98] y de un canal mecánico-sensible [Ch98] entre otros. Por consiguiente, el rango de aplicabilidad de la Dinámica Molecular se ha extendido a unos cuantos sistemas más de interés biológico.

La idea básica es muy simple. Primero, se compone un modelo atómico ideal que contenga la proteína-canal, el agua del canal, una región próxima de lípidos que rodean la proteína y una muestra de agua “libre” a ambos lados del canal. A continuación se colocan unos cuantos iones en el agua, se fija la temperatura, y se aplica un gradiente de potencial eléctrico o de concentración. Luego, se mide directamente el flujo iónico en función del tiempo a medida que el ordenador va calculando “exactamente” la dinámica atómica del modelo. En cada paso de la

simulación se calculan todas las fuerzas que actúan sobre cada átomo (cargas fijas, dipolos, etc.) y el átomo se mueve bajo estas fuerzas durante un lapso de tiempo lo suficientemente pequeño como para considerar las fuerzas constantes. Una simulación que tenga en cuenta las vibraciones atómicas debe usar al menos pasos temporales de 10^{-16} s; si los intervalos son más largos, no se puede decir que sea una simulación directa sino que depende de la teoría empleada y de diversas hipótesis.

Por desgracia, la aplicación “correcta” de este tratamiento supera los límites de cálculo de cualquier sistema convencional actual, más allá de lo razonable. La simulación ha de ejecutarse durante un periodo de tiempo que sea al menos suficiente para observar cómo un ion atraviesa el canal. De hecho, puesto que el ion puede seguir diversas rutas dentro del canal y tanto las interacciones específicas ion-canal como las ion-ion varían aleatoriamente, habría que observar el paso de al menos 10 iones antes de estimar la conductancia del canal. Para un canal con una conductancia de 50 pS y un voltaje aplicado de 100 mV, 10 iones tardan en pasar unos 0.4 μ s. Comparemos este dato con valores reales de tiempo de cálculo. Una simulación reciente del canal OmpF (consistente en 1020 aminoácidos, 300 moléculas de fosfatidilcolina, 12992 moléculas de agua y 27 átomos de sodio) requirió 2 horas de CPU para 1 pS de tiempo real [Ti98]. Por tanto, los 4 μ s de tiempo real necesarios para simular el paso de 10 iones supondrían alrededor de 100 años de cálculo de ordenador. Este cálculo es para el caso ideal en el que se incluyen en la simulación todo el canal (la proteína que lo constituye, que no siempre es un monómero) y parte del lípido. El tiempo de cálculo se podría reducir simulando únicamente los residuos de la proteína que constituyen las paredes del canal y reemplazando el resto de la proteína y el lípido por un medio continuo como aproximación. Por ejemplo, en la simulación por dinámica molecular del canal de acetilcolina [Sa98], sólo se simulaban directamente las hélices de M2 y el tiempo de cálculo se redujo aproximadamente a un año para el paso de un ion. En el caso del “porin”, al tener tan gran conductancia, Suenaga et al. [Su98] pudieron observar el paso de un ion Na^+ a través del canal durante una simulación de 1.3 ns usando un modelo reducido del canal. A la vista del incremento en potencia de cálculo, probablemente puedan realizarse simulaciones fiables en el plazo de unos pocos años, siempre que se empleen modelos reducidos.

Estos cálculos numéricos tienen también otras limitaciones, aparte de la del tiempo de cálculo. El problema más serio es la limitación en la precisión con la que se conocen las constantes de las fuerzas atómicas. Por ejemplo, si se quiere estimar la conductancia de un canal con un error menor de un factor 7, ha de determinarse la energía de interacción del ion y el canal con un error menor de $\sim 2 kT$. Esto es menos de la mitad de la energía de un enlace de hidrógeno. Además, los efectos de segundo y tercer orden (polarización, etc.), que generalmente se omiten en los cálculos de dinámica molecular, pueden originar fácilmente errores mucho mayores. Otros autores [No99] mencionan también el hecho de que la integración directa de las ecuaciones diferenciales de la dinámica molecular (es decir, las ecuaciones diferenciales que constituyen las leyes de Newton) no es fiable para tiempos mayores de unos cuantos picosegundos, ya que las trayectorias divergen exponencialmente [Ot97] y son extraordinariamente sensibles a las condiciones iniciales y al error de truncamiento [Fr96] [Ra97].

En cuanto a la cantidad de átomos a incluir en la simulación, hay que tener en cuenta que si han de definirse las concentraciones de las disoluciones masa (ya que dichas concentraciones suelen influir en los fenómenos biológicos de más interés), el sistema ha de ser suficientemente grande. Puesto que los errores tienden a crecer con la raíz cuadrada del número de partículas estudiadas, hace falta que intervengan en la simulación unos 1000 iones para definir las concentraciones con una precisión del 3%. Esos mil iones se encuentran solvatados por un número mucho mayor de moléculas de agua, dado que en los sistemas biológicos la fracción molar de iones suele ser pequeña (los valores oscilan entre 0.150/55 para la concentración de Na^+ extracelular hasta $10^{-5}/55$ para la concentración de Ca^{+2} intracelular). Por consiguiente, una simulación correcta debería incluir unas 3×10^5 moléculas (casi un millón de átomos) para definir una concentración típica de Na^+ extracelular en las disoluciones que rodean el canal y 3×10^9 átomos para definir una típica concentración de Ca^{+2} intracelular.

Por último, aunque los modelos de la molécula de agua que se emplean en estas simulaciones han sido previamente refinados y puestos a prueba, no son lo suficientemente buenos para el objetivo de calcular flujos iónicos.

Estas limitaciones básicas se reflejan claramente en los estudios más recientes de la gramicidina. Por su pequeño tamaño (véase la Figura 1.2 para la comparación con otros canales iónicos) y su estructura atómica bien conocida, la gramicidina ha sido históricamente el campo de pruebas para los modelos de canales iónicos. Es el canal donde se prueba cualquier procedimiento nuevo de dinámica molecular. Proporciona un test riguroso de los diferentes modelos, ya que el hecho de tener un radio pequeño y uniforme ($\approx 3 \text{ \AA}$) hace que el ion interactúe directamente con el canal a lo largo de toda su longitud ($\approx 30 \text{ \AA}$). Y lo que es más importante: existe información obtenida experimentalmente mediante técnicas de RMN sobre los *sitios* específicos en donde el ion se asocia con residuos del canal (*binding sites*).

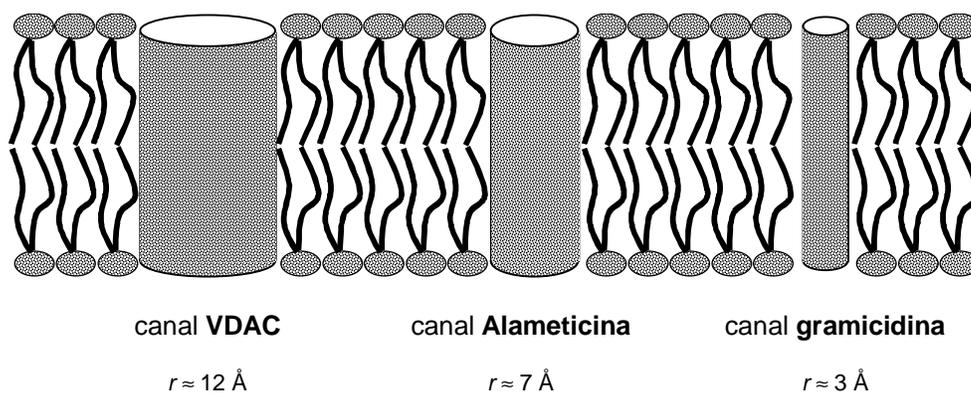


Figura 1.2

Tamaño relativo de diferentes canales iónicos insertados en una bicapa de lípidos

Woolf y Roux [Wo97] intentaron predecir estos resultados de RMN mediante simulaciones de dinámica molecular. Usaron un modelo bastante sofisticado y modificaron el programa estándar CHARMM [Br83] para incluir efectos de polarización de primero y segundo orden del ion sobre el péptido. A pesar de que el modelo se optimizó pensando en la gramicidina, las predicciones teóricas de la localización de los *sitios* antes mencionados se apartaban de forma significativa de los resultados experimentales. Predecir con exactitud estas localizaciones requiere

calcular el perfil de energía libre del ion en función de la posición con una precisión de decenas de kcal/mol [Wo97] y esto está hoy por hoy fuera del alcance de las simulaciones de dinámica molecular.

A pesar de estas limitaciones, la dinámica molecular tiene un papel importante en la modelización de canales iónicos. Las simulaciones de tiempos cortos (10 pS) sirven para obtener información sobre la energía potencial local y el coeficiente de difusión del ion en función de su posición en el canal [Sa98b] [Ti98] [Zh98]. Esta información puede usarse luego, en combinación con la Dinámica Browniana o la teoría de Nernst-Planck-Poisson, para calcular el flujo a través del canal. Actualmente puede decirse que la Dinámica Molecular se ha convertido en un procedimiento casi rutinario gracias a la aparición y desarrollo de *software* altamente sofisticado (AMBER, GROMOS, CHARMM, XPLOR).

La Dinámica Browniana en 3D

Los párrafos anteriores dejan claro que para llegar a resultados fiables es preciso hacer algunas hipótesis simplificadoras. En el tratamiento basado en la Dinámica Browniana se supone que la estructura de la proteína permanece fija y las moléculas de agua se sustituyen por un medio continuo. Con estas hipótesis, el movimiento en tres dimensiones (3D) del ion i puede describirse mediante una ecuación bien simple como la siguiente:

$$m_i \frac{dv_i}{dt} = m_i f_i v_i + F_R(t) + q_i E_i \quad (1.1)$$

donde m_i , v_i , q_i y f_i son respectivamente la masa, velocidad, carga y coeficiente de fricción del ion i . F_R es una fuerza térmica aleatoria que representa los efectos de las colisiones con el agua y con la pared del canal. E_i es el campo eléctrico total sobre el ion, incluyendo las cargas parciales de la proteína, todos los restantes iones del

sistema, y las cargas inducidas debidas a la variación de la constante dieléctrica en las fronteras entre la proteína, el agua y el lípido.

En la ecuación (1.1) se supone que las únicas fuerzas significativas que actúan sobre el ion son las fuerzas eléctricas de largo alcance más una cierta fuerza de corto alcance cuando el ion entra en contacto con el radio de esfera dura de las paredes del canal. Aunque se podrían añadir otras fuerzas específicas de corto alcance, se trataría en definitiva de un término empírico no deducible directamente de la estructura de la proteína.

En cuanto a la solución, se procede de modo análogo al visto en la dinámica molecular. Se definen los límites del canal, se *colocan* todos los iones en el canal y también las disoluciones masa. Una vez hecho esto, se integra la ecuación (1.1) en intervalos de tiempo discretos (Dinámica Browniana). Como no se incluye la dinámica de las moléculas de agua ni la de la proteína, y pueden tomarse intervalos de tiempo relativamente largos para el movimiento de los iones, este procedimiento es varios órdenes de magnitud más rápido que la dinámica molecular.

Uno de los aspectos más críticos y difíciles de la modelización de los canales iónicos es la adecuada representación de la interacción entre los iones dentro del canal. De no existir tales interacciones, la conductancia del canal variaría linealmente con la concentración iónica. Puesto que casi todos los canales iónicos exhiben una cierta no-linealidad (es decir, saturación) en el rango de concentraciones fisiológicas, es imprescindible modelizar adecuadamente esa interacción. La principal ventaja de la Dinámica Browniana es que permite una simulación directa de esta interacción ion-ion. En cada paso de la dinámica se determina la posición de todos los iones en el canal y se calcula su energía de interacción, E_i , para el siguiente paso temporal.

Una dificultad de este procedimiento es que debido a las cargas inducidas en las interfases agua-membrana y agua-canal, el cálculo de la energía electrostática, E_p , requiere un cálculo algo complicado y que consume tiempo de CPU.

Recientemente se han descrito dos simulaciones de dinámica browniana en 3D que emplean potenciales electrostáticos exactos en 3D [Ch98b] [Li98]. En el primer cálculo, Li et al. [Li98] usaron un modelo idealizado de canal con una geometría un

tanto irrealista, que permitía obtener una solución analítica de E_i . Es un análisis interesante de los efectos que tiene el hecho de permitir que el ion se mueva por todas partes de la boca del canal en lugar de limitar su movimiento al eje del canal como se acostumbra a hacer en las soluciones 1D. El segundo cálculo se hizo sobre un modelo idealizado del canal receptor de acetilcolina (ACHR). En este caso fue necesario usar en primer lugar una solución numérica para hallar el campo eléctrico y el potencial en una malla de puntos. Estos datos, almacenados en una tabla, se iban usando luego a lo largo de la simulación en la que participaban 52 iones. Para simular 1 μ s de tiempo real en este canal ACHR hizo falta 18 h de cálculo: esto es aproximadamente 5 órdenes de magnitud menos que lo que se tardaría en una simulación de dinámica molecular.

Puede decirse que para modelizar la conductancia de canales de estructura atómica conocida, el mejor procedimiento, hoy por hoy, es una combinación de la dinámica molecular y la dinámica browniana. En este tratamiento combinado se llevan a cabo simulaciones de dinámica molecular locales para diferentes posiciones del ion. Con estos cálculos se determinan los coeficientes de difusión locales y la perturbación de la estructura local del canal inducida por el ion (por ejemplo, desplazamientos de los grupos carbonilos, etc.). El valor local del coeficiente de difusión se usa luego para determinar el coeficiente de fricción, f_i , y la estructura perturbada se emplea como estructura fija del canal: ambos parámetros dependientes de la posición del ion en el canal son los que se introducen en el cálculo de dinámica browniana.

El formalismo de Nernst-Planck-Poisson en 3D

La siguiente hipótesis simplificadora consiste en mantener básicamente la ecuación (1.1) pero sustituir la expresión exacta de E_i por una aproximación de campo medio que represente una especie de promedio sobre todas las posibles posiciones de los otros iones en el sistema. El campo medio se calcula usando la ecuación de Poisson. Esta combinación de movimiento térmico al azar del ion y la solución de E según la ecuación de Poisson se conoce como la solución de Poisson-Nernst-Planck (PNP) en la bibliografía de canales iónicos. Aunque como veremos en el siguiente apartado, la mayoría de las soluciones dentro del formalismo PNP se han desarrollado en 1D,

recientemente se ha descrito un método que proporciona soluciones en 3D [Ku99] y que representa un escalón intermedio entre la dinámica browniana y el formalismo PNP clásico en 1D. Por su novedad, vale la pena que nos detengamos brevemente a comentar algunas de sus características más relevantes.

La ecuación de Nernst-Planck para el estado estacionario en 3D puede escribirse como

$$0 = \nabla \cdot \left[\nabla c_i(\vec{R}) + (1/kT) c_i(\vec{R}) \nabla V_i(\vec{R}) \right] \quad (1.2)$$

donde \vec{R} es el vector de posición en 3D, c_i es la concentración del ion i , k es la constante de Boltzmann, T la temperatura absoluta y V_i es la energía potencial total del ion i , descrita por la expresión

$$V_i(\vec{R}) = U(\vec{R}) + z_i e \psi(\vec{R}) \quad (1.3)$$

en la que $U(\vec{R})$ es el potencial debido a fuerzas no electrostáticas, ψ es el potencial electrostático, z_i es la valencia del ion i , y e es la carga elemental. El valor de ψ se determina resolviendo la ecuación de Poisson en 3D. Una vez dadas las concentraciones y el potencial en los límites del canal con las disoluciones masa, estas ecuaciones tienen una solución única para la concentración interior c_i en el canal, de la cual se deduce el flujo de dicho ion. La solución PNP es mucho más rápida que la de la Dinámica browniana porque en lugar de simular el movimiento del ion en una secuencia de pasos temporales, trata de encontrar una solución numérica global de una ecuación diferencial. Una característica relevante del procedimiento de Kurnikova et al. [Ku99] es que la solución de las ecuaciones (1.2) y (1.3) se combina con el conocido programa DELPHI de resolución de la ecuación de Poisson-Boltzmann [Ni90], habitualmente utilizado para calcular potenciales electrostáticos en proteínas.

El tratamiento de Kurnikova et al. se ha puesto a prueba en el canal de gramicidina. Una vieja cuestión a propósito de este canal es el origen de su selectividad catiónica. Puesto que el canal es neutro, su selectividad posiblemente surge de las cargas dipolares parciales presentes en las paredes. Se trata de un problema clásico que ha sido estudiado por numerosos investigadores y nunca se ha conseguido obtener resultados teóricos que concuerden con los experimentales si no es a fuerza de imponer algunos parámetros ajustables arbitrarios. El único parámetro ajustable empleado por Kurnikova et al. en el canal de gramicidina es el coeficiente de difusión del ion Na^+ , al que se le asignó el valor $1.27 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ para ajustar los datos experimentales (obsérvese que es aproximadamente un orden de magnitud menor que el valor a dilución infinita: $1.33 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$). En general, el acuerdo de los resultados obtenidos con esta solución PNP en 3D y los datos experimentales es excelente, con la excepción, quizá, de la localización de uno de los *sitios* de gran afinidad en el canal. Este resultado del formalismo PNP, empleando una estructura fija para la gramicidina (independiente de la presencia de los iones), es en cierto modo sorprendente. Sobre todo, porque una de las predicciones de la dinámica molecular era que es esencial incluir las perturbaciones inducidas por los iones en la estructura del canal (en los grupos carbonilo, concretamente) para explicar cualitativamente el comportamiento de la gramicidina.

Naturalmente, existen limitaciones bien claras en este tratamiento PNP en 3D. La primera simplificación mencionada en este apartado, el uso de una aproximación de campo medio, es una de ellas, ya que reduce la interacción específica ion-ion a una interacción entre el ion y el campo medio. Es difícil evaluar la exactitud de esta aproximación y su rango de validez es materia de debate desde tiempo atrás e incluso actualmente [Ja98]. Curiosamente, las teorías de campo medio suelen funcionar mejor de lo que sería de esperar (La teoría de Debye-Hückel es un ejemplo claro), y el único modo de ponerlas a prueba es compararlas con modelos teóricos más precisos, como puede ser la dinámica browniana.

La Dinámica Browniana en 1D

La siguiente principal simplificación consiste en sustituir la concentración como función de punto (3D) por una concentración promediada sobre la sección radial del canal (1D). Al igual que sucede con la aproximación de campo medio, es difícil valorar esta hipótesis, y su rango de validez no puede establecerse a priori. En líneas generales, con cada hipótesis adicional de las que se han descrito hasta ahora, el modelo se hace más y más empírico y menos conectado con el conocimiento detallado de la estructura del canal. Sin embargo, si la estructura del canal no se conoce hasta la resolución atómica, que es lo que sucede en la mayoría de los casos, entonces el error introducido por estas aproximaciones es probablemente del mismo orden que la indeterminación en la estructura y no se consigue ninguna ventaja empleando modelos más complicados.

Como sucede en 3D, la dinámica browniana unidimensional tiene la gran ventaja de que permite una modelización bastante precisa de las interacciones ion-ion. A pesar de esta aparente ventaja teórica, no existen muchos ejemplos del uso de este procedimiento. Uno de los más detallados es la simulación de un canal catiónico de ocupación múltiple realizada por Bek y Jakobson [Be94], sin embargo estos autores sólo estaban interesados en el aspecto cualitativo de la solución y no intentaron modelizar el potencial electrostático real.

Modelos de Constantes de Reacción o Barreras de Energía

En estos modelos se supone que los iones están localizados en regiones determinadas del canal, y la cinética está representada por constantes de reacción que “controlan” el salto de los iones de una región a otra y entre la disolución masa y dichas regiones. Esta aproximación representa, como es evidente, una simplificación grosera que reduce la cinética del canal a la mínima expresión. El modelo de constantes de reacción debería clasificarse más bien como una simplificación de la dinámica browniana más que de la teoría PNP, ya que no usa la hipótesis de campo medio.

Existe un viejo debate entre teorías de constantes de reacción *versus* teorías del “continuo” (entendiendo por estas últimas las de Poisson-Nernst-Planck o sus aproximaciones) [Mi99]. La respuesta depende de lo que uno pretende modelizar. Si se quiere interpretar la conductancia del canal en términos de la geometría y la electrostática del canal, entonces conviene utilizar una teoría del “continuo” ya que por lo menos proporciona una aproximación de primer orden de la estructura real del canal. Por otro lado, si se quiere simplemente parametrizar el canal o se sospecha que las interacciones ion-ion son importantes, entonces es preferible emplear un modelo de constantes de reacción [Da98].

El problema con estos tratamientos surge cuando se quiere ir demasiado lejos en la interpretación de resultados y se pretende relacionar las constantes de reacción con las barreras de energía reales [Le86]. Por ejemplo, la rapidez del paso entre la disolución masa y un *sitio* de asociación del canal puede estar limitada simplemente por la difusión, sin que haya ninguna barrera física de energía. El problema se agudiza si se intentan explicar las curvas experimentales de intensidad-voltaje (I-V) usando la dependencia con el voltaje de las barreras de energía de este modelo. Por ejemplo, la mayor parte de los canales iónicos biológicos tienen relaciones intensidad-voltaje relativamente lineales, mientras que la dependencia de una sola barrera de energía respecto del voltaje es en gran medida no-lineal [Le86]. Para ajustar una curva I-V con el modelo de barreras de energía es necesario añadir múltiples barreras que probablemente no tienen conexión con las barreras físicas de energía reales del canal. Como comenta acertadamente O. S. Andersen [An99], los modelos de constantes de reacción con un número suficiente de pasos intermedios resultan a la postre modelos difusivos, ya que el movimiento de los iones no es otra cosa que una transferencia electrodifusiva.

El formalismo de Nernst-Planck-Poisson en 1D y 2D

La teoría PNP en una y dos dimensiones abarca tratamientos muy diversos entre sí, sobre todo en cuanto a hipótesis sobre el canal (que lógicamente se reflejan en la complejidad resultante a la hora de resolver las ecuaciones y llegar a obtener predicciones del flujo, la selectividad, etc.). Según los diversos grados de refinamiento,

la modelización de la interacción ion-canal es más o menos sofisticada (aunque casi siempre se reduce a la interacción electrostática) pero, en cualquier caso, la interacción ion-ion siempre responde a una teoría de campo medio.

Puesto que en este breve recorrido que estamos haciendo en la Introducción se hace hincapié fundamentalmente en los rasgos diferenciadores de cada posible descripción del transporte iónico en los canales, empezaremos por limitarnos a las características comunes de los modelos PNP (excluyendo la solución numérica en 3D antes mencionada) y luego estudiaremos las variantes existentes sobre la idea básica.

Las ecuaciones (1.2) y (1.3) pueden reducirse a una dimensión, si se considera que las únicas variaciones de las concentraciones iónicas y del potencial total que experimenta el ion tienen lugar a lo largo del eje del canal (coordenada axial: x):

$$0 = \nabla \cdot [\nabla c_i(x) + (1/kT)c_i(x)\nabla V_i(x)] \quad (1.4)$$

$$V_i(x) = U(x) + z_i e \psi(x) \quad (1.5)$$

El potencial electrostático depende de las concentraciones a través de la ecuación de Poisson y el potencial no electrostático suele omitirse muy a menudo.

Esta reducción a 1D es de esperar que sea válida en canales suficientemente estrechos en los que el diámetro efectivo no es mucho mayor que el tamaño de los iones –solvatados o despojados de las moléculas de agua–, de tal modo que no pasan muchos iones al mismo tiempo; o incluso tan estrechos como para obligar a un transporte ion-a-ion (un ion detrás de otro, todo lo más separados por varias moléculas de agua). La aplicación más completa de este modelo PNP –1D a canales iónicos es la modelización del canal receptor de la acetilcolina, realizada por Levitt [Le91a] [Le91b]. En esta solución se usaron una geometría del canal y una electrostática realistas (ver Figura 1.3) y se obtuvo el flujo de cationes y aniones en

función de la variación de cargas parciales del canal. El acuerdo entre flujos teóricos y experimentales fue muy bueno, con un mínimo número de parámetros de ajuste.

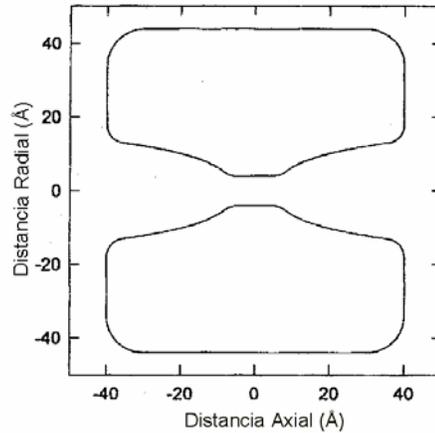


Figura 1.3

Modelo idealizado del canal de acetilcolina.

El mismo tratamiento ha sido empleado recientemente por Nonner y Eisenberg [No98] para el estudio de canales de Calcio de tipo L. Esta solución no intenta modelizar de forma rigurosa la geometría del canal o la electrostática, sino que pretende ilustrar las características generales que se requieren para ajustar los datos de flujo en este tipo de canales. Pese a que se suponía que la cinética de los canales de calcio requiere interacciones directas entre dos o más *sitios* de asociación de los iones, los resultados de Nonner y Eisenberg mostraron que un simple modelo PNP podía reproducir cualitativamente muchas de las propiedades de estos canales observadas experimentalmente.

Un rasgo esencial de esta solución es la introducción de un término de interacción ion-canal no electrostático. Por ejemplo, para ajustar los datos del canal de calcio, tuvo que suponerse que el canal tenía un *sitio* con una afinidad respecto del Ca^{+2} mucho mayor que respecto del Na^+ , que no podía explicarse en términos de cargas parciales del canal. Se trata de un factor corrector semi-empírico y tiene la desventaja de que el

comportamiento del canal no puede entenderse simplemente en términos de sus propiedades electrostáticas. Un problema derivado del uso de potenciales atractivos grandes es el hecho de que no hay nada que impida que la concentración local de los iones llegue a ser más de un ion por volumen de esfera dura del ion. En el tratamiento de Levitt [Le91a] [Le91b] se introdujo una pequeña modificación del modelo PNP para corregir este inconveniente.

En estos modelos 1D la inclusión de un término convectivo en la ecuación de Nernst-Planck no plantea grandes dificultades ya que se considera que la velocidad del disolvente es constante a lo largo del canal. De todos modos, sólo cuando se intenta predecir el potencial de flujo o el flujo electroosmótico se incorpora el término convectivo en el modelo PNP-1D:

$$0 = \nabla \cdot [\nabla c_i(x) + (1/kT) c_i(x) \nabla V_i(x) + c_i(x) v] \quad (1.6)$$

En su forma más simple, la hipótesis básica del modelo PNP-1D consiste en suponer que el canal puede describirse como una distribución unidimensional de carga fija, que corresponde –en una primera aproximación– a las cargas fijas sobre los átomos que constituyen la pared del poro. En esta primera aproximación, la carga efectiva sería la carga total sobre la pared del canal en una cierta sección transversal del poro. La única contribución de la proteína-canal a las propiedades de transporte de los iones móviles es el campo eléctrico creado por estas cargas.

Las ecuaciones de Nernst-Planck usan un solo parámetro para describir las fuerzas de fricción que limitan las dos componentes del flujo, difusión y migración, suponiendo que es válida la relación de Nernst-Einstein entre el coeficiente de difusión y la movilidad en todos los casos de interés. Ciertas versiones más elaboradas del formalismo PNP no utilizan esta hipótesis. El coeficiente de difusión del ion en realidad depende de las propiedades de la pared del canal, tanto debido a efectos estéricos como debido a la fricción dieléctrica producida por el movimiento de los

átomos de la proteína-canal inducidos por el campo eléctrico del ion que permea. En cualquier caso, el modelo PNP no considera explícitamente este mecanismo [Wo80].

No obstante todas estas simplificaciones, el modelo PNP consigue ajustar las curvas I-V de un gran número de canales iónicos en condiciones diversas de concentraciones iónicas (tanto simétricas como asimétricas) [Ch97a] [Ch97b] [Ch95] [Ta97] [Ch99], ya sean canales de estructura bien conocida, como canales de los que no hay información detallada. En algunos casos se hace necesario incluir un parámetro extra a fin de tener en cuenta las interacciones químicas. Basta con añadir una constante para cada ion, que describa el exceso de potencial químico de ese ion dentro del canal. La constante es la misma para un determinado tipo de ion en un canal concreto y no varía con las concentraciones de los iones ni con el potencial de membrana.

El acuerdo teoría-experimento observado en los trabajos que se acaban de citar contradice la opinión generalizada de que una teoría del transporte iónico en canales debe incluir algo más que la ley de Coulomb. Más en concreto, desafía abiertamente la idea de que una teoría de los canales iónicos satisfactoria requiere componentes y parámetros que describan por separado la desolvatación/solvatación, el transporte *single-file*, o la interacción química del ion permeante con la proteína-canal.

En las líneas anteriores ha quedado patente que en cuanto los efectos no electrostáticos son relevantes, empiezan a aparecer los puntos débiles del modelo PNP-1D y se hace necesario hacer diversas correcciones que den cuenta de interacciones químicas específicas, transporte *single-file*, tamaño finito de los iones, etc. Ahora bien, estos efectos tienen una importancia muy relativa en los canales iónicos llamados *mesoscópicos*, es decir, aquellos que pese a sus reducidas dimensiones (radios efectivos del orden de 10-15 Å) ya permiten un transporte multiiónico, en los que las cargas fijas del canal están –o pueden estar– apantalladas por los iones móviles, y en los que la interacción ion-canal predominante es la electrostática, de largo alcance.

Es en estas condiciones en las que el modelo basado en las ecuaciones de Poisson y de Nernst-Planck ofrece unas considerables ventajas y puede obtenerse algo más de

información sobre la estructura o la distribución de carga del canal a partir de medidas de las curvas I-V (conductividad), de fenómenos electrocinéticos (potencial de flujo), o de la selectividad iónica. Con algunas hipótesis simplificadoras sobre la geometría del canal, la distribución de las cargas fijas y la constante dieléctrica, es posible en bastantes casos obtener una solución analítica del problema en 2D que incluya también el transporte convectivo a través del canal. En este punto, el modelo entronca con el llamado modelo de *capilar cilíndrico cargado* o también conocido como *modelo de carga espacial* (SCM) que ha venido aplicándose con éxito desde hace varias décadas [Mo65] [Gr68] [Dr63] al transporte iónico a través de membranas microporosas con carga fija.

El modelo SCM, que será descrito con más detalle en el siguiente capítulo, se basa en las ecuaciones de Nernst-Planck para los flujos iónicos, la ecuación de Poisson-Boltzmann para las concentraciones iónicas y la ecuación de Navier-Stokes para el flujo de disolvente. A lo largo de las páginas de esta Memoria se pretende introducir diversas modificaciones al modelo SCM que permitan adaptarlo para el transporte en canales iónicos mesoscópicos. No se pretende agotar la cuestión sino abordar algunos problemas concretos que permiten una solución analítica o una solución numérica no excesivamente complicada o larga en tiempo de cálculo.

En unos casos se comparan las predicciones teóricas del modelo modificado con resultados experimentales, mientras que en otros, se apunta el comportamiento esperado del sistema mediante un catálogo de soluciones.

En el capítulo 2 se introduce el modelo de carga espacial, que constituye el punto de arranque de una gran parte de este trabajo. En primer lugar se describe con detalle el modelo de poro, en el que son patentes las grandes simplificaciones implícitas en él. A continuación, haciendo uso de las ecuaciones de transporte y electrostáticas en que se fundamenta, se deducen expresiones para los llamados coeficientes de Onsager. Éstos coeficientes se emplean habitualmente en las aplicaciones del modelo SCM ya que a partir de ellos es fácil obtener expresiones para la mayoría de las magnitudes electrocinéticas de interés. El procedimiento expuesto en este apartado es, en líneas generales, el que se sigue la mayoría de las extensiones posteriores que se presentan en la memoria, con un grado mayor o menor de complicación.

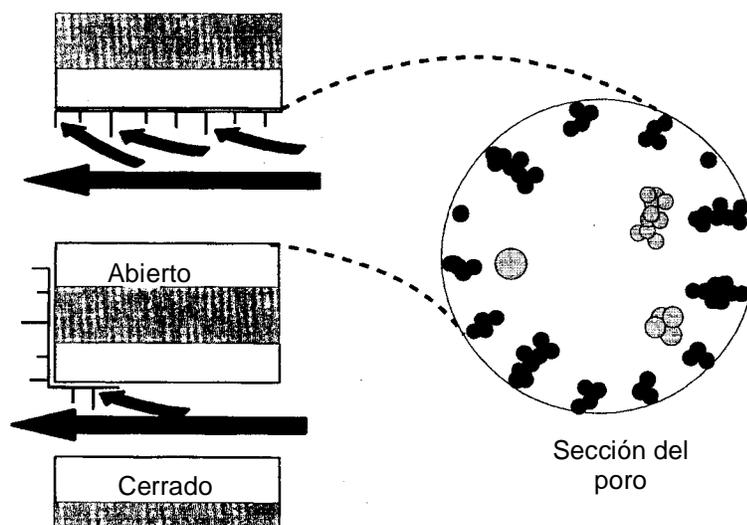


Figura 1.4

Vista esquemática del canal VDAC en la que se ilustra cómo podría transferirse energía cinética entre los iones móviles y la zona del sensor móvil. Esto podría dar lugar a algún tipo de fricción con el canal, a incluir en el modelo. Existe evidencia experimental de dicha transferencia de energía cinética [Zi98].

En el capítulo 3 se investiga el efecto que puede tener sobre el transporte a través del poro el hecho de que las cargas fijas no se hallen dispuestas de manera uniforme en la pared del poro como una distribución superficial (2D), sino que, al contrario, los grupos cargados en la pared se adentren en el poro una cierta distancia promedio. Los cálculos numéricos presentados al final del mismo permiten valorar cualitativamente la influencia de esta distribución transversal de la carga en algunos parámetros electrocinéticos según las condiciones de concentración, densidad de carga fija y radio de poro.

En el capítulo 4 se introduce un modelo que intenta dar cuenta de un modo muy simple del efecto sobre el transporte de la existencia de cargas de distinto signo en las paredes del canal. Estas cargas dan lugar a una cierta densidad superficial de momento dipolar, cuyo potencial asociado podría modificar el potencial microscópico

total. Los resultados muestran que esa carga dipolar, razonable desde un punto de vista puramente teórico, se manifestaría como una densidad de carga dependiente de la concentración, que de otra manera podría achacarse a fenómenos de adsorción de algunos iones móviles por las moléculas que forman el poro.

En el capítulo 5 se analiza en qué medida puede ser importante el hecho de que la carga, sobre todo en membranas de origen biológico, ocupe regiones concretas sobre la superficie interna de la ruta porosa, a causa de su carácter fundamentalmente discreto. Los efectos de discretitud sólo se espera que tengan importancia en el caso de poros muy pequeños, o densidades superficiales de carga pequeñas. En nuestro caso este efecto se analiza eligiendo una carga distribuida de manera no uniforme; más concretamente, situándola toda sobre un anillo en el centro del poro, tal y como sugieren algunos resultados para canales iónicos [Wu91]. Al final del apartado se presentan resultados para valores típicos propios de membranas biológicas y se discute qué tipo de problemas presenta el enfoque usado, a causa de la aparición de valores grandes del potencial eléctrico que ponen en duda la validez de la aproximación lineal.

En el capítulo 6 se presenta un modelo alternativo al SCM en el que se sustituye la variación gradual de potencial y distribución iónica en el interior del poro, es decir, la doble capa difusa, por dos regiones entre las que existe un cambio brusco de estas magnitudes, usando para ello el concepto de superficie divisoria de Gibbs. Se consigue así una descripción mucho más sencilla tanto desde el punto de vista matemático como físico de los fenómenos que tienen lugar en el poro, lo que permite obtener expresiones totalmente analíticas, que se presentan al final del apartado, para las magnitudes electrocinéticas más comunes. Además, se introduce un parámetro nuevo, la longitud a la que se encuentra la superficie divisoria de Gibbs de la pared cargada. Se discute el sentido físico de éste nuevo parámetro, comparándolo con el que se atribuye tradicionalmente a la longitud de Debye.

También se acompaña la memoria de un Apéndice en los que se expone con detalle el programa usado para resolver de forma numérica la ecuación de P-B no lineal. Este programa se ha usado extensamente con el fin de obtener el perfil de potencial en el interior del poro en aquellos apartados en los que ha sido necesario, usando como

herramienta *Mathematica*[®], un entorno numérico con amplias facilidades de cálculo, tanto simbólico como numérico.

2.

El modelo clásico de carga espacial

2.1 Características generales

El acoplamiento entre las fuerzas eléctricas y la transferencia de masa en medios porosos cargados llega a ser importante cuando la parte difusa de la doble capa ocupa una fracción apreciable del volumen del poro. Dicho de otra manera, los mecanismos de transporte de masa y carga están interrelacionados cuando la longitud de Debye (λ) es del mismo orden de magnitud que la menor dimensión del poro. λ es la distancia de las cargas fijas a la cual el campo eléctrico se reduce en un factor $1/e$ y por lo tanto constituye un modo de cuantificar el apantallamiento de dichas cargas que se produce en el medio en que se encuentran. En el caso de capilares circulares de radio a , esto ocurre cuando $a/\lambda < 10$ aproximadamente. En disoluciones acuosas λ es normalmente menor de 10^3 \AA , de manera que los medios microporosos ($a < 1 \text{ }\mu\text{m}$) son susceptibles de acoplamiento electrocinético; tales medios incluyen membranas de ultrafiltración e intercambio iónico, separadores porosos en celdas electrolíticas, y electrodos porosos. En los canales iónicos de las membranas biológicas λ es del orden del radio del canal o incluso mayor.

Hay considerable bibliografía acerca de los modelos teóricos para los efectos de la doble capa en el transporte de iones en capilares circulares largos, en los que los llamados efectos “de borde” son despreciables. Las primeras y más completas publicaciones son debidas a Dresner [Dr63] y a Osterle y colaboradores [Mo65] [Gr68] [Fa71], quienes emplearon el modelo de Gouy-Chapman para la estructura de la doble capa, la ecuación de Nernst-Planck para los flujos iónicos, y una ecuación de Navier-Stokes modificada para el flujo viscoso de disoluciones. Su análisis llevaba a integrales definidas, en cuyo integrando aparecía el perfil de potencial eléctrico. Éste debía ser evaluado para obtener los coeficientes de transporte macroscópicos relativos a las fuerzas de arrastre eléctricas, mecánicas y químicas (gradiente de potencial químico). Los cálculos para capilares no circulares [An77], usando la misma teoría básica que para el transporte de fases fluidas dentro del poro, parecen indicar que la geometría de la sección transversal del poro no es importante para fenómenos dominados por la distribución de iones (como la conducción eléctrica debida a la migración de los iones móviles), pero podía ser importante para fenómenos de flujo viscoso (como la de electroósmosis).

La teoría básica de Osterle y Dresner tiene en cuenta sólo el flujo de masa y carga, una vez conocidas las condiciones electrostáticas de la pared del poro, y no considera la importante cuestión de las relaciones carga-potencial en la pared del poro. Al incorporar las relaciones carga-potencial, que surgen del equilibrio ácido-base, en el cálculo del perfil del potencial de la doble capa, Keesom y colaboradores llevaron el modelo un paso más allá, lo que permitió obtener ajustes razonablemente buenos para el potencial de flujo en poros grandes.

La escasez de estudios experimentales rigurosos para comprobar los modelos teóricos se explica por dos dificultades experimentales. En primer lugar la mayoría de las membranas microporosas no tienen la estructura capilar supuesta en la teoría. En segundo lugar la matriz sólida del medio poroso es normalmente no conductora, de manera que ni la carga ni el potencial del poro se pueden medir para hacer predicciones *a priori* de la teoría. Así, sólo han sido posibles comparaciones cualitativas entre la teoría y experimento. Algunos estudios usando membranas de mica *track-etched* han superado el problema de la geometría del poro, pero todavía se encuentran con el obstáculo que supone el desconocimiento de las condiciones electrostáticas de la pared del poro. Bean [Be76] estimó la carga de la pared mediante dos experimentos electrocinéticos independientes (conductancia y potencial de flujo) en una misma membrana y comparó entonces las dos medidas; sus resultados son consistentes con la teoría de Osterle y Dresner. En un intento por alterar la carga de la pared, Frohlich y colaboradores [Fr77] fijaron grupos funcionales ácidos sobre las paredes de los poros de membranas de mica, pero el proceso podría haber cambiado el tamaño de poro de manera importante.

Veamos con detalle este modelo de Osterle y Dresner, llamado comúnmente modelo estándar o modelo de carga espacial, que es el que se utiliza habitualmente para describir los fenómenos electrocinéticos a través de membranas microporosas. El modelo se basa en la teoría de Gouy-Chapman, modificada para el caso de la geometría cilíndrica del poro. En él, la membrana se supone atravesada por un cierto número de poros, en su versión más simple cilíndricos, de radio a , y perpendiculares a la interfase membrana-disolución. La densidad de cargas fijas en las paredes del poro, σ , se supone uniforme. La disolución se supone que tiene una determinada

concentración c de un electrólito z_+z_- que está completamente disociado, aunque en el desarrollo del modelo se suele suponer, sin pérdida de generalidad, un electrólito 1:1. A consecuencia de la carga interior del poro, los iones positivos y negativos se distribuyen para formar la doble capa eléctrica o doble capa difusa. Esta reordenación es una consecuencia del equilibrio entre las tendencias opuestas de difusión térmica e interacción electrostática con la pared.

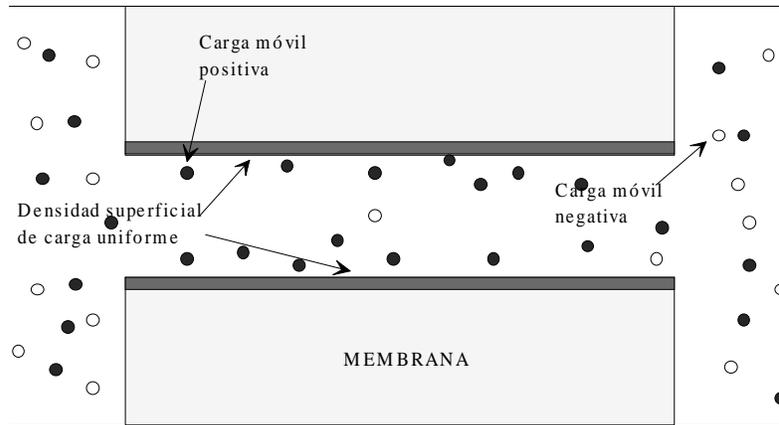


Figura 2.1

Corte transversal del modelo de poro cilíndrico con carga dispuesta uniformemente sobre la superficie interior del mismo. Se observa una exclusión de los iones negativos del interior del poro a causa de la carga negativa fija en sus paredes.

Las ecuaciones que describen el sistema son las siguientes. En primer lugar, la ecuación de Poisson,

$$\Delta\psi(\vec{r}) = -\frac{\rho(\vec{r})}{\epsilon}, \tag{2.1}$$

que expresa la relación entre el potencial eléctrico microscópico ψ y las fuentes del

campo: las cargas eléctricas, representadas mediante la densidad volúmica ρ (que contiene, en general, todas las cargas que participan en la creación de ese potencial). Implícitamente se supone que la permitividad del medio, ϵ , es homogénea y constante (es decir, que no varía apreciablemente con la magnitud del campo eléctrico).

En cuanto al potencial eléctrico, es conveniente distinguir entre el local o microscópico, que denotamos por ψ y el externo o macroscópico que llamaremos V . El primero tiene su origen en la carga fija de la membrana, así como en la que proviene de la redistribución de los iones en su cercanía, o carga espacial. El problema que representa el obtener el potencial de una distribución de carga que depende de esta manera del potencial creado por ella misma, es análogo al que se presenta en la teoría de Debye-Hückel de los electrolitos fuertes, y se resuelve de manera similar haciendo uso de la distribución de Boltzmann para los iones en función de su energía electrostática. En cuanto al potencial macroscópico V , su origen puede interpretarse de manera distinta: como un potencial aplicado al sistema entero (electrodifusión, etc.) o bien como el potencial que surge de la redistribución macroscópica de la carga en todo el sistema (potencial de flujo, etc.). En cualquier caso, V se entiende como una incógnita, que se quiere conocer, o bien como un dato en los cálculos, según el fenómeno electrocinético en el que estamos interesados. Además, en el modelo estándar se suele suponer que V sólo depende de la coordenada axial del poro, situación que es habitual en los dispositivos experimentales.

La distribución de carga ρ , por lo dicho, consta de dos partes:

$$\rho(\vec{r}) = \rho_s(\vec{r}) + \rho_v(\vec{r}) \quad (2.2)$$

La primera, ρ_s , incluye las cargas fijas situadas en las paredes del poro (supuestamente independientes de la concentración, ya que en el modelo estándar no se consideran correcciones por adsorción, etc.). La segunda es la carga espacial ρ_v ,

debida a las cargas móviles, es decir, la debida a los propios iones en disolución, y que se puede expresar en función de las respectivas concentraciones iónicas de la forma:

$$\rho_v(\vec{r}) = F \sum_i z_i c_i(\vec{r}) \quad (2.3)$$

en donde F es la constante de Faraday, o carga de un mol de electrones cambiada de signo, z_i representa en número de carga del ion y c_i representa la concentración de cada especie iónica.

Para la parte volúmica se supone que existe un equilibrio como el dado en la teoría de Debye-Hückel, es decir que los iones seguirán una distribución de Boltzmann:

$$c_i(\vec{r}) = v_i \bar{c} \exp\left(-\frac{z_i \psi(\vec{r})}{\beta}\right) \quad (2.4)$$

en donde \bar{c} representa la concentración en un punto en el que el potencial microscópico se anula, por ejemplo en la disolución libre en equilibrio con la disolución en el interior del poro, v_i el coeficiente estequiométrico del ion i (positivo ó negativo) y $\beta = kT/e$, siendo k la constante de Boltzmann, T la temperatura absoluta y e la carga elemental.

Esta ecuación supone que existe un equilibrio entre las tendencias opuestas de agitación térmica, que tiende a homogeneizar la distribución de los iones, y la interacción electrostática, que por el contrario acumula o aleja a los iones de la disolución en función de su carga.

A la combinación de las ecuaciones (2.1)-(2.4), se le conoce con el nombre de ecuación de Poisson-Boltzmann. Es una ecuación diferencial no lineal (debido al

término exponencial de Boltzmann), no susceptible de solución analítica excepto en ciertas geometrías.

En el caso de simetría cilíndrica, como la que se da en el interior del poro, con la carga distribuida sobre la pared interna de manera homogénea, y un electrólito binario $z:z$, la ecuación de Poisson-Boltzmann (P-B) se escribe:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial \psi(r)}{\partial r} \right) = \frac{2Fz\bar{c}}{\varepsilon} \sinh \left(\frac{z\psi(r)}{\beta} \right) \quad (2.5)$$

En general, esta ecuación no tiene solución analítica. Por ello lo habitual ha sido intentar sustituirla por aproximaciones o bien hacer uso de métodos numéricos. Existen ya aproximaciones a la ecuación (2.5) que se han convertido en clásicas en el estudio de membranas microporosas y que corresponden respectivamente al caso en que el potencial ψ es muy grande o bien muy pequeño respecto a kT/e . En el caso $\psi \ll kT/e$, se toma la aproximación de primer orden en el desarrollo de la exponencial de la ecuación (2.4) (es el llamado caso lineal y la ecuación (2.5) recibe el nombre de ecuación de P-B lineal o también aproximación de Debye-Hückel) [Ri65], mientras que en el caso $\psi \gg kT/e$ se toma la aproximación $\exp(-e\psi/kT) \cong 0$ en la ecuación (2.5) [Le75]. Esta última aproximación es conocida comúnmente con el nombre de “exclusión total” ya que equivale a suponer que la concentración de iones de signo idéntico al de las cargas fijas (coiones) es prácticamente nula en el poro y, en consecuencia, puede decirse que se encuentran completamente excluidos del poro. En ambos casos es posible encontrar solución analítica a la ecuación (2.5).

Otra manera de abordar el problema de resolución de la ecuación (2.5) consiste en hacer uso de las soluciones para el caso de potencial grande [en términos de $\exp(e\psi/kT)$] y para el potencial pequeño [Le75]. Para ello se divide el poro en dos regiones, de manera que en una de ellas, la más interna, se toma $\exp(e\psi/kT) \cong 1 +$

$e\psi/kT$, es decir la aproximación lineal, mientras que en la más externa se toma la aproximación $\psi \gg kT/e$. Posteriormente se conectan ambas soluciones.

En relación con las posibles aproximaciones analíticas a la resolución de la ecuación (2.5), este último procedimiento es uno de los más eficientes hasta la fecha, aunque también se ha avanzado en el aspecto numérico. Existen multitud de esquemas aplicados con mayor o menor éxito a la resolución del problema completo, siendo el de mayor uso el de diferencias finitas por su sencillez a la hora de implementarse y por sus buenos resultados. Digamos como inciso que en nuestro trabajo, cuando ha sido necesaria la resolución numérica de ecuaciones diferenciales se ha empleado un algoritmo de diferencias finitas. Sin embargo, hay nuevas e interesantes alternativas que hacen uso de algoritmos originales mediante elementos finitos resueltos con el método de Garlekin [Bo97]. En otra aproximación, para el caso en que la longitud de Debye (λ) es mucho menor que el radio de poro, se hace uso de la solución analítica de la ecuación (2.5) para el caso plano, transformándola en un problema integral [Qi97].

Una vez se ha obtenido, mediante alguno de los métodos mencionados, el perfil de potencial, se impone la necesidad de comparar las predicciones del modelo con medidas hechas en algún sistema real. Aunque ya existen actualmente algunos métodos más o menos directos para la medida de potenciales, normalmente la comprobación experimental se hace deduciendo expresiones para algún parámetro electrocinético, siendo algunos de los más usados el potencial de flujo, la conductividad y el potencial de concentración (también conocido como “reversal potential” en la bibliografía). Este último suele utilizarse como una medida de la selectividad de la membrana.

La razón última para la elección de uno u otro parámetro experimental habrá de residir siempre en la información que podamos extraer a través de él acerca de la estructura interna de la membrana, que en última instancia es lo que realmente interesa describir. Parámetros como el potencial de flujo, la conductividad, la conductancia o la selectividad, se encuentran directamente relacionados con propiedades microscópicas de la membrana de enorme interés, como la densidad superficial de carga, el radio de poro (o radio equivalente en el caso de poros no

cilíndricos), la distribución interior de carga, etc. Si los parámetros utilizados predicen, a través del modelo usado, valores con sentido físico, se podrá obtener una descripción más detallada del sistema que permita –en su caso– modificar convenientemente sus propiedades de transporte.

En cualquier caso, la mejor opción consistirá evidentemente en el uso de varias magnitudes electrocinéticas independientes, dado que también son múltiples los parámetros microscópicos sobre los que descansa la descripción. Esto no siempre es fácil, porque no se suele disponer de medidas experimentales de muchas magnitudes de un mismo sistema.

El cálculo de cualquiera de los parámetros electrocinéticos aludidos se suele hacer obteniendo expresiones de los coeficientes fenomenológicos de Onsager. Este es el método utilizado por Westermann-Clark para la verificación experimental del modelo de carga espacial [We83]. Para ello se parte de las ecuaciones que rigen la dinámica, tanto de la disolución como un todo, como del soluto. Las primeras no son más que la segunda ley de Newton para los fluidos (Ecuación de Navier-Stokes) más la ecuación de continuidad, de la que se elimina la dependencia temporal, es decir, se supone que no hay fuentes ni sumideros de disolvente ni soluto:

$$\begin{aligned} 0 &= \mu \Delta \vec{v}(\vec{r}) - \vec{\nabla} p(\vec{r}) - \rho(\vec{r}) \vec{\nabla} \Phi(\vec{r}) \\ \vec{\nabla} \vec{v}(\vec{r}) &= 0 \\ \vec{\nabla} \vec{J}_i(\vec{r}) &= 0 \end{aligned} \tag{2.6}$$

donde p es la presión de la disolución, μ es la viscosidad de la disolución, que suele tomarse igual a la del disolvente, \vec{J}_i es el flujo de iones de especie i , \vec{v} es la velocidad del disolvente, $\Phi = V + \psi$ es el potencial eléctrico total y V representa el potencial eléctrico macroscópico entre las disoluciones a ambos lados de la membrana. Éste

último potencial, en la elección habitual de coordenadas para el poro, suele tener sólo dependencia axial, siendo ésta la coordenada que coincide con el eje del poro.

Las segundas son las ecuaciones de Nernst-Planck para los flujos iónicos (tantas como especies iónicas distintas intervengan en el transporte, de ahí el subíndice i):

$$\vec{J}_i(\vec{r}) = -D_i \left\{ \vec{\nabla} c_i(\vec{r}) + \frac{z_i e}{kT} c_i(\vec{r}) \vec{\nabla} \Phi(\vec{r}) \right\} + c_i(\vec{r}) \vec{v}(\vec{r}) \quad (2.7)$$

en donde D_i representa el coeficiente de difusión del ion i .

Todas estas ecuaciones (2.6)-(2.7), junto con la ecuación (2.5), constituyen el sistema completo de ecuaciones para el transporte a través del poro. Con ellas es necesario especificar también las condiciones de contorno, que dependen de la geometría del problema a considerar. No obstante, las usadas más frecuentemente son las siguientes:

a) Velocidad del disolvente nula junto a la pared del poro o canal ($r = a \equiv$ radio del poro),

$$\vec{v}(a) = 0$$

b) Suponer que la discontinuidad en el campo es proporcional a la densidad superficial de carga σ .

$$\varepsilon_1 \vec{E}_{n_1} - \varepsilon_2 \vec{E}_{n_2} = \sigma \quad (2.8)$$

en donde \vec{E}_n expresa la componente del campo eléctrico normal a la superficie cargada, positiva a un lado y negativa al otro lado de ésta, mientras que ε_i representa la permitividad en los dos medios 1 y 2 separados por la superficie cargada.

A éstas se añaden las que provienen de razonamientos geométricos; por ejemplo en el caso de una superficie plana cargada, el potencial se ha de anular en el infinito, o bien en el caso cilíndrico la derivada del potencial en la dirección radial calculada sobre el eje axial debe ser nula, etc.

Muchas veces se supone que el campo en el interior de la membrana es nulo, aunque esto sólo sería realmente cierto para el caso de superficies conductoras. En el caso de membranas de origen biológico, sin embargo, existe otro razonamiento que permite la analogía con el caso de un conductor. Si hacemos uso de la ecuación (2.8) tendremos que:

$$\varepsilon_1 E_1 - \varepsilon_2 E_2 = \sigma \quad (2.9)$$

en donde, teniendo en cuenta que la constante dieléctrica de la membrana ε_2 es normalmente mucho menor que la de la disolución ε_1 (por ejemplo $\varepsilon_1 \approx 80 \varepsilon_0$ para el agua y $\varepsilon_2 \approx 2 \varepsilon_0$ para una membrana lipídica), podemos hacer una aproximación y tomar

$$\varepsilon_1 E_1 = \sigma + \varepsilon_2 E_2 \approx \sigma \rightarrow E_1 \approx \frac{\sigma}{\varepsilon_1} \quad (2.10)$$

que equivale, como en el caso de un conductor, a ignorar totalmente el campo en la membrana, aunque su justificación, como puede verse, sea totalmente diferente en

uno y otro caso. Ésta, sin embargo, es una posible modificación que añadir a las que se citan en el apartado 2.2.

Cuando se resuelven las ecuaciones (2.5)-(2.7), se obtienen las densidades de flujos iónicos y de disolvente locales, y con ellos expresiones para la intensidad eléctrica, flujo de disolvente total y velocidad del fluido. Éstas son las expresiones que se utilizan para conseguir las de los coeficientes de Onsager. Estos coeficientes provienen del estudio de membranas en el marco de la Termodinámica de Procesos Irreversibles (TPI), y satisfacen las denominadas relaciones de reciprocidad de Onsager [On31a] [On31b]. Numerosos investigadores han usado este principio (ver ref. en [Su97]) para obtener ecuaciones en términos de fuerzas y flujos, considerando la membrana como una “caja negra”, es decir, sin descender a su estructura interna. Estas ecuaciones forman un conjunto de relaciones acopladas linealmente, válidas siempre que las fuerzas generalizadas sean suficientemente pequeñas.

Las ecuaciones que ligan las fuerzas y los flujos se pueden escribir de la siguiente forma,

$$\begin{aligned}
 q &= I_{11}(-\Delta p) + I_{12}(-N_A kT \Delta \ln C) + I_{13}(-\Delta \Phi) \\
 J_S &= I_{11}(-\Delta p) + I_{12}(-N_A kT \Delta \ln C) + I_{13}(-\Delta \Phi) \\
 I &= I_{11}(-\Delta p) + I_{12}(-N_A kT \Delta \ln C) + I_{13}(-\Delta \Phi)
 \end{aligned}
 \tag{2.11}$$

Los coeficientes caracterizan la contribución de cada fuerza para un flujo particular. En virtud del teorema de Onsager tenemos que $K_{ij} = K_{ji}$. Estos coeficientes fenomenológicos, que se obtienen a partir de las ecuaciones básicas del Momento y de difusión-convección, definen completamente las propiedades de transporte de una membrana.

Las expresiones que utilizaremos para los coeficientes de Onsager en este trabajo son totalmente equivalentes a las anteriores, y toman la forma siguiente para la intensidad de corriente eléctrica, flujo de disolvente y velocidad del fluido:

$$\begin{aligned}
 I &= L_{11} \frac{\Delta V}{\Delta X} + L_{12} \frac{\Delta c}{\Delta X} + L_{13} \frac{\Delta p}{\Delta X} \\
 J &= L_{21} \frac{\Delta V}{\Delta X} + L_{22} \frac{\Delta c}{\Delta X} + L_{23} \frac{\Delta p}{\Delta X} \\
 U &= L_{31} \frac{\Delta V}{\Delta X} + L_{32} \frac{\Delta c}{\Delta X} + L_{33} \frac{\Delta p}{\Delta X}
 \end{aligned} \tag{2.12}$$

Para hallar la forma de esos L_{ij} en función de parámetros del modelo estándar, se sigue el siguiente procedimiento.

A partir de las definiciones elementales:

$$\begin{aligned}
 I &= 2\pi eN_A \int_0^a (z_+ J_+(r, x) + z_- J_-(r, x)) r dr \\
 J &= 2\pi \int_0^a (J_+(r, x) + J_-(r, x)) r dr \\
 U &= 2\pi \int_0^a v_x(r, x) r dr
 \end{aligned} \tag{2.13}$$

puede verse que interesa disponer de expresiones para $J_+(r, x)$ en función únicamente del potencial, que conseguiremos usando alguno de los métodos comentados anteriormente. Esto puede hacerse de la siguiente manera. Tomemos la componente radial de la primera de las expresiones (2.6), la ecuación de Navier-Stokes, que se escribe en coordenadas cilíndricas como:

$$0 = eN_A z (c_+(r, x) - c_-(r, x)) \frac{\partial \Phi(r, x)}{\partial r} + \frac{\partial p(r, x)}{\partial r} \quad (2.14)$$

en donde se supone que $v_r(r, x) = 0$, es decir, que no hay flujo de disolvente en la dirección radial (lo cual es bastante aceptable para la disolución en general si el flujo no es turbulento, aunque no tanto para el flujo de iones); Además se toma, por simplicidad un electrólito simétrico (z_+z_-) y se hace uso de la ecuación (2.3). La ecuación de continuidad para la velocidad hará, en consecuencia, que $v_x(r, x) = v_x(r)$, pues ésta se escribe simplemente

$$\frac{\partial v_x(r, x)}{\partial x} = 0$$

Evidentemente no se considera velocidad con componente angular θ . La ecuación (2.14) sugiere que definamos una cantidad \bar{p} , que se puede entender como *presión del disolvente* [Fa71], y que no depende de r , de la siguiente manera,

$$\bar{p}(x) = p(r, x) - N_A kT [c_+(r, x) + c_-(r, x)] \quad (2.15)$$

Se puede comprobar que si derivamos esta expresión respecto de r , se obtiene justamente la parte derecha de la expresión (2.14), que es nula, y por tanto hace consistente nuestra definición en términos sólo de la coordenada axial.

Recordando la ecuación (2.4), es fácil comprobar que la derivada de la presión del disolvente \bar{p} respecto de x es:

$$\frac{\partial \bar{p}(x)}{\partial x} = \frac{\partial p(r, x)}{\partial x} + \rho_e(r, x) \frac{\partial \psi(r, x)}{\partial x} - N_A kT [c_+(r, x) + c_-(r, x)] \frac{\partial \ln(\bar{c}(x))}{\partial x} \quad (2.16)$$

Este desarrollo se puede sustituir en la componente axial de la ecuación de Navier-Stokes, (2.6), de manera que se obtiene:

$$0 = \mu \nabla^2 v_x(r) - \frac{d\bar{p}(x)}{dx} - N_A kT [c_+(r, x) + c_-(r, x)] \frac{\partial \ln(\bar{c}(x))}{\partial x} - \rho_e(r, x) \frac{dV}{dx} \quad (2.17)$$

Integrando dos veces respecto de r , y teniendo en cuenta que para $d\bar{p}/dx$, dV/dx y para $d\bar{c}/dx$ no existe dependencia radial, se obtiene:

$$v_x(r) = \frac{r^2 - a^2}{4\mu} \frac{d\bar{p}}{dx} - \frac{\varepsilon}{\mu} (\psi(r) - \psi(a)) \frac{dV}{dx} + \frac{2N_A kT}{\bar{c}\mu} \int_a^r \frac{1}{r''} \int_0^{r''} \cosh\left(\frac{ze\psi(r')}{kT}\right) r' dr' dr'' \frac{d\bar{c}}{dx} \quad (2.18)$$

En esta ecuación hemos tenido en cuenta las expresiones (2.1)-(2.4), es decir, la ecuación de P-B **para el caso en que la carga está uniformemente distribuida** (lo que hace que el potencial no dependa de la coordenada axial), tomando de ella una expresión para la densidad de carga en función del potencial. Esta es la ecuación que necesitamos para sustituir en la componente axial de (2.7), que será la que usaremos para obtener así los coeficientes de Onsager. El resultado final es el siguiente:

$$L_{11} = \frac{2ze\bar{c}\pi}{kT\mu} \left\{ -N_A ez\mu (D_+ + D_-) I_1 - (N_A ez\mu (D_- - D_+) + 2\varepsilon\psi(a) N_A kT) I_2 + 2\varepsilon N_A kT I_3 \right\}$$

$$L_{12} = \frac{2z\pi N_A}{\mu} \left\{ 2\varepsilon kT I_3 - (2\varepsilon\psi(a) kT - (D_+ + D_-) e\mu) I_2 - (D_+ - D_-) e\mu I_1 \right\}$$

$$L_{13} = \frac{N_A ez\bar{c}\pi}{\mu} (a^2 I_2 - I_4)$$

$$L_{21} = -\frac{2\bar{c}\pi}{kT\mu} \left\{ (ez\mu (D_+ - D_-) - 2\varepsilon\psi(a) kT) I_1 - ez\mu (D_+ + D_-) I_2 + 2\varepsilon kT I_6 \right\}$$

$$L_{22} = 2\pi \left[\left(D_+ + D_- - \frac{2\varepsilon\psi(a) kT}{\mu e} \right) I_1 + (D_- - D_+) I_2 + \frac{2\varepsilon kT}{\mu e} I_6 \right] \quad (2.19)$$

$$L_{23} = \frac{\bar{c}\pi}{\mu} (I_5 - a^2 I_1)$$

$$L_{31} = \frac{\pi\varepsilon}{\mu} (\psi(a) a^2 - 2I_7)$$

$$L_{32} = \frac{\varepsilon kT\pi}{\mu e\bar{c}} \{ \psi(a) a^2 - 2I_7 \}$$

$$L_{33} = -\frac{\pi a^4}{8\mu}$$

donde se han definido unos coeficientes I_r , que son integrales sobre el potencial, y que tienen la forma:

$$I_1 = \int_0^a u \cosh\left(\frac{ze\psi(u)}{kT}\right) du$$

$$\begin{aligned}
I_2 &= \int_0^a u \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi(u)}{kT} \right) du \\
I_3 &= \int_0^a u \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi(u)}{k_B T} \right) \psi(u) du \\
I_4 &= \int_0^a \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi(u)}{kT} \right) u^3 du \\
I_5 &= \int_0^a \operatorname{cosh} \left(\frac{ze\psi(u)}{kT} \right) u^3 du \\
I_6 &= \int_0^a u \operatorname{cosh} \left(\frac{ze\psi(u)}{kT} \right) \psi(u) du \\
I_7 &= \int_0^a u \psi(u) du
\end{aligned} \tag{2.20}$$

En el caso lineal, (aproximación de Debye-Hückel o de potenciales pequeños), usado con mucha frecuencia, sólo habremos de hacer las sustituciones elementales de primer orden $\operatorname{senh}(x) \cong x$ y $\operatorname{cosh}(x) \cong 1$, tanto en I_i como en la ecuación (2.5).

Los coeficientes de Onsager (2.19) muestran una dependencia explícita respecto de la coordenada axial, que proviene de la que lleva $\bar{c}(x)$. Esto es así porque para encontrar L_{ij} sólo se ha integrado sobre r . Los L_{ij} así obtenidos son función del punto x en el se calculan, y también por ello las magnitudes I , J y U . Esa dependencia no es tenida en cuenta normalmente, porque se suele trabajar en el caso en que la diferencia de concentraciones entre ambos lados de la membrana es nula o muy pequeña. La dependencia axial, además, está “prohibida” a través de las ecuaciones de continuidad, que escritas respecto de los flujos integrados en toda la superficie transversal de poro, son:

$$\frac{dI}{dx} = 0, \quad \frac{dJ}{dx} = 0 \quad y \quad \frac{dU}{dx} = 0$$

En las tres se supone que no hay fuentes ni sumideros (dependencia temporal excluida). Sin embargo, los L_{ij} , en las aplicaciones concretas que se hacen, tienen una dependencia axial. El origen de esta dependencia incorrecta hay que buscarla en las aproximaciones que se hacen en la deducción, y será, en caso de encontrarse, necesariamente pequeña.

Las ecuaciones hasta aquí descritas constituyen lo que en este trabajo llamaremos el modelo estándar para describir los fenómenos de transporte a través de los poros de las membranas microporosas y los canales iónicos.

2.2 Modificaciones del modelo de carga espacial

El modelo de carga espacial (también conocido por el acrónimo en inglés SCM), expuesto en el apartado anterior, viene siendo utilizado en su forma original, o con modificaciones más o menos importantes, para describir el transporte de un electrólito a través de una membrana microporosa cargada. En realidad los sistemas a los que se aplica son bastante más numerosos que los que se ajustan de manera estricta a un conjunto de poros perfectamente cilíndricos y homogéneamente cargados.

Incluso en los casos en los que los poros se pueden asimilar de forma aproximada a un cilindro y, sobre todo, en membranas de origen biológico, no es demasiado exacto hablar de carga superficial, porque, en éstas, los grupos cargados se encuentran anclados sobre moléculas que sobresalen en mayor o menor medida de la superficie.

En línea con todas estas aproximaciones o simplificaciones, y de otras puestas de manifiesto por distintos autores, que se encuentran en el modelo de carga espacial, se han propuesto varias extensiones del modelo para adaptarlo a las características estructurales de algunos sistemas particulares.

Se puede decir que en la actualidad el transporte de electrólitos a través de membranas asimilables de manera amplia a las que llamamos microporosas, (las que poseen en su estructura zonas conectadas llenas del electrólito en el que hallan inmersas), se describe mediante variantes más o menos importantes del modelo de carga espacial. Algunas de sus extensiones sólo sirven para un conjunto muy reducido de sistemas, y otras son de más amplia aplicación, pero no existe una receta única válida para todos ellos.

A continuación se enumeran algunos aspectos del modelo de carga espacial que han sido objeto de modificaciones desde su formulación original por Osterle y colaboradores y ciertas hipótesis del modelo que requieren todavía una cierta adaptación si se pretende aplicarlo a los poros de las membranas biológicas. En cuanto a las extensiones ya estudiadas por diversos autores, se incluyen:

Efecto de la geometría del poro. Uso de poros no cilíndricos. Pese a que en las aplicaciones encontramos sistemas que se alejan, a veces mucho, del caso cilíndrico ideal, como por ejemplo al describir el transporte a través de la capa más externa de la piel humana, el llamado *Stratum Corneum*, el modelo de carga espacial funciona bastante bien para describir el transporte de electrólitos a través suyo. [Ag97] No obstante la geometría podría ser importante en algunos casos y por ello se ha intentado investigar el posible efecto en sistemas concretos. Se trabaja en estos casos con magnitudes que intentan medir el alejamiento de la forma ideal, como el índice de tortuosidad [Go92]. En otros casos se intenta conocer en que medida afectará el alejamiento de la forma cilíndrica ideal de una sección del poro, supuesta en el modelo estándar de carga espacial. Este último caso fue investigado originalmente por Anderson [An77], quien concluyó que el efecto parece no ser importante para fenómenos dominados por la distribución de iones (como la conductancia), pero podría ser importante para fenómenos de flujo viscoso (como la de electroósmosis), tal y como ya se comentó en el capítulo 1.

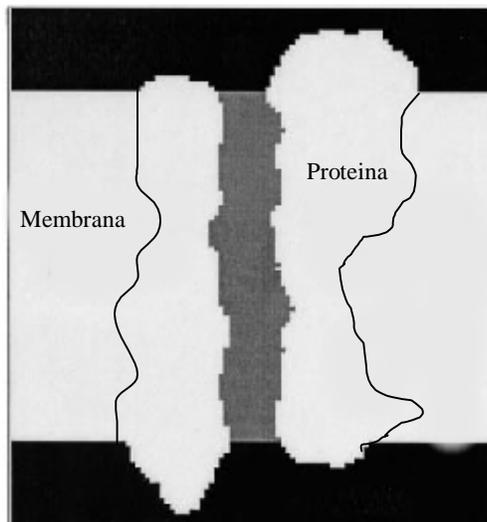


Figura 2.2

Representación en 2D del canal de gramicidina A. La zona irregular corresponde a la proyección de las posiciones de los átomos de las dos subunidades que forman el canal gramicidina, incrustada en la membrana lipídica. La zona gris interior corresponde a la región del canal, mientras que en negro se muestran la región de los depósitos de disolvente adyacentes. Es patente un cierto alejamiento de la forma cilíndrica ideal. (Extraído de [Ku99])

Uso de una distribución de tamaños de poro. Algunos investigadores [Sa95] [Ka87] han analizado la hipótesis comúnmente asumida de considerar todos los poros de una membrana perfectamente idénticos entre sí, lo que reduce el análisis del sistema al estudio de un solo poro. Una manera de relajar esta aproximación consiste en tomar una determinada distribución estadística de radios de poro en torno a un valor promedio. Encontramos este tratamiento, por ejemplo, en el trabajo de Aguilera y colaboradores [Ag94], o en el de Wang y colaboradores [Wa92].

Carga interior del poro dependiente de la concentración. Incluye la suposición de que los iones pueden adsorberse a la superficie interna del poro, modificando con ello la carga superficial. Éste efecto ha sido incorporado en modelos

en los que la carga superficial de la pared depende de la concentración de iones en sus cercanías [Ma90], usualmente mediante el uso de una isoterma de Langmuir.

Otras extensiones que se abordan en este trabajo son:

Introducción de una distribución no estrictamente superficial de la carga fija. Se intentará en este caso dar cuenta de la aproximación que supone el tomar la carga distribuida uniformemente sobre la pared del poro, descrita matemáticamente mediante una distribución superficial de carga, cuando existen poros o canales iónicos en los que las cargas fijas “sobresalen” en mayor o menor medida de la superficie en una proporción, a veces, comparable con el radio de poro. Es de esperar que en estos casos aparezcan modificaciones de cierta importancia en el potencial y, como consecuencia, en los parámetros electrocinéticos que describen el transporte a través del poro. Esto se investigará con cierto detalle en el capítulo 3.

Introducción de una distribución de dipolos, junto a la carga fija superficial. Esta corrección tiene sentido fundamentalmente en el caso de poros abiertos en membranas biológicas. En algunos canales acuosos, las cargas fijas tienen su origen en residuos ionizados que conforman la pared del poro, y que contienen grupos cargados con distinto signo, dando lugar a un momento dipolar, que, en principio, puede afectar al transporte a través de la membrana. Veremos este efecto en el capítulo 4.

Efecto de una distribución no homogénea de la carga sobre la superficie del poro. Dado que la carga en poros y canales iónicos tiene su origen, en la mayoría de los casos, en la ionización de moléculas en la superficie interna de la pared, o bien en la adsorción de las que se encuentran en disolución; y teniendo en cuenta que estos procesos tienen lugar de forma totalmente al azar, es de esperar una disposición no homogénea de la carga, a menos que el poro sea grande. Esta es la razón por la que se pueden encontrar trabajos que investigan la influencia de este efecto en canales iónicos [Du93], cuyas dimensiones son lo suficientemente reducidas como para justificarlos, mientras que en el caso de membranas microporosas ha sido poco investigado.

En este trabajo (apartado 5) investigaremos el efecto de una distribución asimétrica axial de la carga, independiente de la concentración, sobre el transporte a través de un poro.

Además de las posibilidades revisadas, queda pendiente en función de su importancia, y según nuestro criterio, un estudio más a fondo de las siguientes cuestiones:

Validez del uso de una permitividad constante, o bien igual a la de la disolución libre. En las cercanías de la pared del poro los campos eléctricos generados pueden llegar a ser muy grandes. En estas condiciones la constante dieléctrica del disolvente disminuye [Hy95]. Este efecto de saturación dieléctrica puede modificar en gran medida el potencial y los perfiles de concentración en la doble capa eléctrica [We84].

Efecto del tamaño finito de los iones. Caso de poros muy pequeños. Es un aspecto importante sólo en el caso de poros muy pequeños con relación al tamaño de los iones que lo atraviesan, como por ejemplo en el caso de canales iónicos estrechos. Hay que tener en cuenta que en los canales iónicos, con diámetros que en algunos casos llegan a ser del orden de 3 Å, los iones, junto con su capa de hidratación, tienen un tamaño comparable al del poro, con lo que estos efectos son los que controlan la selectividad del capilar. Sin embargo, en los canales iónicos grandes, que son el objetivo principal de este trabajo, éste efecto es despreciable.

Estas dos últimas modificaciones se han intentado incorporar al modelo de carga espacial de manera simultánea en un trabajo reciente de gran interés [Su97]. En él se contemplan los cambios en la constante dieléctrica cerca de la pared, los efectos de hidratación, el tamaño iónico finito y los efectos de regulación de la carga superficial, aunque los resultados obtenidos corrigen muy poco al modelo estándar de carga espacial, y sólo en el caso de relaciones grandes de a/λ , como para justificar su uso en la mayoría de las aplicaciones. Sin embargo constituye un referente importante, pues intenta incorporar en un mismo modelo varios efectos de manera simultánea.

En el estudio del transporte en un sistema poroso lo habitual es empezar aplicando el modelo de carga espacial estándar, con todas sus simplificaciones. Si existen

discrepancias lo común es atribuir las a alguna simplificación concreta del modelo, de manera que habrá que analizarlo en detalle para tratar de incluir la extensión correspondiente de entre las comentadas anteriormente, o bien cualquier otra que se ajuste a la información conocida sobre el sistema en cuestión. Un conocimiento detallado de ese sistema bajo estudio es fundamental, en consecuencia, y será válida cualquier información disponible acerca del mismo, aunque es posible que el modelo estándar no sea lo que falle, sino la forma en que se aplica a un determinado sistema.

Para ilustrar lo anterior merece especial atención el trabajo de Bowen y Sharif [Bo98]: En la teoría de interacciones en coloides entre dos partículas de igual carga, parecía ser necesaria la intervención de cierto tipo de interacciones de largo alcance de tipo atractivo, sobre todo en casos de elevada concentración de electrolito, interacción que la teoría al uso (Teoría DLVO, o de Derjaguin-Landau-Vervey-Overbeek) era incapaz de explicar, pese a ciertas sugerencias en el sentido de que podría estar actuando interacciones entre muchos cuerpos. Bowen y colaboradores, haciendo uso de un algoritmo numérico de elementos finitos original, han encontrado que la interacción atractiva puede explicarse por una deformación de la doble capa a causa de las paredes del poro en la que se halla confinado. En las simulaciones numéricas efectuadas se calcula la magnitud de la fuerza atractiva entre dos partículas coloidales de igual carga en libertad y en el interior de un poro. Los resultados muestran que la geometría del poro afecta a la doble capa introduciendo una pequeña componente atractiva que no aparece en el caso libre.

A pesar de las reservas que existen acerca de estos resultados, dada la pequeñez de la corrección que se introduce, la teoría estándar, modificada convenientemente o aplicada con cierto esmero, puede ser suficiente, como en este caso y merece todavía ser estudiada a fondo para encontrar todas sus posibles implicaciones. Esto es lo que se intenta en los capítulos siguientes.

3.

Efecto de la carga fija situada fuera de la pared del poro

3.1 Introducción

Como ya se ha visto en la introducción, algunos de los puntos débiles del modelo de membrana microporosa que revisamos, son las suposiciones de que la densidad de carga sea uniforme sobre la pared del poro, a pesar de que ésta no parece ser importante excepto en el caso de que el espaciado entre ellas sea mucho mayor que la longitud de Debye del problema [La89]; y también el suponer que la carga se encuentra distribuida sobre la pared, es decir, sobre una superficie cilíndrica y no sobre un cierto volumen (sin que sobresalgan de la superficie los grupos cargados).

La primera de estas aproximaciones se pondrá a prueba más adelante en la extensión que haremos al suponer que la carga se encuentra sobre un anillo en el centro del poro, y la segunda de estas aproximaciones es la que nos interesará aquí [Ag96].

Así pues, supondremos que la carga no se encuentra sobre la superficie, y por tanto no viene descrita en términos de una densidad superficial de carga, sino que se aleja una cierta distancia de la pared según una determinada dependencia radial $\rho(r)$. En realidad existen varias justificaciones para considerar que la carga fija no se encuentra sobre la pared, sobre todo en el caso de membranas biológicas, y por ende en los canales iónicos de interés en este trabajo, pues en aquellas los grupos cargados forman parte de moléculas complejas y habitualmente de gran peso molecular que no se encontrarán, excepto en situaciones ideales, perfectamente distribuidas sobre la pared, sino que más bien adoptarán conformaciones diversas, alejándose una cierta distancia de la pared. Además, como ya sugieren Cevc y colaboradores [Ce81], los movimientos térmicos, estiramientos, rotaciones etc., a los que están sujetas estas moléculas contribuirán igualmente a distribuir la carga según una cierta anchura transversal. En el caso concreto del *stratum corneum* que se abordará en el siguiente capítulo, los poros o espacios entre las células queratinizadas, no se ajustan a la forma cilíndrica, de manera que resulta mucho más lógico, si vamos a hacer semejante suposición, permitir que la carga, distribuida sobre la superficie de las células, se pueda alejar en cierta medida de las paredes del poro modelo, ocupando de esa forma el espacio reservado a la disolución. En los canales iónicos se encuentra una situación

análoga a la anterior, pues en éstos la carga se encuentra en grupos ionizables de la proteína o proteínas que forman el poro, cuya estructura espacial es irregular, y admiten una mejor representación en un modelo de poro cilíndrico si se supone que la carga puede encontrarse sobre una cierta anchura radial para cada posición axial del poro.

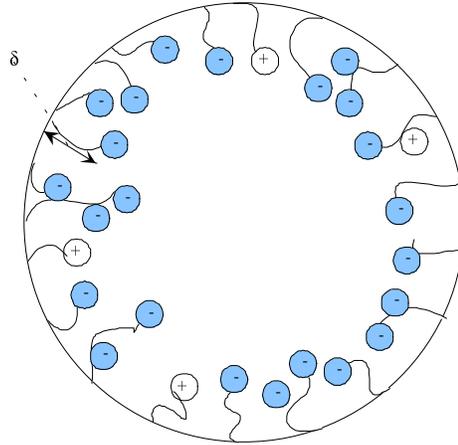


Figura 3.1

Un esquema de la sección del poro modelo supuesto en este capítulo. Las grandes moléculas que forman el poro, se alejan un cierta distancia hacia el interior del espacio acuoso, distribuyendo la carga que llevan sobre una distancia promedio δ .

La anchura radial sobre la que vamos a permitir que se distribuya la carga en nuestro poro modelo, será un parámetro característico de importancia, al que llamaremos δ . Su valor en cada caso concreto se interpretará de manera diferente. En el caso de aplicar el modelo al transporte a través del *stratum corneum*, representará cierto promedio en la anchura sobre la que se distribuye la carga en torno a los espacios intercelulares; en el caso de aplicarlo a canales iónicos se puede interpretar como el promedio de *protrusión* de las proteínas hacia el centro del canal. En cualquier caso la interpretación no será fácil, visto que la forma cilíndrica supuesta en

el modelo, es una representación grosera de la mayoría de los sistemas biológicos, y sólo tendrá un sentido claro en sistemas cuya forma se ajuste bien a la cilíndrica, o en canales artificiales. En los demás casos δ podrá ser estimada de manera aproximada usando las interpretaciones anteriores, pero estrictamente representa un parámetro más del sistema, que, como veremos, permite ajustar mejor el modelo de poro cilíndrico cargado a los resultados experimentales.

Cevc y colaboradores [Ce81] han estudiado el caso plano, —tanto utilizando la ecuación de P-B linealizada como la misma ecuación sin aproximaciones—, y han encontrado discrepancias importantes respecto del modelo SCM clásico, fundamentalmente en el caso en que la concentración es suficientemente grande (longitud de Debye pequeña) o bien en el caso en que la distancia transversal de la distribución es grande. En nuestro caso se concluye de la misma manera que ambos efectos son importantes, sobre todo cuando la relación entre ambos parámetros es del mismo orden de magnitud $\delta \cong \lambda$. Además de la perturbación en el perfil del potencial, investigaremos el efecto sobre algunos parámetros electrocinéticos, haciendo uso de una variante de la ecuación (2.18) deducida para el caso.

3.2 Resolución numérica y coeficientes L_{ij}

Tomemos la siguiente forma funcional para la distribución de carga fija estructural ρ_s :

$$\rho_s(r) = \tau' \exp\left(\frac{r-a}{\delta}\right) \quad (3.1)$$

en donde τ' representa una constante a determinar posteriormente y que determina la cantidad total de carga fija estructural.

Esta distribución disminuye rápidamente desde la pared del poro, en $r = a$, hasta un valor $1/e$ veces inferior a una distancia $r = a - \delta$ (ver Figura 3.2).

No hay justificación alguna a la hora de elegir una forma funcional u otra para la distribución de cargas fijas, aunque es de esperar que, siendo δ el parámetro de importancia, haya poca influencia por parte de ésta, siempre que ambas caigan a un valor despreciable a la distancia δ . Podríamos haber elegido una dependencia lineal, etc. En los cálculos efectuados con formas alternativas se observa, como esperábamos, una escasa influencia de ésta, de manera que en lo sucesivo se supondrá la forma exponencial, dado que ésta es una función bien conocida y de buen comportamiento, matemáticamente hablando. En cualquier caso el tratamiento que sigue es fácilmente generalizable a cualquier otra forma elegida.

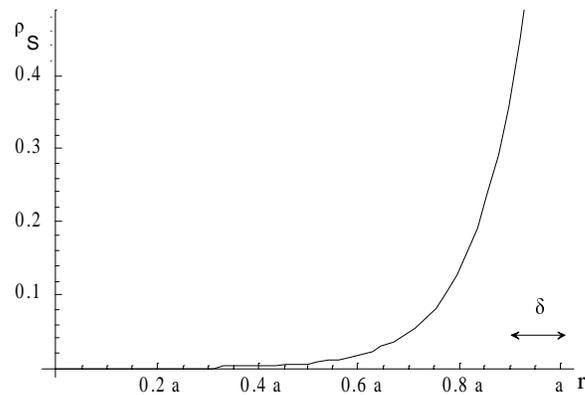


Figura 3.2

Variación de la densidad de carga estructural ρ_s con la distancia a la pared del poro. El parámetro δ se interpreta como la distancia a la que la densidad de carga se reduce en un factor $1/e$ respecto al valor en la pared ($r = a$)

El valor de la constante τ' en la ecuación (3.1) se puede escribir en función de la densidad superficial de carga equivalente σ con el fin de comparar fácilmente nuestros resultados con los obtenidos usando el modelo estándar. Además es más fácil encontrar sentido físico para valores de la carga cuando se trabaja con la bien conocida densidad superficial de carga σ , y no con las nuevas τ' y δ .

Para encontrar la relación entre τ' y σ , exigimos que la carga fija total en el poro sea igual en ambos casos:

$$2\pi ah\sigma = \int_{V_{poro}} \rho_f dV \quad (3.2)$$

en donde sustituyendo la ecuación (3.1), y simplificando la integral de volumen a una sobre el radio, se obtiene:

$$a\sigma = \tau' \int_0^a \exp\left(\frac{r-a}{\delta}\right) r dr \quad (3.3)$$

Cuando se resuelve la integral definida y despejamos, el valor de τ' obtenido es:

$$\tau' = \frac{\sigma}{\delta} \left[1 + \left(e^{\frac{a}{\delta}} - 1 \right) \frac{\delta}{a} \right]^{-1} \quad (3.4)$$

Si ahora introducimos esta expresión en (3.1), la densidad de carga estructural o fija toma la forma:

$$\rho_s(r) = \frac{\sigma}{\delta} \left[1 + \left(e^{\frac{a}{\delta}} - 1 \right) \frac{\delta}{a} \right]^{-1} \exp\left(\frac{r-a}{\delta}\right) = \frac{\sigma}{\delta} \left[e^{\frac{a}{\delta}} + \left(1 - e^{\frac{a}{\delta}} \right) \frac{\delta}{a} \right]^{-1} \exp\left(\frac{r}{\delta}\right) \quad (3.5)$$

Ésta expresión puede introducirse ahora en la ecuación de Poisson (2.1), en donde la densidad volúmica de carga eléctrica incluirá dos contribuciones: la habitual densidad de carga de la disolución, mediante la expresión Boltzmann y la nueva contribución procedente de la carga estructural, quedando:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial \Psi}{\partial r} \right) = - \frac{\rho_V + \rho_S}{\epsilon} \quad (3.6)$$

La ecuación diferencial a resolver, es decir, la ecuación de P-B modificada para el caso que nos ocupa, se extrae de ésta sustituyendo las expresiones correspondientes, y toma la forma:

$$\frac{1}{R} \frac{d}{dR} \left(R \frac{d\Psi(R)}{dR} \right) = \alpha \operatorname{senh}(z\Psi(R)) - \tau \exp\left(\frac{Ra}{\delta}\right)$$

$$\alpha = \frac{2e^2 N_A \bar{c} z a^2}{kT\epsilon} \quad (3.7)$$

$$\tau = \frac{ea^3 \sigma_{\text{sup}}}{\epsilon kT \left(\delta^2 + e^{\frac{a}{\delta}} (a\delta - \delta^2) \right)}$$

con las condiciones de contorno:

$$\left. \frac{d\Psi}{dR} \right|_{R=0} = 0 = \left. \frac{d\Psi}{dR} \right|_{R=1} \quad (3.8)$$

En (3.7) se ha procedido como sigue. El potencial se ha adimensionalizado haciendo uso de la cantidad kT/e , de manera que $\Psi = e\psi/kT$. La coordenada radial también se ha adimensionalizado según el radio de poro a , de manera que $R = r/a$.

El problema que se nos plantea ahora consiste en elegir un método de resolución de la ecuación de P-B resultante. Hay que tener en cuenta que con este nuevo enfoque la ecuación de P-B es más compleja. La razón estriba en que mientras en la ecuación de P-B del modelo estándar (2.5) sólo se incluía la carga espacial, descrita por la ecuación (2.3), ya que las cargas fijas superficiales se introducían posteriormente con las condiciones de contorno, ahora debe incorporarse un nuevo término a la ecuación de P-B que dé cuenta de las cargas fijas situadas en el volumen del poro. La forma funcional de este segundo término dependerá del modo como estén distribuidos los grupos cargados que *sobresalen* de la pared del poro. Aquí hemos optado por resolver numéricamente la ecuación completa (no linealizada) de manera que podremos trabajar en un rango de concentraciones amplio, además de no estar limitados a formas funcionales simples para la carga fija estructural que den soluciones analíticas a la ecuación de P-B.

Para resolver la ecuación de P-B se ha hecho uso de varios procedimientos numéricos y distintas herramientas de *software*. En primer lugar se ha desarrollado un programa en FORTRAN basado en el método *shooting* para resolución de ecuaciones diferenciales de doble condición de contorno que fue sustituido por el mismo escrito en *Mathematica*®. El método *shooting* consiste en añadir a las condiciones de contorno iniciales en el intervalo de integración otras de prueba, e ir modificando éstas para obtener el perfil del potencial en el intervalo de interés. Normalmente esto se hace utilizando un método numérico estándar de resolución de ecuaciones diferenciales, como el de Runge-Kutta. Estas condiciones iniciales de prueba se van modificando con el fin de que la solución concuerde con las condiciones de contorno al final del intervalo. La migración a *Mathematica*® se llevó a cabo porque esta herramienta permite una fácil modificación del programa, cosa importante teniendo en cuenta que se utilizaron varias formas funcionales para la carga fija estructural. Sin embargo también este programa fue abandonado a causa de la inestabilidad fundamental del método *shooting* en su aplicación al problema

concreto que nos ocupa. El problema es que, a concentraciones grandes, el potencial varía muy bruscamente cerca de la pared, con lo que es muy difícil atinar con el valor que toma al principio del intervalo (en el centro del poro), dado que allí será prácticamente nulo. En consecuencia, pequeñas variaciones del potencial cerca del centro del poro se traducen en cambios enormes del mismo cerca de la pared, siendo difícil el ajuste con la condición de contorno en la pared, al final del intervalo.

El método finalmente incorporado hace uso de una rutina en diferencias finitas, mucho más rápida y efectiva que el antiguo de *shooting* o disparo (ver Apéndice 9.1). Este último es mucho más estable frente a la rápida variación del potencial cerca de la pared del poro, pues no exige un conocimiento preciso del valor del potencial al principio del intervalo. En el método por diferencias finitas el potencial se resuelve simultáneamente sobre el intervalo completo de integración, y se va ajustando o “relajando” rápidamente al valor correcto tras unas pocas iteraciones.

En la bibliografía se encuentra este método aplicado a la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden, de manera que las ecuaciones de segundo orden, y en particular la ecuación de P-B, se ha de transformar en un sistema de dos ecuaciones de primer orden [Pr84]; aquí hemos optado sin embargo por expresar la ecuación de segundo orden directamente como una única ecuación en diferencias finitas, usando para ello expresiones conocidas para las primeras y segundas derivadas de la función problema [Vo87]. El procedimiento seguido se describe a continuación.

Para convertir esta ecuación diferencial, o cualquier otra de igual orden, en una ecuación de diferencias finitas, dividimos el intervalo de integración en M puntos y usamos las substituciones:

$$\frac{\partial^2 \Psi(R)}{\partial R^2} \rightarrow \frac{y_{m+1} - 2y_m + y_{m-1}}{\left(\frac{x_{m+1} - x_{m-1}}{2}\right)^2}$$

$$\frac{\partial \Psi(R)}{\partial R} \rightarrow \frac{y_{m+1} - y_{m-1}}{x_{m+1} - x_{m-1}} \quad (3.9)$$

$$\Psi(R) \rightarrow y_m$$

$$R \rightarrow x_m$$

con lo que la ecuación en diferencias finitas (DF) queda:

$$E_m = \{y_{m+1}x_{m+1} - y_{m+1}x_{m-1} - y_{m-1}x_{m+1} + y_{m-1}x_{m-1} + 4x_m y_{m+1} - 8x_m y_m + 4x_m y_{m-1} - (\alpha \sinh(z y_m) + \tau \exp(x_m a / \delta)) x_m (x_{m+1} - x_{m-1})^2 = 0\} \quad (3.10)$$

en donde x_m , y_m hacen referencia a los valores de la coordenada radial y del potencial en el punto m de la malla respectivamente. El uso de tres nudos en la conversión (3.9) (como exige la expresión de la segunda derivada), hace que la ecuación (3.10) se pueda aplicar a todos los puntos de la malla, excepto a los puntos extremos. Esto nos da $M-2$ ecuaciones, siendo M el número de puntos de la malla. Las dos ecuaciones restantes para completar el sistema sobre las M incógnitas, serán las condiciones de contorno, también expresadas en diferencias finitas:

$$E_1 = \left\{ \frac{-3y_1 + 4y_2 - y_3}{x_3 - x_1} = 0 \right\}$$

$$E_M = \left\{ \frac{y_{M-2} - 4y_{M-1} + 3y_M}{x_M - x_{M-2}} = 0 \right\} \quad (3.11)$$

en donde se utilizan las expresiones de las derivadas “hacia adelante” y “hacia atrás”, puesto que no se calculan en el punto medio de los tres nudos, sino en el primero o último [Vo87]. Nótese que los E_m no son variables, sino que son símbolos para designar ecuaciones.

De las ecuaciones (3.10)-(3.11) anteriores podremos extraer las ecuaciones correspondientes para las correcciones Iy_k a la solución inicial de prueba y_k . Esto es, partimos de una “solución” inicial de prueba que asignamos a los y_k sobre la malla. Resolvemos las ecuaciones para Iy_k de manera que estas correcciones Iy_k relajen la solución, así que redefinimos $y_k = y_k + Iy_k$ y repetimos el proceso. El procedimiento se repite hasta que se consigue el grado de precisión deseado, y para ello se define una cantidad que estima lo cerca que se está de la solución correcta. En nuestro caso ésta venía definida en cada iteración por:

$$Err = \frac{\sum_{i=1}^M Iy_i^2}{\sum_{i=1}^M y_i^2} \quad (3.12)$$

Si Err es menor que una determinada cantidad (que en la práctica se tomó como 0.001), el proceso se detiene. En realidad la definición (3.12) no es única, aunque en las pruebas realizadas convergía rápidamente hacia la solución con buena precisión.

Conviene hacer notar que el criterio de convergencia elegido en (3.12), no nos asegura que la solución, en todo su rango de valores, tenga una precisión del 0.1%, como sería quizá apresurado adelantar. La solución tendrá un error del 0.1% *respecto a la solución de las ecuaciones representadas por* (3.10), y no respecto a las de la ecuación diferencial original (3.7).

En realidad la precisión total obtenida depende del factor Err definido según (3.12) y del error que se comete al discretizar la ecuación diferencial que, como se sabe, es proporcional al tamaño de paso elegido. Algunos autores, con el fin de ajustar la solución al máximo a la forma de (3.7), efectúan comprobaciones complejas, como recalcular ambos lados de la ecuación diferencial de (3.7) a cada iteración, con el perfil de potencial obtenido, usando métodos de diferenciación numérica, hasta que la diferencia entre ambos lados es inferior a un valor predeterminado. En cualquier caso, el error final cometido debe ser proporcional al parámetro Err junto con el tamaño de

paso elegido. Es de esperar por ello que una elección adecuada de estos valores, suficientemente pequeña, produzca buenos resultados. Una comprobación sencilla de que se está en el camino correcto es ir disminuyendo ambos valores hasta encontrar una elección que produzca resultados similares al disminuir cualquiera de ellos. La solución en ese punto será la idónea. En el caso aquí presentado, se encontró que unos 200 pasos eran suficientes, junto con un valor de 0.001 para Err .

Para obtener el sistema de ecuaciones para las Iy_i se procede de manera análoga a como aparece en [Pr84], pág. 589. Siendo $E_i(\vec{y})$ (la notación con flecha indica el vector de todos los y_i o Iy_i) la ecuación i -ésima en diferencias finitas, desarrollamos en serie de Taylor para pequeños incrementos alrededor de $\vec{y} + I\vec{y}$, obteniendo:

$$E_m(\vec{y} + I\vec{y}) = E_m(\vec{y}) + \sum_{i=1}^M \frac{\partial E_m}{\partial y_i} Iy_i \quad (3.13)$$

Si los nuevos Iy_i mejoran la solución original, se cumplirá que el primer término en (3.13) se aproximará a cero, con lo que:

$$\sum_{i=1}^M \frac{\partial E_m}{\partial y_i} Iy_i = -E_m(\vec{y}) \quad (3.14)$$

constituye el sistema de ecuaciones sobre las Iy_i buscadas.

En realidad éste es un método válido para cualquier ecuación de segundo orden, aunque en la práctica se ha optimizado para ecuaciones tipo P-B, de manera que no es de esperar una convergencia tan rápida en otros tipos de ecuaciones.

Solucionado el problema de obtención del potencial eléctrico en el interior del poro, es necesario, a continuación, disponer de expresiones para los coeficientes Onsager del

sistema objeto de estudio que, como ya hemos comentado, contienen toda la información sobre los fenómenos electrocinéticos que pueden tener lugar en el capilar cilíndrico.

Nos encontramos ahora con que las ecuaciones (2.19) no son válidas en su forma final, si tenemos en cuenta que en su deducción se ha hecho uso de la ecuación de P-B para el caso de carga superficial que, como ya sabemos, es ligeramente distinta de (3.7). Si repasamos la deducción que nos llevó a la expresión (2.19), veremos que la ecuación P-B se usó en (2.18), de manera que deberemos rehacer el cálculo a partir de este punto. La nueva expresión, homóloga de la (2.18), es:

$$v_x(r) = -\frac{r^2}{4\mu} \frac{d\bar{p}}{dx} + \left\{ \frac{\varepsilon}{\mu} (\psi(a) - \psi(r)) + \frac{\varepsilon\beta kT}{\mu a^2 e} \Theta(r) \right\} \frac{dV}{dx} \quad (3.15)$$

$$\Theta(r) = e^{\frac{a}{\delta}} \delta^2 + \delta^2 \text{Ei}\left(1, \frac{-a}{\delta}\right) + \delta^2 \ln\left(\frac{a}{\delta}\right) - e^{\frac{r}{\delta}} \delta^2 - \delta^2 \text{Ei}\left(1, \frac{-r}{\delta}\right) - \delta^2 \ln\left(\frac{r}{\delta}\right)$$

en donde la expresión para $\Theta(r)$ es sólo válida para la función estructural de carga fija si ésta tiene el tipo exponencial presentado en (3.7). $Ei(n, x)$ es la función integral exponencial, definida según [Ab65] :

$$Ei(n, x) = \int_1^{\infty} \frac{e^{-xt}}{t^n} dt$$

En realidad el término en $\Theta(r)$ es muy pequeño normalmente, aunque se incluye para disponer de las expresiones completas. En los cálculos que se efectúan a continuación también se mantiene.

Los cálculos para los coeficientes son totalmente análogos al caso estándar, aunque ligeramente más tediosos que aquellos a causa del arrastre de la función $\Theta(r)$. A

continuación se presentan los resultados, expresados en función de los estándar (superíndice st , apartado 2) para simplificar la notación. La función $\Theta(r)$ no se ha integrado para que las expresiones sean totalmente generales, y no sólo válidas para una distribución tipo exponencial.

$$\begin{aligned}
 L_{11} &= L_{11}^{st} - \frac{4\bar{z}ckN_A T\epsilon\tau}{a^4\mu} \int_0^a u \sinh\left(\frac{ze\psi(u)}{kT}\right) \Theta(u) du \\
 L_{21} &= L_{21}^{st} + \frac{4\bar{c}kT\epsilon\tau}{a^4\mu e} \int_0^a u \cosh\left(\frac{ze\psi(u)}{kT}\right) \Theta(u) du \\
 L_{31} &= L_{31}^{st} + \frac{2\epsilon\tau kT}{a^4\mu e} \int_0^a u \Theta(u) du
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

Los coeficientes no incluidos son idénticos a los del caso estándar o modelo de carga espacial. La integral de L_{31} tiene solución analítica para el caso exponencial aquí tratado. No se incluye porque es un tanto compleja y no aporta nada desde el punto de vista físico.

3.3 Resultados

Ahora que ya disponemos de expresiones generales para el transporte a través de la membrana microporosa con carga estructural dispuesta perpendicularmente a la superficie de la membrana, estamos en disposición de estudiar el efecto en casos concretos.

La elección de los fenómenos que van a servirnos de “test” no contiene en sí misma ningún significado especial, aparte del hecho de la relativa abundancia de datos en torno al potencial de flujo y la conductividad. Asimismo se presentan datos acerca del potencial en la pared, con el fin de comparar las predicciones de este modelo con los del caso estándar.

Las constantes físicas utilizadas tienen valores típicos, puesto que no estamos interesados tanto en valores numéricos precisos como en la magnitud de las desviaciones. Se toman por ello valores entre 1 mM y 100 mM para la concentración, la densidad superficial de carga equivalente se toma entre 10^{-3} C/m^2 y 0.1 C/m^2 y se consideran desplazamientos medios de la carga hasta 1 nm. Sin embargo el radio de poro equivalente se toma de 17 nm, sólo para comparar sus predicciones con estimaciones previas [Ag94] en el caso $\delta = 0$ para el *stratum corneum*.

3.3.1 EL POTENCIAL DE FLUJO

El potencial de flujo (ζ) se define como la diferencia de potencial que aparece entre los extremos de una membrana cargada que separa dos disoluciones, iguales y de idéntica concentración, de un electrólito, cuando aplicamos una diferencia de presiones entre sus extremos:

$$\zeta = \left(\frac{\Delta V}{\Delta P} \right)_{I=0} \quad (3.17)$$

Esta diferencia de potencial aparece a causa del arrastre del electrólito a través del poro del que se halla parcial o totalmente excluida una determinada especie iónica. La diferencia de arrastre entre ambas especies es la responsable de la separación de carga que se manifiesta como una diferencia de potencial eléctrico, hasta que se equilibran las fuerzas generalizadas que actúan sobre el electrólito. En términos de los coeficientes de Onsager definidos en la ecuación (2.12),

$$\zeta = -\frac{L_{13}}{L_{11}} \quad (3.18)$$

En los cálculos que siguen hemos usado KCl y los valores para los coeficientes iónicos de difusión se toman como constantes en el interior del poro e iguales a sus valores a dilución infinita. El resto de los parámetros son: $\epsilon_r = 78$, $\mu = 10^{-3} \text{ kg/m} \cdot \text{s}$ y $RT/F = 26.71 \text{ mV}$. Los resultados para el potencial de flujo muestran una dependencia con el parámetro δ bastante importante, sobre todo a grandes concentraciones y pequeñas densidades superficiales de carga σ . Por ejemplo, para el caso típico con $\bar{c} = 100 \text{ mM}$, $\sigma = 1 \text{ mC/m}^2$ y $\delta = 1 \text{ nm}$, el valor predicho para ζ cambia en aproximadamente un 50 % respecto al calculado con $\delta = 0$. Véase la Figura 3.3.

Por otra parte, la influencia de σ en ζ es diferente a bajas y a altas concentraciones: a altas \bar{c} , ζ aumenta con σ , mientras que a bajas \bar{c} (cuando λ se hace comparable con el radio del poro y los coiones –aniones en nuestro caso– se encuentran casi totalmente excluidos del poro) la tendencia es justo la contraria y ζ decrece cuando σ aumenta. Esto puede verse en la Figura 3.3.

Debe ignorarse el máximo que presenta el potencial de flujo a bajas densidades superficiales de carga, al variar la concentración, pues no es de origen físico, sino que proviene de la interpolación efectuada al representar el potencial de flujo por el programa gráfico. Por otra parte se observa que el potencial de flujo aumenta en valor absoluto al disminuir la concentración, a causa del aumento de la longitud de Debye del sistema, y el consiguiente aumento del efecto de la carga de la pared sobre la disolución en el interior del poro. Este es un comportamiento esperado, y que también se observa en modelos más simples.

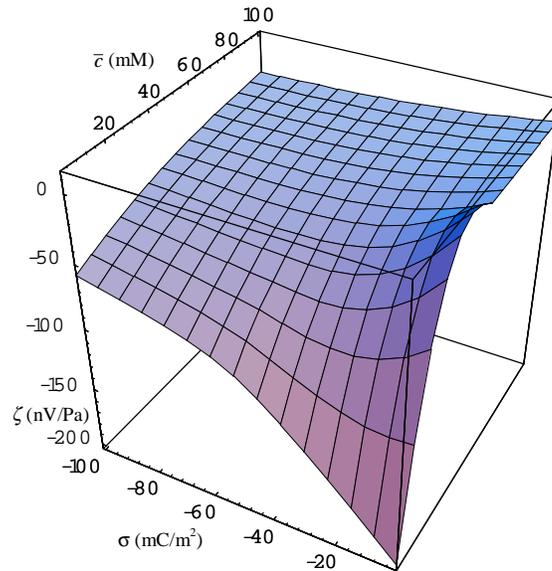


Figura 3.3

Variación del potencial de flujo con la concentración de electrólito y con la densidad superficial equivalente de carga fija en el poro para $a = 17 \text{ nm}$ y $\delta = 1 \text{ nm}$.

En la Figura 3.4 se ha representado el potencial de flujo frente a la distancia transversal y la concentración. El efecto de la distancia transversal sobre el potencial de flujo consiste en una disminución de su valor absoluto, mucho más apreciable a bajas concentraciones en la figura, pero más importante a altas concentraciones en las que alcanza rectificaciones del potencial de flujo del orden del 50%. Para comprender este efecto supongamos que nos encontramos a altas concentraciones. En este caso la longitud de Debye se hace muy pequeña, del orden de la distancia transversal, lo que muestra que la magnitud relevante es la relación existente entre ambos parámetros, y no únicamente la longitud de Debye.

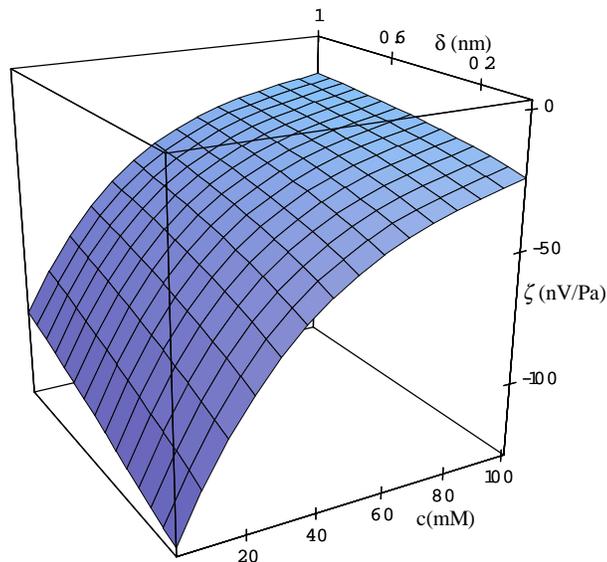


Figura 3.4

Variación del potencial de flujo con la concentración de electrolito y con la distancia transversal promedio en el poro para $a = 17$ nm y $\sigma = 50$ mC/m².

3.3.2 LA CONDUCTIVIDAD

La conductividad se define usualmente como:

$$\Lambda = \left. \frac{dI}{dV} \right|_{\Delta P=0} \quad (3.19)$$

estableciendo la relación entre la intensidad eléctrica (I) y diferencia de potencial externo (V) a través de la membrana, cuando no existe gradiente de presiones a través de ésta. En nuestro caso esta magnitud corresponde al coeficiente fenomenológico L_{11} , en donde no se halla incluida ninguna contribución debida a la matriz de la membrana, sino sólo la procedente de la disolución que llena el poro.

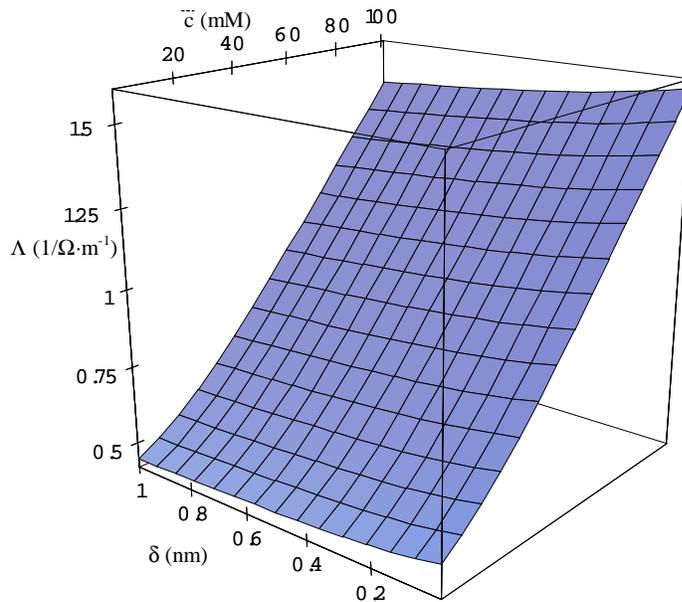


Figura 3.5

Variación la conductividad con la concentración de electrólito y con la distancia transversal promedio en el poro para $a = 17 \text{ nm}$ y $\sigma = -50 \text{ mC/m}^2$.

Tanto la Figura 3.5 como la Figura 3.6 muestran una pequeña variación de la conductividad con el desplazamiento medio de la carga, aunque para densidades de carga grandes dicha variación no debe despreciarse. En estas figuras se observa como la conductividad (Λ) se hace menor conforme la distancia transversal (δ) aumenta. Como se observa en la Tabla 3.3.2 la diferencia entre $\Lambda (\delta = 0)$ y $\Lambda (\delta = 1 \text{ nm})$ llega a ser del 14% para valores de $\sigma = 100 \text{ mC/m}^2$.

El comportamiento cualitativo en ambas gráficas, sin embargo, es el mismo independientemente del valor que tome δ .

La Figura 3.5 muestra también un aumento de la conductividad Λ con la concentración del electrólito \bar{c} cuyo origen es perfectamente comprensible en términos de la expresión para la conductividad de una disolución:

$$\Lambda = eN_A \sum_i D_i z_i^2 c_i \quad (3.20)$$

Está claro que un aumento en la concentración \bar{c} , va a desembocar directamente en un aumento de la concentración de las especies iónicas c_i , tal y como establece la ecuación de Boltzman:

$$c_i = \bar{c} v_i \exp(-z \Psi(R)) \quad (3.21)$$

En cuanto a la Figura 3.6, en ella puede observarse, además, cómo la conductividad aumenta con la densidad superficial de carga equivalente (σ); efecto que tiene su origen en el hecho de que, siempre que la concentración (\bar{c}) no sea muy grande, la concentración de contraiones dentro del poro aumenta con σ , para que se cumpla la electroneutralidad. Además, llama la atención en esta gráfica cómo la distancia transversal δ tiene una gran influencia sobre la conductividad, en el sentido de que un aumento en este parámetro hace disminuir la conductividad, pero sólo para valores grandes de la densidad de carga superficial equivalente (σ), desapareciendo esta influencia conforme σ disminuye. Éste último comportamiento no es sencillo y no admite una explicación en términos de la ecuación (3.20).

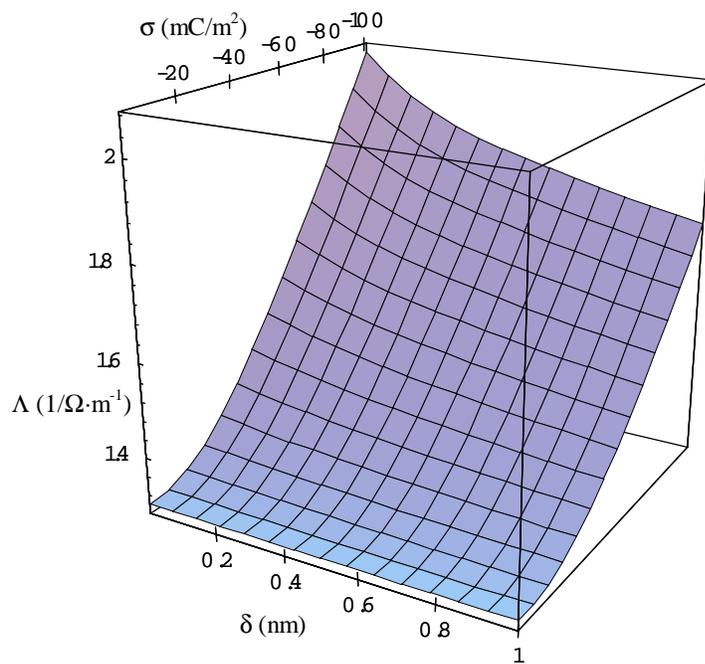


Figura 3.6

Variación la conductividad con la densidad superficial equivalente de carga fija y con la distancia transversal promedio en el poro para $a = 17 \text{ nm}$ y $\bar{c} = 100 \text{ mM}$.

Concentración \bar{c} (mM)	Distancia Transversal δ (m)	Conductividad Λ (A/V·m)
1	0	0.519
1	2.50E-10	0.479
1	5.00E-10	0.462
1	7.50E-10	0.451
1	1.00E-09	0.444
25	0	0.715
25	2.50E-10	0.673
25	5.00E-10	0.651
25	7.50E-10	0.635
25	1.00E-09	0.622
50	0	0.985
50	2.50E-10	0.941
50	5.00E-10	0.916
50	7.50E-10	0.896
50	1.00E-09	0.880
75	0	1.274
75	2.50E-10	1.229
75	5.00E-10	1.201
75	7.50E-10	1.179
75	1.00E-09	1.162
100	0	1.573
100	2.50E-10	1.526
100	5.00E-10	1.497
100	7.50E-10	1.474
100	1.00E-09	1.456

Tabla 3.3.1

Valores calculados de la conductividad (Λ) para distintas concentraciones (\bar{c}) y distancias promedio de la distribución transversal de carga (δ), para $a = 17$ nm y $\sigma = 50$ mC/m². En gris se resalta el caso estándar.

Densidad de carga σ (C/m ²)	Distancia Transversal δ (m)	Conductividad Δ (A/V·m)
-0.100	0	2.066
-0.100	2.50E-10	1.935
-0.100	5.00E-10	1.873
-0.100	7.50E-10	1.826
-0.100	1.00E-09	1.787
-0.075	0	1.809
-0.075	2.50E-10	1.721
-0.075	5.00E-10	1.674
-0.075	7.50E-10	1.637
-0.075	1.00E-09	1.608
-0.050	0	1.569
-0.050	2.50E-10	1.521
-0.050	5.00E-10	1.491
-0.050	7.50E-10	1.468
-0.050	1.00E-09	1.450
-0.025	0	1.376
-0.025	2.50E-10	1.360
-0.025	5.00E-10	1.349
-0.025	7.50E-10	1.340
-0.025	1.00E-09	1.333
-0.001	0	1.29982
-0.001	2.50E-10	1.29979
-0.001	5.00E-10	1.29977
-0.001	7.50E-10	1.29976
-0.001	1.00E-09	1.29974

Tabla 3.3.2

Valores calculados de la conductividad (Δ) para distintas densidades de carga superficial equivalente (σ) y distancias promedio de la distribución transversal de carga (δ), para $a = 17$ nm y $\bar{c} = 100$ mM. En gris se resalta el caso estándar.

Densidad de carga σ (C/m ²)	Concentración \bar{c} (mM)	Conductividad Λ (A/V·m)
-0.100	1	0.899
-0.100	25	1.052
-0.100	50	1.280
-0.100	75	1.532
-0.100	100	1.798
-0.075	1	0.676
-0.075	25	0.839
-0.075	50	1.078
-0.075	75	1.341
-0.075	100	1.619
-0.050	1	0.453
-0.050	25	0.630
-0.050	50	0.887
-0.050	75	1.168
-0.050	100	1.462
-0.025	1	0.228
-0.025	25	0.439
-0.025	50	0.728
-0.025	75	1.033
-0.025	100	1.346
-0.001	1	0.014
-0.001	25	0.337
-0.001	50	0.662
-0.001	75	0.987
-0.001	100	1.312

Tabla 3.3.3

Tabla de variación de la conductividad (Λ) con la densidad de carga superficial equivalente (σ) y la concentración (\bar{c}), para $a = 17$ nm y $\delta = 1$ nm.

4.

Efecto de una capa de dipolos en la pared del poro

4.1 Introducción

Siguiendo con la línea iniciada en el apartado anterior, vamos a analizar ahora la posible influencia de una determinada distribución de dipolos existente dentro un poro cargado sobre el transporte iónico a través del mismo.

Como ya se ha comentado en los dos capítulos anteriores, para adaptar el modelo estándar de carga espacial a “poros” o canales abiertos en sistemas biológicos, es necesario tener en cuenta un mínimo de características estructurales de dichos poros. La primera de ellas, como es obvio, es su tortuosidad: la geometría cilíndrica es siempre una idealización en este tipo de sistemas; por el contrario, en el caso de membranas microporosas cuyos poros se obtienen mediante bombardeo de partículas y posterior tratamiento químico (en inglés, *track-etched*), un modelo de sección cilíndrica se ajusta bastante bien a la realidad. Algunos canales iónicos consisten simplemente en un péptido: ya sea un monómero, como en el caso del canal VDAC de la membrana externa de la mitocondria, un dímero como sucede con la Gramicidina, o un conglomerado de al menos 6 ó 7 monómeros en el canal de Alameticina. Por otro lado, también se ha tratado con detalle en el capítulo anterior el caso de poros con grupos cargados que sobresalen de las “paredes” del poro. Algunos de estos sistemas en los que hay una cierta protrusión de los grupos ionizables tienen otra característica que analizaremos a continuación.

La existencia de una cierta carga neta en el poro se debe a la presencia de grupos positivos y negativos con un balance neto de uno u otro signo. Este es el caso del canal VDAC arriba mencionado, en el que un total de unos 20 residuos ionizables en el poro arroja un balance neto de 2-3 cargas positivas. Si se tiene en cuenta que en muchos de estos canales con grupos ionizables de distinto signo (al menos para un cierto rango de pH de la disolución) la distancia típica entre las cargas fijas y las cargas móviles (iones de la disolución) es relativamente pequeña, el efecto de los dipolos en las paredes del poro puede no ser despreciable. En este capítulo se pretende introducir este efecto en el modelo de carga espacial y se presentan algunos resultados para un sistema particular que podrían explicar los resultados experimentales encontrados en

la bibliografía. El sistema objeto de análisis no es otro que la ruta intercelular hidrofílica en el *Stratum Corneum* humano (Figura 4.1)

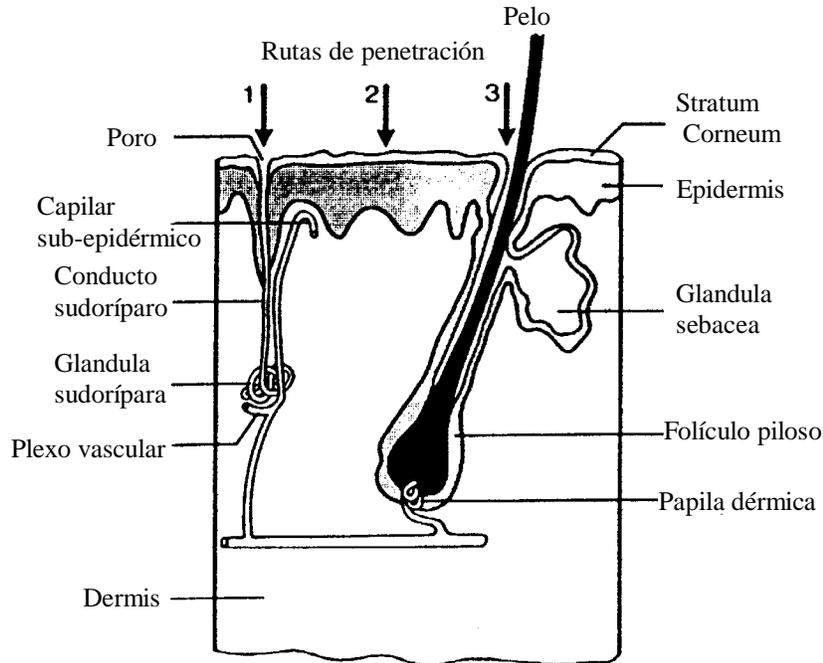


Figura 4.1

Rutas de penetración a través de la epidermis: a través de los poros, a través los espacios o poros pilosos y entre las células queratinizadas de la epidermis o stratum corneum. En este capítulo se estudia esta última ruta intercelular (2).

Pero antes de entrar en el detalle del modelo, conviene hacer una descripción – aunque sea somera– de dicho sistema. La capa más externa de la piel humana, responsable de la principal protección tanto mecánica como química frente a sustancias nocivas, pérdida de agua, etc. recibe el nombre de *Stratum Corneum*. La denominación le viene de su composición, ya que se trata de una capa de unos 10 μm de espesor compuesta fundamentalmente por células queratinizadas (o corneocitos). Dicha capa va renovándose paulatinamente: a medida que desaparecen las células más externas, otras células de la epidermis, situada inmediatamente debajo del

Stratum Corneum, van queratinizándose. El espacio entre los corneocitos está ocupado por una mezcla de lípidos, ácidos grasos, colesterol, ceramidas, etc que se pueden organizar de manera que aparezcan espacios acuosos asimilables a poros, como se ve en la Figura 4.2. Esta descripción, notablemente simplificada, se ha llamado con frecuencia “modelo de cemento y ladrillos” (brick and mortar model, en el original inglés) como se muestra en la Figura 4.3.

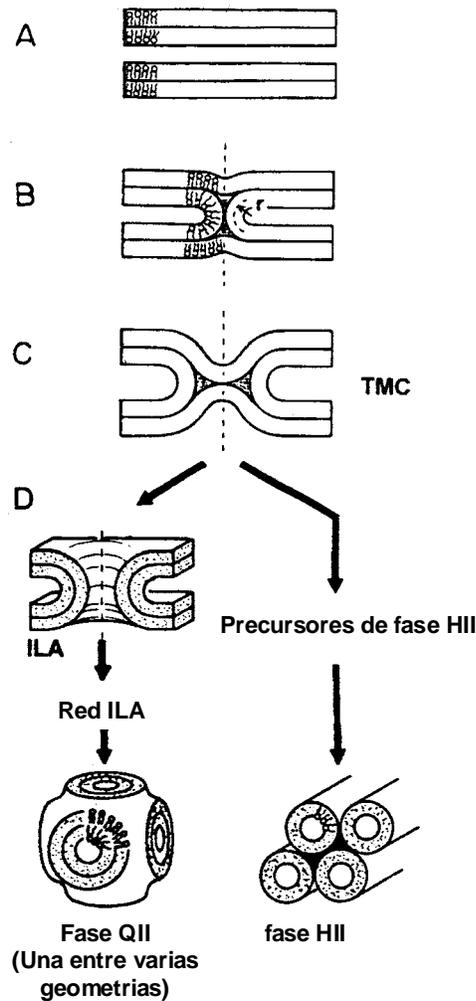


Figura 4.2

Las monocapas de lípido pueden dar lugar a estructuras de tipo poro, de la misma manera que tiene lugar entre los lípidos de origen biológico.

A la vista de esta composición, de carácter esencialmente hidrófobo, se entiende perfectamente que el *Stratum Corneum* impida la pérdida de agua del cuerpo humano. Por otro lado, sería de esperar dada la reducida constante dieléctrica de la fase lipídica, en torno a 3-4, que el transporte de iones en disolución a través del *Stratum Corneum* fuese prácticamente nulo debido a la gran energía electrostática necesaria para transferir una carga elemental desde un medio acuoso ($\epsilon \approx 78$) hasta un dieléctrico [Pa69]. Sin embargo, existe amplia evidencia experimental [Da94] [Fo92] del transporte de electrólitos a través del *Stratum Corneum*, lo cual permite suponer la existencia de una ruta hidrofílica o, en otras palabras, la existencia de poros acuosos.

También está demostrado que el *Stratum Corneum* humano presenta una cierta selectividad catiónica: es decir el transporte de cationes en disolución está ligeramente favorecido respecto al transporte de iones negativos de una sal inorgánica cualquiera. Puesto que esta selectividad no parece tener un carácter específico respecto a una u otra especie iónica en particular, puede concluirse que es la interacción de algunas cargas fijas con los iones de la disolución la responsable de la selectividad.

Recientemente se ha conseguido hacer medidas de Potencial de Flujo y de Potencial de Difusión (Potencial de Membrana) en *Stratum Corneum* "in vitro" [Ag94]. Ambas experiencias confirman la selectividad catiónica ya mencionada. Sin embargo, la aparente variación de la carga fija efectiva en los poros que constituyen la ruta intercelular hidrofílica no tiene una explicación simple, incluso invocando un posible fenómeno de adsorción. La existencia de grupos ionizables de ambos signos y la posible interacción dipolar con las cargas móviles de la disolución podría dar cuenta, como se verá a continuación, del comportamiento de la selectividad a distintas concentraciones de electrólito.

El estudio del transporte iónico a través del *Stratum Corneum* tiene un notable interés debido al creciente uso de la vía transcutánea para la administración de fármacos, ya sea mediante difusión pasiva (como sucede en los llamados "parches" de nicotina, por ejemplo) o mediante "iontoforesis", es decir, favoreciendo el transporte de sustancias mediante la aplicación de un campo eléctrico a través de la piel. Ambos

procedimientos vienen utilizándose desde hace algún tiempo aún en ausencia de una descripción estructural detallada del proceso de migración-difusión de los fármacos. Mencionemos, por último, que no menos importancia tiene la descripción detallada del *Stratum Corneum* de cara al desarrollo de productos cosméticos.

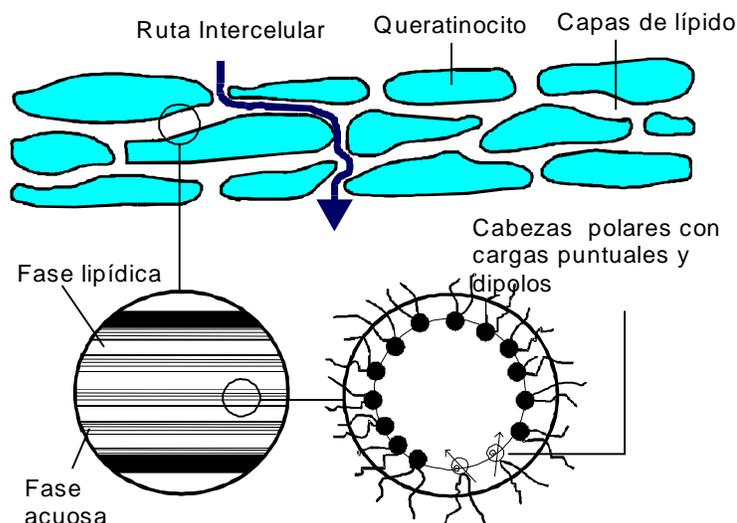


Figura 4.3

Esquema de la piel mostrando la ruta intercelular (flecha) a través de la cual tiene lugar el transporte de electrólito, y en la que se muestra ampliada la fase lipídica con una determinada distribución de cargas y dipolos.

Con el fin de profundizar más en la estructura de los poros acuosos, supondremos que la interfase entre la parte hidrófoba de los lípidos y la disolución acuosa no es abrupta, sino que se extiende sobre una distancia finita, y que, en esta región polar, los grupos cargados están distribuidos de manera que se puede suponer que existe una distribución de cargas puntuales junto a una distribución de dipolos. El potencial que se crea conjuntamente a partir de ambas distribuciones, tendrá una importante influencia sobre el transporte iónico. Veremos que este modelo nos ayuda a explicar los resultados experimentales obtenidos cuando una muestra de “stratum corneum” humano se dispone entre dos disoluciones de diferente concentración.

4.2 Modelo

Como en un trabajo anterior de Aguilera y colaboradores, el modelo de estructura para el “stratum corneum” (SC) se supone que incluye una capa queratinizada formada por corneocitos, entre los cuales existe una mezcla de lípidos que los une (a veces llamado modelo de “cemento y ladrillos”). En esta parte formada por lípidos es por donde tiene lugar el transporte del electrólito. En realidad, profundizando más en ella, es de suponer que los lípidos se organizarán de manera que las partes hidrófobas tenderán a unirse entre sí, dejando espacios polares, supuestamente conectados, por donde tendrá lugar el paso de la disolución. Estos espacios hidrófilos, rodeados por las cabezas polares de los lípidos, formarían los poros.

Otros sistemas biológicos presentan propiedades parecidas, como los canales iónicos. Ya hemos visto que éstos no son más que proteínas incrustadas en la membrana lipídica celular, en cuyo interior existe un espacio abierto que conecta el medio intra y extracelular. Las proteínas que forman el canal iónico deben su carga eléctrica a determinados grupos ionizables en su superficie interior, que a menudo pueden tener cargas de ambos signos, y situadas más o menos cerca del espacio poroso. Esta distribución de cargas dará lugar inevitablemente a un determinado momento dipolar, que pretendemos describir en este apartado, para el caso de un sistema concreto que será el *stratum corneum*.

Con el fin de tener en cuenta la distribución de dipolos en nuestro poro, habremos de modificar el modelo de capilar cargado habitual de la siguiente manera.

El espacio hidrofílico se representa mediante poros cilíndricos de radio a . Éstos se suponen llenos de una disolución iónica acuosa que puede penetrar en cierta medida en la región polar de los lípidos. Para simplificar las ecuaciones que describen el sistema, supondremos que la distribución de cargas y dipolos se encuentran en la misma superficie imaginaria, localizada a una determinada distancia l de la región hidrófoba del lípido. σ denotará la densidad de carga superficial y ν la densidad superficial de dipolos permanentes.

El poro se divide en dos regiones: (1) la zona interna, $a - l < r < a$, en donde se encuentran tanto iones de la disolución como grupos fijos ionizados y (2) la zona externa, $0 < r < a - l$, en donde sólo existen iones en disolución. El flujo de iones se supone que tiene lugar sólo a lo largo de la zona externa.

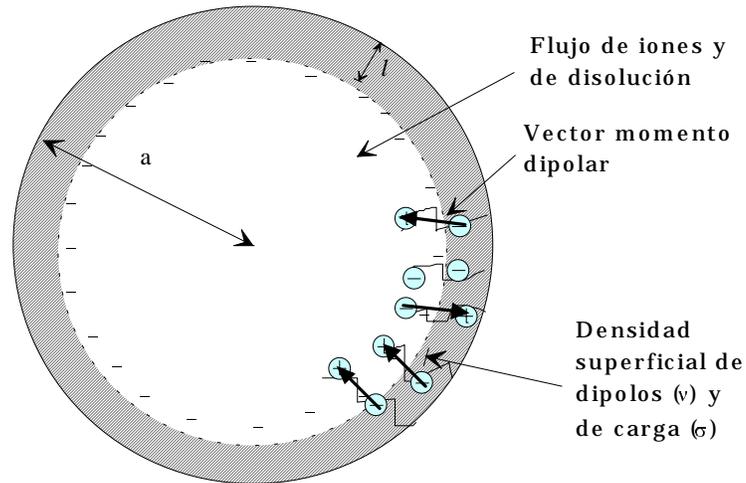


Figura 4.4

Sección de poro mostrando la superficie, a una distancia "l" de la pared del poro, sobre la que se halla distribuida la densidad superficial de carga y de dipolos.

Podemos escribir la densidad de carga estructural de la forma:

$$\rho_s(R) = \sigma \delta(R - R_0 + L) - v \delta'(R - R_0 + L) \quad (4.1)$$

en donde R , R_0 y L son magnitudes adimensionales definidas según $R = \kappa r$, $R_0 = \kappa a$, $L = \kappa l$ y κ es la inversa de la longitud de Debye de la disolución. δ y δ' representan la delta de Dirac y su derivada respecto de la variable radial R (debe notarse el hecho de

que la elección de variables adimensionales en lo que resta de este apartado, es diferente de la que se toma en el resto del trabajo. La justificación se encuentra en la forma especialmente simple que se sigue de esta elección para la ecuación (4.2)).

A continuación, siguiendo el procedimiento general usado en la obtención de expresiones para los parámetros electrocinéticos, se obtiene el perfil de potencial creado por la distribución de carga anterior. Para ello debemos resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann del sistema, que en este caso se escribe:

$$\frac{1}{R} \frac{\partial}{\partial R} \left(R \frac{\partial \Psi}{\partial R} \right) = \Psi \quad (4.2)$$

en donde se supone que el potencial es lo suficientemente pequeño como para poder restringirnos al caso lineal.

Dado que el poro contiene dos regiones, la solución completa al problema vendrá dada por sendas soluciones a la ecuación de P-B en cada una de ellas. Las llamaremos $\Psi_1(R)$ y $\Psi_2(R)$, para la parte interna y externa respectivamente. Ambas soluciones deberán asimismo cumplir una serie de condiciones de contorno sobre la superficie de separación de las regiones. Son las llamadas condiciones de acoplamiento, que relacionan la discontinuidad en el potencial y su derivada con los valores de v y σ en la frontera entre las regiones, y que se escriben de la forma:

$$\Psi_2(R_0 - L) - \Psi_1(R_0 - L) = \frac{v}{\beta \epsilon} \quad (4.3)$$

$$\left. \frac{d\Psi_2}{dR} \right|_{(R_0-L)} - \left. \frac{d\Psi_1}{dR} \right|_{(R_0-L)} = \frac{\sigma}{\kappa \beta \epsilon} \quad (4.4)$$

Además, deben satisfacerse las condiciones de contorno habituales en el centro y en la pared del poro:

$$\left. \frac{d\Psi_2}{dR} \right|_{R=0} = 0 \quad (4.5)$$

$$\left. \frac{d\Psi_1}{dR} \right|_{R=R_0} = 0 \quad (4.6)$$

en donde ε es la permitividad eléctrica de la disolución, que se supone constante, como en el resto de esta memoria, e igual al valor en la disolución libre.

La ecuación (4.2) admite solución general en términos de las funciones de Bessel modificadas de orden j , I_j y K_j , de manera que podemos escribir:

$$\Psi_1(R) = B I_0(R) + C K_0(R) \quad (4.7)$$

$$\Psi_2(R) = D I_0(R) + E K_0(R) \quad (4.8)$$

en donde B, C, D y E son funciones de varios parámetros, pero no de la variable R (dependen de las condiciones específicas del sistema). Si tenemos en cuenta que $K_0(R)$ tiende a infinito cuando $R \rightarrow 0$, y el hecho de que $\Psi_2(0)$ debe tener un valor finito (el valor del potencial eléctrico en el centro del poro), obtenemos

$$\Psi_2(R) = D I_0(R) \quad (4.9)$$

En cuanto a las condiciones de contorno y de acoplamiento, ahora se escribirán de la siguiente manera

$$D I_0(R_0 - L) - B I_0(R_0 - L) - C K_0(R_0 - L) = \frac{v}{\beta \varepsilon} \quad (4.10)$$

$$D I_1(R_0 - L) - B I_1(R_0 - L) + C K_1(R_0 - L) = \frac{\sigma}{\kappa \beta \varepsilon} \quad (4.11)$$

$$D I_1(0) = 0 \quad (4.12)$$

$$B I_1(R_0) - C K_1(R_0) = 0 \quad (4.13)$$

en donde se han usado las relaciones generales

$$\frac{dI_0(R)}{dR} = I_1(R) \quad y \quad \frac{dK_0(R)}{dR} = -K_1(R)$$

Estas ecuaciones pueden resolverse sobre las incógnitas B, C y D, obteniendo para D, que es la que nos interesa, dado que es la constante que acompaña a la solución en el centro del poro en donde tiene lugar el transporte, el siguiente valor:

$$D = \frac{\Sigma}{\beta \kappa \varepsilon I_1(R_0)} \quad (4.14)$$

en donde

$$\Sigma = \frac{\kappa\nu \left[I_1(R_0) K_1(R_0^*) - I_1(R_0^*) K_1(R_0) \right] + \sigma \left[I_0(R_0^*) K_1(R_0) + I_1(R_0) K_0(R_0^*) \right]}{\left[I_0(R_0^*) K_1(R_0^*) + I_1(R_0^*) K_0(R_0^*) \right]} \quad (4.15)$$

y $R_0^* = R_0 - L$.

Σ se puede entender como una carga efectiva, por analogía con el resultado del modelo SCM estándar:

$$\psi(R) = \frac{\sigma}{\beta\kappa\epsilon} \frac{I_0(R)}{I_1(R)} \quad (4.16)$$

Es importante notar que para el caso $l = 0$, $R_0 = R_0^*$ y entonces $\Sigma = \sigma$, es decir, recuperamos el caso clásico independientemente del valor de ν . Sin embargo, si $l \neq 0$ y $\nu = 0$, obtenemos una densidad de carga efectiva diferente Σ^* .

$$\Sigma^* = \sigma \frac{I_0(R_0^*) K_1(R_0) + I_1(R_0) K_0(R_0^*)}{I_0(R_0^*) K_1(R_0^*) + I_1(R_0^*) K_0(R_0^*)} \quad (4.17)$$

La solución para el potencial en la zona externa se escribe, en resumen, como:

$$\Psi_2(R) = \frac{\Sigma}{\beta\kappa\epsilon I_1(R_0)} I_0(R) \quad (4.18)$$

en donde la densidad de carga efectiva, Σ , depende a través de (4.15) de varios parámetros del sistema: $\Sigma = \Sigma(\kappa, \sigma, \nu, a, l)$.

El hecho de que (4.18) sea formalmente idéntica a la que se obtiene para el caso estándar de poro cilíndrico cargado (apartado 1), permite aprovechar todos los resultados allí obtenidos sin más que sustituir la densidad de carga σ por la densidad de carga efectiva Σ . No obstante, para efectuar las integraciones que conducen a los coeficientes fenomenológicos hay que tener presente la dependencia implícita de Σ en las variables del sistema.

Vamos a analizar ahora las expresiones teóricas obtenidas con este modelo para el potencial de flujo y el potencial de membrana con el fin de explicar algunos resultados previos experimentales sobre estas magnitudes.

4.3 Potencial de flujo

El uso de las ecuaciones de Nernst-Planck y Navier-Stokes, de manera análoga a la que se hizo en apartados anteriores, permite obtener una expresión completa para el potencial de flujo, definido como es sabido mediante:

$$\zeta = \left(\frac{\Delta V}{\Delta p} \right)_{I=0} \quad (3.17)$$

en donde ΔV es la diferencia de potencial a través de la membrana, (en nuestro caso a lo largo del poro) cuando se aplica una diferencia de presiones Δp , en condiciones de corriente eléctrica nula.

Puesto que estamos tratando un caso en la aproximación lineal, las expresiones para estos coeficientes de Onsager diferirán de las expuestas en el apartado 2. Tras

un poco de manipulación algebraica se obtienen las siguientes expresiones para los coeficientes de Onsager L_{11} y L_{13} en el caso lineal:

$$L_{11} = -\frac{N_A \pi \bar{c}}{\beta^2 \mu} \left\{ kT \left[a^2 (D_- + D_+) \mu - 4\varepsilon \int_0^a u \psi^2(u) du \right] + \right. \\ \left. 2 \left[\int_0^a u \psi(u) du \right] \left[(D_- - D_+) e \mu + 2kT \varepsilon \psi(a) \right] \right\} \quad (4.19)$$

$$L_{13} = \frac{e N_A \pi \bar{c}}{\beta \mu} \left(a^2 \int_0^a u \psi(u) du - \int_0^a u^3 \psi(u) du \right)$$

En esta expresión todavía tenemos que adimensionalizar el potencial y la variable radial, para poder sustituir directamente la expresión para el potencial proporcionada por la ecuación (4.9). Las integrales que se obtienen tienen solución analítica, quedando finalmente para los coeficientes de Onsager:

$$L_{11} = -\frac{1}{kT \kappa^2 \mu} \left\{ N_A \pi R_0 \left[(D_- + D_+) R_0 \mu e^2 + 2D \left[(D_- - D_+) \mu I_1(R_0) e^2 + \right. \right. \right. \\ \left. \left. \left. D kT \varepsilon \left(-R_0 I_0(R_0)^2 + 2I_1(R_0) I_0(R_0) + R_0 I_1(R_0)^2 \right) \right] \right] \bar{c} \right\} \quad (4.20)$$

$$L_{13} = \frac{2De N_A \pi R_0^2 I_2(R_0) \bar{c}}{\kappa^4 \mu}$$

en donde es conveniente distinguir entre D , que representa el coeficiente de la ecuación (4.14), y D_{\pm} que representa los coeficientes de difusión de los iones en disolución.

Usando ahora la expresión (3.18), y fijándonos en que el radio de poro efectivo es ahora R_0^* , obtenemos:

$$\zeta = \frac{\left\{ \frac{2I_1(R_0^*)}{R_0^*} - I_0(R_0^*) \right\}}{\left\{ \frac{\mu\kappa^3 \varepsilon I_1(R_0^*)}{2\Sigma} (D_+ + D_-) \left[1 - \frac{D_+ - D_-}{D_+ + D_-} \frac{\Sigma}{\beta\kappa\varepsilon I_1(R_0^*)} \left(\frac{2I_1(R_0^*)}{R_0^*} - 1 \right) \right] + \frac{\Sigma^2}{\mu I_1^2(R_0^*)} \left[I_1^2(R_0^*) + \frac{2I_0(R_0^*)I_1(R_0^*)}{R_0^*} - I_0^2(R_0^*) \right] \right\}} \quad (4.21)$$

4.4 Potencial de membrana

Llamamos potencial de membrana a la diferencia de potencial que aparece entre los extremos de una membrana cuando existe una diferencia de concentraciones entre las disoluciones adyacentes.

De las ecuaciones (2.12) se deduce que la diferencia de potencial en condiciones de corriente eléctrica y gradiente de presión nulos es:

$$V_{memb} = F\beta \int_{c_1}^{c_2} \frac{L_{21}}{L_{11}} d \ln c \quad (4.22)$$

L_{11} está dado por la expresión (4.20) y el coeficiente L_{12} es equivalente a L_{21} en virtud del teorema de reciprocidad de Onsager:

$$L_{21} = -\frac{c\pi R_0}{e^2 \beta^2 \kappa^3} \left\{ (D_- - D_+) R_0 \beta \kappa e + 2(D_- + D_+) \Sigma e / \varepsilon + \frac{2k^2 R_0 T^2 \Sigma I_2(R_0)}{\mu I_1(R_0)} \right\} \quad (4.23)$$

En lo que sigue despreciaremos los términos de segundo orden que aparecen en la expresión de L_{11} . En cuanto a la ecuación (4.22), haremos un cambio de variable de integración teniendo en cuenta que R_0 depende de c a través de la inversa de la longitud de Debye κ , de manera que, teniendo en cuenta que $d \ln c = 2 d \ln R_0$, sólo habrá que multiplicar la expresión (4.22) por 2 y cambiar los límites de integración en función de R_0 , con lo que tendremos:

$$V_{memb} = F\beta \int_{R_{01}}^{R_{02}} \frac{L_{21}}{L_{11}} d \ln R_0 \quad (4.24)$$

Si, además, volvemos a cambiar la variable de integración por R_0^* , tendremos que multiplicar por R_0/R_0^* el integrando, obteniendo finalmente la expresión:

$$V_{memb} = -\beta \int_{R_{01}^*}^{R_{02}^*} \frac{\beta r_0 \Sigma \frac{I_0(R_0^*)}{I_1(R_0^*)} + 2\pi\mu(D_+ - D_-)R_0 + (2\pi\mu(D_+ + D_-) - \varepsilon\beta^2) \frac{2r_0 \Sigma I_1(R_0^*)}{R_0^* \beta \varepsilon I_1(R_0^*)}}{\pi\mu(D_+ + D_-)R_0^* R_0 + \left[\frac{2\pi\mu(D_+ - D_-)R_0}{\beta} + r_0 \Sigma \frac{I_0(R_0^*)}{I_1(R_0^*)} \right] \frac{r_0 \Sigma I_1(R_0^*)}{R_0^* \varepsilon I_1(R_0^*)}} dR_0^* \quad (4.25)$$

en donde la integración se lleva a cabo sobre R_0^* que está relacionada directamente con la concentración iónica vía la longitud de Debye κ^{-1} , dado que $R_0^* = \kappa(a - l)$. Puede comprobarse que cuando $R_0 \rightarrow \infty$, es decir, cuando la longitud de Debye es muy pequeña comparada con el radio de poro ($r_0 \gg \kappa^{-1}$), el potencial de membrana tiende al conocido límite para el potencial de difusión

$$\begin{aligned}
 V_{memb} (R_0 \rightarrow \infty) &= 2\beta \frac{D_+ - D_-}{D_+ + D_-} \ln \left(\frac{R_{02}}{R_{01}} \right) \\
 &= \beta \frac{D_+ - D_-}{D_+ + D_-} \ln \left(\frac{c_2}{c_1} \right)
 \end{aligned}
 \tag{4.26}$$

4.5 Resultados

Teniendo en cuenta las aproximaciones hechas en el modelo expuesto, es difícil asignar valores exactos a los parámetros desconocidos del sistema, esto es, σ , v , a y l . Sin embargo, es posible ajustar estos cuatro parámetros haciendo uso de valores experimentales sobre el conjunto de datos de dos experimentos diferentes e independientes, en los que se midió el potencial de flujo ζ y el potencial de membrana V_{memb} sobre una muestra de Stratum Corneum “in vitro” [Ag94].

Los datos experimentales se obtuvieron a con una celda de concentración con transferencia usando electrodos Ag/AgCl y un pH-metro. En los experimentos se usaron cinco pares de concentraciones. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 4.5.1 y Tabla 4.5.2.

Potencial de flujo	
c (mM)	ζ (nV/Pa)
1	-85.9
5	-36.1
10	-20.5
50	-3.48
100	-2.26

Tabla 4.5.1

Potencial de flujo a través de SC en una disolución de KCl. Tomadas de [Ag94].

Potencial de membrana		
c_1 (mM)	c_2 (mM)	V_{memb} (mV)
1	2	2.1
2	5	3.1
5	10	1.6
10	20	1.5
50	100	1.1

Tabla 4.5.2

Potencial de membrana a través de SC en una disolución de KCl. Tomadas de [Ag94].

No se han encontrado en la bibliografía los valores típicos para la densidad de carga y la densidad dipolar en los lípidos del SC, sin embargo es posible, a partir de consideraciones elementales, encontrar una cota superior para los valores esperados de estos parámetros, que podrían quedar, aproximadamente, en torno a -0.03 C/m^2 y $2 \times 10^{-10} \text{ C/m}$ para σ y ν respectivamente. Además es bastante plausible suponer que los valores para estos parámetros serán constantes independientemente de la concentración que bañe la membrana, por las consideraciones hechas anteriormente.

En cuanto a las correcciones debidas al tamaño fijo de los iones en disolución, así como las cargas y dipolos fijos a la membrana, no se tienen en cuenta, pues se supone que las longitudes típicas en el sistema, así como los tiempos medios de difusión transversal, son suficientemente pequeñas como para poder representar las densidades de carga y dipolos mediante funciones continuas. Por simplicidad, las propiedades dieléctricas y la concentración iónica son las mismas tanto para la zona polar como para la disolución acuosa.

l es un parámetro ajustable que está directamente relacionado con la anchura de la zona polar, y, por tanto, deberá ser del mismo orden de magnitud aproximadamente. Más que su valor exacto, lo que importa es el hecho de que l debe ser diferente de cero, de lo contrario los dipolos no tienen ningún efecto sobre el potencial en el poro, tal y

como se desprende de la ecuación (4.15). Si introducimos en esa expresión $l = 0$, entonces $\Sigma = \sigma$, y $\Psi_2(R)$ es el mismo que en el caso de un capilar cargado clásico.

En cuanto al radio de los poros acuosos a , hasta el momento su valor ha sido estimado usando diferentes aproximaciones. Algunos ajustes, basándose en un modelo similar a éste [Ag94], dan valores entre 130 Å y 270 Å. Sin embargo Dinh et al. [Di93] proponen un radio de 25 Å a partir de medidas de la resistencia eléctrica. Muchos de los valores propuestos anteriormente en la bibliografía son del mismo orden de magnitud que este último, aunque ninguno se obtuvo de medidas de parámetros electrocinéticos. Chizmadhev et al. [Ch95b] sugieren un valor de 4 Å para transporte iónico con electroporación.

Para ajustar los parámetros σ , ν , a y l procedemos de la siguiente manera. En primer lugar usamos los valores medidos de ζ . Después de algunos cálculos preliminares se encuentra, como era de esperar, que los valores para el potencial de flujo dependen principalmente del radio de poro, mientras que l juega un papel secundario, en parte debido a su restringido rango de valores. Como regla general, los radios pequeños están asociados a valores grandes de ζ (la doble capa eléctrica llena el poro), mientras que los radios grandes dan pequeños valores de ζ . Usando ahora diferentes pares de valores para a y l en los intervalos [20 Å-300 Å] y [0-8 Å], respectivamente, obtenemos el mejor ajuste para σ y ν , de acuerdo con la ecuación (4.21). Para encontrar los mejores parámetros de ajuste σ y ν , se usó el método Levenberg-Marquardt (implementado en *Mathematica*[®] como la función *NonlinearFit*). En todos los casos la función de mérito chi-cuadrada χ^2 (que describe la bondad de la aproximación) estuvo entre 10^{-13} y 10^{-16} . Merece la pena notar que para anchuras de la zona polar pequeñas ($l=0.1-1$ Å) el ajuste da valores para la densidad de dipolos desproporcionadamente grandes (Ver el final de la Tabla 4.5.3)

Después, para cada conjunto de estos cuatro parámetros, se calcula el potencial de membrana -de acuerdo con la ecuación (4.25)- y la diferencia respecto al valor experimental. Esto se llevó a cabo para cinco pares diferentes de concentraciones a derecha e izquierda, y se calculó la desviación media. La integral que aparece en la ecuación (4.25) se calculó numéricamente haciendo uso de las funciones incorporadas en *Mathematica*[®]. Es importante hacer notar que, aunque σ y ν son parámetros

constantes, V_{memb} depende de la densidad efectiva de carga Σ , la cual a su vez depende de la concentración iónica en el poro. Los cambios en la selectividad que se habían encontrado en experimentos anteriores con SC pueden ahora ser interpretados desde una nueva perspectiva.

l (Å)	a (Å)	σ (C/m ²)	ν (C/m)	$\langle V_{memb}^{exp} - V_{memb}^{teo} \rangle$ (%)
5	20	$-5.50 \cdot 10^{-3}$	$-1.13 \cdot 10^{-10}$	3603.94
5	100	$-4.67 \cdot 10^{-4}$	$-3.10 \cdot 10^{-11}$	196.21
5	150	$-2.94 \cdot 10^{-4}$	$-2.71 \cdot 10^{-11}$	46.48
5	170	$-2.61 \cdot 10^{-4}$	$-2.62 \cdot 10^{-11}$	21.31
5	200	$-2.30 \cdot 10^{-4}$	$-2.51 \cdot 10^{-11}$	19.31
5	230	$-2.09 \cdot 10^{-4}$	$-2.44 \cdot 10^{-11}$	27.14
5	260	$-1.94 \cdot 10^{-4}$	$-2.38 \cdot 10^{-11}$	40.35
5	300	$-1.76 \cdot 10^{-4}$	$-2.33 \cdot 10^{-11}$	53.03
8	200	$-2.21 \cdot 10^{-4}$	$-1.79 \cdot 10^{-11}$	19.54
7	200	$-2.24 \cdot 10^{-4}$	$-1.96 \cdot 10^{-11}$	19.37
6	200	$-2.27 \cdot 10^{-4}$	$-2.19 \cdot 10^{-11}$	19.29
5	200	$-2.30 \cdot 10^{-4}$	$-2.51 \cdot 10^{-11}$	19.34
3	200	$-2.37 \cdot 10^{-4}$	$-3.82 \cdot 10^{-11}$	22.45
1	200	$-2.46 \cdot 10^{-4}$	$-1.03 \cdot 10^{-10}$	28.61
0.1	200	$-2.50 \cdot 10^{-4}$	$-9.78 \cdot 10^{-10}$	31.24

Tabla 4.5.3

Selección de resultados que muestran las discrepancias entre los valores experimentales y los valores calculados para V_{memb} . σ y ν son valores ajustados. Se ha calculado la discrepancia media para cinco pares de concentraciones (en el rango 1:100 mM)

Un resultado importante de los cálculos es que la suposición $I = 0$ (que implícitamente incluye $\nu = 0$), da lugar a valores para la densidad de carga fija σ que no pueden reproducir el valor del potencial de membrana medido experimentalmente. O bien obtenemos valores para V_{memb} de diferente orden de magnitud u obtenemos potenciales de signo opuesto. La única manera de obtener valores cercanos a los experimentales es suponiendo que σ cambia con la concentración iónica, lo que parece muy poco razonable. Por el contrario, este hecho apoya la suposición de que $I \neq 0$. Un comportamiento parecido se encuentra cuando se supone una densidad dipolar neta nula en la zona polar ($\nu = 0$). Incluso intentándolo con diferentes pares de valores $\{a, l\}$ se obtienen o bien grandes discrepancias o valores negativos para V_{memb} . Por lo tanto la existencia de dipolos permanentes en la zona polar de los lípidos puede considerarse como una explicación plausible para el cambio de V_{memb} con la concentración electrolítica, mientras que σ y ν son constantes.

La Tabla 4.5.3 muestra las discrepancias entre los valores experimentales y los teóricos para V_{memb} . σ y ν son valores ajustados. Se ha calculado la diferencia o discrepancia media para los cinco pares de valores de la Tabla 4.5.1. Se han examinado los resultados para $l = 5 \text{ \AA}$ y a entre 20 y 300 \AA . La menor diferencia se encontró para $a \sim 200 \text{ \AA}$ (alrededor de 19%). El procedimiento se repite para este a y diferentes valores de l . Otra vez obtenemos la menor diferencia para $l \sim 5\text{-}6 \text{ \AA}$. Dado el error experimental involucrado en las medidas de V_{memb} (aproximadamente del 10% en algunos casos), y las suposiciones un tanto burdas hechas en el modelo, una desviación del 20% parece lo suficientemente buena para un sistema biológico como el presente. Todo nos permite elegir $l \sim 5\text{-}6 \text{ \AA}$, $a \sim 200 \text{ \AA}$, $\sigma \sim -2.3 \cdot 10^{-4} \text{ C/m}^2$ y $\nu \sim -(2.2\text{-}2.5) \cdot 10^{-11} \text{ C/m}$ como parámetros característicos de este modelo para el SC.

Concluyendo, el hecho de que dos conjuntos independientes de medidas experimentales hayan sido reproducidas teóricamente dentro de un amplio intervalo de concentraciones y con el uso de valores razonables para los parámetros σ , ν , a y l , parece apoyar el presente modelo para el SC. Aunque la estructura de la interfase hidrófoba-hidrófila de la ruta intercelular no es probablemente tan simple como se ha descrito aquí, la existencia de dipolos permanentes ($\nu \neq 0$) en la zona polar extendida ($I \neq 0$) parece ser una hipótesis realista.

5.

Asimetría axial en la carga

5.1 Introducción

En este apartado se pretende estudiar la influencia que tiene sobre la distribución del potencial eléctrico y sobre ciertos fenómenos electrocinéticos el hecho de que la carga en el interior del poro que no se encuentre distribuida de manera uniforme, sino que varíe en la dirección axial del poro. Ya hemos discutido en apartados anteriores las razones que nos llevan a plantear el estudio de un sistema como el presente. En primer lugar, con los resultados obtenidos en este apartado, se trata de estimar hasta qué punto será importante en un determinado canal iónico la asimetría en la carga, pues dispondremos de rangos de radio de poro, concentración, etc. en las que pueden existir discrepancias respecto del caso homogéneo. Pero, además este estudio tiene también su interés práctico pues existen algunos canales susceptibles de ser descritos mediante este modelo [Le91b], para los que se ha sugerido una distribución de la carga en forma de anillo.

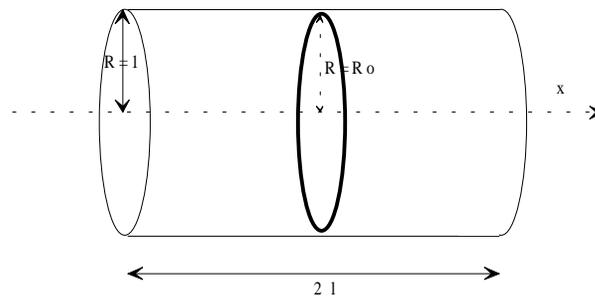


Figura 5.1

Representación esquemática del modelo de poro propuesto en el capítulo. La carga eléctrica se halla distribuida sobre un anillo de radio R_0 en el interior del poro (R adimensional).

Empezaremos por considerar el caso general de un modelo de poro con la carga confinada en un cierto plano perpendicular al eje axial. La localización de este plano tiene una importancia secundaria. La distribución de carga fija sobre el plano puede

tener una forma arbitraria, pero se consideran los casos simplificados de un anillo cargado de anchura variable que se distribuye entre $R = R_0$ y $R = 1$ (R es adimensional).

Con el fin de comprobar esta influencia nos restringiremos a este caso. A partir del potencial eléctrico obtenido para este modelo, se obtendrán los coeficientes electrocinéticos y con ellos las expresiones para las magnitudes electrocinéticas que son de interés experimental.

5.2 El potencial eléctrico

Consideremos un poro de longitud $2l$ y radio a que forma parte de una membrana inmersa en un electrólito 1:1 de concentración c . Supongamos además que la carga se encuentra distribuida en un plano en el centro del poro (perpendicular a la dirección axial) y que, en ese plano, la densidad superficial de carga es exclusivamente función de la distancia al centro del poro y puede representarse mediante alguna función conocida $\Omega(r)$. Como es habitual, la ecuación que nos proporcionará el potencial eléctrico creado por es distribución de carga es la ecuación de Poisson:

$$\nabla^2 \psi(x, r) = -\frac{\rho(x, r)}{\varepsilon} \quad (5.1)$$

En cuanto a la densidad volúmica de carga, puede escribirse como suma de dos términos en función de su origen:

$$\rho(x, r) = -2cF \operatorname{senh}\left(\frac{e\psi(x, r)}{kT}\right) + \Omega(r)\delta(x) \quad (5.2)$$

en donde δ es la función delta de Dirac. El primer término se refiere a la distribución de carga en la disolución que llena el poro, i.e., la doble capa, mientras que el segundo representa la carga fija en el interior del poro. La delta de Dirac permite representar matemáticamente la carga situada en un plano situado en el centro del poro ($x = 0$), aunque esta posición puede cambiarse de forma directa sin más que sustituir x por $x - x_p$, siendo x_p la coordenada axial la nueva posición.

En cuanto a las condiciones de contorno para el potencial, se considera que es nulo en los extremos del poro, las zonas de contacto con las disoluciones masa y en donde es razonable suponer que ya no alcanza a influir la carga fija (esto no es válido a muy bajas concentraciones, como se comenta más adelante, pues la longitud de Debye se hace muy grande y el potencial puede extenderse a distancias grandes comparadas con el tamaño del poro). Matemáticamente:

$$\begin{aligned}\psi(l, r) &= 0 \\ \psi(-l, r) &= 0\end{aligned}\tag{5.3}$$

Además, teniendo en cuenta que la constante dieléctrica de la membrana es mucho menor que la del electrólito, podemos tomar, siguiendo a Levitt [Le85],

$$\frac{\partial \psi}{\partial r}(x, a) = 0\tag{5.4}$$

y por simetría en el centro del poro:

$$\frac{\partial \psi}{\partial r}(x, 0) = 0 \quad (5.5)$$

Todas estas condiciones de contorno expresan la simetría del problema y los límites físicos en los que es válida la solución, pero a ellas hay que añadir la que proviene de la discontinuidad que introduce la distribución de carga singular en el plano cargado del centro del poro. Son las llamadas condiciones de acoplamiento. Así, escribiremos:

$$\frac{\partial \psi}{\partial r}(0^+, r) - \frac{\partial \psi}{\partial r}(0^-, r) = -\frac{1}{\varepsilon} \Omega(r) \quad (5.6)$$

A partir de ahora se usarán variables adimensionalizadas, de manera que X y R representan las coordenadas adimensionales correspondientes a x y r , según $X = x/\lambda$ y $R = r/a$. Además Ψ representa el potencial adimensional en unidades $\beta = kT/e$.

El conjunto de ecuaciones anterior, representa matemáticamente el problema a resolver: Una ecuación diferencial no lineal de segundo orden en derivadas parciales. En general, esta ecuación no tiene solución, de manera que frecuentemente se recurre o bien a introducir alguna aproximación o bien al uso de métodos numéricos. Para nuestros propósitos será suficiente con hacer la aproximación usual de tomar el primer término en el desarrollo en serie de potencias de la función seno hiperbólico sobre el potencial alrededor del valor $\Psi \cong 0$. Esto implica que la solución sólo será válida en el límite de potenciales pequeños, sin embargo linealiza la ecuación diferencial (caso Debye-Hückel), facilitando el problema de encontrar solución analítica.

Recordando el resultado clásico (caso de una distribución uniforme de carga en la aproximación lineal) para el potencial lineal en el interior de un poro, parece lógico probar una solución en serie de funciones de Bessel de orden cero, $J_0(r)$, de la forma:

$$\Psi(X, R) = \sum_{k=0}^{\infty} Z_k(X) J_0(\alpha_k R) + \Psi_0(X) \quad (5.7)$$

Para poder obtener una solución analítica, expresamos la densidad superficial de carga fija también como una suma infinita de funciones de Bessel:

$$\sigma(R) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k J_0(\alpha_k R) \quad (5.8)$$

en donde los coeficientes a_k pueden conocerse a través del producto escalar generalizado en el espacio de Hilbert del que son base ortonormal las J_0 para que coincidan con la distribución de carga elegida. En nuestro caso usamos un anillo situado en la periferia radial del poro, entre $R = R_0$ y $R = 1$, y en el centro axial del mismo (ver Figura 5.1).

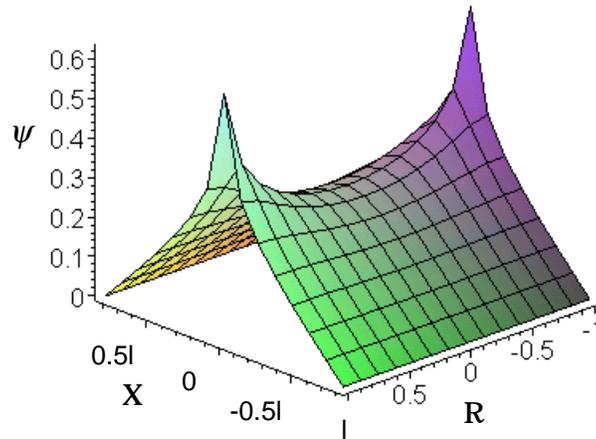


Figura 5.2

Representación del potencial en el poro ψ en unidades arbitrarias. R representa la coordenada radial y X la coordenada axial, ambas adimensionalizadas.

La sustitución de las definiciones anteriores da como resultado una ecuación diferencial sobre Z_k .

En la Figura 5.2 se representa el potencial en el interior del poro para valores típicos de los parámetros. Se observa un máximo alrededor de la zona en la que se encuentra el anillo, y cómo éste se hace menor cuando nos alejamos del anillo, tanto en la dirección radial (hacia el centro del poro: $R \rightarrow 0$) como en la dirección axial ($X \rightarrow \pm L$):

Pese a que se ha encontrado una solución analítica exacta, en la práctica nos encontramos con que habremos de tomar un número finito de términos en las ecuaciones (5.7) y (5.8). En este caso hemos usado 100 términos con el fin de tener un perfil lo más ajustado al valor exacto. Para ver la bondad de la aproximación, representamos en la Figura 5.3 el perfil de carga que proviene de tomar esos 100 términos en la ecuación (5.8). Efectivamente, se ve que la densidad de carga se puede asimilar con buena aproximación al caso de un anillo cargado.

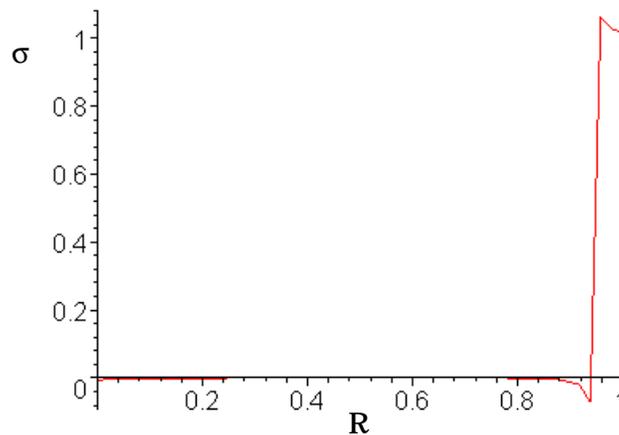


Figura 5.3

Representación de la densidad de carga (σ) haciendo uso de la ecuación (5.8) usando los cien primeros términos de su desarrollo. La función paso vale cero en todo el intervalo radial excepto en una pequeña zona junto a la pared del poro ($R = 1$).

5.3 Los coeficientes de Onsager

Después de exponer el método para conocer el perfil de potencial en el interior de un poro con un anillo de carga fija, vamos a usar ese resultado para conocer el valor de algunas magnitudes electrocinéticas: el potencial de flujo y la conductancia; y también para la exclusión de coiones. Usando la solución del potencial eléctrico $\Psi(X,R)$, es posible encontrar expresiones analíticas completas para los coeficientes de Onsager y, con ellas, también para cualquier magnitud electrocinética. La dificultad a la hora de integrar el potencial, pues aquí radica principalmente el problema, se ve reducida en cuanto se supone que podemos conmutar entre sí las sumas infinitas en la ecuación (5.7) y las integrales espaciales sobre el volumen del poro que se introducirán más tarde (ver ecuación (5.12)). Ésta es una suposición razonable puesto que todas las funciones que describen las magnitudes en el interior del poro se supone que se “comportan bien” en el sentido matemático del término (Continuas y con derivadas continuas, etc...).

En la derivación de los coeficientes de Onsager que se presenta a continuación, se ha seguido un procedimiento totalmente análogo al que se usó para obtener las del caso clásico, con las siguientes puntualizaciones:

La ecuación (2.17) es válida todavía, sin embargo la ecuación (2.18) no lo es porque en ella se ha hecho uso de la ecuación de P-B (2.5), que en este caso es distinta, pues ha de tenerse en cuenta la dependencia del potencial en x .

La nueva ecuación de P-B toma la forma:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial \psi(r, x)}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 \psi(r, x)}{\partial x^2} = \frac{2eN_A z \bar{c}}{\epsilon} \sinh \left(\frac{z\psi(r, x)}{\beta} \right) \quad (5.9)$$

Usando (5.9) es posible encontrar la expresión equivalente a (2.18), que incluye una parte dependiente de la segunda derivada del potencial.

$$v_x(r) = \frac{r^2 - a^2}{4\mu} \frac{d\bar{p}}{dx} + \frac{\varepsilon}{\mu} (\psi(a, x) - \psi(r, x)) \left(\frac{dV}{dx} + \frac{\beta}{\bar{c}} \frac{d\bar{c}}{dx} \right) + \frac{\varepsilon}{\mu} \int_r^a \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\partial^2 \psi(s, x)}{\partial x^2} s ds dt \left(\frac{dV}{dx} + \frac{\beta}{\bar{c}} \frac{d\bar{c}}{dx} \right) \quad (5.10)$$

En este punto es conveniente recordar que la ecuación (5.10) supone la inexistencia de flujos de disolución en la dirección radial. En un caso como el presente, en el que existe una evidente inhomogeneidad en la carga, es posible que existan. Los efectos sobre las expresiones, de cualquier modo, no se tienen en cuenta, y quedan pendientes para futuras extensiones.

Esta expresión puede usarse exactamente igual que se hizo con la ecuación (2.18) para obtener las equivalentes a las ecuaciones (2.19). Las expresiones son bastante grandes, aunque se simplifican para el caso lineal en que estamos interesados, ya que usaremos la solución (5.7) en nuestro desarrollo. En el caso lineal, y con las anteriores puntualizaciones, se obtiene:

$$L_{11} = \frac{-N_A z^2 \bar{c}(x) e}{a^2 \mu \beta} \left\{ \left(4\varepsilon \psi(x, a) + (D_- - D_+) \frac{2z\mu}{\beta} \right) I_7 + (D_- + D_+) a^2 \mu - 4\varepsilon I_8 \right\}$$

$$L_{12} = \frac{-zeN_A}{a^2 \mu} \left\{ \left((D_+ + D_-) \frac{2z\mu}{\beta} - 4z\varepsilon \psi(x, a) \right) I_7 + (D_- - D_+) a^2 \mu + 4z\varepsilon I_8 \right\}$$

$$L_{13} = \frac{z^2 \bar{c}(x) e N_A}{a^2 \mu \beta} \left(a^2 I_7 - \int_0^a \psi(x, u) u^3 du \right)$$

$$\begin{aligned}
L_{21} &= \frac{\bar{c}(x)}{a^2\mu} \left\{ \left((D_+ + D_-) \frac{2z^2\mu}{\beta^2} - 4\varepsilon \right) I_7 + (D_- - D_+) \frac{za^2\mu}{\beta} + 2\varepsilon a^2\psi(x, a) - 4\varepsilon I_9 \right\} \\
L_{22} &= \frac{\beta}{a^2\mu} \left\{ \left((D_+ - D_-) \frac{2z\mu}{\beta^2} - 4\varepsilon \right) I_7 - (D_+ + D_-) \frac{a^2\mu}{\beta} + 2\varepsilon a^2\psi(x, a) - 4\varepsilon I_9 \right\} \\
L_{23} &= -\frac{\bar{c}(x) a^2}{4\mu} \\
L_{31} &= \frac{\varepsilon}{a^2\mu} (-2I_7 + a^2\psi(x, a) - 2I_9) \\
L_{32} &= \frac{\varepsilon\beta}{a^2\mu\bar{c}(x)} (-2I_7 + a^2\psi(x, a) - 2I_9) \\
L_{33} &= -\frac{a^2}{8\mu}
\end{aligned} \tag{5.11}$$

en donde:

$$\begin{aligned}
I_7 &= \int_0^a u\psi(x, u) du \\
I_8 &= \int_0^a u\psi(x, u) \int_a^u \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\partial^2\psi(x, s)}{\partial x^2} s ds dt du \\
I_9 &= \int_0^a u \int_a^u \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\partial^2\psi(x, s)}{\partial x^2} s ds dt du
\end{aligned} \tag{5.12}$$

5.4 El potencial de flujo

En este apartado, sólo haremos uso de las expresiones correspondientes a L_{11} y L_{13} obtenidas en el apartado anterior, pues estamos interesados en el potencial de flujo, que, en función de estos coeficientes, toma la forma:

$$\zeta = \left(\frac{\Delta V}{\Delta P} \right)_{I=0} = -\frac{1}{I} \int_{-l}^l \frac{L_{31}}{L_{11}} dx \quad (5.13)$$

Sin embargo esta expresión es de difícil cálculo, así que haremos algunas aproximaciones con el fin de simplificarla. Si consideramos que el campo eléctrico axial externo dV/dx es aproximadamente constante e igualmente para el caso del gradiente de presiones $d\bar{p}/dx$, entonces es posible simplificar (5.13) y expresarla como:

$$\zeta = \frac{\Delta V}{\Delta P} = -\frac{\int_{-l}^l L_{13} dx}{\int_{-l}^l L_{11} dx} \quad (5.14)$$

que es considerablemente más sencilla de integrar de forma exacta a partir de las expresiones anteriores. Para ello hemos de tener en cuenta que el potencial de flujo se define como la diferencia de potencial que aparece en los extremos de la membrana cuando se aplica un gradiente de presiones, siendo nulo el gradiente de concentración y la intensidad eléctrica que atraviesa la membrana. Esto significa que $\bar{c}(x) \rightarrow \bar{c}$, y la única dependencia en x proviene de la que lleva el potencial microscópico $\psi(r,x)$, cuya expresión conocemos. Cuando se integran los coeficientes L_{11} y L_{13} aparecen integrales en x y r de las I_p que permutaremos a voluntad para simplificar al máximo la forma final. Todos los cálculos se pueden entonces reducir a encontrar expresiones para:

$$\begin{aligned}
J_1 &= \int_{-l}^l \psi(x, a) \int_0^a \psi(x, u) u du dx \\
J_2 &= \int_{-l}^l \int_0^a \psi(x, u) u du dx \\
J_3 &= \int_{-l}^l \int_0^a u \psi(x, u) \int_a^u \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\partial^2 \psi(x, s)}{\partial x^2} s ds dt du dx \\
J_4 &= \int_{-l}^l \int_0^a \psi(x, u) u^3 du dx
\end{aligned} \tag{5.15}$$

las cuales no están adimensionalizadas.

El cálculo de estas J_i es muy tedioso y lleva a expresiones grandes, aunque afortunadamente todas analíticas (ver apéndice 9.2).

Usando las expresiones anteriores, ya es posible el cálculo de valores concretos para varias magnitudes electrocinéticas. En los cálculos que siguen a continuación, se supone un poro de radio 1.5 nm y una longitud de 5 nm. La carga distribuida sobre el anillo se toma entre 2.5 y 3.5 unidades electrónicas de carga positiva. Los valores para los coeficientes de difusión corresponden a los del KCl a dilución infinita. Estos valores coinciden con los comúnmente aceptados para el canal VDAC de la membrana externa de la mitocondria [Za93].

En la Figura 5.4 se ha representado el potencial de flujo frente a la concentración para el caso no lineal (resolviendo la ecuación de Poisson-Boltzman completa) junto al resultado obtenido usando el modelo con la carga confinada en un anillo situado en el centro del poro. En ella se observa que ambos modelos llevan a predicciones muy parecidas en todo el rango concentraciones. Los cálculos con la ecuación de Poisson-Boltzman correspondiente al caso clásico no lineal, se han hecho aprovechando el modelo descrito en el apartado 3.2 y utilizando el programa de cálculo elaborado al efecto.

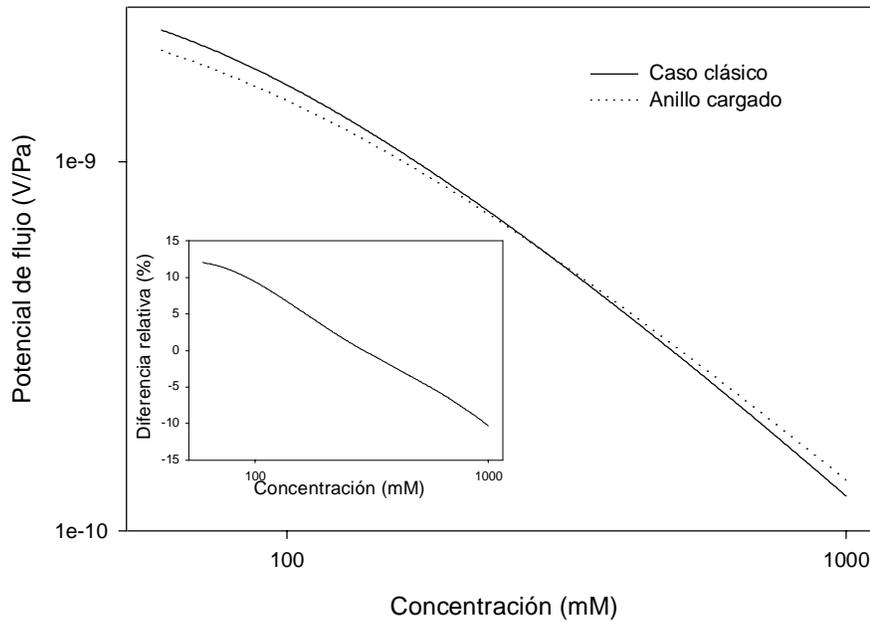


Figura 5.4

Potencial de flujo frente a la concentración. Modelo de carga espacial homogéneo no lineal y anillo con carga de $n = 2.5$ unidades electrónicas. En el interior se muestra la diferencia relativa entre ambas (en porcentaje).

Junto con la Figura 5.4 se incluye una representación de la diferencia relativa entre ambas aproximaciones. Esta oscila en torno a un 5%, llegando a un máximo del 10% en torno a una concentración de 50 mM, aunque como veremos con la exclusión en el siguiente apartado, existen serias dudas en cuanto a la validez de los resultados mostrados por lo que respecta al modelo con la carga distribuida sobre el anillo en el centro del poro, y en el límite de bajas concentraciones, por debajo de unos 100 mM. La diferencia máxima en el otro extremo del rango de concentraciones no excede del 10%. Esto significa que, en el rango de confianza, que es el mostrado aproximadamente en la Figura 5.4, la diferencia observada no es significativa.

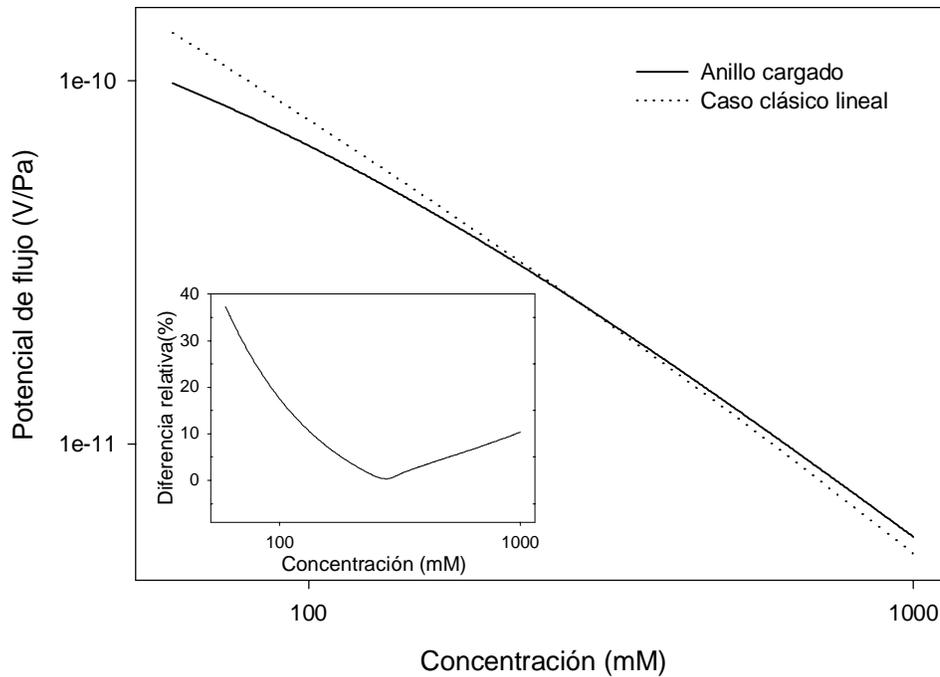


Figura 5.5

Potencial de flujo frente a la concentración. Modelo de carga espacial homogéneo lineal y anillo con carga de $n = 0.1$ unidades electrónicas. En el interior se representa la diferencia relativa entre ambos resultados en tanto por ciento y en valor absoluto.

Además de la Figura 5.4, se ha representado también en la Figura 5.5 el equivalente a la gráfica anterior, pero para el caso de un poro con muy poca carga eléctrica. En este caso la discrepancia es mayor a bajas concentraciones.

Una posible explicación a esta discrepancia a bajas concentraciones podría ser que el potencial obtenido en el caso del anillo se encuentra subestimado como consecuencia de las condiciones de contorno en los extremos del poro. A bajas concentraciones, la longitud de Debye es mucho más grande, con lo que el potencial debería extenderse fuera del poro; sin embargo, las restricciones impuestas por las condiciones de contorno lo anulan allí (véase las ecuaciones (5.3)). Dado que la

concentración de carga eléctrica en el caso del anillo es mucho mayor que en el caso homogéneo, debería esperarse que el potencial en la pared del poro y en el centro del anillo fuera mucho mayor en el caso del anillo que en el caso homogéneo; sin embargo, en los cálculos efectuados se encuentra que, a bajas concentraciones, el potencial en el caso homogéneo es mayor que en el caso del anillo y si vamos aumentando la concentración paulatinamente se recupera el resultado esperado. Este absurdo sólo puede significar que, efectivamente, las condiciones de contorno son incorrectas para el caso de bajas concentraciones, pues el decaimiento del potencial en estas condiciones es tan suave que hacen incompatible la elección representada por las ecuaciones (5.3).

Una manera de solucionar esto podría consistir en utilizar dos longitudes para nuestro modelo: la primera representaría la longitud física del poro, que es igual a la utilizada en los casos anteriores, y la segunda representaría una longitud ficticia del poro, útil sólo para las condiciones de contorno, que se haría mayor (por ejemplo tres o cuatro veces la longitud de Debye) con el fin de permitir al potencial en el caso del anillo decaer suavemente y que tome valores no nulos en exterior del poro físico. Esta idea podría desarrollarse en un trabajo posterior; de momento consideraremos como fiables los datos por encima de 100 mM.

En cualquier caso, este último cálculo, con una carga de $n = 0.1$ carga elementales, carece de interés físico, aunque sirve para poner de manifiesto una tendencia que estudiaremos con más detenimiento en el siguiente apartado, y que tiene que ver con una inadecuación, en determinados casos, de las condiciones de contorno. Con esta elección para la densidad superficial de carga, podemos estar seguros de que esa divergencia de comportamiento no es debida a otras causas, como por ejemplo un posible alejamiento de la linealidad de los valores locales del potencial eléctrico.

Estos resultados muestran que la influencia de la distribución de carga en términos geométricos en el interior del poro es poco importante (en torno al 5%), incluso en un caso tan extremo como el presentado aquí.

Por lo que respecta al comportamiento general del potencial de flujo, se observa que éste se hace menor conforme aumentamos la concentración, a causa de la menor

influencia de la carga sobre la disolución en el poro, es decir, a causa de la disminución de la longitud de Debye: A mayores concentraciones, la disolución en el interior del poro se va haciendo más neutra, desapareciendo por ello el efecto electrocinético asociado a la doble capa. Este efecto, a bajas concentraciones, es cada vez mayor, sin embargo, tiene como límite natural el caso de exclusión total. Cuando esto ocurre, el potencial de flujo alcanza un máximo y ya no aumenta más.

5.5 La exclusión

La exclusión se define aquí como el promedio de la concentración de coiones sobre el volumen del poro. Matemáticamente tendremos:

$$\langle c_+ \rangle = \int c_+(\vec{r}) d^3R \quad (5.16)$$

dado que la carga del anillo en nuestro modelo es positiva.

Aunque la exclusión no es un parámetro directamente medible, tiene interés a la hora de interpretar los resultados para las magnitudes experimentales obtenidas con un determinado modelo, como el potencial de flujo del apartado anterior. Además sirve para comparar el comportamiento microscópico del sistema con otros modelos más sencillos, como el de carga espacial, desde un punto de vista más directo y cualitativo. Con la exclusión, “vemos” el efecto directo que tiene una determinada distribución de carga sobre la disolución en el poro, fuente de los fenómenos electrocinéticos. En nuestro caso usaremos la exclusión para demostrar que, aparte de los efectos asociados con la restricción impuesta por las condiciones de contorno en los extremos de poro sobre los valores del potencial en el caso de anillo, que la hacen inadecuada a bajas concentraciones, existe un defecto adicional procedente del uso de la linealización a bajas concentraciones, en el sentido de conducir a valores para la exclusión carentes de significado físico. Por esta doble razón habremos de desechar los resultados por debajo de unos 100 mM.

El uso del modelo de carga sobre un anillo en la distribución de coiones en el poro puede verse a través de las gráficas siguientes. En la Figura 5.6 se representa la exclusión en el caso del anillo junto con la que se obtiene usando el modelo de carga espacial no lineal.

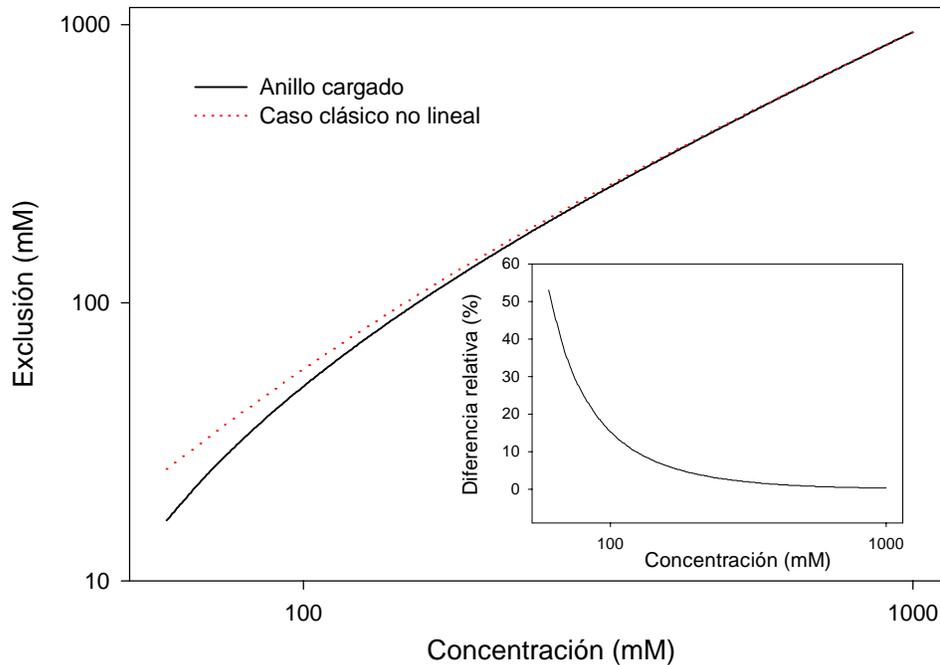


Figura 5.6

La exclusión para el caso del anillo cargado y el modelo de carga espacial no lineal frente a la concentración ($n = 2.5$). Se presenta la diferencia relativa entre ambos resultados en tanto por ciento.

Como puede verse, hay una diferencia importante, en términos relativos, entre ambas a bajas concentraciones. Esto significa, aparente y erróneamente como veremos a continuación, que el efecto de la carga sobre los iones en el interior del poro afecta de forma importante al transporte iónico en el poro, y que depende de la forma en que se halla distribuida la carga en su interior. La diferencia es mayor a bajas concentraciones, como se aprecia en el gráfico interior que representa la diferencia

relativa entre ambas, aunque se trata de un efecto espurio debido a que a bajas concentraciones la linealización de la ecuación de P-B, usada para el anillo cargado, conduce a valores negativos para la concentración local, lo que es físicamente imposible. Este defecto proviene de la misma aproximación lineal ($\sinh \psi \approx \psi$).

Veamos como podemos explicar esa tendencia. Si usamos la ecuación de Boltzman general para la concentración local de coiones, obtenemos:

$$c_+(\vec{r}) = \bar{c} \exp(-z\Psi(\vec{r})) \quad (5.17)$$

sin embargo, en la aproximación lineal se toma:

$$c_+(\vec{r}) = \bar{c} (1 - z\Psi(\vec{r})) \quad (5.18)$$

Esta ecuación es formalmente correcta, siempre que sea válida la aproximación $\Psi \ll 1$, o al menos mientras esta desigualdad se cumpla en la mayor parte del poro. Sin embargo, a bajas concentraciones, el suave decaimiento del potencial hace que éste pueda tomar valores suficientemente grandes en una zona mayor del poro, obteniéndose valores negativos para la concentración local en una fracción apreciable del éste, y dando lugar a resultados absurdos. Cuando la concentración aumenta, el potencial decae rápidamente a valores que se encuentran dentro de la aproximación *en la mayor parte del poro*, siendo entonces aceptable el uso de (5.18). Al promediar sobre el volumen del poro c_+ , y obtener valores negativos, simplemente debemos concluir que estamos en una región en donde dominan potenciales, *en la mayor parte del poro*, fuera del rango de aplicación de la hipótesis de “potenciales pequeños”, de manera que los resultados se deben desechar. La zona de bajas concentraciones es, por ello, de difícil interpretación en términos de la aproximación lineal, al menos para las densidades de carga que se han usado.

En principio es posible recuperar el valor de esta aproximación haciendo, por ejemplo, la carga muy pequeña, lo que nos permitirá demostrar que nuestra interpretación es correcta, pues recuperaremos con ello la linealidad. En los cálculos efectuados se consigue, efectivamente, una concordancia mayor entre ambos modelos a valores pequeños de la carga (0.1 cargas electrónicas en nuestros cálculos), y en un rango más amplio de concentraciones. Estos resultados, sin embargo, tienen sólo utilidad para la comprobación que nos ocupa, pues cargas tan pequeñas no tienen interés desde el punto de vista físico.

Como consecuencia de lo dicho, sólo tendrán sentido las concentraciones por encima de unos 100 mM, y en ese rango las diferencias se hacen menores de un 10 %. Esta interpretación de la exclusión, que concuerda con lo discutido en el apartado anterior, refuerza la conclusión importante de que la forma de la distribución de la carga en el interior del poro, al menos en el rango de concentraciones en que los potenciales eléctricos tienen sentido físico, tiene poca influencia en los valores que se obtienen para las magnitudes electrocinéticas (por ahora, al menos, sobre el potencial de flujo).

En apoyo de las anteriores interpretaciones, se presenta en la Figura 5.7 los resultados obtenidos para la exclusión en dos casos diferentes en que se aplica la aproximación lineal: el anillo cargado y el modelo de carga espacial en la aproximación lineal. La carga usada es muy pequeña: 0.1 cargas elementales, pues su objetivo ha sido únicamente comparar la validez de nuestro modelo en un caso típico de aproximación lineal.

Como era de esperar, en este caso las diferencias son menores del 0.2% en el rango de concentraciones que se toma como válido ($c > 100$ mM), tal y como puede verse en la gráfica interior, y ambas descripciones, tan alejadas en cuanto a la forma de la distribución de carga, conducen a resultados idénticos en la práctica.

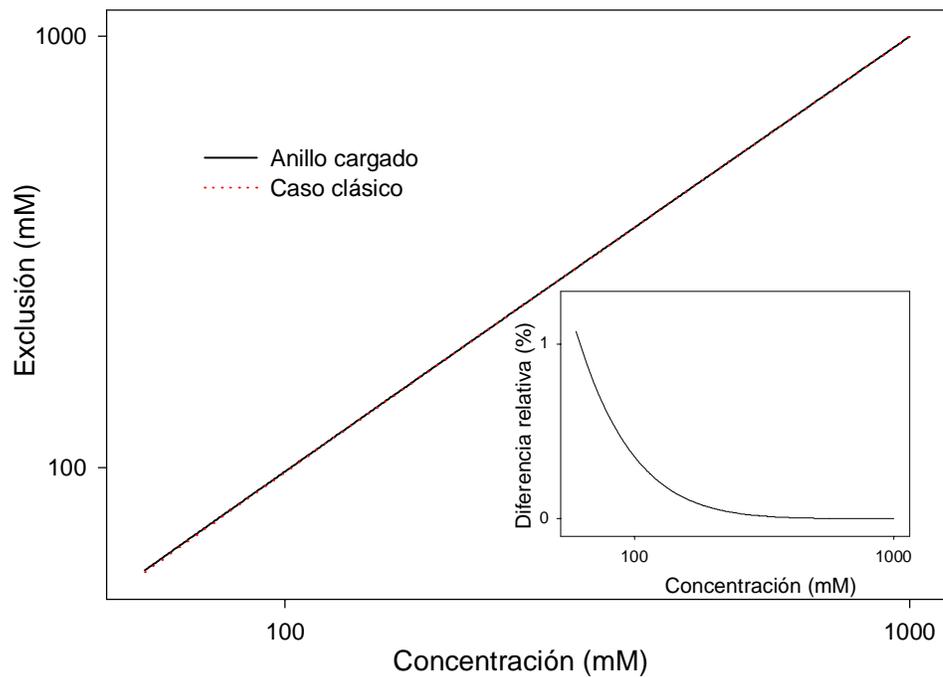


Figura 5.7

Representación de la exclusión frente a la concentración. Caso de un anillo cargado y usando el modelo de carga espacial con carga homogéneamente distribuida ($n = 0.1$ unidades electrónicas). Se presenta también la diferencia relativa entre ambas aproximaciones en tanto por ciento.

5.6 La conductancia

Con el fin de extraer la máxima información sobre el efecto de la distribución de carga sobre magnitudes electrocinéticas, se presentan a continuación los resultados obtenidos para la conductancia. La conductancia se define como la inversa de la resistencia de un medio material al paso de la corriente. Para un medio homogéneo, en el que se supone válida la ley de Ohm, la resistencia viene dada por la conocida ley que relaciona la diferencia de potencial aplicada entre los extremos del conductor con la intensidad que la atraviesa. A partir de la ley de Ohm, se obtiene para la conductancia la expresión:

$$G = \frac{I}{\Delta V} \quad (5.19)$$

en donde I representa la intensidad y ΔV la diferencia de potencial.

En nuestro modelo de poro, con la carga confinada en un anillo, la conductancia puede obtenerse a través de la expresión:

$$\frac{1}{G} = 2 \frac{1}{\pi a^2} \int_0^l \frac{dx}{\Lambda(x)} \quad (5.20)$$

en donde $\Lambda(x)$ representa la conductividad en la coordenada axial del poro x .

Para obtener la expresión anterior basta con suponer que la resistencia total ($1/G$) viene dada por la suma de todas las resistencias elementales que provienen de cada uno de los discos en que podemos descomponer el poro, cada uno de ellos de resistencia $dx/(S \Lambda(x))$. Además, hemos hecho uso de la simetría axial en x para efectuar la integración entre 0 y l , en vez de la longitud completa del poro ($-l$ a l).

En nuestro caso la conductividad Λ coincide con uno de los coeficientes de Onsager: L_{11} , excepto en el hecho de que la integración sobre x se hace a posteriori, como aparece en la ecuación (5.20).

Para efectuar los cálculos de la conductancia a través de la ecuación (5.20) se ha tenido que recurrir a un método numérico de integración, ya que, aunque L_{11} puede obtenerse de manera analítica (inclusive las integraciones), su inversa (ver ecuación (5.20)) no es integrable.

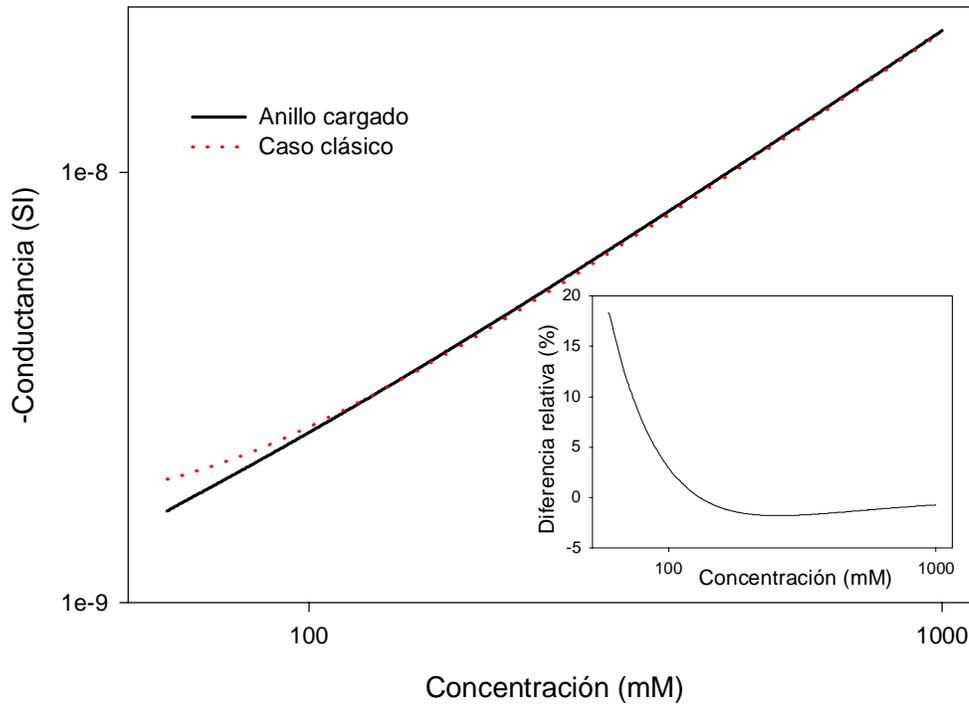


Figura 5.8

Representación de la conductancia cambiada de signo frente a la concentración. Caso de un anillo cargado frente al descrito mediante el modelo de carga espacial con carga homogéneamente distribuida en la aproximación lineal ($n = 3.5$ cargas electrónicas). Se presenta también la diferencia relativa entre ambas en tanto por ciento.

En las gráficas de este apartado se presentan los resultados de la comparación del caso del anillo cargado con el modelo SCM en sus versiones lineal y no lineal.

En la Figura 5.8 se ha representado la conductancia obtenida usando el modelo de anillo cargado junto a la obtenida con el uso del modelo de carga espacial lineal. Se ha tomado una carga de 3.5 e . De nuevo las diferencias corresponden al tramo físicamente incorrecto que corresponde a bajas concentraciones, por debajo de 100 mM. Por encima de esta concentración, la diferencia entre ambos modelos es inferior al 4%, que en términos experimentales es despreciable.

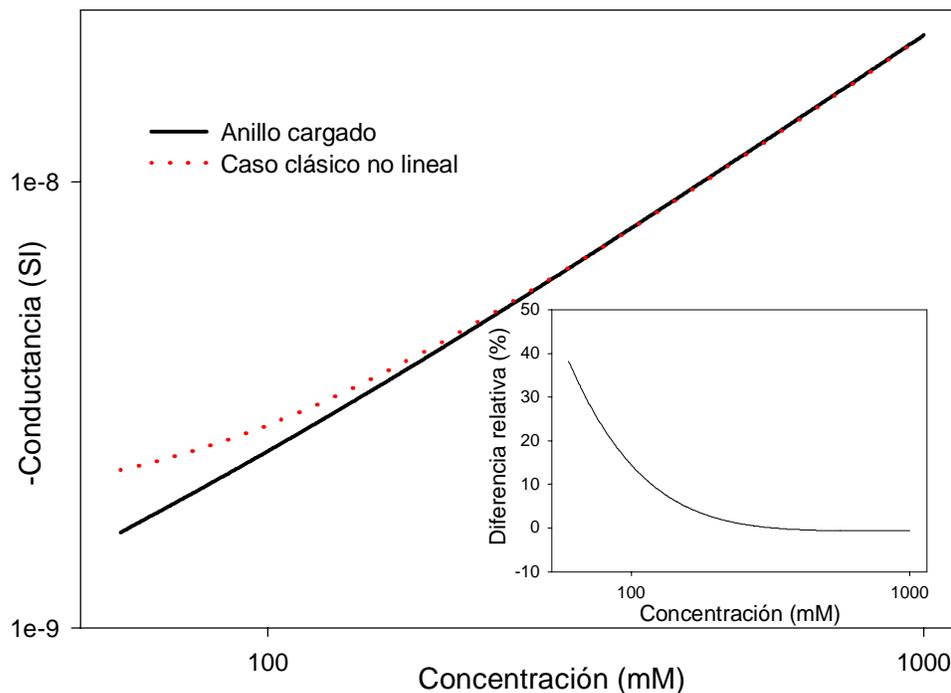


Figura 5.9

Representación de la conductancia cambiada de signo frente a la concentración. Caso del anillo cargado y del representado por el modelo de carga espacial con carga homogéneamente distribuida en el caso no-lineal ($n = 3.5$ cargas electrónicas). Se incluye la diferencia relativa entre ambas en tanto por ciento.

La comparación del modelo del anillo aquí presentado con el de carga espacial no lineal, se muestra en la Figura 5.9. En este caso la diferencia aumenta hasta aproximadamente un 10%, que por comparación con la figura anterior cabe atribuir al uso de la linealización de la ecuación de P-B. En todo caso, es una discrepancia poco importante experimentalmente.

En cuanto a la tendencia general observada en las curvas de la Figura 5.8 y de la Figura 5.9, es interesante hacer notar que la única en la que la concentración tiende a un valor constante a bajas concentraciones es la calculada con arreglo al modelo de

carga espacial no lineal (Figura 5.9). Ese valor límite debe entenderse como la conductancia en condiciones de exclusión total, cuando sólo los contraiones contribuyen a la conductividad, y en una cantidad fija que anula la carga de la pared del poro. Para comprobarlo, podemos hacer un cálculo sencillo que consiste en calcular la concentración a la cual la carga de los contraiones es igual a la de la pared. El balance de cargas móviles y fijas se expresa como:

$$c_{-}F = \frac{2\sigma}{R} \quad (5.21)$$

y, de aquí, se obtiene un valor para la concentración máxima de aproximadamente 160 mM, que como se ve en la gráfica corresponde al punto en donde la conductancia empieza a hacerse independiente de la concentración. En cualquier caso, no tiene sentido hablar de un aumento de la conductancia a partir de una determinada concentración, tal y como predice el modelo de carga espacial lineal (Figura 5.8), pues el número de portadores se hace cada vez menor. Esto es, sin embargo, lo que se observa en el modelo de anillo cargado, quizá porque en él el rango de validez de la aproximación lineal sea mayor.

5.7 Conclusiones

En este apartado se han presentado los resultados obtenidos con tres modelos diferentes para el transporte de electrólitos a través de membranas microporosas cargadas: Los dos modelos de carga espacial, en el caso completo no lineal y en el caso de aproximación lineal, junto con un modelo alternativo en el que la carga se encuentra confinada en un anillo en el centro del poro. El objetivo principal ha sido comprobar la influencia de la geometría de distribución de la carga en el interior del poro sobre algunas magnitudes electrocinéticas y microscópicas: El potencial de flujo, la conductancia y la exclusión de coiones.

Los resultados muestran que, dentro del rango de aproximación en el que se demuestra válida la aproximación lineal, las diferencias en las predicciones son muy pequeñas o despreciables desde el punto de vista experimental. Ello pone de manifiesto una independencia de la forma en que se distribuye la carga en el interior del poro, extensible, muy probablemente, a otras configuraciones de carga de tipo general. Esto significa que la suposición de carga uniformemente distribuida, que se encuentra implícita en el modelo de carga espacial, no es ni mejor ni peor que cualquier otra.

Se ha encontrado, además, que la aproximación lineal para las cargas introducidas, falla en el rango de bajas concentraciones, dando lugar a valores sin sentido físico, como valores negativos para la exclusión, entendida como promedio de concentración de coiones en el poro.

Asimismo se encuentra la necesidad, en el rango de bajas concentraciones, de introducir algún tipo de corrección para las condiciones de contorno consideradas en el caso del anillo cargado. El potencial, a causa de estas, se ve forzado a tomar valores excesivamente pequeños a bajas concentraciones, cuando, siendo la longitud de Debye muy grande, habría de extenderse más allá de los límites del poro.

6.

**Modelo de dos
regiones con
superficie divisoria de
Gibbs**

6.1 Introducción

Como hemos visto en este trabajo, la doble capa eléctrica constituye una zona en la que la influencia de la carga que se encuentra en la pared del poro reorganiza la distribución de iones en la disolución. Los iones de igual carga que la existente en la pared, o coiones, se alejan de ésta, mientras que aquellos con carga opuesta a la existente en la pared se concentran en sus cercanías. La distribución resultante varía de forma suave conforme nos alejamos de la pared cargada, y viene descrita mediante la ecuación de P-B, que como sabemos no admite, en general, una solución analítica.

En este apartado analizaremos hasta qué punto es posible sustituir la doble capa eléctrica, y la variación continua de la concentración iónica, por una zona de cierta anchura, en la que algunas propiedades que definen la doble capa toman valores constantes, cambiando de manera brusca al pasar de una región a la otra. En la zona más cercana a la pared cargada, la concentración de coiones se supondrá nula o muy pequeña, mientras que la concentración de contraiones se obtendrá mediante algún tipo de ligadura que dependerá del sentido físico que asignemos a la interfase que separa esta zona adyacente a la pared cargada del resto de la disolución, de acuerdo con el procedimiento general de Gibbs que se presenta a continuación [Ag99].

El uso de esta simplificación permitirá obtener expresiones totalmente analíticas para las ecuaciones que describen el transporte en el interior del poro, pero su interés radica fundamentalmente en el sentido físico novedoso que introduce la nueva magnitud característica del problema: la anchura de la zona de exclusión cercana a la pared cargada. Ésta magnitud puede ser una alternativa a la longitud de Debye de la disolución ya que, como veremos, incorpora mayor información física que λ .

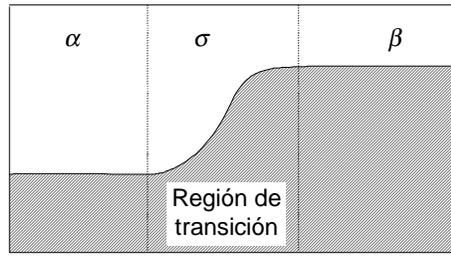
6.2 El concepto de superficie divisoria propuesto por Gibbs

El concepto que se utilizaremos para definir las dos regiones es el de superficie divisoria de Gibbs. La superficie divisoria de Gibbs es un artificio usado en el formalismo de la termodinámica en el que se sustituye la interfase de anchura finita

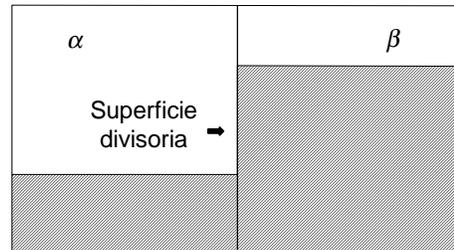
entre dos fases, por otra de volumen nulo, que satisface una serie de propiedades termodinámicas.

El método de Gibbs consiste en redefinir el sistema completo –las dos fases y la región interfacial- de manera que la región de separación se asimila a una superficie ideal. Las propiedades extensivas de todo el sistema y las intensivas de cada fase permanecen inalteradas. De esta manera el sistema en su conjunto puede ser considerado como compuesto por tres subsistemas ficticios. Dos de ellos tienen propiedades intensivas idénticas a las de origen; el volumen de cada subsistema se puede modificar de manera arbitraria con la condición de que el volumen total no cambie. El tercer subsistema, la superficie divisoria de Gibbs, se introduce de manera artificial de modo que las propiedades extensivas totales no cambien. La posición de la superficie divisoria depende de la aplicación a la que se vaya a destinar el concepto. Una vez elegida esa posición junto con una de las propiedades, debe conservarse para todas las demás. Aunque existe abundante bibliografía acerca de la superficie divisoria de Gibbs a nivel básico, usaremos el tratamiento de DeHoff [De93] para dar las ideas fundamentales del modelo.

La Figura 6.1(a) muestra el sistema considerado compuesto de dos fases α y β y una zona de transición entre ellas σ . La línea continua representa la variación real de la densidad de volumen y de alguna propiedad termodinámica extensiva Y con la posición a través de la interfase real. Supongamos que el sistema bajo estudio tiene una sección transversal constante. Entonces el valor total de Y para el sistema es proporcional al área sombreada bajo la curva en la Figura 6.1(a). El exceso superficial de Y , es decir, la parte del valor total de Y para el sistema que puede asociarse a la presencia de la interfase, se asigna imaginando un sistema hipotético en el que las densidades y^α e y^β en α y β se mantienen sin variación hasta la superficie divisoria, en donde existe una discontinuidad en y (ver Figura 6.1(b)). Esta cantidad puede calcularse a partir de las densidades conocidas y^α e y^β en las partes del sistema en las que estas cantidades son constantes y a partir de la posición de la superficie divisoria.



a)



b)

Figura 6.1

Dibujo de la representación de Gibbs para la región de transición entre dos fases homogéneas α y β . (a) Variación de la densidad de volumen de una propiedad termodinámica "y" a través de la superficie de transición física. (b) El sistema hipotético correspondiente con superficie divisoria (modificado de DeHoff [De93])

El exceso superficial de Y para todo el sistema se define como:

$$Y^\sigma \equiv Y - (V^\alpha y^\alpha + V^\beta y^\beta) \quad (6.1)$$

en donde los volúmenes V^α y V^β se definen a partir de la posición de la superficie divisoria y por la ecuación de conservación

$$V^\alpha + V^\beta = V \quad (6.2)$$

Es decir, Y^σ es la diferencia entre Y calculada para el sistema real y la calculada a partir de las propiedades intensivas y^α y y^β y la posición de la superficie divisoria de Gibbs. Esta cantidad es proporcional a la diferencia entre el área bajo la curva en la Figura 6.1(a) y bajo la función paso en la Figura 6.1(b). Sea A el área de la interfase en el sistema. Entonces el exceso superficial específico de Y viene dado por

$$y^\sigma \equiv Y^\sigma / A \quad (6.3)$$

Esta cantidad, que tiene unidades de Y por unidad de área, puede definirse para cualquier propiedad termodinámica extensiva. Las últimas ecuaciones pueden combinarse para dar

$$Y = V^\alpha y^\alpha + V^\beta y^\beta + Ay^\sigma \quad (6.4)$$

Dado que la posición elegida en el modelo para la superficie que divide las dos fases, determina la magnitud relativa de V^α y V^β , esta posición también controla los valores de las cantidades superficiales en exceso y^σ [Ja86]. Normalmente la superficie divisoria se define situándola donde $y^\sigma \equiv 0$.

En el modelo de capilar cargado, al que vamos a aplicar este concepto, situaremos la superficie divisoria de Gibbs a una distancia de la pared cargada que deduciremos aplicando este esquema general, y la interpretaremos como una estimación de la distancia a la que alcanza la influencia de la carga en la superficie del poro.

Al contrario que en otros sistemas, como las interfases metal-disolución, las cargas fijas en la interfase membrana-disolución se distribuyen habitualmente sobre una región estrecha, llena de grupos ionizables, moléculas de agua y cargas móviles. Esta pequeña capa puede considerarse como una zona eléctricamente neutra y homogénea desde el punto de vista de la densidad de cargas móviles (ver Figura 6.2).

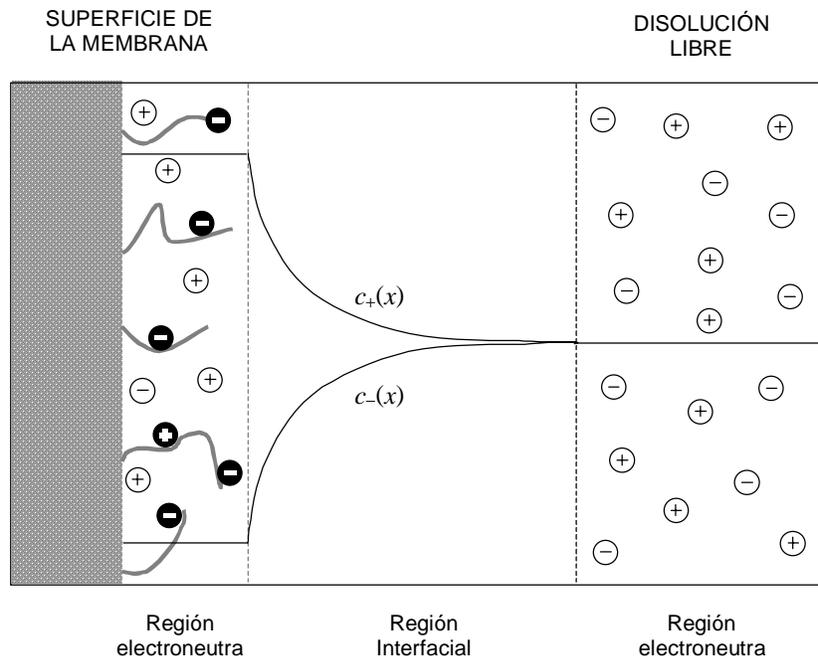


Figura 6.2

Representación de la zona adyacente a la pared con grupos cargados. La concentración de cationes $[c_+(x)]$ y contraiones $[c_-(x)]$ disminuye o aumenta respectivamente conforme nos acercamos a la pared cargada a causa de la influencia eléctrica de ésta.

La disolución neutra, alejada de la membrana puede considerarse como una fase homogénea. Entre estas dos fases existe una región interfacial en donde el potencial eléctrico, la concentración de iones y la densidad de carga espacial cambian. El sistema completo "disolución + membrana cargada" se reemplaza por un sistema de tres fases: 1) la superficie cargada con sus contraiones; 2) la superficie divisoria de

Gibbs; y 3) la disolución libre neutra. De acuerdo con Gibbs, el valor global para las variables extensivas en el sistema completo debe permanecer inalterado. En esta memoria proponemos definir la superficie divisoria de manera que el exceso de iones positivos y negativos en la superficie sea nulo. Esto implica que el número total de iones positivos, n_+ , y negativos, n_- , debe ser el mismo después de la introducción de este subsistema ficticio de volumen nulo (la superficie divisoria), es decir,

$$n_+ = V^\alpha c_+^\alpha + V^\beta c_+^\beta \quad (6.5)$$

$$n_- = V^\alpha c_-^\alpha + V^\beta c_-^\beta \quad (6.6)$$

El descenso continuo en la concentración de contraiones con la distancia a la pared cargada se substituye por una función paso. (Figura 6.3)

La distancia desde la pared cargada a la superficie divisoria, l_G , se determina sin ambigüedad mediante el uso de las condiciones anteriores (6.5)-(6.6), siempre que las concentraciones c_\pm^α y c_\pm^β sean conocidas. En lo que sigue llamaremos c_\pm^G a las concentraciones iónicas en la región más cercana a la membrana, mientras que c representará la concentración de la disolución libre (igual para cationes y aniones). No hay ninguna duda acerca del significado de c , dado que puede medirse experimentalmente. Sin embargo, no ocurre igual para c_\pm^G , y por ello deberemos elegir entre diferentes supuestos en función de la estructura microscópica de la capa de carga fija. La hipótesis más simple (A) es considerar esta región totalmente vacía de coiones, es decir $c_-^G = 0$, con la cantidad de cationes necesaria para contrarrestar la carga fija (Así c_+^G se obtiene a partir de la condición de electroneutralidad). Otra hipótesis (B) es elegir para c_+^G o c_-^G los valores obtenidos por la ecuación de Poisson-Boltzmann para las concentraciones iónicas en una superficie cargada uniformemente, inmersa en una disolución electrolítica (Si c_-^G está fijada, c_+^G se obtiene a partir de la condición de electroneutralidad).

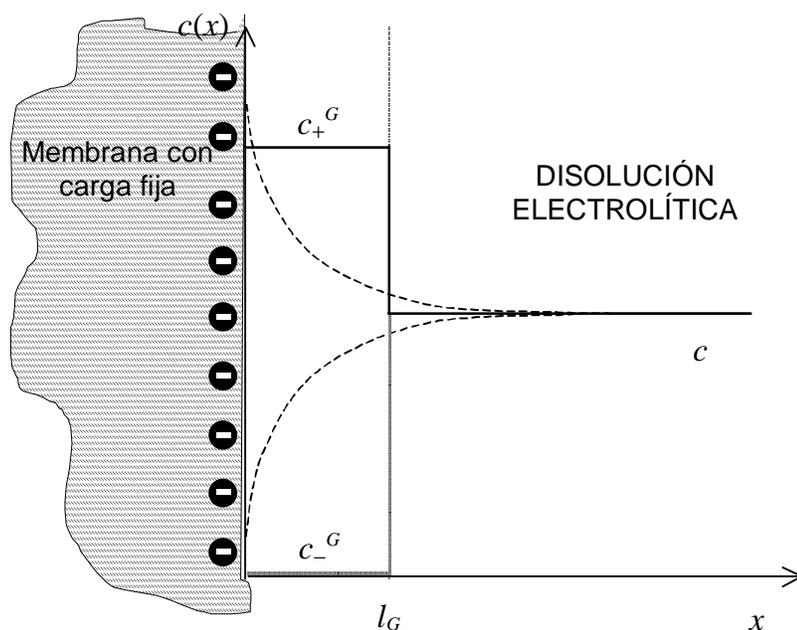


Figura 6.3

Representación de las densidades de carga en la aproximación usada en el apartado. Las variaciones continuas en éstas magnitudes se sustituye por una variación brusca sobre la superficie de Gibbs, a una distancia l_G de la pared.

De acuerdo con esta hipótesis la concentración de iones es pequeña, pero no nula. En cualquier caso la disolución de electrolito se divide en dos regiones, la disolución de sal eléctricamente neutra, lejos de la superficie cargada, y una capa de disolución cargada de concentración uniforme en contacto con los grupos cargados. Analicemos con cierto detalle las expresiones para l_G que se obtienen para una superficie cargada negativamente en el caso plano y en el caso cilíndrico de acuerdo con los supuestos (A) y (B).

6.3 Superficie plana cargada

Caso A

La restricción de exceso superficial de iones de cada signo nula, puede expresarse respecto al exceso de cationes (contraiones) como respecto al exceso de aniones (coiones). Para aniones queda:

$$\int_0^{\infty} [c_-(x) - c] dx = -l_c c \quad (6.7)$$

donde $c_-(x)$ es la concentración de aniones a una distancia x de la superficie cargada, y c es la concentración libre. Tomemos en primer lugar el perfil de concentración iónica de la ecuación de Gouy-Chapman, el resultado exacto para la ecuación de Poisson-Boltzmann (PB) no lineal, en el caso de un electrólito 1:1 que baña una superficie de densidad de carga superficial uniforme σ . Tenemos

$$c_-(x) = c \exp[\beta\psi(x)] \quad (6.8)$$

en donde $\beta = e/kT$, como en anteriores capítulos, y $\psi(x)$ es el potencial eléctrico que viene dado por

$$\psi(x) = 2\beta \ln \frac{1 - \gamma \exp(-x/\lambda)}{1 + \gamma \exp(-x/\lambda)} \quad (6.9)$$

λ es la longitud de Debye de la disolución ($\lambda = [\beta\epsilon/2N_Aec]^{1/2}$) y γ es la raíz positiva de la ecuación cuadrática

$$\gamma^2 + \left(\frac{8N_A kT\epsilon}{\sigma^2} \right)^{1/2} \gamma - 1 = 0 \quad (6.10)$$

En la expresión anterior ϵ denota la permitividad eléctrica de la disolución. La sustitución de las ecuaciones (6.8) y (6.9) en (6.7) convierte esta ecuación en:

$$c \int_0^\infty \left[\frac{\left(1 - \gamma \exp\left(\frac{-x}{\lambda} \right) \right)^2}{1 + \gamma \exp\left(\frac{-x}{\lambda} \right)} - 1 \right] dx = -l_G c \quad (6.11)$$

que nos lleva a

$$l_G = 4\lambda \frac{\gamma}{1 + \gamma} \quad (6.12)$$

La electroneutralidad del sistema “superficie cargada más sus contraiones” implica que el número total de contraiones entre $x = 0$ y $x = l_G$ debe ser igual al número de cargas fijas en la superficie de la membrana, es decir $e N_A c_+^G = |\sigma|$. Por consiguiente,

$$c_+^G = \frac{|\sigma|}{4eN_A\lambda} \frac{1+\gamma}{\gamma} \quad (6.13)$$

Además, frecuentemente el pequeño valor que toma el potencial eléctrico cerca de la superficie cargada ($\psi(x) \ll \beta$) justifica la linearización de la ecuación de PB y el uso de una expresión mucho más simple para $\psi(x)$,

$$\psi(x) = \frac{\sigma\lambda}{\epsilon} \exp(-x/\lambda) \quad (6.14)$$

y también para $c_-(x)$,

$$c_-(x) = c \left(1 + \frac{\sigma\lambda}{\beta\epsilon} \exp(-x/\lambda) \right) \quad (6.15)$$

Sustituyendo la ecuación (6.15) en la expresión (6.7) obtenemos

$$\frac{\sigma\lambda c}{\beta\epsilon} \int_0^\infty \exp(-x/\lambda) dx = -I_G c \quad (6.16)$$

que, integrada, resulta

$$I_G = -\frac{\sigma}{2N_A e c} \quad (6.17)$$

Dado que $|\sigma| = -\sigma$, la electroneutralidad del sistema nos lleva a

$$c_+^G = -\frac{\sigma}{eN_A l_G} = 2c \quad (6.18)$$

es decir, dentro de la aproximación lineal, la concentración de contraiones para $0 < x < l_G$ es dos veces la concentración libre.

Caso B

La ecuación de balance para el déficit de coiones, análoga a la ecuación (6.7), es ahora

$$\int_0^\infty [c_-(x) - c] dx = -l_G [c - c_-^G] \quad (6.19)$$

en donde $c_-^G \equiv c_-(0)$ dada por las ecuaciones (6.8) y (6.9) para $x = 0$:

$$c_-^G \equiv c_-(0) = c \left(\frac{1-\gamma}{1+\gamma} \right)^2 \quad (6.20)$$

La sustitución de (6.8) y (6.9) en (6.19) lleva a

$$l_G = \lambda(1+\gamma) \quad (6.21)$$

y la concentración de contraiones cerca de la membrana es, de acuerdo con la exigencia de electroneutralidad,

$$c_+^G = c \left(\frac{1+\gamma}{1-\gamma} \right)^2 - \frac{\sigma}{eN_A I_G} = c \left(\frac{1+\gamma}{1-\gamma} \right)^2 - \frac{\sigma}{eN_A \lambda (1+\gamma)} \quad (6.22)$$

Haciendo uso de la ecuación de PB linearizada para el perfil de coiones $c_-(x)$ la ecuación (6.15) proporciona

$$c_-^G = c \left(1 + \frac{\sigma \lambda}{\beta \epsilon} \right) = c + \frac{\sigma}{2eN_A \lambda} \quad (6.23)$$

que, después de integrada, como en la ecuación (6.19), permite obtener

$$I_G = \lambda \quad (6.24)$$

y

$$c_+^G = c \quad (6.25)$$

6.4 Superficie cilíndrica cargada

Consideremos ahora una membrana con poros cilíndricos de radio a y longitud d en el que las cargas fijas están homogéneamente distribuidas sobre la pared. La membrana separa dos disoluciones de un electrólito 1:1 de concentración c . Tomamos como superficie divisoria de Gibbs una superficie cilíndrica que divide el poro en un cilindro interno de disolución neutra ($0 < r < a-l_G$) y otro cilindro hueco de disolución ($a-l_G < r < a$) de concentraciones iónicas c_{\pm}^G (Figura 6.4). El volumen del cilindro exterior es $\pi d(2a-l_G)l_G$. Vamos a considerar los mismos casos A y B vistos anteriormente, es decir, la suposición (A) significa tomar $c_{-}^G = 0$; y la suposición (B) tomar c_{-}^G a partir de la solución de la ecuación de PB linealizada en coordenadas cilíndricas en la pared de un poro uniformemente cargado.

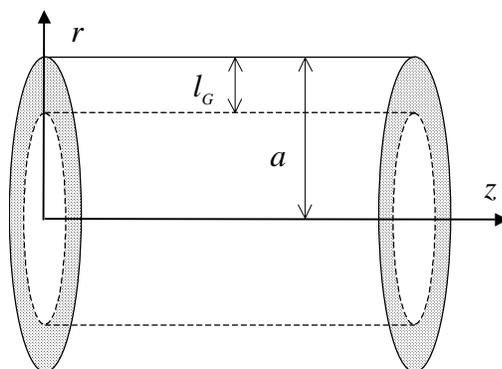


Figura 6.4

Poros modelo de radio a . Se han representado las dos regiones, interna y externa, separadas por la superficie divisoria de Gibbs, situada a una distancia l_G de la pared.

Caso A

La exigencia de que el número total de iones de cada signo respecto al déficit de aniones (coiones) no cambie es análoga a la ecuación (6.7):

$$\int_0^a \int_0^d [c_-(r) - c] 2\pi r dr dz = -\pi d(2a - l_G) l_G c \quad (6.26)$$

en donde hemos hecho uso de coordenadas cilíndricas. c representa la concentración en el cilindro neutro interno. El perfil de concentración de aniones, de acuerdo con la ecuación de PB linearizada [Sø74], es

$$c_-(r) = c \left[1 + \frac{\sigma \lambda I_0(r/\lambda)}{\beta \varepsilon I_1(a/\lambda)} \right] \quad (6.27)$$

en donde I_0 y I_1 son las funciones de Bessel modificadas de orden cero y uno. La integración respecto a la variable radial se simplifica mucho si se tiene en cuenta que

$$\int_0^a I_0(r/\lambda) r dr = a \lambda I_1(a/\lambda) \quad (6.28)$$

y teniendo presente que $\lambda_D^2 \equiv \beta \varepsilon / 2c$, obtenemos una ecuación cuadrática en l_G

$$l_G^2 - 2a l_G - \frac{\sigma a}{e N_A c} = 0 \quad (6.29)$$

que conduce a:

$$l_G = a \left[1 - \left(1 + \frac{\sigma}{eN_A a c} \right)^{1/2} \right] \quad (6.30)$$

Es obvio que la otra solución de la ecuación cuadrática no tiene sentido físico, dado que l_G no puede ser mayor que el radio del poro a . La condición de electroneutralidad para el poro completo, expresada en la forma

$$eN_A c_+^G \pi d (2a - l_G) l_G = -\sigma 2\pi a d \quad (6.31)$$

conduce, después de sustituir l_G de la ecuación (6.30), a:

$$c_+^G = 2c \quad (6.32)$$

Caso B

La concentración de aniones en el cilindro externo se supone que es constante e igual a la existente en la superficie del poro cargado, es decir, $c_-^G = c_-(a)$, dada por la ecuación (6.27). Así, la ecuación de balance es:

$$\int_0^a \int_0^d [c_-(r) - c] 2\pi r dr dz = -\pi d(2a - l_G) l_G c \frac{\sigma \lambda I_0(a/\lambda)}{\beta \epsilon I_0(a/\lambda)} \quad (6.33)$$

que nos lleva a una ecuación cuadrática análoga a la ecuación (6.29):

$$l_G^2 - 2al_G + 2a\lambda \frac{I_0(a/\lambda)}{I_1(a/\lambda)} = 0 \quad (6.34)$$

Cuando el radio de poro es mucho mayor que la longitud de Debye, $I_0(a/\lambda) \cong I_1(a/\lambda)$ y la expresión anterior se puede simplificar a

$$l_G = a \left[1 - \left(1 - \frac{2\lambda}{a} \right)^{1/2} \right] \quad (6.35)$$

Puede verse que en el límite $\lambda \ll a$ obtenemos $l_G = \lambda$ como se espera cuando nos aproximamos a una geometría plana. La similitud entre la concentración de contraiones cerca de la membrana obtenida para ambas geometrías en el caso A (cuando se usa la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada), como se muestra en las ecuaciones (6.18) y (6.32) no tiene ningún sentido físico particular. Matemáticamente se obtiene del hecho de que los resultados de las integrales en las ecuaciones (6.16) y (6.26) son ambas proporcionales a λ .

6.5 Resultados y discusión

Desde un punto de vista clásico la magnitud de la zona de carga espacial en una doble capa eléctrica se ha asociado con la longitud de Debye de la disolución, λ , es

decir, la distancia a la que el potencial eléctrico es aproximadamente $1/e$ veces su valor en la superficie cargada. De acuerdo con el tratamiento de Gibbs, l_G es también una medida del espesor de la doble capa eléctrica. La Tabla 6.5.1 muestra un resumen de las expresiones encontradas para l_G . En ella se ve que l_G está relacionada con λ en todos los casos, bien explícitamente o bien a través de la concentración iónica c .

A pesar de ello, aparecen algunas diferencias a la vista de la dependencia de l_G de la densidad de carga superficial, σ , que sólo se halla incluida en las expresiones obtenidas para el caso B haciendo uso de la ecuación de PB linealizada. En principio es de esperar que el procedimiento de Gibbs sea una idealización razonable mientras λ y l_G tengan valores parecidos.

	Superficie plana Ecuación PB No lineal	Superficie plana Ecuación PB lineal	Superficie Cilíndrica Ecuación PB lineal
Caso A ($c_{-}^G = 0$)	$l_G = 4\lambda \frac{\gamma}{1+\gamma}$	$l_G = -\frac{\sigma}{2eN_A c}$	$l_G = a \left[1 - \left(1 + \frac{\sigma}{eN_A a c} \right)^{1/2} \right]$
Caso A ($c_{-}^G = c_{-}^{\text{superficie}}$)	$l_G = \lambda(1+\gamma)$	$l_G = \lambda$	$l_G = a \left[1 - \left(1 - \frac{2\lambda}{a} \right)^{1/2} \right]$

Tabla 6.5.1

Resumen de las expresiones obtenidas para localizar la superficie divisoria de Gibbs de acuerdo con las suposiciones A y B para geometrías cilíndrica y plana.

La Tabla 6.5.2 muestra diferentes resultados de λ/l_G para valores típicos de la concentración de la disolución (en el rango 0.01-1 M) y de la densidad superficial de carga (desde 0.3 C/m^2 en una bicapa de fosfolípido totalmente cargada hasta 5 C/m^2 en membranas microporosas de baja carga). Estos valores se obtuvieron haciendo uso de la ecuación de PB no lineal para los casos A y B.

Se puede observar que, excepto para las membranas de carga pequeña inmersas en disoluciones concentradas, λ y l_c tienen el mismo orden de magnitud. Incluso bajo estas condiciones (alta c y baja σ) el caso B predice para l_c un valor similar al de λ . Esta similitud, junto con la naturaleza aproximada de la teoría de Gouy-Chapman, ampliamente aceptada [La89] [Pe95], nos permite esperar que este modelo simple de dos regiones sea una representación suficientemente buena del sistema real. En realidad, Rostovtseva y colaboradores [Ro98] han usado esta aproximación, junto con la clásica de Gouy-Chapman, y han encontrado un buen ajuste con los datos experimentales utilizando la superficie de Gibbs cuando calculan la concentración de contraiones en las cercanías de una membrana bicapa de fosfatidilserina.

Caso A

Cociente λ_D/l_c

	0.005 C/m ²	0.05 C/m ²	0.3 C/m ²
0.01 M	1.5	0.6	0.5
0.1 M	4.0	0.8	0.5
1 M	12.1	1.5	0.6

Caso B

Cociente λ_D/l_c

	0.005 C/m ²	0.05 C/m ²	0.3 C/m ²
0.01 M	0.8	0.6	0.5
0.1 M	0.9	0.7	0.5
1 M	1.0	0.8	0.6

Tabla 6.5.2

Relación λ/l_c para una membrana cargada plana con diferentes densidades superficiales de carga bañada por disoluciones electrolíticas de diferente concentración.

El parámetro análogo a λ para una superficie cilíndrica cargada es la distancia a la que el potencial eléctrico decae a un valor $1/e$ de su valor en la superficie. Esta distancia crítica es aproximadamente el valor de r_c que satisface la ecuación

$$\frac{I_0\left(\frac{a-r_c}{\lambda}\right)}{I_0\left(\frac{a}{\lambda}\right)} = \frac{1}{e} \quad (6.36)$$

A concentraciones iónicas altas, $r_c \cong \lambda$, pero a concentraciones iónicas bajas, $r_c > \lambda$, e incluso $r_c > a$. Un razonamiento similar al hecho para la superficie plana sugiere que exploremos los valores relativos de I_c y r_c bajo diferentes cargas superficiales y ambientes iónicos, de acuerdo con las suposiciones mencionadas anteriormente A y B para la concentración de iones cerca de la superficie cargada. Los resultados se muestran en la Tabla 6.5.3. I_c se ha calculado usando las ecuaciones (6.30) y (6.35).

Cociente r_c/I_c				
c	Caso A			Caso B
	$\sigma = 0.005 \text{ C/m}^2$	$\sigma = 0.05 \text{ C/m}^2$	$\sigma = 0.1 \text{ C/m}^2$	
0.01 M	1.2	0.1	0.06	1.0
0.1 M	3.7	0.4	0.2	1.0
1 M	11.8	1.2	0.6	1.0

Tabla 6.5.3

Relación r_c/I_c para un poro cilíndrico cargado para diferentes densidades superficiales de carga inmerso en disoluciones electrolíticas de diferente concentración. Se han usado poros grandes ($a \gg \lambda$) con el fin de eliminar la dependencia de esta relación con a . Los resultados mostrados son para los dos casos A y B discutidos en el texto.

Como es evidente, el uso de la prescripción de Gibbs con la suposición $c_-^G = c_{-superficie}$ da lugar a una descripción más precisa de la doble capa eléctrica cilíndrica.

Los datos mostrados en la Tabla 6.5.2 y la Tabla 6.5.3 dan una indicación general del rango de aplicabilidad del modelo de Gibbs. Sin embargo no debemos olvidar que esta construcción es esencialmente un tratamiento termodinámico y como tal su validez debe comprobarse, no a escala microscópica, sino a través del cálculo de propiedades macroscópicas y medibles del sistema. En los fenómenos conocidos usualmente con el nombre de fenómenos electrocinéticos, la característica principal es, como ya hemos visto, el movimiento lateral relativo entre los iones y la superficie cargada. Siguiendo el procedimiento general mantenido a lo largo de la presente memoria, nos ocuparemos ahora de la obtención de algunos coeficientes fenomenológicos de Onsager, que contienen en sí mismos toda la información necesaria para la comprobación experimental, a través de medidas experimentales de las magnitudes electrocinéticas, del modelo microscópico para el poro presentado en este apartado.

Las expresiones para los coeficientes L_{ij} obtenidos de acuerdo con el modelo de Gibbs para un capilar cargado son las siguientes:

Caso A

$$L_{11} = \frac{\pi F^2 c^2}{\mu} \left[1.5l_G^4 - 6al_G^3 + 7a^2l_G^2 - 2a^3l_G - 2(a-l_G)^4 \ln(1-l_G/a) \right] + \frac{\pi F^2 c}{RT} \left[D_+ (a^2 + 2al_G - l_G^2) + D_- (a-l_G)^2 \right] \quad (6.37)$$

$$L_{13} = \pi F c l_G^2 (l_G - 2a)^2 / 4\mu \quad (6.38)$$

$$L_{12} = \frac{\pi F c^2}{2\mu} l_G (l_G - 2a)^2 + \frac{\pi F c}{RT} \left[D_+ (a^2 + 2al_G - l_G) - D_- (a - l_G)^2 \right] \quad (6.39)$$

$$L_{23} = \frac{\pi c a^4}{4\mu} \quad (6.40)$$

Caso B

$$\begin{aligned} L_{11} = & \left\{ \pi (l_G - 2al_G) \left[2a^2 c F^2 \lambda \mu (D_+ + D_-) (l_G - 2al_G) - F (l_G - 2al_G)^2 \mu \sigma (D_+ + D_-) - \right. \right. \\ & \left. \left. 4aD_+ \lambda \mu \sigma F (l_G - 2al_G) + RT \lambda \sigma^2 (2a^4 - 6a^3 l_G + 3a^2 l_G^2) \right] - \right. \\ & \left. 4\pi a^2 (a - l_G)^4 RT \lambda \sigma^2 \log(1 - l_G / a) \right\} / \left[2 (l_G - 2al_G)^2 RT \lambda \mu \right] \end{aligned} \quad (6.41)$$

$$L_{13} = \frac{\pi \sigma a l_G (l_G - 2a)}{4\mu} \quad (6.42)$$

$$\begin{aligned} L_{21} = & \left\{ \pi [(l_G - 2al_G) (-4a^2 c (D_- - D_+) F^2 (l_G - 2al_G) \lambda \mu + 2F (l_G - 2al_G)^2 (D_- - D_+) \mu \sigma + \right. \\ & \left. + 2F (l_G - 2al_G) a \lambda [c (l_G - 2al_G) RT - 4D_+ \mu] \sigma + \right. \\ & \left. + (2a^3 - 6a^2 l_G + 3al_G^2) RT [(l_G - 2al_G) + 2a \lambda] \sigma^2) + \right. \\ & \left. + 4a (a - l_G)^4 RT [-(l_G - 2al_G) + 2a \lambda] \sigma^2 \ln(1 - l_G / a) \right\} / \left[4F (l_G - 2al_G)^2 RT \lambda \mu \right] \end{aligned} \quad (6.43)$$

$$L_{23} = \frac{\pi\sigma}{4F\mu} \left(\frac{a^4 c}{\sigma} - (2a - l_G) l_G + \frac{(2a - l_G)^2 l_G^2}{2\lambda} \right) \quad (6.44)$$

Una vez que se ha dividido el poro en una región neutra y otra cilíndrica cargada, los coeficientes pueden obtenerse de forma directa utilizando las ecuaciones de Nernst-Planck y Navier-Stokes, de acuerdo con los supuestos A y B para la concentración de contraiones c^- . Aquí se han considerado los casos en que la concentración a ambos lados de la membrana es la misma, dado que un gradiente de concentraciones incorpora problemas importantes a la hora de localizar la superficie divisoria de Gibbs, ya que la parte central del poro ya no es una región homogénea. Por ello, sólo se dan las expresiones para los coeficientes L_{11} , L_{13} , L_{21} y L_{13} . El objetivo de este apartado no es agotar las posibilidades del modelo, sino mostrar que el concepto de Gibbs de la superficie divisoria puede aplicarse con éxito a la doble capa eléctrica, en las proximidades de la membrana cargada. Con ese propósito, hemos elegido dos ejemplos bien conocidos de parámetros medibles en membranas porosas cargadas como son la conductividad y el potencial de flujo. Como ya hemos visto, éste último se refiere a la diferencia de potencial necesaria para que la corriente eléctrica sea nula cuando existe una separación de cargas como consecuencia del arrastre del disolvente producido por un gradiente de presiones a través de la membrana. Si consideramos la membrana como compuesta por una matriz de poros cilíndricos idénticos, paralelos entre sí y homogéneamente cargados, es posible obtener expresiones para la conductividad del poro, $\Lambda = I/(dV/dx)$, y para el potencial de flujo, $\zeta = (dV/dp)_{I=0}$ haciendo uso del modelo de carga espacial y la aproximación de que el radio de poro es mucho mayor que la longitud de Debye de la disolución [Ma90] [Ne73]:

$$\frac{\Lambda}{\pi a^2} = \frac{\varepsilon(D_+ + D_-)}{2\lambda^2} - \frac{(D_+ - D_-)F\sigma}{RTa} + \frac{\sigma^2}{\mu} [1 + Q(2\lambda/a - Q)] \quad (6.45)$$

y

$$\zeta = \frac{\sigma\lambda(Q - 2\lambda/a)\pi a^2}{\Lambda\mu} \quad (6.46)$$

en donde

$$Q \equiv \frac{I_0(a/\lambda)}{I_1(a/\lambda)} \quad (6.47)$$

D_+ y D_- son los coeficientes de difusión para los cationes y aniones respectivamente, y μ es la viscosidad de la disolución. Siguiendo un procedimiento similar, dividiendo el poro en dos regiones separadas por la superficie divisoria de Gibbs, se pueden obtener expresiones para $\Lambda_G \equiv L_{11}$ y $\zeta_G \equiv -L_{13}/L_{11}$. Merece la pena mencionar que no se ha hecho ninguna suposición acerca del perfil radial del potencial eléctrico en la obtención de los coeficientes L_{ij} . Sólo se han aplicado las ecuaciones de Nernst-Planck y Navier-Stokes al modelo de dos regiones.

La Figura 6.5 muestra el cambio en la conductividad del poro (por unidad de área de la sección del poro) con la concentración de la disolución. Usaremos un poro 'grande' ($a = 10^{-6}$ m, $\lambda \cong 3-14$ Å, de manera que $a \gg \lambda$) y moderadamente cargado ($\sigma = -0.05$ C/m²). La comparación de los valores de Λ obtenidos de acuerdo con el modelo de carga espacial (Ecuación (6.46)) y el modelo de Gibbs (Ecuación (6.37) para el caso A y ecuación (6.41) para el caso B) muestra un excelente acuerdo a nivel cuantitativo. Sólo a bajas concentraciones, en el caso A, se encuentran pequeñas desviaciones respecto de la conductividad predicha por el modelo de carga espacial. Esto significa que la redistribución de iones siguiendo la prescripción de Gibbs no altera el valor global de Λ en el poro.

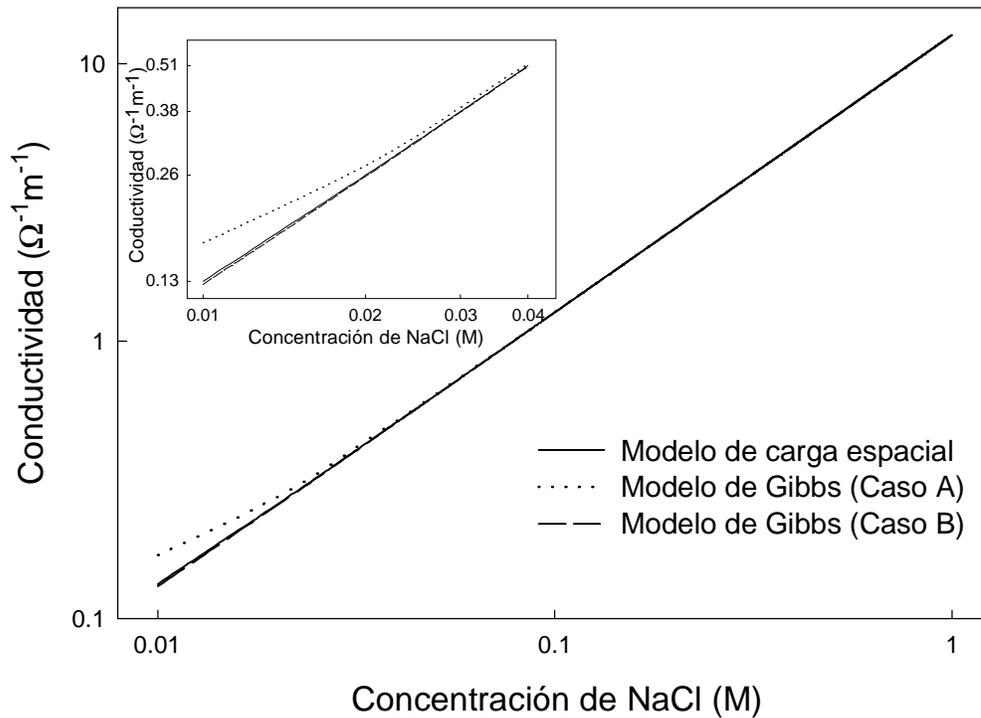


Figura 6.5

Representación de la conductividad en función de la concentración para el modelo de carga espacial y el modelo de superficie divisoria de Gibbs, en sus dos versiones, analizado en este apartado.

La Figura 6.6 muestra una comparación de valores para el potencial de flujo, ζ , obtenido siguiendo ambos procedimientos: el modelo de Gibbs (casos A y B) y el modelo de carga espacial. Los parámetros del poro son los mismos que en los cálculos de Λ . Los resultados muestran un acuerdo cualitativo entre los dos modelos para un rango de concentraciones que incluye la mayoría de los valores típicos. Aunque el orden de magnitud para ζ obtenido a partir de diferentes procedimientos es el mismo, no podemos hablar de acuerdo cuantitativo. Esto muestra uno de las limitaciones obvias del modelo. La superficie de Gibbs se definió de manera que el exceso superficial de la densidad de iones fuera cero. Sin embargo el potencial de flujo no depende únicamente de la concentración de iones, sino del producto de la

concentración de iones y de la velocidad del disolvente que no es constante a lo largo de la dirección radial. Esto significa que redistribuir las cargas móviles tal y como prescribe el modelo de Gibbs es de esperar que provoque discrepancias entre el modelo de carga espacial y las predicciones del modelo de Gibbs para el potencial de flujo.

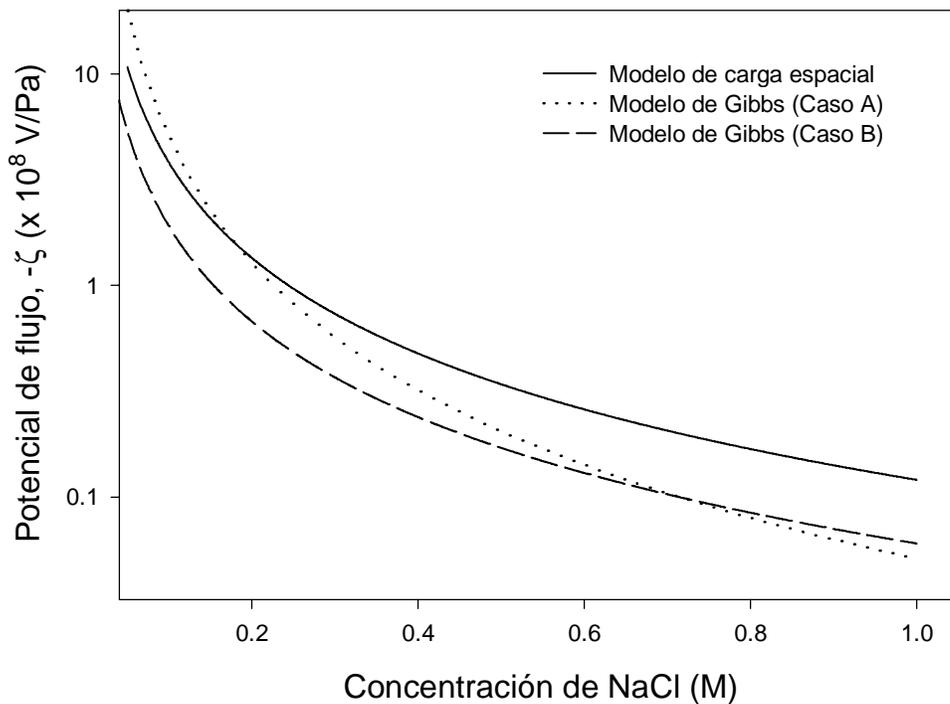


Figura 6.6

Representación del potencial de flujo en función de la concentración para el modelo de carga espacial y el modelo de superficie divisoria de Gibbs, en sus dos versiones, analizado en este apartado.

En el caso A, la dependencia de l_c respecto de la concentración de la disolución (ver ecuación (6.30)) hace que l_c sea menor o mayor que r_c (es decir, la anchura típica de la doble capa) en función del valor de c . Por otra parte, en el caso B, l_c es siempre menor que λ tal y como puede verse en la ecuación (6.35) ($\lambda \cong r_c$ para $a \gg \lambda$, como consideramos aquí), de manera que las cargas móviles se distribuyen sobre una región que está más cerca de la superficie cargada que en una típica doble capa, es decir,

sobre una región en donde la velocidad del disolvente es pequeña. Así, el potencial de flujo es siempre menor que el predicho por el modelo de Gouy-Chapman, como se observa en la Figura 6.6. Parece entonces que la exigencia de un exceso superficial nulo en la concentración de contraiones y coiones nos lleva a un exceso superficial no nulo en el potencial de flujo cuando se usa la superficie divisoria de Gibbs para describir este sistema no homogéneo.

A lo largo de la esta discusión hemos llevado a cabo una comparación tras otra con el modelo clásico de carga espacial, basado en la descripción de Gouy-Chapman de la doble capa. Esto es así pues se supone que la última proporciona una descripción mejor de la doble capa. Sin embargo no debemos perder de vista que existen situaciones en las que las hipótesis que subyacen en la teoría de Gouy-Chapman no se cumplen y, por otra parte, la teoría de Gouy-Chapman es en sí misma una aproximación. Es de esperar que este procedimiento sea particularmente útil cuando la geometría del sistema no permita una solución completa de las ecuaciones de la doble capa, tal y como ocurre en algunos trabajos experimentales [Ro98], en donde el concepto de superficie divisoria de Gibbs se aplicó en primer lugar para obtener una estimación de la concentración de contraiones en las cercanías de la entrada de la proteína que forma un canal iónico, incrustada en una bicapa de lípido cargada. Concluyendo, podemos decir que, aunque se necesita una comprobación experimental cuidadosa de la validez del modelo de Gibbs en un amplio rango de situaciones experimentales, los resultados presentados dan una idea de la potencia del concepto de superficie divisoria de Gibbs. Además, los ejemplos de la conductividad y el potencial de flujo demuestran que, una vez localizada la superficie divisoria de Gibbs, no todas las variables extensivas del sistema pueden tener un exceso superficial nulo de manera simultánea.

7.

Conclusiones

En este apartado vamos a revisar cuáles han sido las aportaciones principales que se han hecho en el presente trabajo al estudio del transporte en canales iónicos y membranas microporosas. Las mencionaremos en el mismo orden en que se presentan en este trabajo.

En primer lugar se ha hecho una revisión del llamado modelo de carga espacial (SCM), en la que se detalla la derivación de los coeficientes fenomenológicos de Onsager a partir de las ecuaciones fundamentales para el transporte en un poro, que son las ecuaciones de Nernst-Planck, la ecuación de Navier-Stokes y la ecuación de Poisson-Boltzmann (P-B). Además se analiza en detalle en qué casos tendrán validez las ecuaciones deducidas, y se usa éste análisis para proponer posibles vías para perfeccionar el modelo. Esta clasificación distingue entre aquellas modificaciones que ya han sido investigadas, las que se analizan en el presente trabajo y las que, a juicio del autor, quedan pendientes o no han sido estudiadas en absoluto.

Se ha desarrollado un programa para la resolución de la ecuación P-B no lineal [ecuación (2.5)] para la geometría cilíndrica existente en un poro. Este programa admite modificaciones para incorporar extensiones del modelo de poro, tal y como se muestra a lo largo de esta memoria.

Se ha investigado el efecto sobre algunas magnitudes electrocinéticas de la existencia de cargas alejadas de la pared del poro, modificando de manera conveniente el modelo de carga espacial. Se incluye aquí la derivación de los coeficientes fenomenológicos de Onsager modificados para el caso estudiado, modificación del programa de resolución de la ecuación de P-B para incorporar cargas fuera de la pared, y uso de este último para la obtención de valores cuantitativos para el potencial de flujo y la conductividad, comparando los resultados obtenidos con los proporcionados por el modelo estándar.

Se ha investigado el efecto de la existencia de una determinada distribución de carga dipolar, además de la habitual densidad de carga eléctrica, a una cierta distancia de la pared del poro. Esto incluye la revisión de los coeficientes de Onsager para el caso, obtención de la expresión analítica para el potencial microscópico en la

aproximación lineal y el efecto de esta extensión en el potencial de flujo y el potencial de membrana.

Además se ha investigado la influencia de la asimetría axial en la distribución de carga sobre la pared del poro, resolviendo el problema análogo al modelo de carga espacial pero considerando que la carga se encuentra concentrada en una zona geométrica anular, situada en el centro del poro y sobre una cierta extensión radial. Esto ha exigido la obtención de los coeficientes de Onsager convenientemente modificados siguiendo un procedimiento análogo al seguido en el caso estándar, obtener la forma matemática del potencial eléctrico creado por esta distribución en la aproximación lineal usando un desarrollo en serie de funciones de Bessel y calcular, haciendo uso de una hoja de cálculo de *Mathematica*[®], los valores numéricos para el potencial de flujo, la exclusión y la conductancia para valores típicos de los parámetros del sistema, así como la comparación de los resultados obtenidos con el caso estándar para determinar aquellas situaciones en que es esperable una mayor discrepancia.

Por último se ha presentado una descripción alternativa al modelo de carga espacial, haciendo uso del concepto de superficie divisoria de Gibbs, que incorpora una notable sencillez matemática y la introducción de una longitud característica análoga a la representada por la longitud de Debye. Esta, como así hemos llamado, *longitud de Gibbs*, podría representar mejor las propiedades de la doble capa eléctrica, pues incorpora información tanto de la propia distribución de carga estructural como de la presente en la disolución iónica. Este modelo de superficie divisoria de Gibbs, se ha usado para obtener los coeficientes fenomenológicos de Onsager, que nos han permitido estimar la discrepancia respecto del modelo de carga espacial en la conductividad y el potencial de flujo.

8.

Referencias bibliográficas

- [Ab65] Abramowitz, M.; Stegun, I., "Handbook of Mathematical Functions" Dover Publications Inc., New York, 1965.
- [Ag94] Aguilera, V.; Kontturi, K.; Murtomäki, L.; Ramírez, P., "Estimation of the pore size and charge density in human cadaver skin" *J. Controlled Release* **32** (1994) 249.
- [Ag96] Aguilera, V.; Aguilera-Arzo, M.; Ramírez, P., "Electrokinetic Phenomena in Microporous Membranes with a Fixed Transverse Charge Distribution" *J. Membrane Sci.* **113** (1996) 191.
- [Ag97] Aguilera, V.; Belaya, M.; Levadny, V., "Passive transport of small ions through human stratum corneum", *J. Controlled Release* **44** (1997) 11.
- [Ag99] Aguilera, V.; Pellicer, J.; Aguilera-Arzo, M., "Gibbs Dividing Surface Between a Fixed-Charge Membrane and a Electrolyte Solution" *Langmuir*, **15** (1999) 6156.
- [An77] Anderson, J. L.; Koh, W. H., *J. Colloid Interface Sci.*, **59** (1977) 149.
- [An99] Andersen, O. S., "Perspectives on Ion Permeation", *J. Gen Physiol.*, **113** (1999) 763.
- [Be76] Bean, C. P., Artículo presentado en la International Conference on Colloids and Surfaces, San Juan, Puerto Rico, Junio 21-25, 1976
- [Be94] Bek, S.; Jakobsson, E., "Brownian dynamics study of a multiply-occupied cation channel: application to understanding permeation in potassium channels". *Biophys. J.*, **66** (1994) 1028.
- [Bo97] Bowen, W. R.; Sharif, A. O., "Adaptive Finite-Element Solution of the Nonlinear Poisson-Boltzmann Equation: A Charged Spherical Particle at Various Distances from a Charged Cylindrical Pore in a Charged Planar Surface" *J. Colloid Interface Sci.*, **187** (1997) 363.

- [Bo98] Bowen, W. R.; Sharif, A. O., "Long-range electrostatic attraction between like-charge spheres in a charged pore" *Nature*, **393** (1998) 663.
- [Br65] Bruner, L. J., *Biophys. J.* **5** (1965) 867.
- [Br83] Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M., "CHARMM: a program for macromolecular energy minimization, and dynamics calculations". *J. Comput. Chem.*, **4** (1983) 187.
- [Ce81] Cevc, G.; Svetina, S.; Zeks, B., "Electrostatic Potential of Bilayer Lipid Membranes with the Structural Surface Charge Smeared Perpendicular to the Membrane-Solution Interface. An Extension of the Gouy-Chapman Diffuse Double Layer Theory" *J. Phys. Chem.* **85** (1981) 1762.
- [Ch95] Chen, D. P.; Nonner, W.; Eisenberg, R. S., "PNP theory fits current-voltage (IV) relations of a neuronal anion channel in 13 solutions". *Biophys. J.*, **68** (1995) A370.
- [Ch95b] Chizmadzhev, Y. A.; Zarnitsin, V. G.; Weaver, J. C.; Potts, R. O., "Mechanism of electroinduced ionic species transport through a multilamellar lipid system" *Biophys. J.* **68** (1995) 749.
- [Ch97a] Chen, D. P.; Lear, J.; Eisenberg, R. S., "Permeation through an open channel. Poisson-Nernst-Planck theory of a synthetic ionic channel". *Biophys. J.*, **72** (1997) 97.
- [Ch97b] Chen, D. P.; Xu, L.; Tripathy, A.; Meissner, G.; Eisenberg, R. S., "Permeation through the calcium release channel of cardiac muscle". *Biophys. J.*, **73** (1997) 1337.
- [Ch98] Chang, G.; Spencer, R. H.; Lee, A. T.; Barclay, M. T.; Rees, D. C., "Structure of the MscL homolog from *Mycobacterium tuberculosis*: a gated mechanosensitive ion channel". *Science*. **282** (1998) 2220.
- [Ch98b] Chung, S. H.; Hoyles, M.; Allen, T.; Kuyucak, S., "Study of ionic currents across a model membrane channel using Brownian dynamics". *Biophys. J.*, **75** (1998) 793.

- [Ch99] Chen, D. P.; Xu, L.; Tripathy, A.; Meissner, G.; Eisenberg, R. S., "Selectivity and permeation in calcium release channel of cardiac muscle: alkali metal ions". *Biophys. J.*, **76** (1999) 1346.
- [Da94] Edwards, D. A.; Langer, R., "A Linear Theory of Transdermal Transport Phenomena" *J. Pharm. Sci.* **83** (1994) 1315.
- [Da98] Dang, T. X.; McCleskey, E.W., "Ion channel selectivity through stepwise changes in binding affinity". *J. Gen Physiol.*, **111** (1998) 185.
- [De93] DeHoff, R.T., Thermodynamics in Materials Science, *McGraw-Hill*, New York. **1993**; Chapter 12.
- [Di93] Dinh, S. V.; Luo, Ch.-W.; Berner, B., "Upper and lower limits of human skin electrical resistance in iontophoresis" *Am. Inst. Chem. Eng. J.* **39** (1993) 2011.
- [Do98] Doyle, D. A.; Cabral, J. M.; Pfuetzner, R. A.; Kuo, A.; Gulbis, J. M.; Cohen, S. L.; Chait, B. T.; MacKinnon, R., "The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity". *Science*. **280** (1998) 69.
- [Dr63] Dresner, L., "Electrokinetic Phenomena in Charged Microcapillaries" *J. Phys. Chem.*, **67** (1963) 1635.
- [Du93] Chen, D.; Eisenberg, R., "Charges, currents, and potentials in ionic channels of one conformation" *Biophys. J.* **64** (1993) 1405.
- [Fa71] Fair, J. C.; Osterle, J. F., "Reverse Electrodialysis in Charged Capillary Membranes", *J. Chem. Phys.* **54** (1971) 3307.
- [Fe98] Ferguson, A. D.; Hofmann, E.; Coulton, J. W.; Diederichs, K.; Welte, W., "Siderophore-mediated iron transport: crystal structure of FhuA with bound lipopolysaccharide" *Science* **282** (1998) 2215.
- [Fo92] Foley, D.; Corish, J.; Corrigan, O. I.. "Iontophoretic delivery of drugs through membranes including human stratum corneum" *Solid State Ionics* **53-56** (1992) 184.

- [Fr77] Frohlich, H. P.; Klump, B.; Woerman, E., *Z. Phys. Chem. (N. F.)*, **106** (1977) 326.
- [Fr96] Frenkel, D.; Smit, B., "Understanding Molecular Simulation". Academic Press. NY. 1996.
- [Go92] Golin, Y. L.; Karyakin, V. E.; Pospelov, B. S.; Seredkin, V. I., "Pore Tortuosity Estimates in Porous Media" *Élektrokhimiya*, **28** (1992) 109.
- [Gr68] Gross, R. J.; Osterle, J. F., *J. Chem. Phys.*, **49** (1968) 228.
- [Hi84] Hille, B., "Ionic Channels of Excitable Membranes", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, USA. 1984.
- [Ho55] Hodgkin, A. L.; Keynes, R. D., *J. Physiol.* **128** (1955) 61.
- [Hy95] Hyun, J-K; Babu, C. S.; Ichiye, T., "Apparent Local Dielectric Response around Ions in Water: A Method for Its Determination and Its Applications", *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 5187.
- [Io00] <http://phy025.lubb.ttuhsu.edu/Neely/ionchann.htm#gramicidin>
- [Ja86] Jaycock, M. J.; Parfitt, G. D. Chemistry of Interfaces, *Ellis Horwood*, Chichester, U.K., **1986**; Chapter 2.
- [Ja98] Jakobsson, E., "Using theory and simulation to understand permeation and selectivity in ion channels". *Methods (Orlando)*. **14** (1998) 342.
- [Ka87] Kanellopoulos, N. K.; Petrou, J. K., "Relative Permeability of Parallel and Serial Capillary Models with Various Radius Distributions" *J. Membrane Sci.*, **35** (1987) 21.
- [Kr94] Kreuzsch, A.; Schulz, G. E. "Refined Structure of the porin from *Rhodopseudomonas blastica*. Comparison with the porin from *Rhodobacter capsulatus*". *J. Mol. Biol.* **243** (1994) 891.

- [Ku99] Kurnikova, M. G.; Coalson, R. D.; Graf, P.; Nitzan, A., "A Lattice Relaxation Algorithm for Three- Dimensional Poisson-Nernst-Planck Theory with Application to Ion Transport through the Gramicidin A Channel". *Biophys. J.*, **76** (1999) 642.
- [La73] Läuger, P., *Biochimica et Biophysica Acta*, **311** (1973) 423.
- [La89] MacLaughlin, S., "The electrostatic properties of membranes" *Annu. Rev. Biophys. Chem.*, **18** (1989) 113.
- [Le75] Levine, S.; Marriott, J. R.; Neale, G.; Epstein, N., "Theory of Electrokinetic Flow in Fine Cylindrical Capillaries at High Zeta-Potentials" *J. Colloid Interface Sci.*, **52** (1975) 136.
- [Le85] Levitt, D. G., "Strong electrolyte continuum theory solution for equilibrium profiles diffusion limitation, and conductance in charged ion channels" *Biophys. J.* **48** (1985) 19.
- [Le86] Levitt, D. G., "Interpretation of biological ion channel flux data-reaction rate versus continuum theory". *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, **15** (1986) 29.
- [Le91a] Levitt, D.G., "General continuum theory for multiion channel. I. Theory". *Biophys. J.*, **59** (1991) 271.
- [Le91b] Levitt, D.G., "General continuum theory for multiion channel. II. Application to acetylcholine channel". *Biophys. J.*, **59** (1991) 278.
- [Le99] Levitt, D. G., "Modeling of Ion Channels". *J. Gen. Phys.* **113** (1999) 789.
- [Li98] Li, S. C.; Hoyles, M.; Kuyucak, S.; Chung, S. H., "Brownian dynamics study of ion transport in the vestibule of membrane channels". *Biophys. J.*, **74** (1998) 37.
- [Ma90] Mafé, S.; Manzanares, J.A.; Pellicer, J., "On the introduction of the pore wall charge in the space-charge model for microporous membranes" *J. Membrane Sci.*, **51** (1990) 161.
- [Mi99] Miller, C., "Ion Hopping Defended", *J. Gen Physiol.*, **113** (1999) 783.

- [Mo65] Morrison, F. A.; Osterle, Jr. Y J. F., *J. Chem. Phys.*, **43** (1965) 2111.
- [Ne73] Newman, J. S. *Electrochemical Systems*, Prentice Hall. Englewood Cliffs, N. J. 1973.
- [Ni90] Nicholls, A.; Sharp, K. A.; Honig, B., "DelPhi V3.0". Columbia University Press, New York. 1990.
- [No98] Nonner, W.; Eisenberg, B., "Ion permeation and glutamate residues linked by Poisson-Nernst-Planck theory in L-type calcium channels". *Biophys. J.*, **75** (1998) 1287.
- [No99] Nonner, W.; Chen, D. P.; Eisenberg, R., "Progress and Prospect in Permeation", *J. Gen Physiol.*, **113** (1999) 773.
- [On31a] Onsager, L., "Reciprocal relations in irreversible processes I" *Phys. Rev.* **37** (1931) 405.
- [On31b] Onsager, L., "Reciprocal relations in irreversible processes II" *Phys. Rev.* **38** (1931) 2265.
- [Ot97] Ott, E., "Chaos in dynamical systems". Cambridge University Press, New York. 1997.
- [Pa69] Parsegian, V. A., "Energy of an Ion crossing a Low Dielectric Membrane: Solutions to Four Relevant Electrostatic Problems" *Nature* **221** (1969) 844.
- [Pe95] Peitzsch, R. M., Eisenberg, M, Sharp, K. A., McLaughlin, S., *Biophys. J.* **68** (1995) 729.
- [Pr84] Press, W. H.; Flannery, B. P.; Teukolsky, S. A.; Vetterling, W. T., "Numerical recipes" Cambridge University Press, Cambridge, 1984
- [Qi97] Qian, Y.; Yang, G.; Bowen, W. R., "An Algorithm for the Calculation of the Electrical Potential Distribution in a Charged Capillary with General Eelectrolytes" *J. Colloid Interface Sci.*, **190** (1997) 55.
- [Ra97] Rapoport, D. C., "The Art of Molecular Dynamics Simulations". Cambridge University Press, New York. 1997.
- [Ri65] Rice, C. L.; Whitehead, R., *J. Phys. Chem.* **69** (1965) 4017.

- [Ro98] Rostovtseva, T. K.; Aguilera, V. M.; Bezrukov, S. M.; Vodyanoy, I.; Parsegian, V. A., "Membrane surface charge titration probed by gramicidin A channel conductance" *Biophys. J.* **32** (1998) 1783.
- [Sa95] Saksena, S.; Zydney, A. L., "Pore size distribution effects on electrokinetic phenomena in semipermeable membranes" *J. Membrane Sci.* **105** (1995) 203.
- [Sa98] Sansom, M. S.; Adcock, C.; Smith, G. R., "Modelling and simulation of ion channels: application to the nicotinic acetylcholine receptor". *J. Struct. Biol.* **121** (1998) 246.
- [Sa98b] Smith, G. R.; Sansom, M. S. P., "Dynamic Properties of Na⁺ ions in models of ion channels: a molecular dynamics study". *Biophys. J.*, **75** (1998) 27672.
- [Sø74] Sørensen, T. S.; Koefoed, J., "Electrokinetic effects in charged capillary tubes" *J. Chem. Soc. Faraday. Trans. II.* **70** (1974) 665.
- [Su97] Basu, S; Sharma, M. M., "An improved Space-Charge model for flow through charged microporous membranes" *J. Membrane Sci.* **124** (1997) 77.
- [Su98] Suenaga, A.; Komeiji, Y.; Uebayasi, M.; Meguro, T.; Saito, M.; Yamato, I., "Computational observation of an ion permeation through a channel protein". *Biosci. Rep.*, **18** (1998) 39.
- [Ta97] Tang, J.; Chen, D.; Saint, N.; Rosenbusch, J.; Eisenberg, R. S., "Permeation through porin and its mutant G119D". *Biophys. J.*, **72** (1997) A108.
- [Ti98] Tieleman, D. P.; Berendsen, H. J., "A molecular dynamics study of the pores formed by *Escherichia coli* OmpF porin in a fully hydrated palmitoylcholine bilayer". *Biophys. J.* **74** (1998) 2786.
- [Vo87] Vólkov, E. A., "Métodos Numéricos". URSS. Moscú. 1987.
- [Wa92] Wang, Y. X.; Wang, S. C.; Yu, K. T., "A statistic model of pore size distributions in membranes", *J. Membrane Sci.* **72** (1992) 13.

- [We83] Westermann-Clark, G. B.; Anderson, J. L., "Experimental Verification of the Space-Charge Model for Electrokinetics in Charged Microporous Membranes" *J. Electrochem. Soc.* **130** (1983) 839.
- [We84] Westermann-Clark, G. B.; Christoforou, C. C., "Note on nonaqueous electrokinetic transport in charge porous media", *J. Membrane Sci.*, **20** (1984) 325.
- [Wo80] Wolynes, P., "Dynamics of electrolyte solutions". *Annu Rev. Phys. Chem.*, **31** (1980) 345.
- [Wo97] Woolf, T. B.; Roux, B., "The binding site of sodium in the gramicidin A channel: comparison of molecular dynamics with solid-state NMR data". *Biophys. J.* **72** (1997) 1930.
- [Wu91] Wu, J., "Microscopic model for selective permeation in ion channels" *Biophys. J.* **60** (1991) 238.
- [Za93] Zambrowicz, E. B.; Colombini, M., "Zero-Current Potentials in a Large Membrane Channel: A Simple Theory Accounts for Complex Behavior" *Biophys. J.* **65** (1993) 1093
- [Zh98] Zhong, Q.; Jiang, Q.; Moore, P. B.; Newns, D. M.; Klein, M. L., "Molecular Dynamics Simulation of a Synthetic ion channel". *Biophys. J.*, **74** (1998) 3.
- [Zi98] Zizi, M.; Byrd, C.; Boxus, R.; Colombini, M., "The voltage-dependent Anion Channel is sensitive to ion flow". *Biophys. J.* **75** (1998) 704.

9.

Apéndices

9.1 Programa de resolución de la ecuación de Poisson-Boltzmann no lineal.

En este apartado vamos a presentar el código utilizado para la resolución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann en su forma completa no lineal. El código está escrito en el lenguaje de alto nivel incorporado en *Mathematica*[®], un programa de cálculo científico que incorpora potencialidades tanto simbólicas como numéricas avanzadas, y que simplifica en gran medida la adaptación de los métodos numéricos en general al incorporar muchas rutinas altamente optimizadas y de eficacia probada en multitud de campos numéricos.

Tal y como se comenta en el texto, el programa es una implementación del conocido método de diferencias finitas o de relajación. Para mayor claridad, las instrucciones propias de *Mathematica*[®] se presentan en líneas separadas y en el formato por defecto de la versión Windows de este programa.

Definamos en primer lugar la ecuación diferencial (ecuación de P-B no lineal) que queremos resolver, y a la que llamaremos **eq**.

$$\mathbf{eq} = \frac{1}{r} \partial_r (r \partial_r \phi[r]) == \alpha \sinh[\mathbf{zp} \phi[r]];$$

Como se ve, hemos optado por trabajar con la ecuación en su forma adimensional, pues resulta mucho más sencilla y no se pierde generalidad. A continuación definimos una serie de pasos con el objetivo de obtener de forma automática la correspondiente ecuación en diferencias finitas equivalente para nuestro problema [Pr84]. En el método por diferencias finitas las diferenciales presentes en la ecuación se substituyen por incrementos finitos, y las derivadas se expresan de forma discreta sobre una malla definida sobre el intervalo de integración. Los puntos sobre la malla en el intervalo de integración se representan a continuación como $\mathbf{x}[\mathbf{m}]$, en donde \mathbf{m} varia de cero a \mathbf{M} , siendo \mathbf{M} el numero total de puntos en que se divide el intervalo de integración. En cuanto a la función problema, en nuestro caso el potencial

adimensional $\phi(r)$, se substituye por una serie de valores discretos sobre el intervalo de integración $y[m]$. Cada valor del potencial se halla asociado a uno de los puntos de la malla: es el valor que toma en el punto. Para ello instruimos al programa acerca de las substituciones correspondientes para cada una de las derivadas en términos de diferencias finitas.

$$\begin{aligned} \text{eqdf} = & \\ \text{Simplify}[\text{eq} /. \{ \phi''[r] \rightarrow & \frac{y[m+1] - 2y[m] + y[m-1]}{\left(\frac{x[m+1] - x[m-1]}{2}\right)^2}, \phi'[r] \rightarrow \frac{y[m+1] - y[m-1]}{x[m+1] - x[m-1]}, \\ & \phi[r] \rightarrow y[m], r \rightarrow x[m] \}]; \end{aligned} \quad (8.1)$$

Las substituciones en diferencias finitas para la variable radial, el potencial y su primera derivada son directas, mientras que la expresión para la segunda derivada se expresa mediante los valores que toma la función en tres puntos consecutivos, siguiendo el procedimiento general que puede encontrarse, por ejemplo, en [Vo87]. Es conveniente hacer notar que el procedimiento de obtención de la ecuación en diferencias finitas no es único, pues la expresión que hemos usado para la primera y segunda derivada admiten diferentes posibilidades de sofisticación. Este aspecto no ha sido analizado en nuestro trabajo, aunque es fácilmente generalizable usando *Mathematica*[®]. Otro aspecto importante es el hecho de que, en las exposiciones habituales de los manuales de cálculo numérico [Pr84], es habitual rescribir las ecuaciones de segundo orden como la de P-B en dos de primer orden antes de aplicar el esquema de relajación. Este método cuenta con la ventaja de que se obtiene de manera directa el perfil de potencial y su derivada de manera simultánea, sin embargo es mucho más costoso desde el punto de vista numérico, pues el número de incógnitas para una malla de M puntos se eleva a $2M$, mientras que en el nuestro enfoque este es simplemente M , tantos valores de potencial como puntos haya en la malla.

Es conveniente reorganizar la ecuación obtenida a partir de la definición **eqdf** (8.1) con el fin de evitar términos polinómicos en el denominador que podrían darnos

problemas de divergencia al anularse en algún punto. En *Mathematica*[®] existen comandos para manipular expresiones de forma general, seleccionar el numerador y denominador y reorganizar la expresión, obteniéndose:

```
eqdf = eqdf /. e_ == d_ -> Denominator[e] Numerator[d] == Denominator[d] Numerator[e]
```

$$\alpha \operatorname{Sinh}[\Delta y[m]] x[m] (x[-1+m] - x[1+m])^2 == \\ (x[-1+m] - x[1+m]) (y[-1+m] - y[1+m]) + 4 x[m] (y[-1+m] - 2 y[m] + y[1+m])$$

Esta expresión es válida sólo en los puntos internos de la trama. En los extremos usaremos las condiciones de contorno del problema, que corresponden a los puntos $m = 1$ y $m = M$. Así las ecuaciones en diferencias finitas para cualquier valor de m sobre el intervalo vienen dadas por las ecuaciones:

$$\text{Eq}[m] = \text{If}[m \neq M, \text{Evaluate}[\text{eqdf} /. \text{Equal} \rightarrow \text{Subtract}], \\ \frac{y[M-2] - 4 y[M-1] + 3 y[M]}{x[M] - x[M-2]} - \text{So}];$$

para la condición de contorno en el punto final del intervalo y en cualquiera de los intermedios, mientras que

$$\text{Eq}[1] = \frac{-3 y[1] + 4 y[2] - y[3]}{x[3] - x[1]},$$

para el primer punto del intervalo, en donde hemos usado la función condicional `If`.

Buscamos ahora correcciones, que llamaremos $Iy[m]$, que mejoren el perfil de potencial sugerido inicialmente y que viene expresado por $y[m]$. Para ello usamos el método de variación de parámetros [Pr84], obteniendo nuevas ecuaciones para las

correcciones $Iy[m]$. Llamaremos a estas nuevas ecuaciones sobre las incógnitas $Iy[m]$, $PEq[m]$, que toman la forma:

```
PEq[m_] =
  If[m != M,
    Evaluate[ $\partial_{y[m+1]} Eq[m] Iy[m + 1] + \partial_{y[m]} Eq[m] Iy[m] + \partial_{y[m-1]} Eq[m] Iy[m - 1] ==$ 
      -Eq[m]],
    Evaluate[ $\partial_{y[M]} Eq[M] Iy[M] + \partial_{y[M-1]} Eq[M] Iy[M - 1] + \partial_{y[M-2]} Eq[M] Iy[M - 2] ==$ 
      -Eq[M]]];
```

```
PEq[1] =  $\partial_{y[1]} Eq[1] Iy[1] + \partial_{y[2]} Eq[1] Iy[2] + \partial_{y[3]} Eq[1] Iy[3] == -Eq[1];$ 
```

El sistema lineal de ecuaciones que ha de resolverse es el representado por todas las ecuaciones anteriores, para m desde 1 a M . Conocida una solución aproximada $y[m]$, obtendremos las correcciones $Iy[m]$, de manera que redefiniremos $y[m]+Iy[m]$ para *relajar* la solución inicial. El proceso se repite entonces hasta conseguir la precisión deseada, que vendrá dada por un parámetro que llamamos **Err**.

Demos pues valores numéricos a las variables del problema. En general tendremos:

```
 $\epsilon = 707. \cdot 10^{-12}; R = 831434. \cdot 10^{-5}; F = \frac{965007.}{10}; T = 300; Dn = 2032. \cdot 10^{-12};$ 
 $Dp = 1957. \cdot 10^{-12};$ 
 $\alpha = \frac{2 F^2 a^2 c zp}{\epsilon R T}; So = \frac{F \sigma a}{R T \epsilon}; \lambda = \sqrt{\frac{R T \epsilon}{2 F^2 c zp^2}}; n = \frac{25}{10}; np = 200;$ 
precint = 2;
```

en donde ϵ es la permitividad eléctrica de la disolución, R la constante de gases ideales, F la constante de Faraday, T la temperatura absoluta, Dn y Dp los coeficientes de difusión aniónico y catiónico respectivamente, y α , So , λ son parámetros propios del sistema deducibles a partir de la definición de la ecuación diferencial en el programa y su comparación con la ecuación de P-B en cada caso. En cuanto a np , se refiere al número total de puntos en el intervalo radial. Equivale por tanto a M .

La siguiente función representa el programa principal de resolución de la ecuación de P-B. El programa, incluido en un bloque `Module`, comienza con una definición de variables locales `put1`, `put2` y `pety`. Después se comprueba que M sea par, de manera que después será más fácil manipular el intervalo y dividirlo en dos, por razones que se verán de inmediato, y, mediante un bloque `If` se define la función inicial aproximada. En nuestro caso el intervalo se divide en M tramos iguales, con la excepción de que la longitud de Debye, λ , sea menor que $a/6$, en cuyo caso se toman dos tramos diferentes $(0, a-3\lambda)$ y $(a-3\lambda, a)$. Esto se hace así ya que es de esperar que el potencial varíe siempre sobre distancias del orden de λ , y sea prácticamente nulo en el resto del intervalo. Cuando λ es muy pequeño comparado con el radio de poro a , habrá una brusca variación en las proximidades de la pared, con lo que conviene asegurar que se toma una cantidad suficiente de puntos sobre esa región. El valor $a/6$ se ha escogido de forma totalmente empírica como el valor que permite al procedimiento una buena convergencia en la mayoría de los casos.

Una vez elegida la distribución de puntos o malla de integración, asignaremos un valor inicial al potencial. En nuestro caso tomamos un potencial inicial cero sobre el perfil radial y procedemos a la relajación de esta solución. Habría posibilidad de elegir un perfil de potencial más ajustado, usando por ejemplo la solución para el caso lineal, sin embargo el método de relajación funciona tan bien que un potencial inicial tan burdo como este convergía rápidamente.

Así pues, el siguiente paso consiste en resolver el sistema de ecuaciones lineales sobre las $\mathcal{I}Y[m]$, para lo que hacemos uso de la función `NSolve[]` incorporada en *Mathematica*[®]. Según la documentación del programa, la función `NSolve[]` hace uso del método de factorización de Gauss con productos de Markowitz. La solución obtenida mediante este procedimiento se suma a la inicial, obteniéndose entonces una primera aproximación a la solución correcta. Estos pasos se repiten hasta que se alcanza la precisión deseada, que en nuestro caso es aquella que cumple que el cuadrado de la corrección no supera aproximadamente en más de una milésima al valor del potencial al cuadrado en el punto. En cuanto ésta se cumple, la solución se asigna a la variable `diB` y el programa termina.

En cuanto a los detalles de la implementación, se puede ver que *Mathematica*[®] resulta ser un programa muy compacto en su lenguaje. De hecho cada línea de programa de las que se presenta a continuación, equivale a un número considerable de líneas en un lenguaje clásico de programación, como FORTRAN o C. Mediante una orden `Do[]` asignamos los valores tanto a la malla $x[m]$, como al potencial de prueba $y[m]$. El comando `Table[]`, define una tabla o vector que contiene tanto el sistema de ecuaciones lineales a resolver AI , como las incógnitas Iy . La solución para estas Iy , obtenida como se comentaba mediante la función `NSolve`, se asigna a la variable `sol`, y se suma a la función inicial $y[m]$, mediante el uso de nuevos bucles `Do[]`. Las variables locales `put1` y `put2`, se usan para definir el criterio de convergencia del procedimiento. Existen varias alternativas para definir este criterio. La usada aquí responde concretamente a la ecuación:

$$\text{Err} = \sqrt{\frac{\text{put2}}{\text{put1}}} = \sqrt{\frac{\sum_m Iy[m]^2}{\sum_m y[m]^2}} \quad (8.2)$$

que, como se ve, compara el valor global de la corrección con el del potencial global en valor absoluto. El bucle `while` repite el procedimiento, corrigiendo en cada paso más y más al potencial, hasta que `Err` es inferior a una milésima. Por fin, esta última solución se guarda mediante `Table` en la variable global `dib` y, si lo deseamos, el programa puede representar este perfil obtenido, en función del valor que tome la variable `graf`.

```

resol[zpv_, znv_, μv_, Dpv_, Dnv_, av_, σv_, cv_, graf_] :=
  Module[{put1, put2, pety},

    M = 200;

    zp = zpv; zn = znv; μ = μv; Dp = Dpv; Dn = Dnv; a = av; σ = σv; c = cv;

    If[EvenQ[M], Null, Print["M a de ser parell"]; Abort[]];

    If[ $3\lambda < \frac{a}{2}$ , Print["Interval trencat en dues regions"];
      Do[ $x[m] = \frac{m-1}{\frac{M}{2}-1} \left(1 - \frac{3\lambda}{a}\right)$ , {m,  $\frac{M}{2}$ }];
      Do[ $x[m] = \frac{2m-M}{M} \frac{3\lambda}{a} + \left(1 - \frac{3\lambda}{a}\right)$ , {m,  $\frac{M}{2}+1, M$ }, Print["Interval unic"];
      Do[ $x[m] = \frac{m-1}{M-1}$ , {m, 1, M}];

      Do[y[m] = 0, {m, M}];

      AI := Table[PEq[m], {m, M}];
      IVar = Table[Iy[m], {m, M}];
      sol = NSolve[AI, IVar][[1]];

      Do[y[m] += Iy[m] /. sol, {m, M}];

      (*put1=Abs[Table[y[m], {m,M}]];
      put1=ReplacePart[put1,10-32,Position[put1,pety_/;(pety<10-30 Max[put1])]];
      put2= $\frac{IVar \cdot sol}{put1}$ ];*)

      put1 = 0; Do[put1 += (y[m])2, {m, M}];
      put2 = 0; Do[put2 += (Iy[m] /. sol)2, {m, M}];

      While[ $\sqrt{\frac{put2}{put1}} > 10^{-3}$ ,

        sol = NSolve[AI, IVar][[1]];

        Do[y[m] += Iy[m] /. sol, {m, M}];

        put1 = 0; Do[put1 += (y[m])2, {m, M}];
        put2 = 0; Do[put2 += (Iy[m] /. sol)2, {m, M}];

        dib = Table[{x[m], y[m]}, {m, M}];
        If[graf == "sigraf", ListPlot[dib, PlotJoined → True,
          PlotStyle → RGBColor[1.000, 0., 0.]], Null]]

```

Una vez obtenida la solución, una manera sencilla de obtener valores sobre cualquier posición radial consiste en interpolar sobre la malla de puntos obtenida. *Mathematica*[®] dispone de la función `Interpolation` para lograr esto, permitiéndonos incluso elegir el orden de la interpolación usado. Nosotros hemos obtenido buenos resultados con un primer orden, de manera que podemos definir nuestra función solución, en cualquier posición radial mediante:

```
 $\phi[r_] := \text{Interpolation}[\text{dib}, \text{InterpolationOrder} \rightarrow 1][r]$ 
```

que de esta forma puede usarse para efectuar cualquier cálculo en el que intervenga el potencial.

9.2 Coeficientes de Onsager con asimetría axial en la carga

Pese a que en el apartado 2 se ha expuesto el método general para la obtención de los coeficientes de Onsager, que es el que se sigue con variaciones menores en la mayoría de los apartados de este trabajo, las modificaciones necesarias sobre ese esquema general en el caso de asimetría axial en la carga creemos que son suficientemente importantes como para merecer un análisis algo más cuidadoso. En lo que sigue veremos con algo más de detalle algunas de las expresiones intermedias que se obtienen al seguir el procedimiento sugerido en el apartado 5.

Lo primero que debe tenerse en cuenta a la hora de derivar las expresiones para los coeficientes fenomenológicos de Onsager, es que la ecuación de P-B en este caso incluye una dependencia en la coordenada axial que no está presente en el modelo estándar. Esto tiene como consecuencia una expresión bastante más complicada para la expresión de la velocidad del disolvente en el poro, que queda:

$$v_x(r) = \frac{r^2 - a^2}{4\mu} \frac{d\bar{p}}{dx} + \frac{\varepsilon}{\mu} (\psi(a, x) - \psi(r, x)) \left(\frac{dV}{dx} + \frac{kT}{e\bar{c}} \frac{d\bar{c}}{dx} \right) + \frac{\varepsilon}{\mu} \int_r^a \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\partial^2 \psi(s, x)}{\partial x^2} s ds dt \left(\frac{dV}{dx} + \frac{kT}{e\bar{c}} \frac{d\bar{c}}{dx} \right) \quad (5.10)$$

Como consecuencia de la mayor complejidad de esta expresión, los coeficientes de Onsager se complican igualmente, así como las correspondientes expresiones intermedias. Por otra parte, y pese a que todas las expresiones se simplifican para el caso lineal, el desarrollo del potencial microscópico añade también complejidad, pues nos obliga a arrastrar gran número de términos en las aplicaciones numéricas, que son en las que estamos interesados ahora, (ecuación (5.7)) y siempre que se quiera conservar precisión suficiente. Lo primero que interesa es disponer de las expresiones de los coeficientes de Onsager para el caso lineal. Ya hemos visto en el apartado 5 que será suficiente con disponer de expresiones para los coeficientes L_{11} y L_{13} , que son las que aparecen en las ecuaciones (5.11), y del comentario a estas ecuaciones se desprende que las expresiones matemáticas finales que habremos de resolver son las integrales (5.15), pues nuestro objetivo es obtener resultados numéricos para el potencial de flujo y la conductividad. En función de las integrales J_p , obtenemos la forma siguiente para los coeficientes L_{11} y L_{13} :

$$L_{11} = \frac{2cF}{\beta\kappa\mu} (2\varepsilon\kappa^2 a^2 \beta^2 J_3 - 2\varepsilon\beta^2 J_1 + D_+ J_2 \mu - D_- J_2 \mu - D_- J_2 \mu - D_- J_2 \mu) \quad (8.3)$$

$$L_{13} = \frac{cFa^2}{\kappa\mu} (J_2 - J_4)$$

Para calcular las J_i hemos tenido en cuenta el hecho de que podemos conmutar los símbolos de suma (Σ) e integración (\int), pues las funciones son todas bien comportadas en el sentido matemático del término. Además, dada la simetría del problema, la integración entre $\{-l, l\}$, se reduce a otra en el intervalo $\{0, l\}$, sin más que multiplicar

por un factor 2 la nueva integral. Esto se hace así porque el tratamiento simbólico de las expresiones por parte de *Mathematica*[®] es mejor.

El cálculo para J_1 comienza obteniendo una expresión para la integral más interna en su expresión, llegando a:

$$\int_0^1 \psi(r, x) r dr = -\frac{1}{8} \frac{\sinh(x-l)(\theta(0)\sinh(2l) + 2u \cosh(l))}{\cosh^2(l)\sinh(l)} \quad (8.4)$$

esta expresión se substituye entonces en la de J_1 , quedando

$$J_1 = 2 \int_0^1 \frac{\psi(x, 1) \sinh(l-x)(\theta(0)\sinh(2l) + 2u \cosh(l))}{8 \cosh^2(l)\sinh(l)} dx \quad (8.5)$$

que da lugar a una expresión bastante compleja cuando se substituye la forma concreta del potencial $\psi(x, 1)$, y todavía mucho más cuando se integra analíticamente.

En cuanto a la integral J_2 , se trata de la única, junto con J_4 cuya forma analítica es suficientemente sencilla como para permitir su inclusión aquí. Cuando se efectúan todas las integrales analíticamente se obtiene para ella:

$$J_2 = -\frac{1}{2} \frac{-\theta(0)e^{-3l} + \theta(0)e^{-2l} + 2ue^{-2l} - 2ue^{-l} + \theta(0)e^{-l} - \theta(0)}{(e^{-l} + 1)(1 + e^{-2l})} \quad (8.6)$$

La integral J_3 da lugar a expresiones muy grandes que sólo tienen utilidad si se dispone de algún método de manipulación automatizado como el ofrecido por los

modernos programas de análisis matemático. Solamente queda comentar que la segunda derivada del potencial respecto de la variable axial x da lugar a la aparición de funciones definidas en los intervalos $\{-l,0\}$ y $\{0,l\}$, y la integral J_3 contiene integraciones de productos de funciones definidas en intervalos que complican enormemente la manipulación.

La expresión correspondiente a J_4 es bastante sencilla. Su forma final es:

$$\begin{aligned}
 J_4 = & -\frac{1}{4} \theta(0) (\cosh(l) - 1) + \frac{1}{4} \frac{\theta(0) \sinh^2(l)}{\cosh(l)} - \\
 & \sum_{k=1}^{\infty} \left(\frac{1}{8} \frac{\theta(k) I \left(e^{-\gamma_1(k)} e^{2\gamma_1(k)} + e^{-\gamma_1(k)} - 2 \right) {}_1F_2 \left(2; 1, 3; -\frac{1}{4} \alpha^2(k) \right)}{\gamma_1(k)} \right) + \\
 & \sum_{k=1}^{\infty} \left(\frac{1}{8} \frac{\theta(k) \sinh(\gamma_1(k)) I \left(e^{2\gamma_1(k)} - 1 \right) e^{-\gamma_1(k)} {}_1F_2 \left(2; 1, 3; -\frac{1}{4} \alpha^2(k) \right)}{\cosh(\gamma_1(k)) \gamma_1(k)} \right) \tag{8.7} \\
 & - \frac{1}{4} \frac{u(\cosh(l) - 1)}{\sinh(l)} + \frac{1}{4} \frac{u \sinh(l)}{\cosh(l)}
 \end{aligned}$$

en donde ${}_pF_q(n_1, \dots, n_p; m_1, \dots, m_q; z)$ hace referencia a la función hipergeométrica generalizada, también conocida como función hipergeométrica extendida de Barnes.

9.3 Lista de símbolos

\bar{c}	Concentración sobre el eje del poro. (mol/m ³)
\bar{J}_i	Flujo iónico (mol/m ² · s)
\bar{p}	Presión del disolvente (Pa)
λ	Longitud de Debye (m) $\lambda = \sqrt{kT\epsilon\epsilon_0/2N_A e^2 c}$
σ	Densidad superficial de carga (C/m ²)
ψ	Potencial eléctrico microscópico (V)
ρ	Densidad volúmica de carga eléctrica (C/m ³)
ϵ	Permitividad eléctrica del medio (C ² /N· m ²)
ϵ	Constante dieléctrica del medio ($\epsilon = \epsilon/\epsilon_0$)
μ	Viscosidad del disolvente (Pa s)
Φ	Potencial total: $\Phi(r, x) = V(x) + \psi(r, x)$ (V)
π	Presión osmótica (Pa)
Ψ	Potencial microscópico adimensional: $\Psi = \psi/\beta$
δ	Delta de Dirac.
δ	Desplazamiento radial promedio de la carga superficial (m)
ν	Densidad superficial radial de dipolos permanentes (C/m).
κ	Inversa de la longitud de Debye. $\kappa = 1/\lambda$ (m ⁻¹)
β	$= kT/e$ (V)
ζ	Potencial de flujo (V/Pa)
ϵ_0	Permitividad eléctrica del vacío (C ² /N· m ²)
ν_i	Coeficiente estequiométrico del ion "i". Según la reacción de disociación: $C_{v_c} A_{v_A} \rightarrow \nu_c C^{z_+} + \nu_A A^{z_-}$
ρ_s	Densidad volúmica de carga fija estructural (C/m ³)
ρ_v	Densidad volúmica de carga móvil (C/m ³)
a	Radio de poro (m)

c	Concentración de electrólito ($\text{mM} \equiv \text{mol/m}^3$)
c_i	Concentración de la especie iónica i
D_i	Coefficientes de difusión (m^2/s)
E_i	Campo eléctrico total sobre el ion i
F	Constante de Faraday. ($F = eN_A \cong 96500 \text{ C/mol}$)
f_i	Coefficiente de fricción del ion i
F_R	Fuerza térmica aleatoria (N)
G	Conductancia (A/V)
I	Corriente eléctrica (C/s)
J	Flujo total de soluto (mol/s)
$J_{+/-}$	Flujo de cationes/aniones ($\text{mol/m}^2 \cdot \text{s}$)
J_d	Flujo diferencial de soluto ($\text{mol/m}^2 \cdot \text{s}$)
k	Constante de Boltzmann.
l	Distancia de la capa de dipolos a la pared del poro cargado (m).
L	Distancia adimensional de la capa de dipolos a la pared del poro cargado. $L = \kappa l$
L_{ij}	Coefficientes fenomenológicos de Onsager
M_i	Massa del ion i
N_A	Número de Avogadro.
p	Presión de la disolución (Pa)
q	Flujo de disolvente ($\text{mol/m}^2 \cdot \text{s}$)
q_i	Carga del ion i
R	Coordenada radial adimensional ($R = \kappa r$ ó $R = r/a$)
R_0	Radio de poro adimensional ($R_0 = \kappa a$)
T	Temperatura absoluta (K)
U	Velocidad total del disolvente (m^3/s)
V	Potencial eléctrico macroscópico o externo (V)
v	Velocidad del disolvente (m/s)
v_i	Velocidad del ion i
V_i	Potencial total sobre el ion i
V_{memb}	Potencial de membrana (V)
v_r	Velocidad radial (m/s)

z_+, z_-, z

Carga iónica en unidades de carga electrónica positiva

 Λ Conductividad ($\text{A V}^{-1} \text{m}^{-1}$)