



Universidad Nacional Autónoma de México

Posgrado en Ciencias Físicas

Facultad de Ciencias

*“Termodinámica irreversible de vesículas  
unilamelares dispuestas en ósmosis”.*

Tesis  
que para optar por el grado de  
Maestro en Ciencias Físicas

presenta  
Fís. Max Alcántara Castellanos

Tutor  
Dr. Iván Santamaría Holek.  
Facultad de Ciencias, UMDI-J

Ciudad Universitaria Cd.Mx. Julio, 2020.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Dedicado a la memoria  
de mi madre,  
Leticia Castellanos Guzmán (1955-2015),  
y de mi padre,  
Pío Alcántara Manchinelli (1946-2003),  
a quienes les debo todo.*

©2020. Facultad de Ciencias, UNAM.  
Grupo de Biofísica y Materiales Complejos (GBMC-UMDIJ-FC).

Se agradece el apoyo institucional otorgado por la Facultad de Ciencias de la UNAM y el apoyo financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA - UNAM), a través de los proyecto de investigación: **PAPIIT-IN117419**.

**Eres libre de utilizar, copiar, distribuir, mejorar y comunicar públicamente la obra, bajo las siguientes condiciones:**

- **Reconocimiento.** Debes reconocer los créditos de esta obra de la manera especificada por el autor.
- **Compartir bajo la misma licencia.** Si alteras o transformas esta obra, o generas una obra derivada, sólo puedes distribuir la obra generada bajo una licencia idéntica a ésta. Al reutilizar o distribuir la obra debes especificar claramente los términos de la licencia.

**Las condiciones anteriores no pueden ser revocadas.**

Todas las imágenes, excepto las especificadas, son de dominio público. Para las imágenes de dominio público, no existe copyright, no requieren permisos y no hay cargo por su uso.





# Resumen.

Algunos de los procesos que ocurren en el entorno de membranas biológicas pueden ser estudiados mediante estructuras artificiales, llamadas *Liposomas* o *Vesículas Unilamelares*, que consisten de membranas esféricas que aíslan *femtolitros* de material.

En esta tesis se recurre a la Termodinámica Irreversible de Sistemas Pequeños[1] para derivar un conjunto acoplado de ecuaciones diferenciales, parciales no-lineales, que gobiernan la dinámica de una vesícula unilamelar que, aislando femtolitros de solución acuosa azucarada, se dispone en un solvente acuoso puro. Dichas ecuaciones de evolución describen el acoplamiento entre la *difusión selectiva* de materia (ósmosis), la *expansión-compresión* del Liposoma y la existencia de *poros transitorios*.

En el primer capítulo se hace referencia al estado último del tema en cuestión (*vesículas unilamelares* y *poros transitorios* que sobre ellas emergen al ser dispuestas en ósmosis) en términos de investigación en ciencia básica y en términos del desarrollo tecnológico público, razón por la cual se presentan los principales modelos que existen en la literatura. Por su parte, el segundo capítulo contiene el desarrollo general del formalismo termodinámico que subyace los procesos de interés. Mientras que el tercer capítulo consiste en el desarrollo y aplicación del formalismo termodinámico para describir la dinámica de un Liposoma cuando separa una solución acuosa de un solvente puro. En el cuarto capítulo se presentan algunas soluciones numéricas del modelo, que dependen tanto de la elección de los coeficientes de Onsager como de las condiciones iniciales y de equilibrio. Lo anterior da paso al capítulo quinto donde se discute y evidencia la riqueza de la matriz de Onsager, ya que en dicho capítulo se derivan los modelos presentados en el primero. Finalmente se presentan tres conclusiones generales del trabajo.



# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>1. Estado del Arte.</b>	<b>1</b>
1.1. Liposomas o Vesículas Artificiales. . . . .	7
1.1.1. Poros transitorios por tensión mecánica . . . . .	9
1.1.2. Poros transitorios por estrés ósmotico . . . . .	11
<b>2. Termodinámica irreversible de sistemas pequeños.</b>	<b>15</b>
2.1. Descripción entrópica. . . . .	16
2.2. Producción de entropía . . . . .	19
2.2.1. Matriz de coeficientes fenomenológicos . . . . .	20
<b>3. Termodinámica irreversible de vesículas osmóticas.</b>	<b>23</b>
3.1. Criterio evolutivo. . . . .	24
3.2. Flujos no lineales. . . . .	27
3.3. Fuerzas termodinámicas. . . . .	30
3.3.1. Presión hidrodinámica . . . . .	31
3.3.2. Tensiones mecánicas . . . . .	34
3.3.3. Afinidades químicas . . . . .	36
3.4. Acoplamiento de fuerzas. . . . .	40
3.5. Matriz de coeficientes de Onsager. . . . .	42
3.6. Ecuaciones de evolución. . . . .	47
<b>4. Tres soluciones numéricas con dependencia en la elección de los coeficientes de Onsager, en las condiciones iniciales y de equilibrio.</b>	<b>51</b>
4.1. Parámetros físicos, condiciones iniciales y de equilibrio. . . . .	52
4.2. Oscilaciones persistentes en Liposomas. . . . .	53
<b>5. Discusión</b>	<b>57</b>
5.1. Dependencia de la matriz de Onsager. . . . .	57

5.1.1. Derivación de modelos previos . . . . .	58
5.1.2. Oscilaciones transitorias . . . . .	62
<b>6. Conclusiones.</b>	<b>65</b>
<b>7. Apéndice</b>	<b>67</b>
7.1. Cálculo de fuerzas termodinámicas . . . . .	67
7.2. Programa Mathematica . . . . .	78
<b>Referencias y Bibliografía.</b>	<b>78</b>

# Capítulo 1

## Estado del Arte.

El estudio de los materiales, dispositivos y procesos en escalas submicrométricas y nanoscópicas, requiere extender los métodos de la fisicoquímica tanto a situaciones fuera de equilibrio[2] como a confinamientos geométricos irregulares, donde las fuerzas y los flujos se acoplan para dar origen a complejas interacciones dinámicas, muchas de ellas ubicuas en la naturaleza.

La escala *mesoscópica* es aquella en la que las dimensiones espaciotemporales en las que suceden los fenómenos físicos son tales que las fluctuaciones termodinámicas, tanto las del sistema de estudio como las del entorno, deben considerarse. Desde esta perspectiva, las mínimas unidades de reproducción de la materia viva[3], *las células*, son entidades que pueden considerarse mesoscópicas. El efecto colectivo de estos sistemas, como es bien sabido, constituye a todos los *organismos* multicelulares.

Las *células* pueden considerarse como pequeños compartimientos *morfológico-funcionales* que delimitan un *interior* de un *entorno* y que tienen la extraordinaria habilidad para replicarse, creando copias de sí mismas por crecimiento y división en dos[3]. Ver (I) en Fig.(1.1). En su *interior* concentran los nutrientes recolectados de su *entorno* y retienen los productos que ellas mismas sintetizan para su uso, mientras excretan productos de desecho[3]. Ver Fig. (1.2).

Entre las principales características de las *células*, se encuentra su capacidad para mantener una condición interna estable y su cualidad de transformar la naturaleza química de diversas sustancias mediante mecanismos moleculares altamente sofisticados [10]. De ahí que sean *estructuras fisicoquímicas* que operan fuera del equilibrio termodinámico, que requieren energía libre para su funcionamiento y que poseen la capacidad de modificarse transito-

riamente para compensar los cambios en su entorno, al regular espacial y temporalmente el intercambio de materia y energía a través de sus *fronteras*.

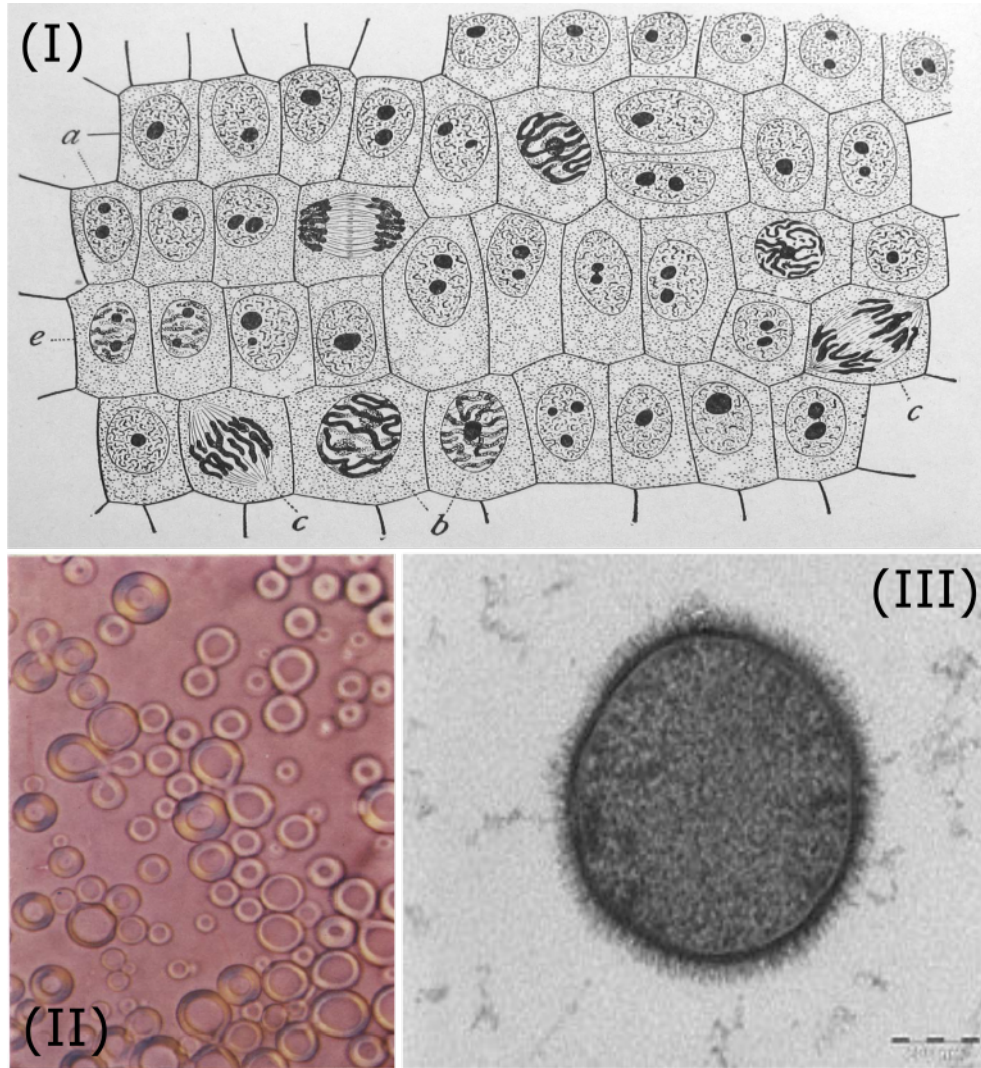


Figura 1.1: **(I)** Células de cebolla en diferentes etapas: **a.** células no divididas, con red de cromatina y nucleolos profundamente teñidos; **b.** núcleos preparándose para la división; **c.** células dividiéndose (mitosis); **e.** par de células hijas poco después de la división. *The cell in Development and Inheritance* (2nd ed.), Public Domain. **(II)** Fotomicrografías de luz tomadas con Polaroides cruzados para mezclas de lecitina[34]. **(III)** Bacteria *Bacillus subtilis* tomada con un Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM Tecnai T-12). *Instituto de Ciencia Weizmann(2006)*. Observar que en las tres imágenes se manifiesta la existencia de membranas semipermeables que funcionan como fronteras.

Sin importar las diferentes o específicas funciones que cada *célula* puede tener, todas poseen como *frontera* una *membrana semipermeable* que está constituida por una delgada bicapa de moléculas fosfolipídicas, también llamada *bicapa lipídica*. Ver (I) y (III) en Fig.(1.1) Esta capa tiene aproximadamente  $5nm$  de grosor y se mantiene unida debido a las interacciones no-covalentes de sus moléculas, los fosfolípidos, quienes tienen una 'cabeza polar' *hidrofílica* (soluble en agua) y dos 'colas' de carbohidratos *hidrofóbicos* (insolubles en agua) que, en el caso de los *Reinos Animalia, Plantae* y *Bacteria* usualmente consisten de ácidos grasos que contienen entre 14 y 24 átomos de carbono, aproximadamente.[3][p.566].

Al ser una *membrana semipermeable*, la *bicapa lipídica* es una *barrera selectiva* de materia que, en general, impide el paso de *macromoléculas* como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y glúcidos, pero que permite el paso de *micromoléculas* como solventes, sales y metabolitos[26].

La *regulación de materia* entre el interior y el exterior celular posee muchas causas y se realiza por múltiples y complejos procesos, siendo las aperturas circulares, también llamadas *poros*, una de las principales estructuras involucradas. Los *poros* están presentes en procesos artificiales como la *fusión*, la *agregación* y la *lisis*, pero sobre todo en fenómenos biológicos centrales para la vida como la *mitosis*, la *fisión*, la *gemación*, la *esporulación*, la *exocitosis* y la *endocitosis*. Ver Fig.1.2.

Existen dos tipos de poros en un material. Aquellos que constituyen la estructura microscópica del mismo, llamados *microporos*, y aquellos que emergen momentáneamente para colapsar, llamados *poros transitorios*. Ambos tipos de *poros* son estructuras fundamentales en los procesos de transporte de masa y energía que ocurren en el entorno de las membranas celulares.

Uno de esos fenómenos de transporte que ocurre a través de los microporos de membranas semipermeables, y que tiene un papel clave en el transporte de agua en organismos vivos, es la *ósmosis*. Este mecanismo de transporte resulta central para el desarrollo de algunas funciones fisiológicas como la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, la conducción nerviosa o la eliminación de agua de los riñones[26]. Su origen radica en una distribución no homogénea de masa que causa transporte de materia entre soluciones químicas que están constreñidas espacial y temporalmente, tanto por su configuración interna como por su entorno. Las fuerzas que causan la *ósmosis* provienen de un proceso fundamental e irreversible que interviene en la evolución de muchos sistemas fuera de equilibrio, la difusión[31].



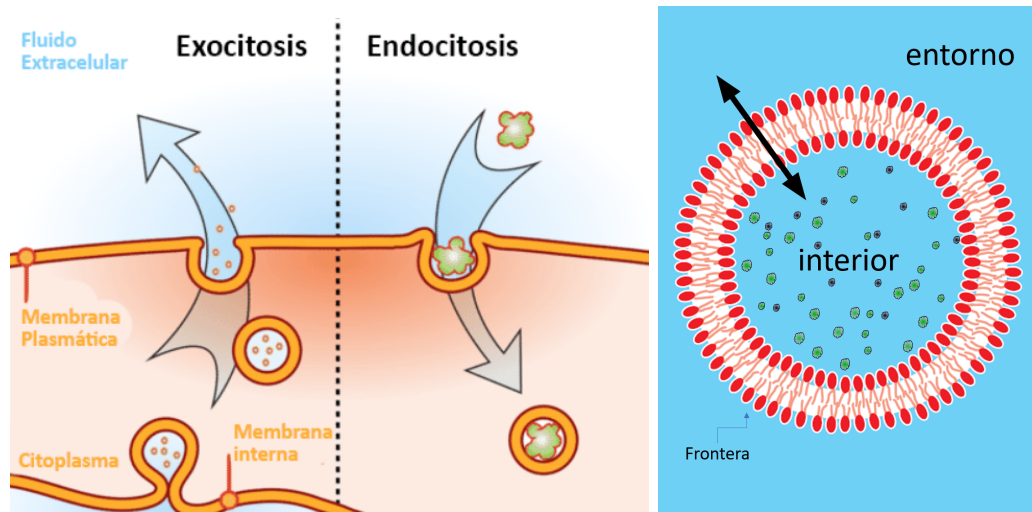


Figura 1.2: *Izquierda*.- Se esquematizan dos fenómenos de transporte a través de la membrana celular. La *exocitosis* es un proceso de transporte celular en el cual una vesícula interna se transporta por el citoplasma hasta llegar a la membrana plasmática para fusionarse y liberar su contenido en el espacio extracelular. La *endocitosis* se origina cuando un agente externo se adhiere, o adsorbe en la membrana plasmática, ya que ésta puede 'envolverlo' y así producirse una vesícula que transporta a dicho agente externo al interior celular. *Licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported license*. *Derecha*: Esquema de una membrana esférica semipermeable a través de la cual existe intercambio de masa y de energía entre su interior y su entorno. Modificación de la imagen original tomada de[3].

La *difusión* es un proceso de transporte de masa que se debe a la falta de balance u homogeneidad en la distribución de materia en un sistema.

En el caso de soluciones químicas, la *difusión* se debe a diferencias en la concentración relativa de los solutos disueltos entre las diferentes localizaciones del sistema, y se cuantifica mediante los conceptos de *potencial químico*  $\mu$  y de *Afinidad* ( $\mathcal{A}$ )[5, p.113]; conceptos que se emplean cotidianamente en la cinética de reacciones químicas y en termoquímica, pero que también permiten describir el flujo de materia entre regiones del espacio[5, p.113].

El *potencial químico*  $\mu$ , concepto introducido en 1875 por J.W.Gibbs, es la cantidad física que cuantifica la energía disponible sobre cantidad de

## Hipertónicas    Isotónicas    Hipotónicas

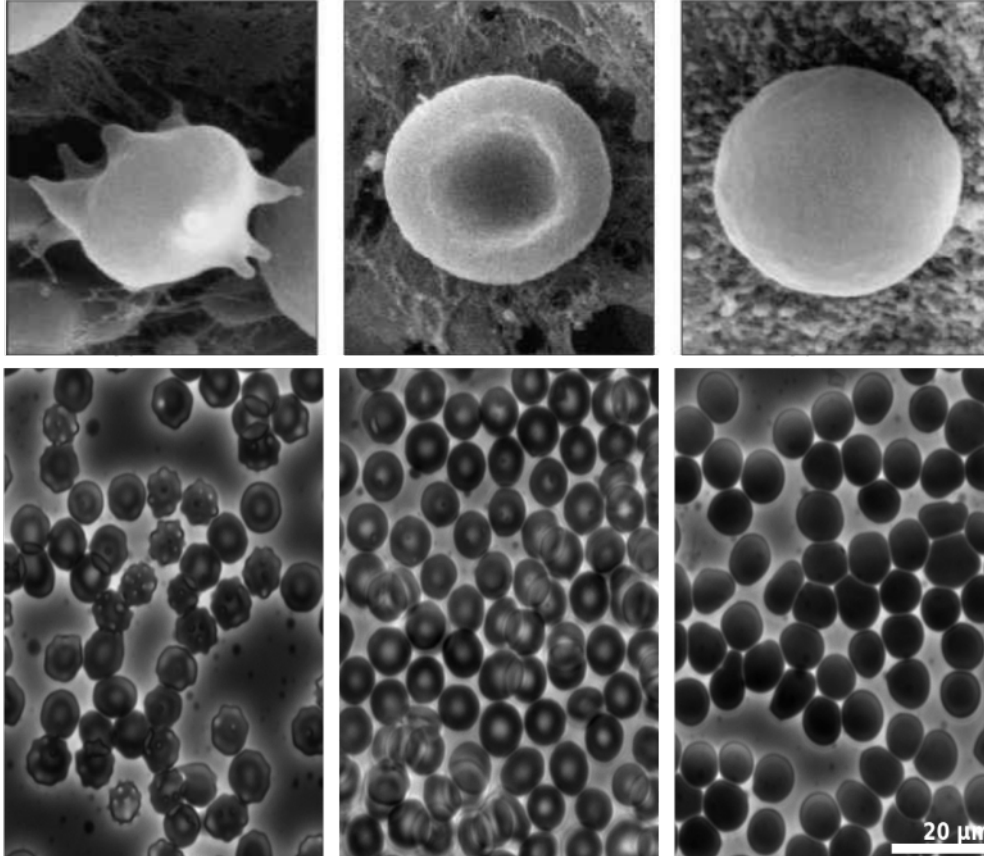


Figura 1.3: Se muestran Eritrocitos humanos, también llamados Glóbulos Rojos (RBCs), mediante microscopía de luz de contraste. Los RBCs son las células de la sangre que tienen un alto volumen molar de solutos, principalmente Hemoglobina, por lo que cuando son inmersos en diferentes *condiciones microambientales* (soluciones acuosas con diferentes concentraciones de solutos, respecto de sí) responden ante el desbalance másico transformándose. Lo anterior se observa tanto para células individuales (renglón superior) como para poblaciones de ellas (renglón inferior). Las *condiciones microambientales* se clasifican de acuerdo a la concentración relativa de soluto entre el interior y el exterior celular, denominándose condiciones *hipertónicas*, *isotónicas* e *hipotónicas*. *Licence Creative Commons Attribution*

substancia que constituye al sistema termodinámico[37][p.285]

$$\mu \longrightarrow \left[ \frac{J}{mol} \right] \quad (1.1)$$

Mientras que la *Afinidad*, concepto introducido en 1923 por T. E. de Donder, está definida como la diferencia de potencial químico entre una localización del sistema  $\mu_2$  y otra  $\mu_1$ . Su valor positivo, negativo o nulo determina la dirección y la extensión de la difusión de materia, siempre de la región de mayor potencial químico hacia la región donde es menor, de ahí que

$$\mathcal{A} \equiv \Delta\mu \equiv \mu_2 - \mu_1. \quad (1.2)$$

Las constricciones que el entorno impone al sistema mesoscópico generan un microambiente en el cual la frontera es una estructura fundamental, puesto que a través de ella ocurrirán los procesos de transporte que acoplan al interior con el entorno.

Las *membranas semipermeables* son particularmente relevantes en Biología y Química debido a que limitan el transporte de masa, separando soluciones acuosas de distinta concentración de solutos y por tanto de diferente potencial químico; de ahí que se recurra a la Afinidad para describir los procesos de transporte másico que ocurren con su entorno.

La presencia de la membrana da lugar, por ejemplo, al llamado potencial de membrana (*ley de Nernst*) en el que diferentes concentraciones de iones (calcio o potasio entre otros) se encuentran en el medio intracelular y en el medio extracelular. Estas condiciones brindan un soporte energético a las células que sirve para regular los efectos de cambios repentinos en las condiciones medioambientales del organismo completo.

Sin embargo, existen moléculas para las que la membrana celular no juega un papel tan restrictivo, como es el caso de la molécula de agua. Debido a que las membranas permiten la difusión, prácticamente libre de las moléculas de agua en ambas direcciones, una célula no gana ni pierde agua por lo que sus flujos de masa se balancean. Pero como se mencionó anteriormente, puede ocurrir que se modifiquen las concentraciones relativas de solutos entre el interior y el exterior celular y por ende se induzcan flujos de solvente a través de la membrana en alguna dirección preferencial, dependiendo del valor (positivo o negativo) que la Afinidad química adquiera. De aquí que cuando el potencial químico del solvente extracelular  $\mu_2$  es mayor que el potencial químico del solvente intracelular  $\mu_1$ , es decir si  $\mu_2 > \mu_1$ , entonces la Afinidad química será positiva ( $\mathcal{A} > 0$ ) y el flujo de solvente será del exterior celular hacia el interior (*hipotonicidad*). Por el contrario, si el potencial químico del solvente extracelular  $\mu_2$  es menor que el potencial químico del solvente intracelular  $\mu_1$ , es decir si  $\mu_2 < \mu_1$  entonces la Afinidad química

será negativa ( $\mathcal{A} < 0$ ) y el flujo de solvente será del interior celular hacia el exterior (*hipertonidad*).

Estos procesos difusivos son centrales para las células puesto que condicionan su existencia y ponen en evidencia su sensibilidad ante el microambiente que las rodea. Lo anterior puede ser observado en los Glóbulos Rojos cuando son dispuestos en un medio con diferentes concentraciones de solutos, ya que emergen flujos de solvente que modifican su morfología. Ver Fig.(1.3). Cuando los RBCs se inmersiónan en una solución con menor, o nula, concentración de solutos (*solución hipotónica*) se expanden hasta reventar por ingreso de solvente, mientras que al ser inmersos en una solución con alta concentración de solutos (*solución hipertónica*) se contraen hasta colapsar por egreso de solvente. Ver Fig. (1.3).

## 1.1. Liposomas o Vesículas Artificiales.

Los procesos que ocurren en el entorno de las membranas biológicas, donde la regulación de los flujos de materia y energía se realiza en escalas espaciales y temporales propias, pueden estudiarse experimentalmente usando estructuras lipídicas en forma de cápsulas cerradas que se les conoce con el nombre de *Liposomas* o *Vesículas Artificiales*. Consisten de membranas esféricas semipermeables que aíslan *femtolitros* de material[11], con la capacidad de portarlo, y de actuar como compartimentos biomiméticos que asemejan células vivas[17], al menos en algunas de sus funciones.

Fueron reportados por primera vez a mediados de los años sesenta por Bangham et al.[34] (Ver (II) en Fig.1.1), y han sido usados ampliamente como sistemas modelo para el estudio de procesos celulares como la *endocitosis*, la *exocitosis* y la *fusión celular*. Ver Fig.(1.2). O bien, empleados como microreactores en el estudio de reacciones químicas en espacios geométricos confinados[25]. También se han reportado para estudiar las propiedades difusivas de las membranas ya que bajo ciertas condiciones físicas se forman dominios irregulares [11][24] sobre ellas, que servirían como indicadores de la presencia de ciertas moléculas.

Los Liposomas o *Vesículas Artificiales* constituyen sistemas de micro-nano contenedores idealmente adaptados para aislamiento, preservación, control y transporte de pequeños números de moléculas[25] como DNA, proteínas o medicamentos. Ver Fig. (1.4). Se clasifican con base en su tamaño y morfología[17]. Ver Fig.(1.5).

Las Vesículas Unilamelares Pequeñas (SUVs) y las Vesículas Unilamelares Largas (LUVs) se emplean en productos cosméticos y alimenticios aunque también en farmacología, donde un problema central en el suministro de fármacos consiste en forzar el paso de moléculas o genes a través de la membrana celular[13]. Por su parte, las Vesículas Unilamelares Gigantes (GUVs) se usan como microreactores y como modelos de investigación en biología celular y en el origen de la vida (e.g. microcompartimentación, exocitosis, síntesis mRNA, transcripción DNA)[18], además de resultar buenos modelos para investigar las principales características en la formación, desarrollo y colapso de *poros transitorios* [13],[12],[35],[10].

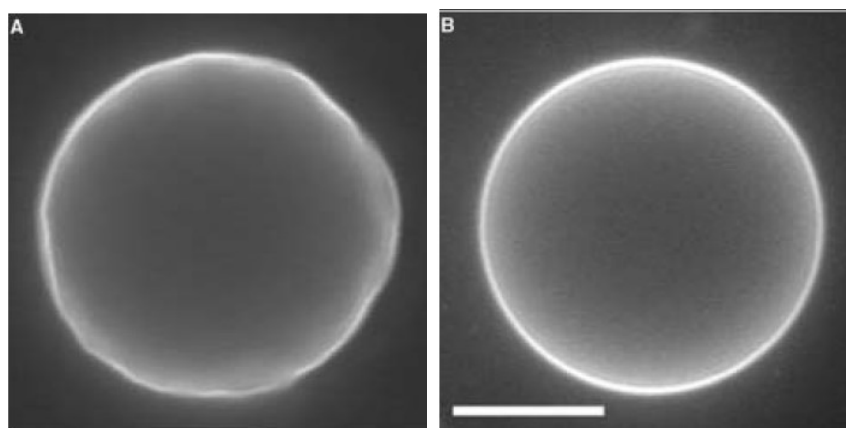


Figura 1.4: Vesícula Unilamelar Gigante (GUV) bajo microscopio de fluorescencia. (A) GUV *flácida*. Se muestra una GUV con una tensión superficial casi nula que permite evidenciar fluctuaciones térmicas. (B) GUV *tensa*. Se ilumina por decenas de minutos la GUV lo cual eleva la tensión de superficie hasta que aparece completamente esférica y tensa. La barra blanca corresponde a 10 micrómetros. Imagen tomada de [15].

Existen diferentes técnicas para hacer Vesículas Artificiales[17][24] en un laboratorio, y se emplean diferentes métodos para provocar la ruptura de su membrana y estudiar con ello la evolución de los *poros transitorios*. Por ejemplo, los métodos ópticos consisten en iluminar intensamente una molécula embebida en la bicapa lipídica y con ello provocar un aumento en la tensión superficial que causa la ruptura de la membrana, mientras que los métodos eléctricos aplican una diferencia de potencial que provoca la aparición del *poro*. Por su parte, los métodos mecánicos pueden emplear una micropipeta para provocar la ruptura[35], o bien, una superficie plana y rígida donde

se adhiere la Vesícula[13][12]. Por su parte, el método químico más sencillo que se emplean para estudiar la dinámica de los poros transitorios en Liposomas consiste en aumentar la tensión de la membrana mediante *ósmosis* [11][10][23][24].

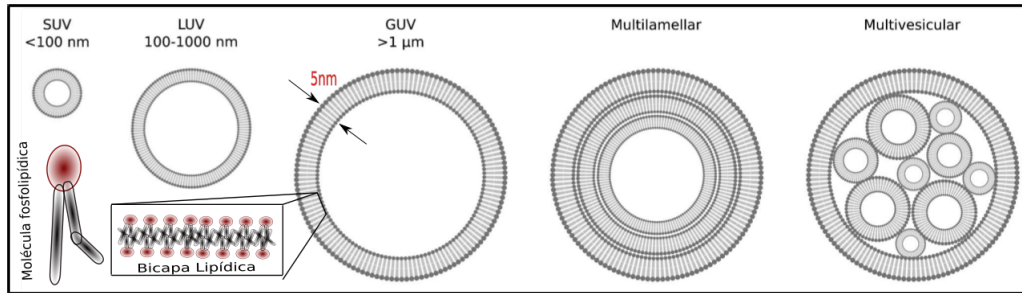


Figura 1.5: Vesículas Unilamelares de diferentes tamaños y morfologías. Imagen modificada de [17]. Las *vesículas* que tienen un tamaño menor a los cien nanómetros se llaman *vesículas unilamelares pequeñas* (*SUVs* < 100nm). Le siguen aquellas menores a una *micra*, llamadas *vesículas unilamelares largas* (100nm < *LUVs* < 1000nm). Y finalmente las *vesículas unilamelares gigantes* son aquellas mayores a una micra (1μm < *GUVs*). También pueden encontrarse en arreglos autocontenidos (Multilamelares) o encapsulamientos múltiples (Multivesicular). La frontera de las vesículas, en el caso más sencillo, consiste de una membrana semipermeable (*bicapa lipídica*) constituida únicamente por *moléculas fosfolipídicas* de aproximadamente 5nm de grosor[3].

En la literatura existen algunos modelos teóricos[8][9][7] y experimentales [15][10][11][24][23] que estudian la dinámica de Liposomas sujetos a fuerzas mecánicas y químicas de donde emergen cascadas de poros. Todos los modelos coinciden en que el perfil de los poros transitorios inicia con un drástico crecimiento hasta que alcanza un radio máximo, en un tiempo muy corto, y luego decrece en un tiempo más largo para finalmente colapsar. Ver Fig.(1.6). Los principales modelos al respecto se introducen brevemente en los subsecuentes párrafos y se discuten en el cuarto capítulo.

### 1.1.1. Poros transitorios por tensión mecánica

Se ha reportado la visualización de poros transitorios en vesículas artificiales de entre 10 y 100 micrómetros de radio cuando son tensadas, ya sea por adhesión a una superficie o por intensa iluminación de la membrana en presencia de pruebas fluorescentes embebidas en ella[12][13](2000)[15](2003).

Uno de los primeros modelos para describir la dinámica de los *poros transitorios* fue introducido por Brochard-Wyart et al.(2000)[13] y consiste de un sistema de dos ecuaciones acopladas que describe la evolución del radio del poro  $r$  y del radio del Liposoma  $R$ , en términos tanto de las tensiones de superficie  $\bar{\sigma}$  y borde  $\gamma$  como de las viscosidades del fluido  $\eta_0$  y de la superficie  $\eta_2$ , así como del grosor de la membrana  $d$ :

$$2\pi \frac{dr}{dt} = \frac{\pi}{\eta_2 d} (\bar{\sigma} r - \gamma) \quad \text{y} \quad 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \frac{r^3}{3\eta_0} \left( \frac{2\bar{\sigma}}{R} \right) \quad (1.3)$$

Brochard-Wyart y colaboradores, encontraron que la dinámica de los poros transitorios se subdivide en cuatro pasos. Comienzan con la formación de un poro cuyo crecimiento exponencial cesa cuando alcanza un valor máximo, para dar paso a un cerrado lento y finalmente al colapso total del mismo. Ver Fig. (1.6).

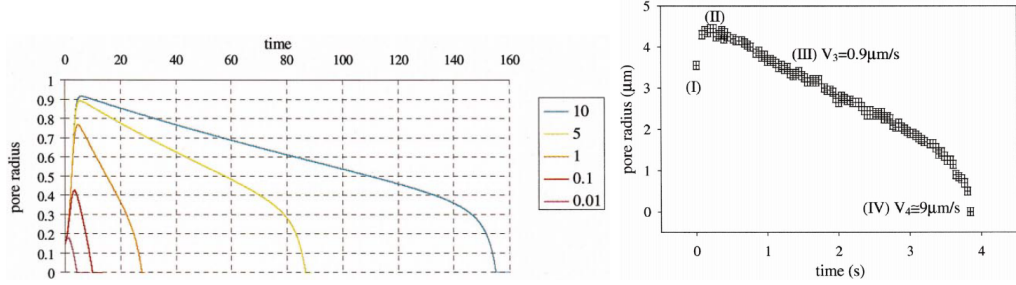


Figura 1.6: Izquierda.- Simulaciones numéricas del comportamiento del radio del poro para una tensión de línea constante y para diferentes valores iniciales. Derecha. - Resultados experimentales para el radio del poro muestran cuatro etapas en la dinámica de los poros transitorios.

Otro modelo, que se deriva del formalismo de la termodinámica irreversible de Onsager, de ahí su consistencia, es el presentado por Martínez et al.(2015)[[7]]. En él se explica la formación y el crecimiento de un poro transitorio cuando se genera por fuerzas físicas, elásticas e hidrodinámicas, que no requieren de la presencia de proteínas[7]. Dicho modelo considera que el potencial químico es igual en todo punto, y permite deducir un sistema acoplado de ecuaciones diferenciales de primer orden, en términos de la viscosidad de la solución  $\eta_s$ , del radio característico del poro  $r_0$ , así como en términos de las tensiones de superficie y de borde  $(\bar{\sigma}, \gamma)$ , que describe la evolución temporal del radio de la membrana  $R$  y del radio del poro  $r$ :

$$r_0\eta_s \frac{dr}{dt} = (\bar{\sigma}r - \gamma) \frac{r}{R} - 2(2\bar{\sigma} - R\Delta p) \frac{r^2}{R} \quad (1.4)$$

$$r_0\eta_s \frac{dR}{dt} = -2(2\bar{\sigma} - R\Delta p)r + (\bar{\sigma}r - \gamma) \frac{r^2}{R^2} \quad (1.5)$$

La solución numérica de las ecuaciones (1.4) y (1.5) se muestra en la Fig.(1.7). Si bien el modelo es consistente con los valores experimentales reportados en la literatura, y todos sus parámetros tienen un claro significado físico además de que pueden ser medidos de forma directa, el modelo no considera la evolución pulsátil que un Liposoma manifiesta cuando se dispone en ósmosis, es decir, no considera explícitamente la fuerza química que causa *poros transitorios*.

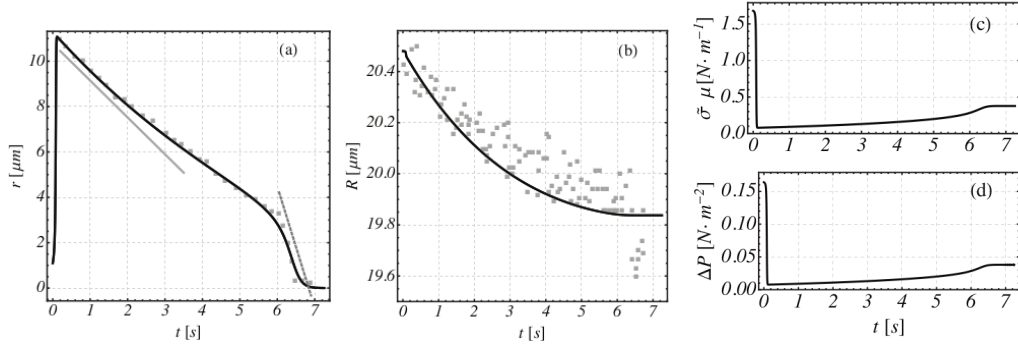


Figura 1.7: (a) Formación, crecimiento y colapso de un *poro transitorio*, (b) disminución volumétrica del Liposoma. Durante el proceso de evolución temporal del radio del poro y del radio de la membrana, la (c) tensión superficial y la (d) diferencia de presión caen abruptamente con la apertura del poro, mientras que durante el colapso del poro se incrementan hasta aproximadamente un cuarto de su valor inicial.[7]

Las ecuaciones anteriores gobiernan la dinámica de apertura-colapso de un poro transitorio en una vesícula esférica pero, a diferencia del modelo anterior (Brochard-Wyart et al.[13]), éstas contemplan una diferencia de presión hidrodinámica  $\Delta p$  que se expresa en los acoplamientos de los términos cruzados de sus ecuaciones.

### 1.1.2. Poros transitorios por estrés ósmótico

Un modelo teórico que predice la formación de poros transitorios por estrés osmótico en Liposomas se debe a Levin[8] e Idiart[9], quienes extendieron el modelo de Brochard-Wyart y colaboradores al considerar la diferencia



de concentración de la solución  $\Delta c$ , la permeabilidad de la membrana  $P$  y su área  $A$ . De aquí que la dinámica entre el radio del Liposoma  $R$ , el radio del poro  $r$  y la concentración de la solución  $c$  se da de acuerdo con el sistema de ecuaciones

$$2\pi \frac{dr}{dt} = \frac{2\pi}{\eta_m l} (\bar{\sigma} r - \gamma) \quad (1.6)$$

$$4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \frac{r^3}{3\eta_s} \left( \frac{2\bar{\sigma}}{R} \right) + \frac{PA}{\rho} \Delta c \quad (1.7)$$

$$\frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} = -\frac{cPA}{\rho} \Delta c \quad (1.8)$$

donde  $\eta_m$  es la viscosidad de la membrana,  $\bar{\sigma}$  es la tensión de superfi ce,  $\gamma$  es la tensión de borde,  $\eta_s$  es la viscosidad de la solución y  $\rho$  es la densidad de la solución.

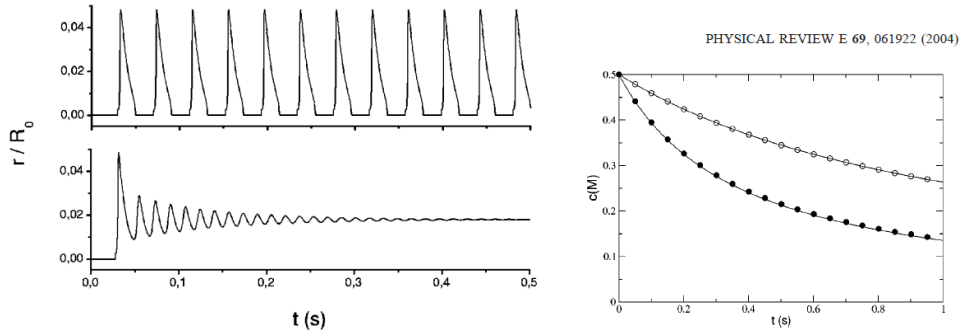


Figura 1.8: *Izquierda.*- Radio del poro como función del tiempo para Vesículas de 500 nm con una concentración inicial de solutos de  $c_0 = 0,19M$ . *Derecha.* Decaimiento de la concentración como función del tiempo. Ambas gráficas tomadas de [8][9](2004).

Estas ecuaciones describen la dinámica de poros transitorios en vesículas esféricas, y difieren de los modelos presentados previamente en el hecho de considerar la transferencia de masa por ósmosis. Esta nueva consideración, el efecto físico de la ósmosis, se refleja en la ecuación para la concentración de solvente (ec.1.8) y en el segundo término del lado derecho de la ecuación (ec. 1.7), lo cual indica que la conservación de masa está acoplada con la ecuación del radio de la vesícula e indirectamente, vía la tensión de superfi ce, con el radio del poro. Levin[8] e Idiart[9] encuentran que existe una dependencia

entre la concentración interna del soluto y el tamaño de la vesícula que permite que el sistema evolucione y se mantenga sin poro, o bien, que de paso a la nucleación de un poro de corta o larga duración.

Experimentos más recientes, llevados a cabo por Peterlin et al.[38](2012), Rangamani et al.[11](2014) y Chabanon et al.[10] (2016), entre otros, confirman que cuando las vesículas unilamelares gigantes (GUVs) son inmersas en una solución hipotónica responden al gradiente osmótico con una secuencia cíclica de eventos de hinchamiento y ruptura[10]. Ver Fig (1.9).

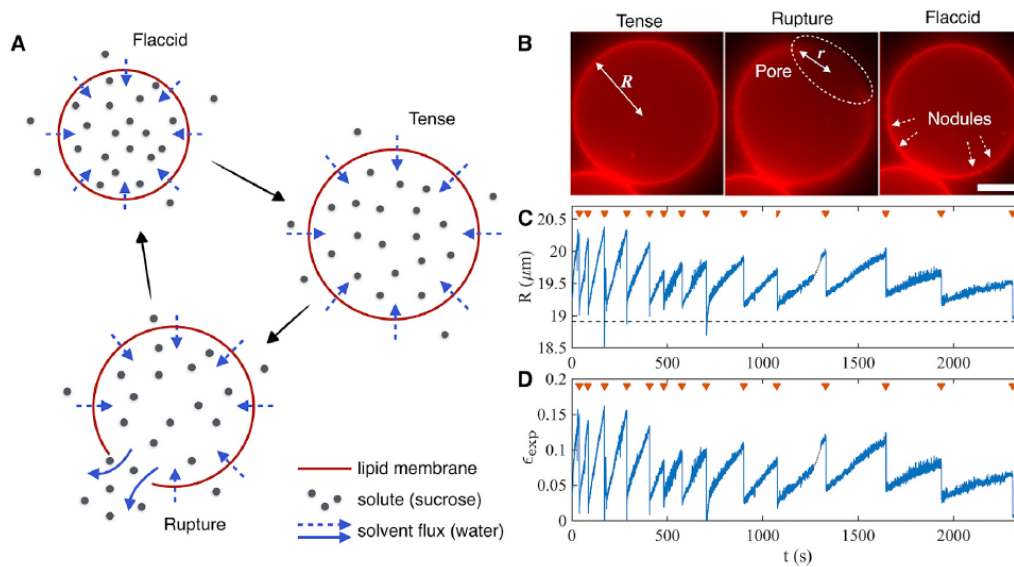


Figura 1.9: Una Vesícula Unilamelar Gigante (GUV) que contiene solución azucarada (200mM) exhibe ciclos de hinchamiento y ruptura bajo condiciones hipotónicas. (A) Las flechas punteadas representan el flujo de solvente a través de la membrana lipídica, mientras que las flechas continuas representan el flujo de solución expulsado a través del poro transitorio. (B) Micrografía de una GUV hinchada (izquierda), con un poro transitorio (en medio) y sellada (derecha). La barra de escala representa  $10\mu\text{m}$ . (C) Evolución típica del radio de una GUV durante los ciclos de hinchamiento y ruptura.

La apertura del poro está indicada por triángulos rojos. Durante la fase de hinchamiento el radio de la GUV crece continuamente y cae abruptamente durante los eventos de ruptura. En el estado hinchado, la presión osmótica y la tensión de la membrana aumentan debido al flujo entrante de agua. Durante la etapa de ruptura se expulsa solución a través del poro, la presión y la tensión superficial se relajan. Imagen tomada de [10].

De acuerdo a [10][11], los ciclos de hinchamiento y ruptura de una GUV que contiene solución azucarada (200mM) bajo condiciones hipotónicas, muestran que su radio evoluciona típicamente como en (C) de la Figura (1.9) por lo que sus ecuaciones son de la forma

$$2\pi \frac{dr}{dt} = \frac{2\pi}{\eta_m h + C\eta_s r} (\bar{\sigma} r - \gamma) + \xi(t) \quad (1.9)$$

$$4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \left( \frac{r^3}{3\eta_s} + \frac{P\nu_s A}{k_b T N_A} \right) \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} \right) + \frac{PA}{k_b T N_A} (k_b T N_A \Delta c) \quad (1.10)$$

$$\frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} = -\frac{cP\nu_s A}{k_b T N_A} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} \right) + \left( -\frac{\pi r^2}{R k_b T N_A} - \frac{cPA}{k_b T N_A} \right) \nu_s k_b T N_A \Delta c \quad (1.11)$$

donde  $\eta_m$  y  $\eta_s$  son las viscosidades de la membrana y de la solución, respectivamente,  $h$  el ancho de la membrana,  $C$  un parámetro geométrico,  $P$  la permeabilidad de la membrana,  $\nu_s$  el volumen molar del solvente,  $A$  el área de la membrana,  $k_b T N_A$  la energía molar, y  $\xi(t)$  una fuente de ruido de promedio cero y que satisface  $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2(h\eta_m + C\eta_s r)k_b T \delta(t - t')$  de acuerdo al teorema de fluctuación-disipación[10].

Si bien este modelo es más elaborado que los anteriores, existen un par de inconsistencias en su formulación (ver Cap.5) que nos indican la posibilidad de existencia de un modelo más general para describir las oscilaciones osmóticas en Liposomas, cosa que logramos en este trabajo. El interés en entender esta fenomenología radica en que la respuesta que los Liposomas manifiestan ante el cambio en la química del fluido circundante puede ser empleada para desarrollar sistemas de suministro y liberación de moléculas con base en aprovechar la química local de los alrededores.

Lo que resta de este trabajo consiste en deducir, a partir del formalismo que brinda la termodinámica, un modelo general para las *oscilaciones osmóticas* a partir del cual es posible derivar los modelos presentados en esta sección. Ver Capítulo 5. En el capítulo siguiente, Capítulo 2, se desarrolla el formalismo termodinámico de sistemas pequeños que permite deducir, en el Capítulo 3, un sistema de ecuaciones que describen la evolución de un Liposoma dispuesto en ósmosis.

## Capítulo 2

# Termodinámica irreversible de sistemas pequeños.

Los intereses científicos y tecnológicos actuales, entre los cuales podemos destacar la ingeniería molecular y la nanomedicina, han impuesto la necesidad de extender los métodos de la fisicoquímica y la termodinámica a escalas de longitud submicrométricas y nanoscópicas[2]. El entendimiento y la descripción de los fenómenos naturales que ocurren en dichas escalas de longitud requiere, con frecuencia, trabajar con la presencia de fluctuaciones de las variables físicas que caracterizan al sistema. El formalismo de la recién publicada Termodinámica Irreversible de Sistemas Pequeños (TISP)[1], una teoría de regresión no-lineal para las fluctuaciones alejadas del equilibrio (que permite deducir ecuaciones cinéticas de sistemas mesoscópicos sujetos a la acción de fuerzas externas), da cuenta de la amplia serie de efectos y mecanismos que tienen lugar en la convergencia de las dinámicas microscópica y macroscópica de los sistemas fisicoquímicos. Al tiempo que permite deducir un conjunto acoplado de ecuaciones no-lineales que gobiernan la dinámica del proceso en cuestión. En la literatura se encuentran algunas de sus primeras aplicaciones: plegamiento-extensión de moléculas individuales de ARN[19][20], dinámica de translación de motores moleculares (tipo cinesina)[21][22] y apertura-colapso de poros en vesículas[7].

En la siguiente subsección se presenta la derivación general del criterio evolutivo que permite describir la dinámica de una Vesícula Unilamelar dispuesta en ósmosis bajo los principios de la TISP [1].

## 2.1. Descripción entrópica.

Todo sistema termodinámico se describe por un número de parámetros físicos conjugados, intensivos  $\{\Psi_q\}$  y extensivos  $\{Y_q\}$ , llamados variables termodinámicas que, en general, se relacionan mediante ecuaciones de estado del tipo

$$\chi = \chi(\Psi_1, \Psi_2, \dots, \Psi_q, Y_1, Y_2, \dots, Y_q) = 0,$$

con  $q = 1, \dots, n$ . El número de variables que describen al sistema es la dimensión del espacio de estados, es decir, el conjunto de todas las configuraciones posibles. De manera que para el caso de un sistema termodinámico homogéneo, a temperatura  $T$ , energía  $E$ , entropía  $S$ , presión  $p$ , volumen  $V$ , potencial químico molar  $\mu_k$  y número de moles de  $k$ -especies químicas  $n_k$ , la ecuación de estado asociada está dada como

$$\chi(T, E, S, p, V, \mu_k, n_k) \equiv E - TS + pV - \sum_k \mu_k n_k = 0, \quad (2.1)$$

de donde es posible obtener la mínima cantidad de energía que todo sistema termodinámico tiene a cierta temperatura superior al cero absoluto

$$TS = E + pV - \sum_k \mu_k n_k. \quad (2.2)$$

La ecuación anterior permite derivar una formulación entrópica del sistema termodinámico en cuestión al relacionar la energía termodinámica  $E$  con las energías disponibles para realizar trabajo, las energías libres de Landau  $\Omega$  y de Gibbs  $G$ , respectivamente

$$\Omega \equiv -pV = F - \sum_k \mu_k n_k \quad \text{y} \quad G \equiv \sum_k \mu_k n_k = F + pV, \quad (2.3)$$

ambas definidas como las transformadas de Legendre de la energía libre de Helmholtz ( $F = E - TS$ ), por lo que calculando su diferencial se tiene

$$d\Omega = -SdT - pdV - \sum_k n_k d\mu_k \quad \text{y} \quad dG = -SdT + Vdp + \sum_k \mu_k dn_k, \quad (2.4)$$

lo que permite escribir la diferencial de (2.2) como

$$TdS = dE + SdT + pdV - \sum_k \mu_k dn_k - Vdp + \sum_k n_k d\mu_k, \quad (2.5)$$

que es una forma general para expresar la diferencial de entropía de cualquier sistema termodinámico

$$TdS = dE - dF(T, V, n_k) - dG(p) - d\Omega(\mu_k). \quad (2.6)$$

La ecuación anterior permite definir la *energía libre total*  $\Upsilon$  como la suma de las energías libres de Helmholtz  $F$ , Gibbs  $G$  y Landau  $\Omega$

$$\Upsilon \equiv F(T, V, n_k) + G(p) + \Omega(\mu_k), \quad (2.7)$$

por lo que los cambios en la entropía serán de la forma

$$TdS = dE - d\Upsilon(T, V, n_k, p, \mu_k). \quad (2.8)$$

De acuerdo a la primera ley de la termodinámica la diferencial de la energía interna es

$$dE = \hat{\delta}Q_{rev} + \hat{\delta}W_{rev} = Td_eS + \hat{\delta}W_{rev}. \quad (2.9)$$

Por su parte, la segunda ley de la termodinámica establece que todo proceso espontáneo que tiene lugar en un sistema aislado transcurre de forma tal que incrementa la entropía del sistema, por lo que el incremento total en su entropía es de la forma [5]

$$dS = d_eS + d_iS = \frac{\hat{\delta}Q}{T} + d_iS. \quad (2.10)$$

Es decir que el cambio total de la entropía de un sistema no aislado posee dos contribuciones, una debida a intercambios (reversibles) de entropía con el entorno ( $d_eS$ ) y otras originadas por la irreversibilidad intrínseca de los procesos de transporte internos al sistema debido al cambio de condiciones externas ( $d_iS$ ). Lo anterior conlleva a escribir la ecuación (2.8) como

$$Td_iS = \hat{\delta}W_{rev} - d\Upsilon(V, n_k, p, \mu_k) > 0. \quad (2.11)$$

Se obtiene así un criterio general para la evolución de un sistema termodinámico, es decir, una expresión general para la segunda ley que relaciona el *trabajo* ( $\hat{\delta}W_{ext} = \delta W_2$ ) que el entorno realiza sobre el sistema, con la *energía libre* ( $d\Upsilon = \Upsilon_1$ ) que tiene el sistema para responder. Ver Fig. (2.1)

Dado que todo sistema termodinámico puede ser caracterizado, de forma general, en términos de sus variables extensivas ( $\{Y_q\}$ ) e intensivas ( $\{\Psi_q\}$ ) que corresponden a la aplicación de fuerzas termodinámicas externas, entonces el trabajo externo  $\delta W$  queda definido [1] como

$$\delta W = \sum_{j=1}^q \Psi_j dY_j. \quad (2.12)$$

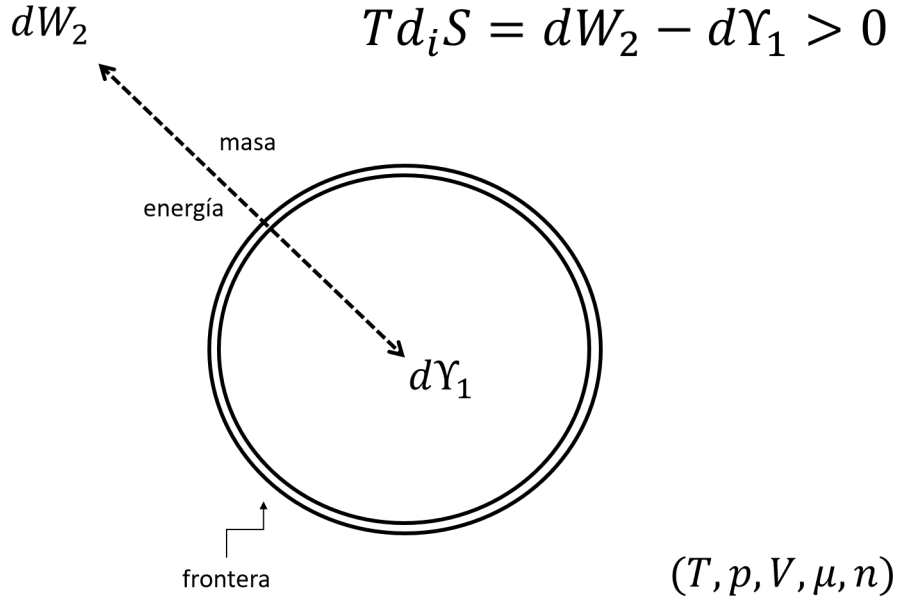


Figura 2.1: Sistema  $(T, p, V, \mu, n)$  globalmente *cerrado* y compuesto por dos subsistemas (interior y exterior) que interactúan entre sí transportando materia y energía a través de una frontera, de acuerdo al criterio evolutivo dado por la segunda ley.

A su vez, en todo sistema termodinámico la energía libre total ( $\Upsilon$ ) es una función homogénea de primer orden de las variables extensivas ( $\{Y_{j'}\}$ ), por lo que su diferencial será de la forma

$$d\Upsilon = \sum_{j'=1}^{q'} \left( \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_{j'}} \right) dY_{j'} \quad (2.13)$$

Las dos expresiones anteriores (2.12 y 2.13) permiten escribir la diferencial de la entropía debida a procesos irreversibles (2.11) de la forma

$$Td_iS = \sum_{j,j'=1}^{q,q'} \left( \Psi_j dY_j - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_{j'}} dY_{j'} \right) > 0 \quad (2.14)$$

## 2.2. Producción de entropía

Dado que interesa conocer la evolución temporal del sistema, se procede a expresar la variación temporal de la diferencial de la entropía debida a procesos irreversibles

$$T \frac{d_i S}{dt} = - \sum_j^q \left( \Psi_j - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_j} \right) \frac{dY_j}{dt} = - \underline{X}^t \cdot \underline{J} > 0 \quad (2.15)$$

relación que expresa la evolución temporal de (2.14). De ella es posible reconocer que los acoplamientos de regresión no-lineal de las fuerzas termodinámicas del sistema están dados como

$$\underline{X}^t = - \sum_j X_j \equiv - \sum_j \left( \Psi_j - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_j} \right). \quad (2.16)$$

Dichos acoplamientos causan los flujos generalizados que, en primera aproximación, pueden suponerse como proporcionales a las fuerzas que los causan [5, 7, 19]

$$\underline{J} = \sum_j \frac{dY_j}{dt} = - \sum_{j,k=1}^q L_{jk} X_k = - \sum_{j,k=1}^q L_{jk} \left( \Psi_k - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_k} \right) = - \underline{L} \cdot \underline{X}, \quad (2.17)$$

donde  $\underline{L} = L_{jk}$  es una matriz simétrica llamada *matriz de coeficientes de Onsager* que caracteriza la movilidad de las moléculas del sistema y que acopla las diferentes dinámicas existentes de acuerdo al principio de LeChatelier-Braun (ver Subsección 3.5).

Al reescribir la ecuación (2.15), considerando (2.17) y (2.16), se obtiene una expresión bastante general para escribir el criterio evolutivo

$$T \frac{d_i S}{dt} = \sum_{j,k=1}^q \left( \Psi_j - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_j} \right) L_{jk} \left( \Psi_k - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_k} \right) = \sum_{j,k=1}^q X_j L_{jk} X_k > 0. \quad (2.18)$$

Es importante observar que la ecuación anterior (2.18) es un polinomio (entrópico) tal que cuando los acoplamientos de las fuerzas termodinámicas se cancelan es porque se ha alcanzado el equilibrio termodinámico

$$T \frac{d_i S}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \underline{X}_{eq} = - \left( \Psi_j - \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_j} \right)_{eq} = \underline{0} \quad \longrightarrow \quad \Psi_j^{eq} = \left( \frac{\partial \Upsilon}{\partial Y_j} \right)_{eq}. \quad (2.19)$$



### 2.2.1. Matriz de coeficientes fenomenológicos

La ecuación (2.18) indica que la producción de entropía es una forma bilineal (cuadrática en todos los acoplamientos) de las fuerzas termodinámicas [27][p.150], por lo que

$$T \frac{d_i S}{dt} = [X_1 \quad X_2 \quad \dots \quad X_n] \begin{bmatrix} L_{11} & L_{12} & \dots & L_{1n} \\ L_{21} & L_{22} & \dots & L_{2n} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ L_{n1} & L_{n2} & \dots & L_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix} > 0, \quad (2.20)$$

es decir, la forma cuadrática ( $T d_i S/dt > 0$ ) tiene valores positivos para cada vector distinto de cero  $\underline{X} \in R^n$ . Por lo tanto, la matriz de coeficientes  $\underline{L}$  es simétrica y definida positiva si y sólo si todos sus eigenvalores son positivos, esto es, la matriz es semi-definida y es invertible[36].

Una condición necesaria y suficiente para que la producción de entropía sea definida positiva  $d_i S/dt > 0$ , de acuerdo con la segunda ley, es que todos los menores principales de la matriz  $\underline{L}$  sean no negativos[27]

$$\begin{vmatrix} L_{jj} & L_{jk} \\ L_{kj} & L_{kk} \end{vmatrix} = L_{jj}L_{kk} - L_{jk}L_{kj} > 0. \quad (2.21)$$

Esta condición permite obtener las siguientes relaciones entre coeficientes principales y coeficientes cruzados

$$L_{jj}L_{kk} > L_{jk}L_{kj}, \quad (2.22)$$

donde, de acuerdo con el principio de reciprocidad [5], los coeficientes cruzados cumplen las relaciones de simetría

$$L_{jk} \equiv L_{kj}. \quad (2.23)$$

Finalmente, las unidades de la matriz de coeficientes  $\underline{L}$  dependen de las unidades de los flujos y de las unidades de las fuerzas correspondientes, de acuerdo a

$$[L_{jk}] = \frac{[J_j]}{[X_k]}, \quad (2.24)$$

por lo que la matriz depende de las características propias que las fuerzas y los flujos tengan en cada caso en particular, como veremos al final del capítulo siguiente.

La descripción termodinámica explicada en este capítulo puede aplicarse a sistemas fisicoquímicos y biológicos pequeños. De hecho, en los casos en que los sistemas se encuentran fuertemente influenciados por las fluctuaciones térmicas o por agentes estocásticos externos, la descripción presentada puede generalizarse al considerar que las ecuaciones de evolución deducidas, Ecs. (2.17), se ven afectadas por términos de ruido aditivo o multiplicativo, según sea el caso. Este tipo generalización fue introducida en la referencia [19] en el caso del estudio del estiramiento de moléculas individuales de ARN por medio de pinzas ópticas. Sin embargo, es conveniente recalcar que existen sistemas termodinámicos pequeños, como los liposomas y los poros transitorios que surgen en sus membranas, en los que los efectos térmicos son despreciables y, por lo tanto, para los cuales el nivel de descripción dado por las Ecs. (2.17) es más que suficiente. Esto se demostrará, en forma explícita, en el capítulo siguiente.



## Capítulo 3

# Termodinámica irreversible de vesículas osmóticas.

El interés en el estudio de sistemas termodinámicos acoplados con su entorno radica en comprender los procesos de transporte de masa y energía en situaciones fuera de equilibrio bajo la convergencia de dinámicas macroscópicas y microscópicas. Algunos de esos procesos, pueden ser estudiados mediante estructuras lipídicas artificiales llamadas Liposomas o Vesículas Unilame-lares (UVs) que consisten de membranas esféricas que aíslan femtolitros de material con la capacidad de portarlo.

En su versión más simple, un Liposoma está constituido por una bicapa lipídica esférica de radio  $R$  [ $\mu \cdot m$ ] caracterizada por una tensión superficial  $\bar{\sigma}$  [ $N \cdot m^{-1}$ ] y una permeabilidad molar  $\varphi$  [ $m \cdot s^{-1} mol J^{-1}$ ]. Ver Fig.(3.1) Dicha membrana lipídica se puede modificar debido a que sobre ella pueden actuar fuerzas físicas que, por ejemplo, hagan emerger momentáneamente aperturas circulares de radio  $r$  [ $\mu \cdot m$ ] (*poros transitorios*) que se caracterizan por una tensión de borde  $\bar{\gamma}$  [pN].

Durante el proceso de *oscilaciones osmóticas*, ver Fig.(1.9), la ruptura de la membrana y la consecuente formación de un poro causa que la tensión superficial y la presión disminuyan súbitamente[7], pasando de los valores críticos antes de la ruptura a valores muy cercanos a cero después de ella. Ver Fig. (1.7). Sin embargo, la propiedades anfífilas de la membrana hacen que la existencia del poro sea inestable y contribuyen a que colapse, evitando exponer su interior hidrofóbico, y evolucionando a una configuración energéticamente favorable[3] [p.571] en la cual la tensión superficial comienza a restablecerse hasta que el poro colapsa. Ver Fig.(1.9)

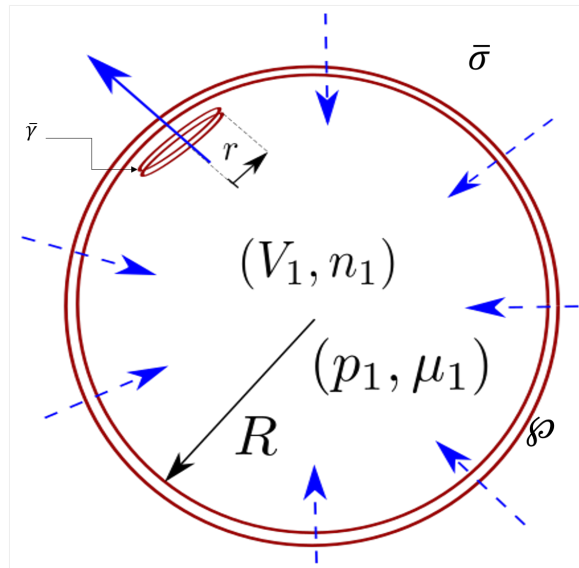


Figura 3.1: Esquema de un Liposoma o Vesícula Unilamelar de radio  $R$  y en cuya superficie existe un poro transitorio de radio  $r$ . La bicapa lipídica esférica está caracterizada por una permeabilidad  $\varphi$  y por una tensión de superficie  $\bar{\sigma}$  y de borde  $\bar{\gamma}$ . La solución encapsulada posee  $n_1$  moles que ocupan un volumen  $V_1$ . El sistema global es *cerrado*  $(T, p, V, \mu, n)$  y está compuesto por dos subsistemas (interior y exterior) que interactúan entre sí transportando materia y energía a través de una frontera, de acuerdo al criterio evolutivo dado por la segunda ley. Ver ec.(2.14). Las flechas azules punteadas indican el flujo de solvente, mientras que la flecha azul continua indica la solución expulsada por el poro.

La acción de fuerzas ópticas, mecánicas, eléctricas y/o químicas sobre la membrana lipídica puede originar *poros transitorios* si la intensidad de las fuerzas sobrepasa la tensión máxima que la membrana puede soportar. En el caso de las *oscilaciones osmóticas* en Liposomas, las fuerzas químicas y las fuerzas mecánicas se acoplan entre sí para evolucionar entre estados energéticamente favorables, condición que implica el transporte de una pequeña parte de la solución hacia el exterior y de otra parte de solvente al interior.

### 3.1. Criterio evolutivo.

Uno de los principales objetivos de la termodinámica es estudiar las leyes que regulan el intercambio de energía y masa entre sistemas, siendo de particular interés los sistemas químicos y biológicos donde los procesos irre-

versibles y los acoplamientos sistema-entorno son ubicuos [2].

La Termodinámica Irreversible de Sistemas Pequeños[1] describe los fenómenos naturales a partir del criterio evolutivo dado por la segunda ley y explicado en el capítulo anterior. Por lo que, partiendo de la entropía como una función de estado, homogénea y de primer orden de las variables extensivas  $\{Y_j\}$ , se tiene que

$$S(\{Y_j\}) = S(Y_1, \dots, Y_q) = \sum_{j=1}^q \left( \frac{\partial S}{\partial Y_j} \right) Y_j,$$

expresión que contiene la máxima información disponible del sistema. Cuando la entropía  $S$  solamente es función de la energía  $E$ , el volumen  $V$  y el número de partículas  $n_k$ , es decir, cuando es de la forma

$$S = S(E, V, n_k),$$

su diferencial resulta en la expresión

$$dS = \left( \frac{\partial S}{\partial E} \right)_{V, n_k} dE + \left( \frac{\partial S}{\partial V} \right)_{E, n_k} dV + \sum_{k=0}^q \left( \frac{\partial S}{\partial n_k} \right)_{E, V} dn_k. \quad (3.1)$$

Esta expresión permite reconocer que las derivadas de la entropía respecto a las variables extensivas (energía, volumen y moles) están definidas de la forma usual

$$\left( \frac{1}{T} \right) = \left( \frac{\partial S}{\partial E} \right)_{V, n_k}, \quad \left( \frac{p}{T} \right) = \left( \frac{\partial S}{\partial V} \right)_{E, n_k}, \quad \left( \frac{-\mu_k}{T} \right) = \left( \frac{\partial S}{\partial n_k} \right)_{E, V},$$

expresiones que permiten escribir la conocida ecuación de Gibbs [5, 2]

$$TdS = dE + pdV - \sum_{k=0}^q \mu_k dn_k, \quad (3.2)$$

la cual a su vez puede escribirse en términos de la energía libre de Helmholtz

$$TdS = dE - dF(V, n_k). \quad (3.3)$$

Para procesos irreversibles la diferencial de entropía se debe tanto a intercambios con el exterior ( $d_e S$ ) como a la producción interna ( $d_i S$ ), i.e., es de la forma [5, 2]

$$dS = d_e S + d_i S. \quad (3.4)$$

Por su parte, la primera ley de la Termodinámica permite escribir la diferencial de energía en términos del calor reversible y en términos del trabajo reversible realizado sobre el sistema

$$dE = \hat{\delta}Q + \hat{\delta}W = Td_eS + \hat{\delta}W_{rev}. \quad (3.5)$$

Al considerar las dos expresiones anteriores (3.5) y (3.4) en la ecuación (3.3) se obtiene una expresión entrópica muy general

$$Td_iS = \hat{\delta}W_{rev} + pdV - \sum_{k=0}^q \mu_k dn_k > 0, \quad (3.6)$$

que relaciona los cambios de la entropía debida a procesos irreversibles ( $d_iS$ ) con el trabajo externo ( $\hat{\delta}W_{rev} \equiv \hat{\delta}W$ ) realizado sobre el subsistema y con la fuerza con la que el subsistema responde a su exterior, proporcional al cambio de su energía libre ( $dF$ ), por lo que escrita en forma más simple resulta

$$Td_iS(E, V, n_k) = \hat{\delta}W(E) - dF(V, n_k) > 0, \quad (3.7)$$

siendo la segunda ley de la termodinámica la que asigna el criterio *positivo definido* que rige la evolución del sistema termodinámico.

Obsérvese que, aunque la ecuación anterior (3.7) es un caso particular de la ecuación (2.18) sigue siendo una ecuación de gran generalidad puesto que describe sistemas termodinámicos globalmente cerrados en los que emergen procesos isotérmicos, isocóricos e isomásicos, razón por lo cual es necesario especificar tanto el trabajo externo como la energía libre de la Vesícula o Liposoma.

Considerando que el subsistema exterior, o entorno, está constituido tanto por la membrana esférica y elástica (tensión de superficie  $\bar{\sigma}$  y borde  $\bar{\gamma}$ , área  $A_2$  y perímetro  $l$ ) como por la solución acuosa (de potencial químico  $\mu_2$  a presión  $p_2$ , volumen  $V_2$  y número de moles  $n_2$ ), entonces, el trabajo realizado por el entorno sobre el sistema interior es

$$\hat{\delta}W(l, A_2, \mu_2, n_2) = \bar{\gamma}dl + \bar{\sigma}dA_2 + p_2dV_2 - \mu_2dn_2 \quad (3.8)$$

Por su parte, el subsistema interior consiste de una solución acuosa (de potencial químico  $\mu_1$  a presión  $p_1$ , volumen  $V_1$  y número de moles  $n_1$ ) que dispone de cierta energía para responder ante la acción del entorno, su energía libre de Helmholtz

$$dF(V_1, n_1) = -p_1dV_1 + \mu_1dn_1. \quad (3.9)$$

Dado que el sistema termodinámico es globalmente cerrado, su volumen total y su número de moléculas son constantes

$$V = V_1 + V_2 = cte \quad \text{y} \quad n = n_1 + n_2 = cte$$

al igual que su temperatura, lo cual implica que

$$dV_2 = -dV_1 \quad \text{y} \quad dn_2 = -dn_1$$

Por lo tanto, sustituyendo las ecuaciones (3.8) y (3.9) en (3.7) se obtiene la producción interna de entropía en términos de la suma de los productos de las diferentes cantidades intensivas ( $\bar{\gamma}, \bar{\sigma}, \Delta p, \Delta \mu$ ) por lo cambio correspondientes de sus variables extensivas conjugadas ( $l, A, V_1, n_1$ ):

$$T \frac{d_i S}{dt} = \bar{\gamma} \frac{dl}{dt} + \bar{\sigma} \frac{dA_2}{dt} - \Delta p \frac{dV_1}{dt} + \Delta \mu \frac{dn_1}{dt} > 0. \quad (3.10)$$

Ésta última relación cuantifica la manera en la que las contribuciones mecano-químicas de solvente ( $p_2 dV_2 - \mu_2 dn_2$ ) y las contribuciones elásticas de la membrana ( $\bar{\gamma} dl + \bar{\sigma} dA_2$ ), en tanto entidades externas, se acoplan con la energía libre de la solución ( $-p_1 dV_1 + \mu_1 dn_1$ ) y así evolucionan temporalmente bajo el criterio, positivo definido para la producción de entropía, de la segunda ley de la Termodinámica.

## 3.2. Flujos no lineales.

La ecuación (3.10) describe la evolución de un Liposoma dispuesto en ósmosis, es decir, expresa su producción de entropía en términos de las fuerzas y de los flujos termodinámicos, éstos últimos, determinados por la evolución temporal del contorno del poro  $l$ , del área de la membrana  $A_2$ , del volumen de la solución  $V_1$  y del número de moles  $n_1$ .

La forma geométrica regular del Liposoma, ver (3.1), permite reducir el número de variables independientes al considerar que tanto el área como el volumen pueden escribirse en términos del radio  $R$ . Aunque esta reducción de variables parte de la hipótesis de que la forma del Liposoma no cambia apreciablemente conforme transcurre la dinámica. De esta forma, se usarán tres variables básicas para describir la dinámica completa:  $r$ , el radio del poro;  $R$  el radio del Liposoma y  $c$ , la concentración de soluto.

Un Liposoma de radio  $R$  que contiene una solución acuosa de volumen  $V_1$ , está inmerso en otra solución acuosa de volumen  $V_2$ . El volumen  $V_1$  que



28CAPÍTULO 3. TERMODINÁMICA IRREVERSIBLE DE VESÍCULAS OSMÓTICAS.

ocupa la solución es el volumen de una esfera de radio, por lo que el flujo volumétrico será

$$V_1(R) = \frac{4\pi}{3}R^3 \quad \longrightarrow \quad \frac{dV_1}{dt} = 4\pi R^2 \frac{dR}{dt}. \quad (3.11)$$

La existencia de cascadas de poros en el Liposoma tiene como consecuencia el transporte de moléculas de solución al exterior, mientras que el gradiente de concentración tiene como consecuencia el transporte de molécula del solvente al interior. En lo que sigue, consideraremos que este segundo proceso tiene lugar por ósmosis a través de la membrana. Ambos flujos se describen en términos de los moles de la solución  $n_1$ , del volumen de la solución  $V_1$  y de su concentración  $c_1$ , ya que éstas cantidades físicas se relacionan linealmente de acuerdo con la fórmula

$$n_1 = c_1 V_1, \quad (3.12)$$

por lo que su evolución temporal será

$$\frac{dn_1}{dt} = c_1 \frac{dV_1}{dt} + V_1 \frac{dc_1}{dt} = c_1 \left( 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} \right) + \left( \frac{4\pi}{3} R^3 \right) \frac{dc_1}{dt}. \quad (3.13)$$

La existencia transitoria de un poro modifica la superficie del Liposoma, de ahí que la superficie efectiva de dicha membrana esté dada por el área de una esfera menos el área de un poro, por lo que puede escribirse

$$A_2(r, R) = 4\pi R^2 - \pi r^2 \quad \longrightarrow \quad \frac{dA_2}{dt} = 8\pi R \frac{dR}{dt} - 2\pi r \frac{dr}{dt}. \quad (3.14)$$

Finalmente, el flujo asociado al cambio del radio del poro está determinado por

$$l(r) = 2\pi r \quad \longrightarrow \quad \frac{dl}{dt} = 2\pi \frac{dr}{dt}. \quad (3.15)$$

Sustituyendo las cuatro expresiones anteriores en la ecuación (3.10) y agrupando, se obtiene

$$T \frac{d_i S}{dt} = -(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) 2\pi \frac{dr}{dt} + \\ - \left( \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} - (-\Delta\mu) \frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} > 0, \quad (3.16)$$

que es la producción de entropía de un Liposoma al ser dispuesto en ósmosis. La importancia de la ecuación (3.16) radica en el hecho de que explicita las

fuerzas y los flujos termodinámicos para describir el acoplamiento mecánico-químico reportado previamente en la literatura [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15], como se explicó en el capítulo inicial. La forma general

$$T \frac{d_i S}{dt} = \underline{X}^t \cdot \underline{J} > 0, \quad (3.17)$$

expresa en términos de la suma de los productos entre los acoplamientos de fuerzas  $\underline{X}^t$  y de los flujos de estado  $\underline{J}$  el criterio evolutivo del sistema así como todos los posibles acoplamientos que pueden tener lugar en la dinámica. Y donde los flujos quedan como

$$\begin{pmatrix} J_r \\ J_R \\ J_c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2 \dot{R} \\ \frac{4\pi}{3} R^3 \dot{c} \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

Para garantizar que la producción de entropía sea una función cuadrática de los acoplamientos de fuerza, se hace uso de la hipótesis de relación lineal entre flujos y fuerzas de la termodinámica irreversible lineal [5, 2]. De esta forma, los flujos  $\underline{J}$  termodinámicos se supondrán proporcionales a las fuerzas  $\underline{X}$ , siendo dicha proporcionalidad aquella brindada por la matriz de coeficientes de Onsager  $\underline{L}$ , por lo que [4]

$$\underline{J} = \sum_j J_j = - \sum_{j,k} L_{jk} X_k = \underline{L} \cdot \underline{X}, \quad (3.19)$$

donde, como se explicó en forma completamente general en el capítulo anterior,  $\underline{L}$  es una matriz definida positiva cuyos coeficientes  $L_{jk}$  son entidades que cuantifican la movilidad de los elementos del sistema así como sus acoplamientos termodinámicos, además de satisfacer las relaciones de reciprocidad  $L_{jk} = L_{kj}$ .

Si en (3.17) y en (3.19) los índices son tales que  $j, k = \{r, R, c\}$  entonces la producción entrópica será de la forma

$$T \frac{d_i S}{dt} = -X_r J_r - X_R J_R - X_c J_c > 0, \quad (3.20)$$

y los flujos termodinámicos se convierten en un sistema acoplado de tres ecuaciones no lineales

$$J_r = -L_{rr} X_r - L_{rR} X_R - L_{rn} X_c, \quad (3.21)$$

$$J_R = -L_{Rr} X_r - L_{RR} X_R - L_{Rn} X_c, \quad (3.22)$$

$$J_c = -L_{cr}X_r - L_{cR}X_R - L_{cc}X_c. \quad (3.23)$$

Las relaciones anteriores pueden expresarse matricialmente como

$$\begin{pmatrix} J_r \\ J_R \\ J_c \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} L_{rr} & L_{rR} & L_{rc} \\ L_{Rr} & L_{RR} & L_{Rc} \\ L_{cr} & L_{cR} & L_{cc} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} X_r \\ X_R \\ X_c \end{pmatrix}. \quad (3.24)$$

Finalmente, al recurrir a la ecuación (3.17) permite reconocer tanto los flujos  $\underline{J}$  como las fuerzas termodinámicas  $\underline{X}$ , por lo que la ecuación anterior (3.24) resulta de la forma

$$\begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2\dot{R} \\ \frac{4\pi}{3}R^3\dot{c} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} L_{rr} & L_{rR} & L_{rc} \\ L_{Rr} & L_{RR} & L_{Rc} \\ L_{cr} & L_{cR} & L_{cc} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \bar{\gamma} \\ \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \\ -\Delta\mu \end{pmatrix} \quad (3.25)$$

que, expresado como sistema de ecuaciones, permite evidenciar visualmente el acoplamiento entre todas las fuerzas con todos los flujos

$$2\pi \frac{dr}{dt} = -L_{rr}(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{rR} \left( \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{rc}(-\Delta\mu) \quad (3.26)$$

$$4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = -L_{Rr}(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{RR} \left( \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{Rc}(-\Delta\mu) \quad (3.27)$$

$$\frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} = -L_{cr}(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{cR} \left( \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{cc}(-\Delta\mu) \quad (3.28)$$

La generalidad de las ecuaciones cinéticas (3.26), (3.27) y (3.28) que se han derivado a partir de la Termodinámica Irreversible de Sistemas Pequeños permite derivar, al simplificarse, modelos previos reportados en la literatura [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15]. Ver Capítulo 5.

### 3.3. Fuerzas termodinámicas.

Las fuerzas son la causa del movimiento. En este caso, las tensiones mecánicas y las afinidades químicas son las fuerzas involucradas que se acoplan entre sí para causar los flujos no lineales (3.26), (3.27) y (3.28) que originan la dinámica del Liposoma dispuesto en ósmosis. Para completar la descripción es necesario analizar el contenido físico de las ecuaciones (3.25) para conocer la forma específica de las fuerzas y sus acoplamientos.

### 3.3.1. Presión hidrodinámica

La curvatura de la membrana tiene por definición una energía libre de exceso sobre unidad de área que genera una diferencia de presión entre el interior y el exterior del Liposoma. Es bien sabido que en equilibrio mecánico dicha diferencia cumple con la relación de Laplace, expresada en términos de la tensión de superficie. Sin embargo, dado que el proceso que se desarrolla está, en general, alejado del equilibrio, es necesario determinar una expresión concreta para la diferencia de presión hidrodinámica en función de los flujos hidrodinámicos que se establecen cuando emergen los poros transitorios; lo cual se hace a continuación.

Una de las principales aplicaciones de la termodinámica de procesos irreversibles consiste en la derivación de las ecuaciones de la hidrodinámica de fluidos viscosos, lo que constituye una prueba de peso sobre la validez y el alcance de dicha teoría [2, 5]. En particular, se pueden deducir la ecuación de conservación de momento para un fluido viscoso[2]

$$\rho(\partial_t + \underline{v} \cdot \nabla)\underline{v} = -\nabla p + \eta \nabla^2 \underline{v} + (3^{-1}\eta + \eta_v)\nabla(\nabla \cdot \underline{v}). \quad (3.29)$$

La ecuación anterior, conocida como ecuación de Navier-Stokes (N-S), es muy general y, regularmente, requiere ser simplificada para las condiciones específicas del problema. Esto se hace a mayor detalle en el Apéndice (ver sección 7.1) aunque aquí se deduce brevemente, esto con la finalidad de justificar el uso de la diferencia de presión hidrodinámica, que ocurre cuando la solución contenida en el Liposoma es expulsada a través del poro.

Suponiendo condiciones estacionarias a bajos números de Reynolds, es decir, que los términos no lineales son despreciables, se puede reducir la ecuación de N-S a

$$0 = -\hat{e}_z \partial_z p + \eta_s r^{-1} \partial_r (r \partial_r v), \quad (3.30)$$

donde se ha expresado el operador gradiente en coordenadas cilíndricas con simetría azimutal (en  $\theta$ ), y se ha considerado que tanto la presión  $p = p(z)$  como la velocidad  $\underline{v} = v(r)\hat{k}$  dependen de sólo de una coordenada, respectivamente. La ecuación anterior puede resolverse para obtener el perfil de velocidades del flujo expulsado

$$\underline{v} = \frac{r^2}{4\eta_s} \frac{dp}{dz}. \quad (3.31)$$

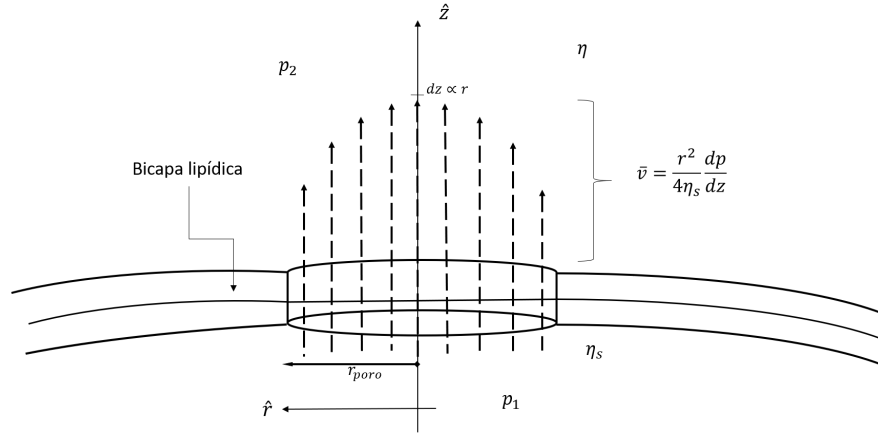


Figura 3.2: Esquema de la sección transversal de una bicapa lipídica que separa dos soluciones químicas de distinta viscosidad ( $\eta_s$  y  $\eta$ ) y sobre la que existe un poro de radio  $r$  por el cual se expulsa solución química debido a la existencia de una diferencia de presión fuera de equilibrio.

Esta expresión permite calcular el flujo de masa sobre unidad de tiempo de la solución expulsada a través del poro, es decir, el *caudal* de salida de la solución

$$Q = \int \rho_s \underline{v} \cdot d\underline{A}_{poro} = -\rho_s \frac{dV_1}{dt}, \quad (3.32)$$

donde  $A_{poro} = \pi r^2$ . La segunda igualdad, que se debe a la conservación de masa, permite deducir que la diferencia de presión hidrodinámica está dada por la relación

$$\Delta p = -32\eta_s \frac{R^2}{r^3} \frac{dR}{dt} = -\frac{8\eta_s}{\pi r^3} \left( 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} \right) = -\frac{8\eta_s}{\pi r^3} \left( \frac{dV_1}{dt} \right), \quad (3.33)$$

expresión que resulta proporcional al cambio volumétrico de la solución en el interior del Liposoma e inversamente proporcional al radio del poro,  $r^3$ .

- **Coefficiente de presión hidrodinámica.**

Al sustituir la presión hidrodinámica anterior, en la ecuación (3.27) y agrupar del lado izquierdo de la igualdad los dos términos del cambio volumétrico, se llega a lo siguiente:

$$4\pi R^2 \alpha_0 \frac{dR}{dt} = -L_{Rr} (\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{RR} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{Rc} (-\Delta\mu). \quad (3.34)$$

Aquí, se ha definido, para simplificar la notación, el coeficiente adimensional

$$\alpha_0 = \left(1 - L_{RR} \frac{8\eta_s}{\pi r^3}\right) > 0. \quad (3.35)$$

Esta relación es importante por dos razones. La primera, porque en él está embebida la contribución de la presión hidrodinámica y la segunda, porque que constriñe las unidades del coeficiente principal  $L_{RR}$  para que sean de la forma

$$[L_{RR}] \longrightarrow \left[\frac{\pi r^3}{8\eta_s}\right] = \left[\frac{s}{kg}\right] [m^4]. \quad (3.36)$$

■ **Términos cruzados pequeños.**

Es importante observar que la presión hidrodinámica es una diferencia de presión de no-equilibrio que cambia proporcionalmente con el cambio del radio del Liposoma, i.e.,

$$\Delta p \propto 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = -L_{Rr}X_r - L_{RR}X_R - L_{Rc}X_c \quad (3.37)$$

de aquí que los dos términos que contienen a la diferencia de presión  $\Delta p$ , en las ecuaciones (3.26) y (3.28), son de la forma

$$L_{rR}\Delta p \propto -L_{rR}^2X_r - L_{rR}L_{RR}X_R - L_{rR}L_{Rc}X_c, \quad (3.38)$$

$$L_{cR}\Delta p \propto -L_{cR}L_{Rr}X_r - L_{cR}L_{RR}X_R - L_{cR}^2X_c. \quad (3.39)$$

De acuerdo a (2.22), los coeficientes principales son al menos un orden de magnitud mayores que los coeficientes cruzados ( $L_{jj} \gg L_{jk}$ ) [4], por lo que las ecuaciones (3.38) y (3.39), al estar multiplicadas por coeficientes cuadráticos o bien por productos de coeficientes cruzados, pueden considerarse despreciablemente pequeñas

$$L_{rR}\Delta p \ll 1 \quad \text{y} \quad L_{cR}\Delta p \ll 1 \quad (3.40)$$

■ **Ecuaciones simplificadas. Presión hidrodinámica desacoplada.**

Por lo tanto, éstos términos no serán considerados en las ecuaciones (3.26) y (3.27). Estas consideraciones, junto con la relación (3.34), permite simplificar el sistema de ecuaciones (3.25) al desacoplar la presión hidrodinámica de las ecuaciones y cuantificarla en el flujo principal a

través del coeficiente  $\alpha_0$ . Resultando que los flujos termodinámicos, (3.26),(3.27) y (3.28), se simplifican en la forma

$$2\pi \frac{dr}{dt} = -L_{rr}(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{rR} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{rc}(-\Delta\mu), \quad (3.41)$$

$$4\pi R^2 \alpha_0 \frac{dR}{dt} = -L_{Rr}(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{RR} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{Rc}(-\Delta\mu), \quad (3.42)$$

$$\frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} = -L_{cr}(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - L_{cR} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - L_{cc}(-\Delta\mu). \quad (3.43)$$

Matricialmente se tiene

$$\begin{pmatrix} 2\pi \dot{r} \\ 4\pi R^2 \alpha_0 \dot{R} \\ 4\pi 3^{-1} R^3 \dot{c} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} L_{rr} & L_{rR} & L_{cr} \\ L_{Rr} & L_{RR} & L_{cR} \\ L_{cr} & L_{cR} & L_{cc} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \bar{\gamma} \\ -2\bar{\sigma}R^{-1} - c\Delta\mu \\ -\Delta\mu \end{pmatrix}. \quad (3.44)$$

Es un sistema de ecuaciones similar a (3.25) pero simplificado debido a la factorización, o desacoplamiento, de la presión hidrodinámica. La importancia de dicha factorización es que impone las condiciones que debe cumplir el coeficiente principal  $L_{RR}$ , esencialmente, debe conducir a un valor del coeficiente  $\alpha_0$  mayor a cero pero menor a uno.

### 3.3.2. Tensiones mecánicas

Algunas propiedades geométricas y termodinámicas de las bicapas anfífilas pueden ser entendidas desde un punto de vista unificado considerando la energía libre asociada a sus deformaciones, ya sea por la compresión o expansión de la bicapa en la dirección lateral o en la dirección normal a la superficie, esto es, por la curvatura local de la superficie.

- **Tensión de superficie.**

Bajo estas condiciones, la energía libre asociada a la membrana puede ser expresada como una función del área ( $A$ ) y de la curvatura local de la superficie[25]

$$\bar{\sigma} = \sigma(A) + k_{be}R_{eq}^{-2} \longrightarrow [N \cdot m^{-1}], \quad (3.45)$$

donde  $R_{eq}$  es el radio de equilibrio y  $k_{be} = 29.0 \times 10^{-20}[J]$  la energía de curvatura. Para el primer término de la ecuación anterior se estima un valor aproximado de:  $\sigma(R) \approx 10^{-5}[N \cdot m^{-1}]$ . Observando ahora que el segundo término del lado derecho de la igualdad anterior es del orden de  $k_{be}R_{eq}^{-2} = 6.833 \times 10^{-10}[N \cdot m^{-1}]$ , ya que  $R_{eq} = 20.6 \times 10^{-6}[m]$ , se puede concluir que la ecuación (3.45) puede aproximarse como

$$\bar{\sigma} \simeq \sigma(A) \quad (3.46)$$

La tensión de superficie puede deducirse de la energía de superficie  $F_\sigma$  que se requiere para estirar una membrana. Despreciando las fluctuaciones térmicas en ella y suponiendo que su temperatura y su volumen permanecen constantes [25], puede entonces proponerse que la energía de superficie asociada a deformaciones elásticas tiene una forma análoga a la ley de Hooke:

$$F_\sigma = F_{eq} + \frac{\sigma_c}{2A_{eq}}(A - A_{eq})^2, \quad (3.47)$$

donde  $F_{eq}$  es una constante. Por lo anterior, el cambio en la energía libre de superficie con respecto al área del Liposoma es

$$\sigma(R) = \left( \frac{\partial F_\sigma}{\partial A} \right)_{T,V} = \sigma_c \left( \frac{A - A_{eq}}{A_{eq}} \right) = \sigma_c \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R_{eq}^2} \right) \quad (3.48)$$

El espesor tan pequeño de una membrana, al menos comparado con las dimensiones del Liposoma permite aproximar a la bicapa como una superficie bidimensional inmersa en soluciones [25].

#### ■ Tensión de borde.

Cuando la membrana se rompe y se forma un poro transitorio, emerge una tensión de contorno que puede deducirse de la energía que se requiere para mantener el poro abierto, cuya expresión es

$$F_\gamma = \frac{\gamma_c}{R_{eq}} A_p(r), \quad (3.49)$$



donde se consideró que esta energía elástica es proporcional al área del poro ( $A_p = \pi r^2$ ). Ahora bien, el cambio de la fuerza  $F_\gamma$ , respecto del perímetro del poro ( $l = 2\pi r$ ), resulta ser

$$\bar{\gamma}(r) = \frac{\partial F_\gamma}{\partial l} = \frac{\partial}{2\pi \partial r} \left( \frac{\gamma_c}{R_{eq}} A_p \right) = \left( \frac{\gamma_c}{2\pi R_{eq}} \right) \frac{\partial}{\partial r} (\pi r^2) = \left( \frac{\gamma_c}{R_{eq}} \right) r. \quad (3.50)$$

En esta aproximación, la tensión de contorno del poro resulta ser proporcional al radio del poro. Esto es consistente con el hecho de que, al cerrarse el poro, la tensión del mismo desaparece simultáneamente. Además, es una diferencia importante con los modelos previamente introducidos.

### 3.3.3. Afinidades químicas

Cuando la Afinidad es la diferencia de potencial químico entre una localización del sistema y otra, emerge un flujo que corresponde al transporte pasivo de materia, siempre hacia la región donde el potencial químico es menor. Razón por la cual la Afinidad volumétrica es

$$\mathcal{A} \equiv \mu_2 - \mu_1 = \begin{cases} > 0, & \text{si } \mu_2 > \mu_1 \\ = 0, & \text{si } \mu_2 = \mu_1 \\ < 0, & \text{si } \mu_2 < \mu_1 \end{cases} \quad (3.51)$$

Aquí,  $\mu_2$  es el potencial químico de la solución en el exterior y  $\mu_1$  es el potencial químico de la solución en el interior. Y, por lo tanto, el valor de la Afinidad  $\mathcal{A}$  determina la dirección y la extensión del intercambio de materia entre las dos regiones separadas por la membrana.

- **Afinidad volumétrica. Relación de van 't Hoff.**

Caso en el que una solución y un solvente están separados por una membrana semipermeable, que es permeable a las moléculas de solvente, pero impermeable a las moléculas de soluto.

Considérese un reservorio cerrado a temperatura  $T$ , volumen  $V$  y número de moles  $n = n_1 + n_2$ , donde  $n_2$  son los moles de la solución 2 que ocupan un volumen  $V_2$  a una presión  $p_2$ , y  $n_1$  son los moles de la solución 1 que ocupan un volumen  $V_1$  a una presión  $p_1$ . Ambas soluciones

son acuosas, binarias y no reactivas. Si las soluciones en el reservorio están separadas por una membrana semipermeable y todos los procesos que se realizan son isotérmicos, entonces, su Afinidad volumétrica está dada como:

$$A_v(p_2, p_1, x_2) = \mu_2(p_2) - \mu_1(p_1, x_2) > 0 \quad (3.52)$$

Además, dado que la Afinidad es una función homogénea de primer orden que depende de las variables termodinámicas  $(p_2, p_1, x_2)$ , se tiene que

$$A_v(p_2, p_1, x_2) = \left( \frac{\partial \mu_2}{\partial p_2} \right) p_2 - \left[ \left( \frac{\partial \mu_1}{\partial p_1} \right) p_1 + \left( \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \right) x_2 \right] \quad (3.53)$$

donde los cambios en los potenciales químicos respecto de las presiones están definidos como los volúmenes molares parciales

$$\nu_i = \frac{\partial \mu_i}{\partial p_i}$$

donde  $i = \{1, 2\}$ , por lo que

$$A_v = \nu_2 p_2 - \nu_1 p_1 - \hat{R}T \ln(x_2) \quad (3.54)$$

donde  $\hat{R}$  la constante universal de los gases,  $T$  la temperatura absoluta,  $x_2$  la fracción molar del solvente,  $\nu_2$  el volumen molar del solvente,  $p_2$  la presión del solvente,  $\nu_1$  el volumen molar de la solución y  $p_1$  la presión de la solución. Observar que el último término es

$$\left( \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \right) x_2 \equiv \hat{R}T \ln(x_2)$$

Si las soluciones se encuentran en equilibrio termodinámico, todas sus moléculas tendrán la misma energía térmica independientemente de su tamaño, pero no tendrán el mismo momento puesto que tienen distinta masa, y por ende se mueven a distintas velocidades; entre más masiva, mayor momento. Por lo tanto, cuando los solutos se transportan en la solución imponen un intercambio de momento y por ende contribuyen a que la presión se incremente linealmente con el aumento en la concentración de solutos, de acuerdo a la conocida expresión deducida por vez primera en 1885 por Van 't Hoff[5][p.246]

$$\pi = \hat{R}T \frac{n_1}{V_1} = \hat{R}T c_1 \quad (3.55)$$

38CAPÍTULO 3. TERMODINÁMICA IRREVERSIBLE DE VESÍCULAS OSMÓTICAS.

dicha expresión de la presión osmótica es básicamente la presión de  $n$  partículas de soluto moviéndose libremente a través de el volumen del solvente  $V$ , siendo dicha ecuación exacta para soluciones ideales. Por lo anterior, los solutos que se encuentran en el interior de Liposoma generan una presión  $\pi$  que contribuye con la presión en el interior  $p_1$ , por lo que será

$$p_1 = p_2 + \pi \quad (3.56)$$

De ahí que al sustituir en la ecuación (7.9) de la Afinidad volumétrica, se tiene

$$A_v = \nu_2 p_2 - \nu_1 (p_2 + \pi) - \hat{R}T \ln(x_2) \quad (3.57)$$

Si ahora se supone que los volúmenes molares de la solución y del solvente son constantes y similares

$$\nu_1 \approx \nu_2 \approx cte \quad (3.58)$$

y luego se usa que la fracción molar cumple con que

$$x_1 + x_2 = 1 \quad (3.59)$$

se tiene que

$$A_v = -\nu_2 \pi - \hat{R}T \ln(1 - x_1) \quad (3.60)$$

Recordando que la fracción molar de la solución está definida como

$$x_1 \equiv \frac{n_1}{n_1 + n_2}$$

pero observando que los moles del solvente son mucho mayores que los moles de la solución

$$n_1 \ll n_2$$

entonces se puede aproximar la fracción molar como

$$x_1 \approx \frac{n_1}{n_2}$$

donde los moles de la solución en el interior  $n_1$  están constituidos por los moles de agua  $n_{H_2O}^1$  así como por los moles de sacarosa  $n_{C_{12}H_{22}O_{11}}^1$ , de aquí que

$$n_1 = n_{H_2O}^1 + n_{C_{12}H_{22}O_{11}}^1 = c_0 V_1$$

La segunda igualdad se obtiene de suponer que los moles en el interior al inicio, son constantes y emplear la relación  $c_0 = (c_{H_2O}^1 + c_{C_{12}H_{22}O_{11}}^1)$ .

Por su parte, si la solución exterior está constituida predominantemente por solvente, es decir,  $n_{H_2O}^2 \gg n_{CHO}^1$  entonces se tiene que

$$n_2 \sim n_{H_2O}^2$$

Lo anterior permite escribir la fracción molar como

$$x_1 \approx \frac{n_1}{n_2} \approx \frac{c_0 V_1}{n_2} \approx \nu c_0$$

donde la última igualdad se debe a que  $\nu_1 \approx \nu_2$ . Finalmente aproximando la función logaritmo y considerando lo anterior, se tiene

$$\ln(1 - x_1) \approx -x_1 \approx -\nu c_0$$

Por lo tanto, la diferencia de energía química sobre unidad de cantidad de materia ( $A_v$ ) es proporcional a la diferencia de concentración de masa ( $\Delta c$ ) entre los subsistemas, resultando como

$$A_v(c) = -\nu \hat{R}T(c_1 - c_0) = -\nu \hat{R}T \Delta c \longrightarrow [J \cdot mol^{-1}] \quad (3.61)$$

- **Afinidad de superficie. Relación Gibbs-Thomson-Laplace.**

Existe otro tipo de contribución en la Afinidad total que requiere considerarse debido a las dimensiones del Liposomas, la energía química *de superficie*  $\mathcal{A}_s$  originada en las interacciones no-covalentes de la bicapa lipídica [3].

Para obtener la expresión de la Afinidad de superficie en equilibrio, conocida como relación Gibbs-Thomson-Laplace, se parte de la energía libre de Gibbs  $G(n, p, T)$  de una membrana esférica cerrada. Se calcula su diferencial considerando el proceso *isobárico* e *isotérmico* tal que empleando la primera ley de la Termodinámica para el sistema *cerrado*, usando la conservación de masa y luego de integrar y despejar la diferencia de potencial químico se tiene que

$$\mathcal{A}_s = \nu_1 \Delta p_l \quad (3.62)$$

donde  $\Delta p_l$  es relación de Laplace, la diferencia de presión en equilibrio, que se obtiene de tomar la diferencial de la energía libre de Helmholtz

$dF = dE - TdS - SdT$  con  $dE = TdS - p_1dV_1 - p_2dV_2 + \bar{\sigma}dA_2$  y recurrir a la conservación de masa ( $dn_2 = -dn_1$ ) considerando que  $dF = 0$  da como resultado

$$\Delta p_l = \frac{2\bar{\sigma}}{R} \quad (3.63)$$

expresión que relaciona la tensión de superficie ( $\bar{\sigma}$ ) con el radio del Liposoma y que permite escribir la Afinidad de superficie (3.62) como

$$\mathcal{A}_s(R) = \nu_1 \frac{2\bar{\sigma}}{R} \longrightarrow [J \cdot mol^{-1}], \quad (3.64)$$

expresión que se le conoce como relación de Gibbs-Thomson[2, p.52]-Laplace.

- **Afinidad total. Relación Gibbs-Thomson-Laplace-van 't Hoff.**

Finalmente, las ecuaciones (3.61) y (3.64), son las contribuciones de la Afinidad total (energía química) del Liposoma

$$\mathcal{A}(R, c) = \mathcal{A}_v(c) + \mathcal{A}_s(R) = -\nu \left[ \hat{R}T\Delta c - \frac{2\bar{\sigma}}{R} \right] > 0, \quad (3.65)$$

es decir que la Afinidad total de un Liposoma está determinada tanto por su energía química volumétrica como por su energía química de superficie.

### 3.4. Acoplamiento de fuerzas.

Las expresiones concretas para las fuerzas termodinámicas (químicas y mecánicas) se pueden conocer explícitamente y son:

- La tensión de la membrana, que es la fuerza motriz para la apertura del poro, está relajada cuando el poro se abre y expulsa el líquido desde su interior, con lo cual, la tensión lineal debida al borde del poro está en posibilidad de conducir el colapso del mismo[15]. Este acoplamiento entre las dos tensiones se expresa como

$$X_r(r, R) = (\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) = \left[ \frac{\sigma_c}{R_{eq}^2} (R^2 - R_{eq}^2) - \frac{\gamma_c}{R_{eq}} \right] r. \quad (3.66)$$

Es decir, que la fuerza de tensión de borde  $\bar{\gamma}$  se opone a la tension superficial  $\bar{\sigma}$  y, por lo tanto, si la fuerza de tensión superficial aumenta entonces la fuerza de contorno disminuye.

- Al tiempo que lo anterior sucede, la presión de Laplace se compensa con la Afinidad total por lo que el acoplamiento entre estas dos fuerzas termodinámicas resulta en

$$X_R(R, c) = \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) = -\frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2}(1+c\nu) \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) + \nu\hat{R}T(c^2 - c_{eq}c). \quad (3.67)$$

- Finalmente, y en simultáneo, la energía total sobre unidad de materia se debe tanto al desbalance de masa como a la energía química necesaria para mantener la membrana cerrada, por lo que su acoplamiento es de la forma

$$X_c(R, c) = \left( -\nu\hat{R}T\Delta c + \nu\frac{2\bar{\sigma}}{R} \right) = -\nu \left[ \hat{R}T(c - c_{eq}) - \frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) \right] \quad (3.68)$$

Estos acoplamientos de fuerzas termodinámicas son los responsables de la dinámica pulsátil de un Liposoma dispuesto en ósmosis como los reportados en literatura[7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15]. Y dependen de los parámetros mecánicos ( $\sigma_c, \gamma_c, R_{eq}$ ) y químicos ( $\nu, \hat{R}T, c_{eq}$ ), Ya conocidas las expresiones concretas para todas las fuerzas termodinámicas, ver (3.44,) se pueden entonces desarrollar y analizar los diferentes acoplamientos de las fuerzas químicas y mecánicas, resultando en

$$\begin{aligned} \underline{X}(r, R, c) &= - \begin{pmatrix} X_r \\ X_R \\ X_c \end{pmatrix} = \\ &= - \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \bar{\gamma} \\ -2\bar{\sigma}R^{-1} - c\Delta\mu \\ -\Delta\mu \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \bar{\gamma} \\ -(1+c\nu)2\bar{\sigma}R^{-1} + \nu\hat{R}Tc\Delta c \\ -\nu\hat{R}T\Delta c + \nu2\bar{\sigma}R^{-1} \end{pmatrix} = \\ &= - \begin{pmatrix} r [\sigma_c R_{eq}^{-2}(R^2 - R_{eq}^2) - \gamma_c R_{eq}^{-1}] \\ -2\sigma_c R_{eq}^{-2}(1+c\nu)(R^2 - R_{eq}^2)R^{-1} + \nu\hat{R}T(c^2 - c_{eq}c) \\ -\nu [\hat{R}T(c - c_{eq}) + 2\sigma_c R_{eq}^{-2}(R^2 - R_{eq}^2)R^{-1}] \end{pmatrix}. \quad (3.69) \end{aligned}$$

### 3.5. Matriz de coeficientes de Onsager.

Para completar el modelo teórico de las vesículas unilamelares osmóticas, hace falta conocer de forma explícita los coeficientes de Onsager  $L_{jk}$ , ya que estos caracterizan la movilidad de las moléculas del sistema, y acoplan las diferentes dinámicas de acuerdo al principio de LeChatelier-Braun: *La acción externa aplicada sobre un sistema da lugar tanto a una respuesta directa del sistema, como a respuestas indirectas tales que cada una contribuye a disminuir el efecto de la acción por medio de un proceso irreversible* [6, 2].

Es conveniente enfatizar que la termodinámica no puede proveer, de forma autoconsistente, la dependencia de los coeficientes de Onsager en las variables termodinámicas. Para determinar esta dependencia de forma teórica, es necesario recurrir a modelos físicos más fundamentales, basados en mecánica cuántica y mecánica estadística. Dichos modelos escapan a los objetivos y el alcance del presente trabajo y por eso no serán discutidos. Sin embargo, una forma alternativa de postular su dependencia en la variable termodinámica consiste en recurrir al análisis dimensional. Es esta segunda forma la que seguiremos en este trabajo. La validez de este método es restringida, pero consistente con el resultado demostrado en la ecuación (3.35).

El sistema de ecuaciones (3.44) derivado en la sección anterior está formulado en términos de los coeficientes de Onsager  $L_{jk}$  y describe de forma general la manera en la que variables de estado, los radios y la concentración, evolucionan. Por lo que la matriz de coeficientes debe cumplir con que sus unidades sean tales que al combinarse con las unidades de las fuerzas termodinámicas se obtengan las unidades de los flujos respectivos, es decir, que cumplen la relación fenomenológica (2.24) que se presentó en el Capítulo 2:

$$[L_{jk}] = \frac{[J_j]}{[X_k]}$$

Considerando lo anterior y realizando el análisis dimensional sobre la ecuación (3.44) se obtiene que las unidades de la matriz de coeficientes de Onsager son

$$[L_{jk}] = \begin{bmatrix} s \cdot kg^{-1} & s \cdot kg^{-1}m^2 & m \cdot s^{-1}molJ^{-1} \\ s \cdot kg^{-1}m^2 & s \cdot kg^{-1}m^4 & m \cdot s^{-1}molJ^{-1}m^2 \\ m \cdot s^{-1}molJ^{-1} & m \cdot s^{-1}molJ^{-1}m^2 & mol^2(Js)^{-1} \end{bmatrix} \quad (3.70)$$

Si bien las unidades de la matriz de coeficientes están constreñidas por las unidades de las fuerzas y de los flujos, dicha constricción no provee un

criterio definitivo para determinar explícitamente la forma de dichos coeficientes, razón por la que dependiendo de su expresión concreta se obtendrán modificaciones del sistema de ecuaciones. Estas modificaciones pueden llevar a comportamientos diferentes de las soluciones y, por lo tanto, ilustran uno de los puntos débiles de la termodinámica irreversible: la determinación de la forma explícita de los coeficientes de Onsager y de transporte. Claramente, esta deficiencia de la teoría es, a su vez, un camino abierto de investigación.

- **Escalamiento lineal.**

Las unidades de la matriz  $L_{jk}$  permiten reconocer que existen escalamientos, similares y simétricos, entre algunos de sus coeficientes que, necesitan ser especificados en términos de parámetros físicos relevantes para el sistema para con ellos cuantificar los procesos de transporte que ocurren.

La matriz de unidades (3.70) permite reconocer que los coeficientes de Onsager  $L_{jk}$  con  $j, k = \{r, R\}$  comparten un escalamiento cuyas unidades son  $[s \cdot kg^{-1}]$ , lo cual coincide con resultados experimentales [7, 14] en los que la dinámica del sistema varía inversamente al producto de la viscosidad de la solución ( $\eta_s$ ) con una longitud característica ( $R_{eq}$ ) del Liposoma, por lo tanto, dicho escalamiento viscoso se propone de la forma

$$\beta \equiv \frac{L_R}{2\pi R_{eq}\eta_s} = \frac{1}{\eta_s R_{eq}} \longrightarrow \left[ \frac{s}{kg} \right] \quad (3.71)$$

donde  $R_{eq}$  es el radio de equilibrio. La segunda igualdad se cumple cuando  $L_R = 2\pi$ .

Otra cuestión que es importante observar es que la matriz de coeficientes debe garantizar la consistencia física del modelo. En particular, cuando el poro colapsa ( $r = 0$ ) el flujo a través de él cesa ( $J_r = 0$ ) y una manera de garantizarlo es introducir una dependencia directa con el radio del poro en los coeficientes  $L_{rk}$  con  $k = \{r, R, c\}$ . De ahí que se proponga que los coeficientes escalen en forma adimensional como una potencia de la razón de los radios [7].

Además, de acuerdo a la termodinámica de procesos irreversibles (2.22) la magnitud de la contribución de los efectos cruzados a la relajación



global del sistema es mucho menor que la de los efectos directos. De esta forma, es de esperar que los coeficientes cruzados sean menores en importancia que los directos. De ahí que se propongan los escalamientos lineales, cuadráticos y cúbicos, respectivamente

$$L_{rr} \propto \left(\frac{r}{R}\right), \quad L_{rR} \propto \left(\frac{r}{R}\right)^2 \quad \text{y} \quad L_{rc} \propto \left(\frac{r}{R}\right)^3 \quad (3.72)$$

Lo anterior permite definir el coeficiente principal para el radio del poro

$$L_{rr}(r, R) \equiv \beta \left(\frac{r}{R}\right) \longrightarrow \left[\frac{s}{kg}\right] \quad (3.73)$$

- **Escalamiento de superficie.**

Por su parte, los coeficientes simétricos  $L_{rR}$  comparten dependencia en sus unidades ya que además de escalar con  $\beta$  escala como  $[m^2]$ . Al ser un efecto cruzado entre la dinámica del poro y la de la membrana del Liposoma, este escalamiento sugiere las relaciones:

$$[m^2] \longrightarrow A_m(r, R) \quad (3.74)$$

Enfatizamos que, es en este caso, donde la ambigüedad en la definición de los coeficientes de Onsager se hace más patente. Sin embargo, a partir de las relaciones anteriores puede proponerse, en general, que

$$L_{rR}(r, R) \equiv \beta A_m \left(\frac{r}{R}\right)^2 \longrightarrow \left[\frac{s}{kg}\right] [m^2]. \quad (3.75)$$

- **Escalamiento volumen.**

Por otro lado, el coeficiente  $L_{RR}$  es particularmente interesante debido a que la factorización de la presión hidrodinámica condujo a la constricción de sus unidades a través del parámetro  $\alpha_0$ , derivando en (3.34), que se traduce en la condición (3.36)

$$L_{RR} < \frac{\pi r^3}{8\eta_s} \longrightarrow \left[\frac{s}{kg}\right] [m^4].$$

por lo que sin pérdida de generalidad, se define coeficiente principal como

$$L_{RR} \equiv L_0 \frac{\pi r^3}{8\eta_s} \quad (3.76)$$

donde  $L_0 \in (0, 1)$  es el coeficiente de proporcionalidad, con valores mayores cero y menores a uno, que cuantifica la contribución de la diferencia de presión hidrodinámica en la dinámica global del sistema mediante el coeficiente de presión hidrodinámica, ver ec.(3.35),

$$\alpha_0 = (1 - L_0) > 0. \quad (3.77)$$

- **Escalamiento molar.**

Hasta ahora se han definido los coeficientes  $L_{rk}$  con  $k = \{r, R\}$  que conforman una de las submatrices de  $\underline{L}$ . Sin embargo, los coeficientes restantes necesitan ser determinados explícitamente. Se recurre, de nueva cuenta, a la matriz de unidades  $[L_{jk}]$ (3.70) y se observa que existe otro escalamiento compartido ( $[m \cdot s^{-1} mol J^{-1}]$ ) entre los coeficientes restantes, lo que sugiere que una velocidad característica y el inverso de la energía térmica por mol.

Los coeficientes  $L_{ck}$ , con  $k = \{r, R, c\}$ , cuantifican las contribuciones al flujo total de moles (por cambio de volumen y por cambio de concentración,  $\dot{n}$ ) por lo que deben estar relacionados tanto con la *permeabilidad*  $P[m \cdot s^{-1}]$  de la membrana como con el inverso de la energía térmica molar  $(k_b T N_A)^{-1} = (\hat{R}T)^{-1}[mol \cdot J^{-1}]$ , de aquí que se defina la *permeabilidad molar* como

$$\wp \equiv \frac{P}{\hat{R}T} \longrightarrow \left[ \frac{m}{s} \cdot \frac{mol}{J} \right].$$

Para derivar brevemente esta cantidad física se parte de considerar que cuando las moléculas del solvente -pensadas como esferas duras de radio  $a$  - se difunden a través de la membrana debido a una diferencia de concentración, se ejerce sobre ellas una fuerza de fricción causada por el movimiento browniano de las moléculas circundantes. Dicha fuerza de arrastre ( $F_d$ ), conocida como Ley de Stokes, se obtiene al resolver las ecuaciones de Navier-Stokes (3.29) en el régimen de números de

Reynolds pequeños (*creeping flow*)[28], resultando  $F_d = 6\pi\eta_{ag}v_d$ . Dicha expresión permite obtener el desplazamiento cuadrático medio de una esfera de radio  $a$  inmersa en un fluido, y concluir que su desplazamiento aumenta linealmente con el tiempo y en una proporción dada por el coeficiente de difusión por mol de sustancia  $D$  [2]

$$D = \frac{k_b T}{6\pi\eta_{ag}a} \longrightarrow \left[ \frac{m^2}{s} \right]$$

La también llamada relación Stokes-Einstein permite derivar una propiedad intrínseca de cada membrana que cuantifica el proceso difusivo en términos del coeficiente de difusión  $D$  y de una longitud característica  $a$  del sistema, que en este caso es el radio promedio de una molécula de agua  $a = 9,58410^{-11}m$ . A dicha propiedad intrínseca se le conoce como permeabilidad  $P$  y está definida por la expresión

$$P \equiv \frac{D}{a} = \frac{k_b T}{6\pi\eta_{ag}a^2} \longrightarrow \left[ \frac{m}{s} \right] \quad (3.78)$$

Por lo tanto, el parámetro que cuantifica la difusión molar en los coeficientes de la matriz de transporte es la *permeabilidad molar*, que resulta como

$$\wp = \frac{L_1}{6\pi\eta_{ag}a^2 N_A} \longrightarrow \left[ \frac{m}{s} \cdot \frac{mol}{J} \right] \quad (3.79)$$

donde  $L_1$  es un factor geométrico que en el caso de esferas duras es  $L_1 = 6\pi$ . Ya definido este parámetro se procede a hacer explícitos los coeficientes de Onsager restantes. En el caso de  $L_{rc}$  es directo puesto que posee las mismas unidades que  $\wp$ , quedando como

$$L_{rc}(r, R) \equiv \wp \left( \frac{r}{R} \right)^3 \longrightarrow \left[ \frac{m}{s} \cdot \frac{mol}{J} \right] \quad (3.80)$$

el escalamiento de la potencia cúbica de la razón de los radios se debe a la magnitud de la contribución que este coeficiente cruzado tiene (3.72).

Los coeficientes  $L_{Rc}$  además de tener dependencia en las unidades de  $\wp$ , tienen un escalamiento en  $[m^2]$ , por lo que

$$L_{Rc}(r, R) \equiv \wp A_m \longrightarrow \left[ \frac{m}{s} \cdot \frac{mol}{J} \right] [m^2], \quad (3.81)$$

donde  $A_m$  está dado por (3.74).

Finalmente, queda por definir el coeficiente principal  $L_{cc}$  que debe cumplir con que sus unidades sean de la forma  $[mol^2(Js)^{-1}]$ . En paralelo este coeficiente debe cuantificar el mismo proceso físico, la difusión a través de los poros, por lo que necesariamente está constituido por los parámetros que conforman los coeficientes  $L_{rc}$  y  $L_{Rc}$ , de forma que completando unidades se encuentra que

$$\left[ \frac{mol^2}{J \cdot s} \right] = \left[ \frac{mol}{m^3} \cdot \frac{m}{s} \cdot \frac{mol}{J} \cdot m^2 \right], \quad (3.82)$$

de donde se deduce que este coeficiente depende explícitamente de la concentración,  $c$ , la permeabilidad molar,  $\wp$ , y una longitud cuadrática,  $A_m$ ,

$$L_{cc}(R, c) \equiv c\wp A_m \longrightarrow \left[ \frac{mol^2}{J \cdot s} \right]. \quad (3.83)$$

#### ■ Matriz de Coeficientes de Onsager.

Por lo tanto, al sustituir las expresiones de los coeficientes de transporte, las ecuaciones (3.73), (3.75), (3.76), (3.80), (3.81) y (3.83), en la ec.(3.70), se obtiene tiene la siguiente expresión particular de la matriz de coeficientes de Onsager

$$\underline{\underline{L}}(r, R, c) = \begin{pmatrix} rR^{-1}\beta & r^2R^{-2}\beta(R^2 - r^2) & r^3R^{-3}\wp \\ r^2R^{-2}\beta(R^2 - r^2) & \beta r^3 R_{eq} & \wp(R^2 - r^2) \\ r^3R^{-3}\wp & \wp(R^2 - r^2) & c\wp(R^2 - r^2) \end{pmatrix} \quad (3.84)$$

dicha matriz fenomenológica depende centralmente de los escalamientos  $\beta$  y  $\wp$ , que a su vez dependen de las viscosidades de la solución  $\eta_s$  y del solvente  $\eta_{ag}$ , lo cual coincide con diferentes resultados experimentales [14, 7, 15, 38]. Sin embargo ello, esta expresión es sólo un caso particular de ec.(3.70) y no se conoce una forma general para obtener los coeficientes de Onsager.

### 3.6. Ecuaciones de evolución.

En esta sección se escriben de diversas formas las ecuaciones de evolución.

Se pueden preparar, en el laboratorio, Liposomas que encapsulen algún tipo de solución química de manera que cuando son dispuestos en un solvente puro, por ejemplo, agua, se generen estallamientos osmóticos, los cuáles son resultado del acoplamiento entre fuerzas de origen mecánico y fuerzas de origen químico que actúan en un medio material, caracterizado por la matriz de Onsager  $L_{jk}$ , en concreto, cuando el sistema de ecuaciones es

$$\underline{J}(r, R, c) = -\underline{L}(r, R, c) \cdot \underline{X}(r, R, c) \quad (3.85)$$

donde los flujos  $\underline{J}(r, R, c)$  y las fuerzas  $\underline{X}(r, R, c)$  están dadas por las ecuaciones (3.18) y (3.69), mientras que la matriz  $\underline{L}(r, R, c)$  está dada por la ecuación (3.84). El conjunto de estas ecuaciones, escritas matricialmete es

$$\begin{aligned} & \begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2 \alpha_0 \dot{R} \\ \frac{4\pi}{3} R^3 \dot{c} \end{pmatrix} = \\ & = - \begin{pmatrix} rR^{-1}\beta & r^2 R^{-2}\beta(R^2 - r^2) & r^3 R^{-3}\wp \\ r^2 R^{-2}\beta(R^2 - r^2) & \beta r^3 R_{eq} & \wp(R^2 - r^2) \\ r^3 R^{-3}\wp & \wp(R^2 - r^2) & c\wp(R^2 - r^2) \end{pmatrix} \cdot \\ & \cdot \begin{pmatrix} r [\sigma_c R_{eq}^{-2}(R^2 - R_{eq}^2) - \gamma_c R_{eq}^{-1}] \\ -(1 + c\nu) [2\sigma_c R_{eq}^{-2}(R^2 - R_{eq}^2) R^{-1}] + \nu \hat{R} T c (c - c_{eq}) \\ -\nu [\hat{R} T (c - c_{eq}) - 2\sigma_c R_{eq}^{-2}(R^2 - R_{eq}^2) R^{-1}] \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.86)$$

Con el objetivo de mostrar la fuerte no-linealidad del sistema deducido a partir del enfoque de termodinámica irreversible de sistemas pequeños, al tiempo de evidenciar los parámetros físicos que está involucrados directamente en la dinámica del sistema ( $\beta, \wp, \sigma_c, \gamma_c, \nu, \hat{R}, T, R_{eq}, c_{eq}$ ), es que se escriben de forma absolutamente explícita las ecuaciones del sistema:

**Evolución del radio del poro**

$$\begin{aligned}
2\pi \frac{dr}{dt} = & - \left( \frac{1}{\eta_s R_{eq}} \right) \frac{r}{R} \left[ \frac{\sigma_c}{R_{eq}^2} (R^2 - R_{eq}^2) - \frac{\gamma_c}{R_{eq}} \right] r + \\
& - \left( \frac{1}{\eta_s R_{eq}} \right) \left( \frac{r}{R} \right)^2 (R^2 - r^2) \left[ -\frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} (1 + c\nu) \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) + \nu \hat{R}T(c^2 - c_{eq}c) \right] + \\
& - \left( \frac{1}{\eta_{ag} a^2 N_A} \right) \left( \frac{r}{R} \right)^3 \nu \left[ -\hat{R}T(c - c_{eq}) + \frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) \right]. \quad (3.87)
\end{aligned}$$

**Evolución del radio de la membrana**

$$\begin{aligned}
4\pi R^2 \alpha_0 \frac{dR}{dt} = & - \left( \frac{1}{\eta_s R_{eq}} \right) \left( \frac{r}{R} \right)^2 (R^2 - r^2) \left[ \frac{\sigma_c}{R_{eq}^2} (R^2 - R_{eq}^2) - \frac{\gamma_c}{R_{eq}} \right] r + \\
& - \left( \frac{1}{\eta_s R_{eq}} \right) r^3 R_{eq} \left[ -\frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} (1 + c\nu) \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) + \nu \hat{R}T(c^2 - c_{eq}c) \right] + \\
& - \left( \frac{1}{\eta_{ag} a^2 N_A} \right) (R^2 - r^2) \nu \left[ -\hat{R}T(c - c_{eq}) + \frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) \right]. \quad (3.88)
\end{aligned}$$

**Evolución de la concentración**

$$\begin{aligned}
\frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} = & - \left( \frac{1}{\eta_{ag} a^2 N_A} \right) \left( \frac{r}{R} \right)^3 \left[ \frac{\sigma_c}{R_{eq}^2} (R^2 - R_{eq}^2) - \frac{\gamma_c}{R_{eq}} \right] r + \\
& - \left( \frac{1}{\eta_{ag} a^2 N_A} \right) (R^2 - r^2) \left[ -\frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} (1 + c\nu) \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) + \nu \hat{R}T(c^2 - c_{eq}c) \right] + \\
& - \left( \frac{1}{\eta_{ag} a^2 N_A} \right) (R^2 - r^2) \nu \left[ -\hat{R}T(c^2 - c_{eq}c) + \frac{2\sigma_c}{R_{eq}^2} \left( \frac{R^2 - R_{eq}^2}{R} \right) c \right]. \quad (3.89)
\end{aligned}$$

Sin embargo, y a riesgo de ser reiterativos, conviene escribir dicho sistema de ecuaciones de forma que sean evidentes los acoplamientos entre fuerzas físicas y flujos termodinámicos, por lo que tenemos:

$$2\pi \frac{dr}{dt} = -\beta \frac{r}{R} (\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - \beta(R^2 - r^2) \frac{r^2}{R^2} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - \wp \frac{r^3}{R^3} (-\Delta\mu) \quad (3.90)$$

$$4\pi R^2 \alpha_0 \frac{dR}{dt} = -\beta(R^2 - r^2) \frac{r^2}{R^2} (\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - \beta r^3 R_{eq} \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - \wp(R^2 - r^2)(-\Delta\mu) \quad (3.91)$$

$$\frac{4\pi}{3} R^3 \frac{dc}{dt} = -\wp \frac{r^3}{R^3} (\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) - \wp(R^2 - r^2) \left( -\frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) - c\wp(R^2 - r^2)(-\Delta\mu) \quad (3.92)$$

## Capítulo 4

# Tres soluciones numéricas con dependencia en la elección de los coeficientes de Onsager, en las condiciones iniciales y de equilibrio.

En este capítulo se presentan tres casos de soluciones numéricas al sistema de ecuaciones (3.90), (3.91) y (3.92). Dichas ecuaciones se resuelven en *Mathematica* implementando *NDSolve* y comparando entre tres métodos (*BFD*, *StiffnessSwitching*, *ExplicitRungeKutta*). Los detalles del código se muestran en el apéndice.

En todos los casos presentados se usan los valores de la Tabla (4.1). Esto equivale a fijar las propiedades físicas del Liposoma, pues se fija su energía elástica ( $\sigma_c, \gamma_c$ ), y las propiedades químicas de las soluciones, pues se fija el desbalance en la concentración ( $c_0, c_{eq}$ ). Pero conocer dichos valores requiere, a su vez, de conocer los parámetros físicos contenidos en la Tabla (4.2).

Una vez especificadas las constantes físicas se procedió a buscar los valores, de los radios de equilibrio ver Tabla (4.3) como de los coeficientes de permeabilidad y viscosidad, ver Tabla (4.4), para los cuáles la dinámica resultante se caracterice por algún tipo de oscilación en su comportamiento. Entre todos los casos encontrados, solamente se presentan tres, cada uno de los cuáles corresponde a un tamaño distinto de Liposoma.



### 4.1. Parámetros físicos, condiciones iniciales y de equilibrio.

concentraciones	tensiones
$c_0 = 1.0[mM]$	$\sigma_c = 0.29[\mu Nm^{-1}]$
$c_{eq} = 200.0[mM]$	$\gamma_c = 0.92[pN]$

**Tabla (4.1).** *Columna Izquierda.*- Valores de las concentraciones, inicial y de equilibrio. *Columna Derecha.*- Valores de las tensiones críticas, de superficie y de borde. Estos valores se mantienen fijos para todos los casos presentados y fueron tomados de [7] y [10], respectivamente.

Parámetros físicos	Magnitud [unidades]
Viscosidad de la solución	$\eta_s = 32.0 \times 10^{-2}[Js \cdot m^{-3}]$
Permeabilidad molar	$\wp_c = 1.38 \times 10^{-2}[ms^{-1}molJ^{-1}]$
Viscosidad del solvente	$\eta_{ag} = 6.92 \times 10^{-4}[Js \cdot m^{-3}]$
Volumen molar promedio	$\nu = 1.69 \times 10^{-13}[m^3mol^{-1}]$
Energía molar a 310.15K	$\tilde{RT} = 2578.5871[Jmol^{-1}]$
Constante de Avogadro	$N_A = 6.0221405 \times 10^{23}[mol^{-1}]$
Radio molécula solvente	$a = 9.584 \times 10^{-11}[m]$

**Tabla (4.2).** Valores de los parámetros físicos empleados en todos los casos. Salvo los valores de la Permeabilidad molar y el volumen molar promedio, cuyos cálculos se encuentran en el Apéndice de este trabajo, las demás cantidades físicas de esta tabla se obtuvieron de ([7]) y ([10]).

Radios [ $\mu m$ ]	GUV	SUV	LUV
$r_0 = r_{eq}$	1.1	0.01	0.001
$R_0$	44.7	0.5	0.05
$R_{eq}$	14.5	0.25	0.025

**Tabla (4.3).** Valores para los radios, iniciales y de equilibrio, que se emplearon en cada tamaño de Liposoma. Es importante observar que las condiciones iniciales del radio del Liposoma son al menos dos veces mayores que sus condiciones de equilibrio ( $R_0 \geq 2R_{eq}$ ), i.e., el sistema se inicia lejos del equilibrio. Por su parte las condiciones iniciales y de equilibrio para el radio del poro son las mismas ( $r_0 = r_{eq}$ ) para cada tamaño de Liposoma.

Coefficiente	GUV	SUV	LUV
$L_1$	3.0	0.2	0.2
$L_R$	1.0	0.9	15

**Tabla (4.4).** Valores de los coeficientes,  $L_1$  de permeabilidad y de viscosidad  $L_R$ , empleados en cada tamaño de Liposoma. Observar que el coeficiente de presión hidrodinámica se toma como constante  $L_0 = 0.25$  para todos los casos.

## 4.2. Oscilaciones persistentes en Liposomas.

Para exponer la dinámica del sistema se decidió fijar, en todos los casos, las concentraciones (iniciales y de equilibrio) así como a las tensiones (de borde y de superficie) y usar los valores reportadas en la literatura, sintetizados en las Tablas (4.1), (4.2), (4.3) y (4.4). Buscando los valores para los cuáles se observan oscilaciones sostenidas. Los resultados se muestran en las Figuras (4.1), (4.2) y (4.3), cada una de las cuáles corresponde a un tamaño distinto de Liposoma dispuesto en ósmosis.

La primer figura, Fig. (4.1), corresponde a un Liposoma Gigante (GUV) cuyo radio de equilibrio es de  $14.5\mu m$ . La segunda figura, Fig. (4.2), muestra el caso de un Liposoma Largo (LUV) con un radio de equilibrio de  $0.25\mu m = 250nm$ . Mientras que la tercera y última figura, Fig. (4.3), indica el caso de un Liposoma Pequeño (SUV) con un radio de equilibrio de  $0.025\mu m = 25nm$ .

El renglón superior de cada figura muestra el comportamiento del radio del poro  $r(t)$  (línea continua color azul), del radio del Liposoma  $R(t)$  (línea continua color verde) y de las tensiones de borde  $\bar{\gamma}(t)$  y de superficie  $\bar{\sigma}(t)$  (líneas punteadas color rojo). Mientras que en el renglón inferior de cada figura se muestra el comportamiento de la concentración de la solución  $c(t)$  (línea continua color magenta) y de la diferencia de potencial químico  $\Delta\mu(t)$  (línea punteada color rojo), así como la diferencia de presión hidrodinámica  $\Delta p(t)$  (línea continua color negro).

## Liposoma Gigante (GUV)

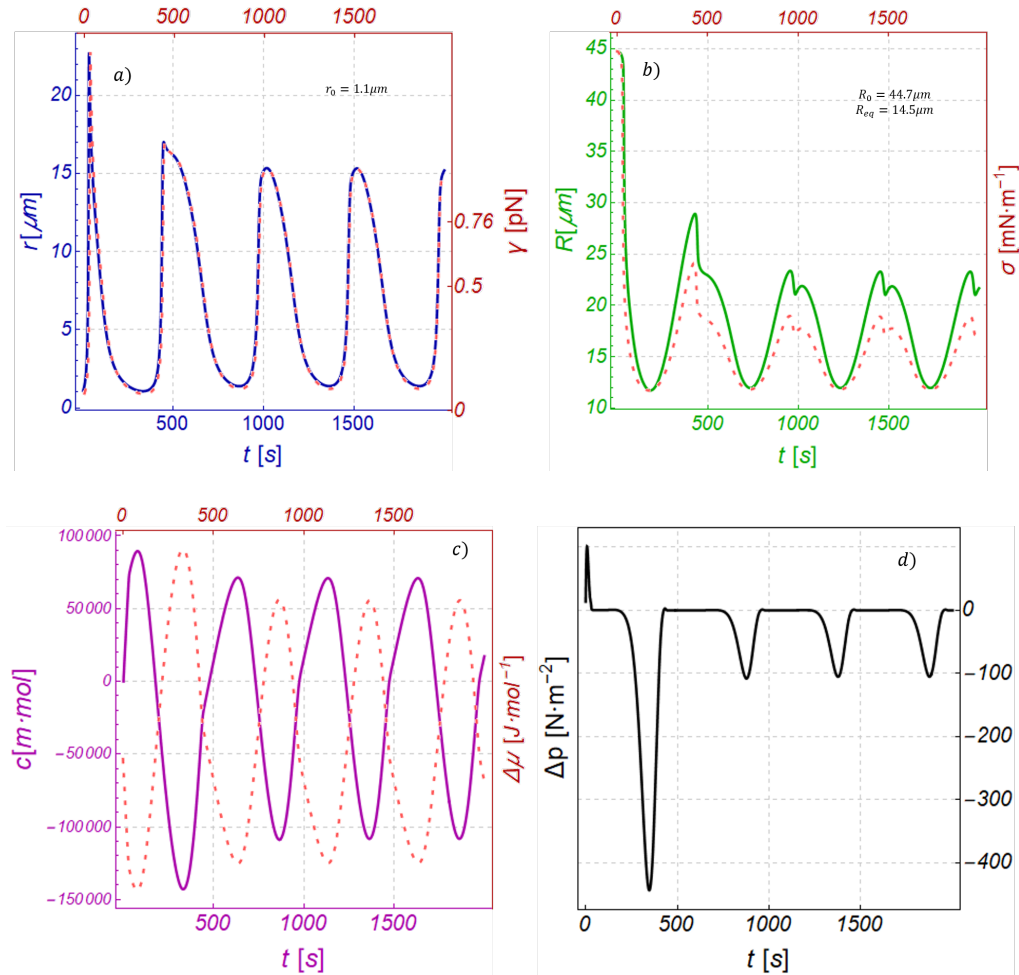


Figura 4.1: Oscilaciones persistentes en un Liposoma Gigante(GUV), de  $14,5\mu\text{m}$  de radio de equilibrio y cargado con solución acuosa azucarada concentración  $c_0 = 1,0[\text{mM}]$ , al ser dispuesto en ósmosis. En *a*) se muestran las oscilaciones del radio del poro (líneas continuas color azul) y las oscilaciones de la tensión de borde(líneas punteadas color rojo). Mientras que *b*) se muestra el comportamiento oscilante tanto del radio del Liposoma (líneas verdes continuas) como de la tensión de superficie (línea roja punteada). Por su parte, en *c*) se muestra la evolución temporal de la concentración (línea continua color magenta) y de la diferencia de potencial químico (línea punteada color rojo). Finalmente en *d*) se observa el comportamiento de la presión hidrodinámica durante el proceso de hinchamientos y estallamientos del Liposoma.

## Liposoma Largo (LUV)

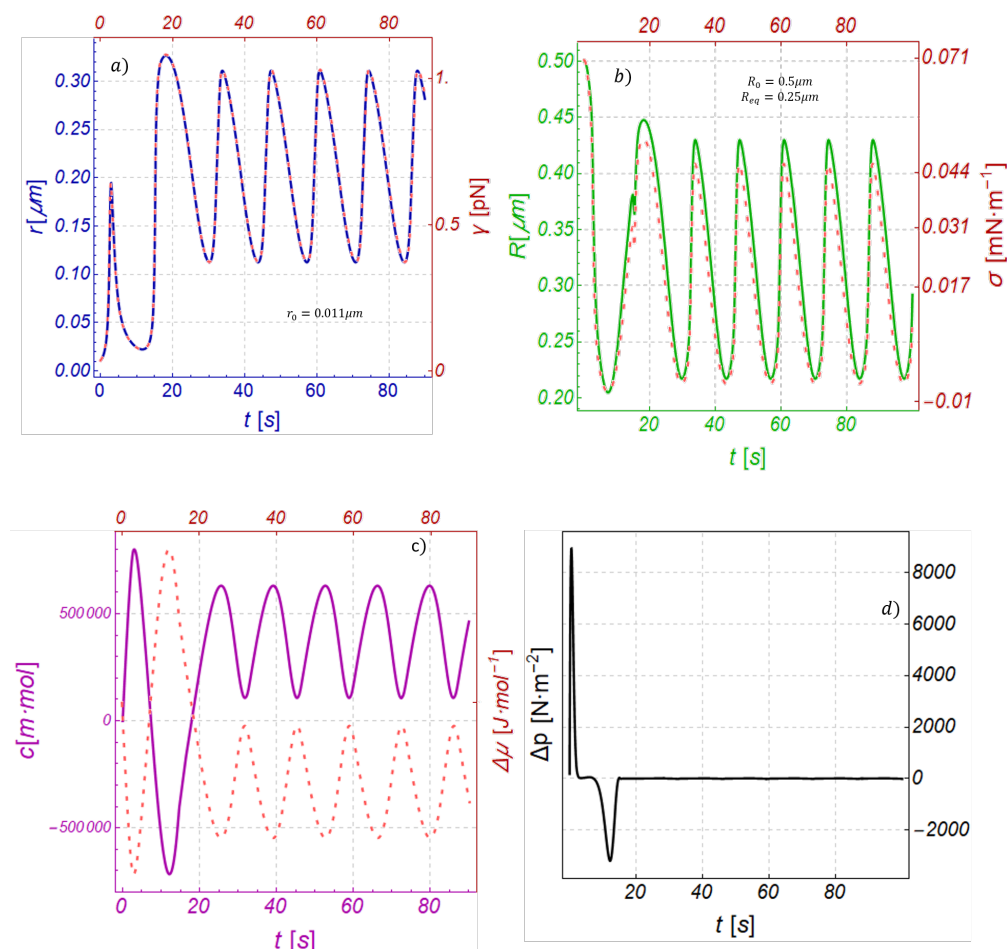


Figura 4.2: Oscilaciones persistentes en un Liposoma Largo (LUV), de  $0,25\mu\text{m}$  de radio de equilibrio y cargado con solución acuosa azucarada concentración  $c_0 = 1,0[mM]$ , al ser dispuesto en ósmosis. En *a*) se muestran las oscilaciones del radio del poro (líneas continuas color azul) y las oscilaciones de la tensión de borde (líneas punteadas color rojo). Mientras que *b*) se muestra el comportamiento oscilante tanto del radio del Liposoma (líneas verdes continuas) como de la tensión de superficie (línea roja punteada). Por su parte, en *c*) se muestra la evolución temporal de la concentración (línea continua color magenta) y de la diferencia de potencial químico (línea punteada color rojo). Finalmente en *d*) se observa el comportamiento de la presión hidrodinámica durante el proceso de hinchamientos y estallamientos del Liposoma.

## Liposoma Pequeño (SUV)

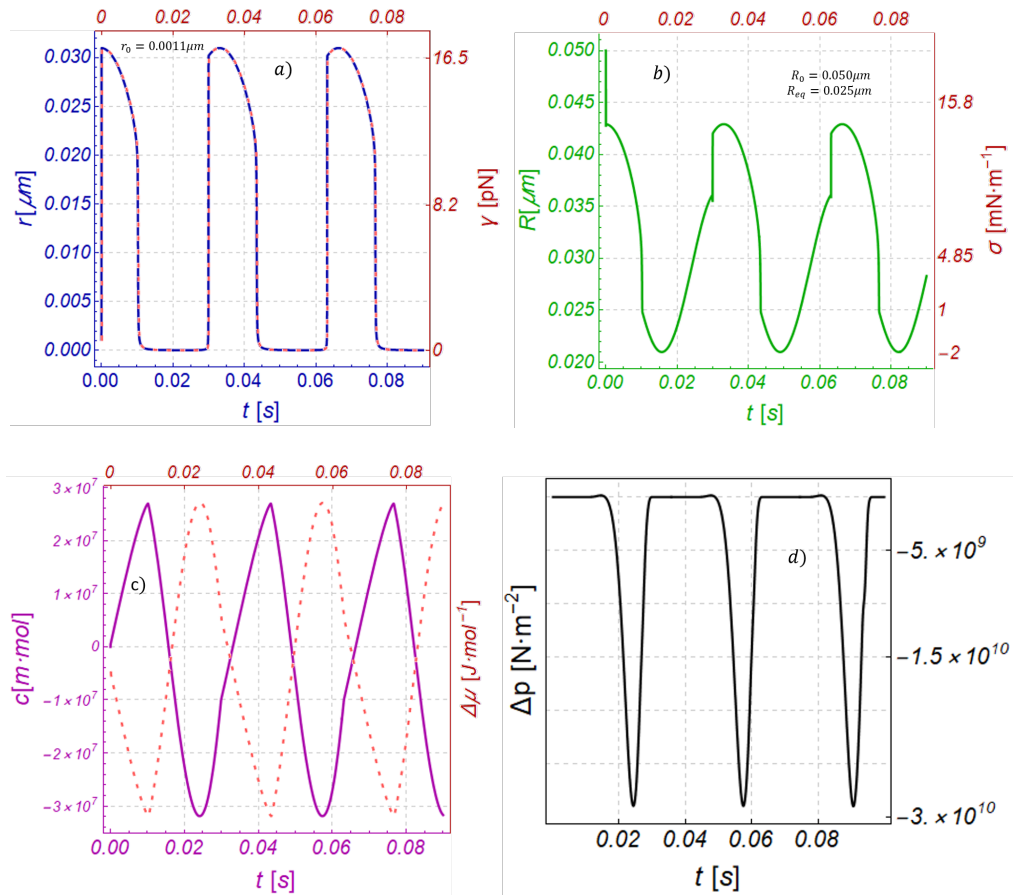


Figura 4.3: Oscilaciones persistentes en un Liposoma Pequeño (SUV), de  $0,025\mu\text{m}$  de radio de equilibrio y cargado con solución acuosa azucarada concentración  $c_0 = 1,0[\text{mM}]$ , al ser dispuesto en ósmosis. En *a*) se muestran las oscilaciones del radio del poro (líneas continuas color azul) y las oscilaciones de la tensión de borde (líneas punteadas color rojo). Mientras que *b*) se muestra el comportamiento oscilante tanto del radio del Liposoma (líneas verdes continuas) como de la tensión de superficie (línea roja punteada). Por su parte, en *c*) se muestra la evolución temporal de la concentración (línea continua color magenta) y de la diferencia de potencial químico (línea punteada color rojo). Finalmente en *d*) se observa el comportamiento de la presión hidrodinámica durante el proceso de hinchamientos y estallamientos del Liposoma.

# Capítulo 5

## Discusión

El modelo termodinámico presentado en los capítulos anteriores, deducido a partir del formalismo de la termodinámica irreversible de sistemas pequeños, consiste de un sistema acoplado de ecuaciones diferenciales parciales no-lineales que gobiernan la dinámica de una vesícula unilamelar al ser dispuesta en ósmosis.

Las fuerzas que se consideran en el modelo son de naturaleza mecánico-química, ver ec.(3.69), y se acoplan con la matriz de coeficientes, ver ec.(3.84), para causar los flujos no-lineales, ver ec.(3.18). Dicho modelo acopla la *difusión selectiva de materia* (ósmosis), la emergencia de poros transitorios (*aperturas-colapsos*) y la *expansión-compresión* volumétrica de una vesícula, para describir las *oscilaciones persistentes* que se encuentran en Liposomas (GUVs, LUVs y SUVs) al ser dispuestos en ósmosis.

Sin embargo, al variar un poco los parámetros físicos se pueden encontrar otro tipo de comportamientos oscilatorios, como el mostrado al final de este capítulo, lo que es indicativo de la sensibilidad que el modelo tiene, tanto a las condiciones iniciales y de equilibrio como a la elección de una matriz de coeficientes distinta. En este capítulo se muestra cómo la dependencia en la elección de los coeficientes conduce a diferentes formulaciones particulares de las ecuaciones generales (3.25).

### 5.1. Dependencia de la matriz de Onsager.

La complejidad y la diversidad de respuestas que los sistemas termodinámicos pueden tener ante la acción de fuerzas externas presupone que no es factible determinar una sola relación o conjunto de relaciones que, para

todos los casos, describan explícitamente la constitución de cada coeficiente de Onsager. Razón por la cual se necesita expresar las especificidades propias de cada sistema físico en cuestión, a través de *relaciones constitutivas* para los coeficientes de Onsager  $L_{jk}$  que permitan completar la descripción del sistema, ya que estas cuantifican el comportamiento dinámico del sistema en términos de diferentes parámetros físicos relevantes.

En nuestro modelo la construcción de los coeficientes de Onsager  $L_{jk}$  se basa en *tres hipótesis*. La primera, considera que la dinámica del sistema depende fuertemente de dos parámetros viscosos,  $\beta$  y  $\wp$ . La segunda hipótesis consiste en explicitar, para dichos parámetros viscosos, dos coeficientes geométricos que dependen completamente del tipo de frontera asumida,  $L_1$  y  $L_R$  respectivamente. Finalmente, la tercera hipótesis introduce los forzamientos dinámicos que van como una potencia de la razón de los radios  $((r/R)^n$  con  $n = 0, 1, 2, 3$ ), dependiendo del tipo de coeficiente que se trate, sea este principal, cruzado o indirecto. Ver (3.72), esto para garantizar que los flujos sean consistentes con la condición de equilibrio.

Esto último es importante puesto que permite resolver la inconsistencia que los modelos [8, 9, 10, 11, 12, 13, 15] tienen (su energía de borde no se anula aun cuando el poro no existe y ello conduce a que en equilibrio no se cumpla  $\dot{c} = 0$ ), al introducir una dependencia explícita de la energía de borde con el radio del poro ( $\bar{\gamma} \equiv \gamma_c R_{eq}^{-1} r$ ) como se hace en la ec.(3.50).

### 5.1.1. Derivación de modelos previos

El conjunto de las tres hipótesis explicitadas al final de la sección anterior, se traducen en la deducción de la matriz de Onsager (3.70), a partir de la cual pueden compararse y deducirse los principales modelos presentados en la literatura[7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15]. Ver Capítulo 3.

Para la derivación de los modelos de Brochard-Wyart et al.(2000)[13], Levin[8]-Idiart[9](2004) y Rangamani et al.[10] se van a partir de las ecuaciones generales (3.25) que por practicidad repetimos a continuación

$$\begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2 \dot{R} \\ \frac{4\pi}{3} R^3 \dot{c} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} L_{rr} & L_{rR} & L_{rc} \\ L_{Rr} & L_{RR} & L_{Rc} \\ L_{cr} & L_{cR} & L_{cc} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \bar{\gamma} \\ \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \\ -\Delta\mu \end{pmatrix}$$

Todos los modelos comparten que la tensión de borde es un escalar ( $\gamma$ ) mientras que la tensión de superficie un vector ( $\bar{\sigma}$ ). También comparten que

la componente  $X_r$  del acoplamiento de fuerzas químicas es la misma.

En los modelos deducidos, la diferencia de presión hidrodinámica no está considerada explícitamente, situación que refuerza nuestra hipótesis sobre desacoplar del sistema de ecuaciones la diferencia de presión hidrodinámica, a través del parámetro  $\alpha_0$ , y considerarla en el flujo principal ( $J_R = 4\pi R^2 \alpha_0 \dot{R}$ ).

■ **Poros transitorios en vesículas tensas. Modelo BWdGS.** [12][13](2000).

Este modelo de poros transitorios en un Liposoma considera la tensión mecánica de la membrana para describir la evolución de los radios,  $r$  y  $R$ . El sistema de ecuaciones presentado en la subsección (1.1.1) se obtiene de (3.25) al considerar que i) los coeficientes cruzados son nulos  $L_{jk} = 0$  (con  $j \neq k$ ), ii) el coeficiente principal restante se anula  $L_{cc} = 0$ . Condición que es consistente puesto que este modelo no considera desbalance de masa ( $\Delta\mu = 0$ ) ni la diferencia de presión hidrodinámica ( $\Delta p = 0$ ). Por lo tanto, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones simplificado

$$\begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2 \dot{R} \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\pi}{d\eta_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r^3}{3\eta_0} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \gamma \\ -\frac{2\bar{\sigma}}{R} \\ 0 \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

que es idéntico a las ecuaciones (1.3) presentadas en el Capítulo 1. La única observación que realizar, dada su relevancia como modelo teórico-experimental, es que cuando el radio del poro se anule ( $r = 0$ ) no se cumple que  $\dot{r} = 0$  ya que la energía de borde del poro no se anula ( $\gamma > 0$ ).

■ **Ruptura liposomática por ósmosis. Modelo LI.** [8][9](2004).

El modelo de Levin[8] y de Idiart[9] plantea una dinámica oscilante de poros transitorios en vesículas osmóticamente tensas, a partir de las ecuaciones (1.6), (1.7) y (1.8) presentadas en la subsección (1.1.1). Dichas ecuaciones se obtienen de (3.25) al considerar que casi todos los coeficientes cruzados son nulos, salvo  $L_{Rc}$ , situación que resulta inconsistente con las relaciones de simetría de Onsager. La expresión



matricial de las ecuaciones simplificadas resulta como

$$\begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2\dot{R} \\ \frac{4\pi}{3}R^3\dot{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{2\pi}{l\eta_m} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r^3}{3\eta} & \frac{PA}{\rho} \\ 0 & 0 & -c\frac{PA}{\rho} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \gamma \\ -\frac{2\bar{\sigma}}{R} \\ \Delta c \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

Si bien este modelo ya presenta tres variables de estado  $(r, R, c)$ , y por ende tres flujos termodinámicos (no-lineales), existen tres observaciones que realizar: i) un par de coeficientes cruzados no cumple con el principio de simetría de Onsager ( $L_{Rc} \equiv L_{cR}$ ), ii) la fuerza química  $X_c$  empleada requiere una corrección en sus unidades ( $\Delta c \rightarrow \nu \hat{R} T \Delta c$ ) y iii) si bien los autores construyen el diagrama de fase de la estabilidad del poro y deducen analíticamente diferentes regímenes, esto lo realizan desacoplando de la concentración, i.e. en un sistema de dos variables, equivalente al modelo BWdGS.

■ **Vesículas pulsátiles bajo estrés osmótico. Modelo RLP.**[10][11](2017).

Rangamani et al. muestran que cuando las GUVs se someten a un baño hipotónico exhiben oscilaciones amortiguadas de acuerdo al sistema de ecuaciones (1.9), (1.10) y (1.11), que se obtiene de las ecuaciones generales (3.25) al anular los cuatro coeficientes cruzados  $L_{rR} = L_{Rr}$  y  $L_{rc} = L_{cr}$ , ya que ello resulta en

$$\begin{pmatrix} 2\pi\dot{r} \\ 4\pi R^2\dot{R} \\ \frac{4\pi}{3}R^3\dot{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{2\pi}{h\eta_m + 2\pi\eta_s r} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r^3}{3\eta} + \frac{P\nu_s A}{k_b T N_A} & \frac{PA}{k_b T N_A} \\ 0 & -c\frac{P\nu_s A}{k_b T N_A} & -\frac{\pi r^2 D}{R\nu_s k_b T N_A} - c\frac{PA}{\rho} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma}r - \gamma \\ -\frac{2\bar{\sigma}}{R} \\ \nu_s k_b T N_A \Delta c \end{pmatrix} \quad (5.3)$$

Al igual los modelos anteriores, este tiene flujos no-lineales, así como una inconsistencia en la simetría de sus únicos coeficientes cruzados pues éstos deben ser iguales de acuerdo a las relaciones de simetría, y no lo son. Además, otra diferencia importante es que este modelo emplea ruido termodinámico para, posiblemente, reiniciar sus condiciones iniciales y por tanto obtener oscilaciones.

Nuestro modelo no requiere ruido termodinámico para emerger una dinámica oscilante. Sin embargo, aún para los sistemas se encuentran fuertemente influenciados por las fluctuaciones térmicas o por agentes estocásticos externos, la descripción presentada en este trabajo puede

generalizarse al considerar que las ecuaciones de evolución deducidas, Ecs. (2.17), se ven afectadas por términos de ruido aditivo o multiplicativo, según sea el caso. Este tipo generalización fue introducida en la referencia [19] en el caso del estudio del estiramiento de moléculas individuales de ARN por medio de pinzas ópticas.

■ **Poros transitorios en vesículas esféricas. Modelo MHS.**[7](2015).

En este modelo los autores consideran que la formación y el crecimiento de un poro se generan por fuerzas físicas, elásticas e hidrodinámicas, que no requieren de la presencia de proteínas en el Liposoma, y en el cual el potencial químico es igual en todo punto[7].

Luego de minimizar la energía libre de Helmholtz ( $dF < 0$ ) de un Liposoma caracterizado por una energía elástica (tensión de superficie  $\bar{\sigma}$  y tensión de borde  $\gamma$ ) y por una diferencia presión hidrodinámica ( $\Delta p$ ), los autores deducen un sistema acoplado de dos ecuaciones diferenciales de primer orden que describe la dinámica de apertura-colapso de un poro en una vesícula esférica. Ver ec.(1.4) y (1.5). El acoplamiento de dichas ecuaciones emerge de la tensión de superficie y de la diferencia de presión hidrodinámica a través de las variables de estado, así como de los efectos cruzados provenientes de las leyes lineales de la termodinámica de no equilibrio. Ambas ecuaciones, (1.4) y (1.5), poseen el escalamiento viscosos de la solución  $\eta_s$ , por lo que describen una dinámica en la que el tiempo de vida del poro está controlado por la viscosidad de la solución, mientras que su apertura está controlada por el flujo de solución expulsada y por la caída de la tensión de superficie y de la diferencia de presión, como puede verse en Fig.(1.7)

Para derivar el modelo M-H-S (2015) es necesario reescribir el sistema de ecuaciones (3.25) y linealizar los flujos, con lo cual se impone la necesidad de reescribir los acoplamientos de las fuerzas, y con ello, cambiar las unidades de la matriz de Onsager (3.70), luego de lo cual, se obtiene que los flujos lineales son de la forma

$$\begin{pmatrix} \dot{r} \\ \dot{R} \\ \dot{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L'_{rr} & L'_{rR} & L'_{rc} \\ L'_{Rr} & L'_{RR} & L'_{Rc} \\ L'_{cr} & L'_{cR} & L'_{cc} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 2\pi(\bar{\sigma}r - \bar{\gamma}) \\ 4\pi R^2 \left( \Delta p - \frac{2\bar{\sigma}}{R} - c\Delta\mu \right) \\ \frac{4\pi}{3} R^3 (-\Delta\mu) \end{pmatrix} \quad (5.4)$$

Este sistema de ecuaciones es la versión linealizada de (3.25), que se obtiene al simplificar la matriz (3.70) y cancelar cuatro de seis coeficientes cruzados ( $L_{rc} = L_{cr} = L_{Rc} = L_{cR}$ ), de ahí que se reduzca a

$$\begin{pmatrix} \dot{r} \\ \dot{R} \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta r R^{-1} & \beta r^1 R^{-2} & 0 \\ \beta r^1 R^{-2} & 2\beta r R^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \bar{\sigma} r - \bar{\gamma} \\ R\Delta p - 2\bar{\sigma} \\ 0 \end{pmatrix} \quad (5.5)$$

A diferencia de los modelos presentados anteriormente, el modelo de Martínez et al. ejemplifica que las ecuaciones de evolución pueden manifestarse en términos de flujos lineales ( $\dot{r}$  y  $\dot{R}$ ) a condición de ajustar las dimensiones de a matriz de Onsager.

La derivación de los modelos previos permite visualizar cómo la elección de los coeficientes de la matriz de Onsager juega papel central en la dinámica del fenómeno a describir. Sin embargo, es conveniente volver a enfatizar que la termodinámica no puede proveer, de forma autoconsistente, la dependencia de los coeficientes de Onsager en las variables termodinámicas. Para determinar esta dependencia de forma teórica, es necesario recurrir a modelos físicos más fundamentales, basados en mecánica cuántica y mecánica estadística. Dichos modelos escapan a los objetivos y el alcance del presente trabajo y por eso no serán discutidos. Sin embargo, una forma alternativa de postular su dependencia en la variable termodinámica consiste en recurrir al análisis dimensional.

### 5.1.2. Oscilaciones transitorias

Así como su riqueza dinámica puesto que ligeros cambios en los valores de los parámetros físicos conducen a comportamientos distintos. En particular cuando se cambia ligeramente el valor del coeficiente de permeabilidad, de  $L_1 = 3,0$  a  $L_1 = 1,0$  se obtiene un comportamiento distinto de las variables de un Liposoma, de 15 micrómetros de radio de equilibrio, dispuesto en ósmosis. Ver Figura (5.1). Ello, al parecer, podría ser indicativo de que el sistema es altamente sensible a las condiciones iniciales, y exhibe caos determinista. Sin embargo, es necesario explorar con cuidado las regiones en las que las ecuaciones tienen solución física, con la idea de profundizar, contrastar y ajustar el modelo teórico con los datos experimentales que existen en la literatura. Por lo que es indispensable realizar un análisis de estabilidad del sistema para con ello conocer los valores o las regiones donde existen soluciones, a costa en enfrentar el reto de la no linealidad en los flujos termodinámicos.

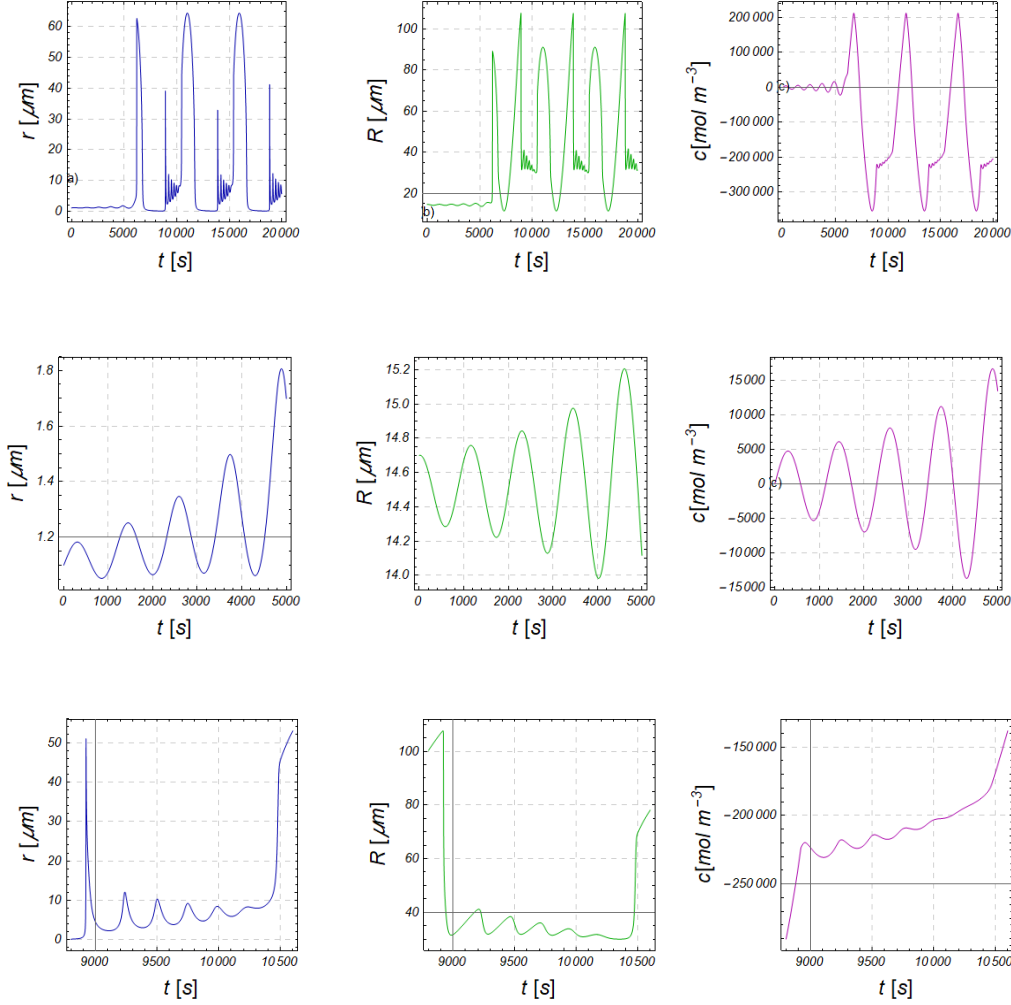


Figura 5.1: Las gráficas muestran la evolución temporal de una vesícula unilamelar de 15 micrómetros de radio dispuesta en ósmosis. Se emplean los valores experimentales de las tensiones de borde y superficie reportados en [15, 39, 13] ( $\gamma_c = 0.92[\text{pN}]$ ,  $\sigma_c = 0.29[\mu\text{Nm}^{-1}]$ ), mientras que el valor de la permeabilidad molar se ajusta directamente en nuestro modelo ( $\varphi_c = 0.0138\text{ms}^{-1}\text{molJ}^{-1}$ ). Cada renglón muestra las variables de estado del sistema ( $r$ ,  $R$ ,  $c$ ) en un intervalo de tiempo distinto. El primer renglón contiene el intervalo de tiempo más grande que permite apreciar la alta no-linealidad y el acoplamiento entre las variables. La dinámica inicia con oscilaciones crecientes (segundo renglón) que se mantienen hasta que se incrementan más de un orden de magnitud para posteriormente adquirir, en un rango de tiempo intermedio (tercer renglón), los patrones oscilatorios cuyo orden de magnitud es intermedio entre las oscilaciones crecientes iniciales y las oscilaciones persistentes.



# Capítulo 6

## Conclusiones.

- A lo largo de este trabajo se construye un modelo termodinámico para un Liposoma dispuesto en ósmosis, a partir de la descripción entrópica proporcionada por la TISP, cuyas interacciones dinámicas resultan de los acoplamientos entre las fuerzas mecánicas de la membrana elástica y las fuerzas químicas de las soluciones. Esto conlleva a que el comportamiento de todo el modelo dependa de los valores en *i)* las condiciones iniciales, *ii)* las condiciones de equilibrio y *iii)* los parámetros físicos ( $\sigma_c, \gamma_c, \varphi_c$ ). La dinámica de los estallidos osmóticos en Liposomas es una fenomenología que resulta de una secuencia bien coordinada de eventos mecánico-químicos proveniente de componentes sencillos (solventes, solutos y lípidos) que sugiere un comportamiento emergente complejo.
- La elección de la matriz de Onsager, es decir, la especificación de los coeficientes  $L_{jk}$ , tiene un papel clave en cualquier modelación termodinámica puesto que ello implica que se han definido los flujos y las fuerzas del sistema, así como todos los parámetros involucrados en ellos. En este trabajo se obtuvo que la matriz de Onsager es una cantidad dinámica que depende de los radios y la concentración del Liposoma, es decir que es de la forma  $\underline{\underline{L}} = L_{jk}(r, R, c) > 0$ .
- La no-linealidad manifiesta en las ecuaciones de evolución (3.86) posee significado físico que debe preservarse y explorarse, aún a costa de las dificultades inherentes que conllevan el análisis de estabilidad (no-lineal) de sus soluciones, puesto que recurrir a linealizar de los flujos puede traducirse en modificaciones sustanciales en el comportamiento de las variables  $(r, R, c)$ , de sus fuerzas, de sus acoplamientos, o en general de su riqueza dinámica.



# Capítulo 7

## Apéndice

### 7.1. Cálculo de fuerzas termodinámicas

#### Diferencia de presión hidrodinámica

Es necesario analizar el contenido físico de las ecuaciones (3.25), o equivalentemente de las ecuaciones (3.26), (3.27) y (3.28), y reescribirlas de forma más conveniente. Para ello resulta de particular importancia calcular una expresión para la diferencia de presión hidrodinámica  $\Delta p$ .

Una forma de obtener una expresión adecuada para la diferencia de presión fuera de equilibrio consiste en resolver en simetría cilíndrica las ecuaciones de Navier-Stokes

$$\rho \left( \frac{\partial}{\partial t} + \underline{v} \nabla \right) \cdot \underline{v} = -\nabla p + \eta_s \nabla^2 \underline{v} + \rho \underline{f}$$

suponiendo flujo estacionario y despreciando los términos no lineales, al igual que la acción de las fuerzas externas, el problema se reduce a

$$0 = -\nabla p + \eta_s \nabla^2 \underline{v}$$

por la simetría del problema es de interés el operador nabla y el operador laplaciano en coordenadas cilíndricas

$$\nabla = \hat{e}_r \partial_r + \hat{e}_\theta r^{-1} \partial_\theta + \hat{e}_z \partial_z$$

$$\nabla^2 = r^{-1} \partial_r (r \partial_r) + r^{-2} \partial_\theta^2 + \partial_z^2 = \partial_r^2 + r^{-1} \partial_r + r^{-2} \partial_\theta^2 + \partial_z^2$$



Al asumir simetría azimutal (en  $\theta$ ) y suponer que tanto la presión como la velocidad dependen de solo una coordenada,  $z$  y  $r$  respectivamente, se tienen las dos condiciones siguientes

$$p = p(z)$$

$$v = v(r)$$

lo cual reduce la ecuación (7.1) a

$$0 = -\hat{e}_z \partial_z p + \eta_s r^{-1} \partial_r (r \partial_r v)$$

Para ser resuelta, dicha ecuación requiere ser expresada en términos de los operadores diferenciales totales, resultando como

$$0 = -\frac{dp}{dz} + \frac{\eta_s}{r} \frac{d}{dr} \left( r \frac{dv}{dr} \right)$$

Luego, al reagrupar se tiene

$$0 = -r dr \frac{dp}{dz} + \eta_s d \left( r \frac{dv}{dr} \right)$$

e integrándola conduce a

$$0 = -\frac{1}{2} r^2 \frac{dp}{dz} + \eta_s r \frac{dv}{dr}$$

que se vuelve a reagrupar

$$0 = -\frac{dr}{r} \frac{1}{2} r^2 \frac{dp}{dz} + \eta_s dv = -r dr \frac{1}{2} \frac{dp}{dz} + \eta_s dv$$

para finalmente integrarla y llegar a

$$0 = -\frac{1}{2} r^2 \frac{1}{2} \frac{dp}{dz} + \eta_s v$$

de donde es posible despejar la velocidad  $v$  para obtener el campo de velocidades del fluido expulsado (solución)

$$v = \frac{r^2}{4\eta_s} \frac{dp}{dz}$$

dicho campo de velocidades resulta un paraboloides

$$\underline{v} = \frac{r^2}{4\eta_s} \frac{dp}{dz} \quad (7.1)$$

Dicha expresión del campo de velocidades permite calcular el *caudal* de la solución que se transporta a través del poro transitorio. Recordando que el *caudal* es flujo de masa sobre unidad de tiempo

$$Q = \int \rho_s \underline{v} \cdot d\underline{A} \quad (7.2)$$

y considerando (7.1) y  $A = A_{poro} = \pi r^2$ , se tiene que

$$Q = \int_0^r \rho_s \left( \frac{r^2}{4\eta_s} \frac{dp}{dz} \right) \cdot dA = \frac{2\pi\rho}{4\eta_s} \frac{dp}{dz} \left( \int_0^r r^3 dr \right) = \frac{\pi\rho_s}{8\eta_s} \frac{dp}{dz} r^4 \sim \frac{\pi\rho_s}{8\eta_s} r^3 \Delta p \quad (7.3)$$

Por conservación de masa, el caudal de la solución expulsada por el poro es igual al cambio en su volumen

$$Q = -\rho_s \frac{dV_1}{dt} \quad (7.4)$$

entonces, tenemos

$$-\rho_s 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \frac{\pi\rho_s}{8\eta_s} r^3 \Delta p$$

de donde finalmente se obtiene la diferencia de presión hidrodinámica

$$\Delta p = -32\eta_s \frac{R^2}{r^3} \frac{dR}{dt} \propto 4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \frac{dV_1}{dt} \quad (7.5)$$

expresión que resulta proporcional al cambio volumétrico ( $R^2 dR/dt$ ) de la solución interior e inversamente proporcional al radio del poro ( $r^{-3}$ ) que emerge.

## Difusión selectiva de materia.

La difusión es un proceso fundamental irreversible que interviene en la evolución de muchos sistemas fuera de equilibrio[31].

Y cuando las partículas difunden a través de un medio complejo o heterogéneo, la estructura y las propiedades fisicoquímicas del medio dan lugar a la aparición de procesos cinéticos adicionales que afectan la dinámica de las

partículas.[31].

Si un sistema termodinámico intercambia energía con sus alrededores, una parte del trabajo y del calor intercambiados tiene su origen en la energía contenida en el número de partículas del sistema

$$N_i = n_i N_A.$$

Si además el sistema es heterogéneo - complejo, las diferentes distribuciones de moles que lo constituyen estarán desbalanceadas y se causará un transporte irreversible de masa, llamado difusión, y que prevalece un tiempo característico hasta alcanzar el equilibrio.

La difusión es el transporte *aleatorio y microscópico* de masa debido a la diferencia en la concentración relativa de solutos ( $\Delta c$ ) disueltos. Tiene su origen en el desbalance de la energía sobre unidad de materia ( $J \cdot mol^{-1}$ ) y se cuantifica mediante los conceptos de *potencial químico*  $\mu$  y de *afinidad*  $A$ [5, p.113]; conceptos que se emplean cotidianamente en la cinética de reacciones químicas y en termoquímica pero que también permiten describir el flujo de materia entre regiones del espacio[5, p.113].

El *potencial químico*  $\mu$ , introducido en 1875 por J.W.Gibbs, es una cantidad física que cuantifica la energía disponible (libre) sobre unidad de sustancia

$$\mu_i = \frac{G}{n_i} \longrightarrow \left[ \frac{J}{mol} \right].$$

permite derivar algunas propiedades de la materia que dependen del número total de moles, y no de su naturaleza química[5][p.243]. A dicha propiedades se les conoce como *propiedades coligativas*.

La disminución del punto de congelamiento o la elevación del punto de ebullición de una sustancia debido al cambio en la concentración de solutos son ejemplos de propiedades coligativas. La sal se usa en los caminos para mantenerlos libres de hielo durante el invierno y también se le agrega al agua cuando se cocina arroz. En ambos casos, el aumentar el número de solutos modifica la temperatura del cambio de fase; en el primer caso disminuye el punto de congelamiento y en el segundo caso eleva el punto de ebullición. También existen otras aplicaciones bioquímicas como agregar glicerol para reducir el punto de congelamiento de las soluciones acuosas de proteínas.

Una propiedad coligativa que tiene un papel clave en el transporte de agua en organismos vivos es la *ósmosis*. Reportada por vez primera en

1877 por un botánico llamado Pfeffer quién hizo un cuidadoso estudio cuantitativo de ella, y años más tarde por J. H. van't Hoff (1852–1911; Nobel en Química en 1901) quién encontró una ecuación similar a la de un gas ideal que ajusta los datos experimentales[5].

La ósmosis está definida como el movimiento espontáneo de moléculas de solvente a través de una membrana semi-permeable, hacia una región de alta concentración de solutos. Las *fuerzas osmóticas* pueden tener un efecto muy intenso y son fundamentales para el desarrollo de algunas funciones fisiológicas como la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, la conducción nerviosa o la eliminación de agua de los riñones (cuando los iones minerales son absorbidos por el intestino delgado) [26].

Todos estos procesos involucran flujos de masa entre soluciones biológicas a través de membranas semipermeables, siempre en dirección a la región de menor potencial químico que cesan cuando se alcanza el equilibrio[5].

### Afinidad volumétrica: relación van 't Hoff

Cuando la Afinidad es la diferencia de potencial químico entre una localización del sistema y otra, emerge un flujo que corresponde al transporte de materia[5] hacia la región donde el potencial químico sea menor. Considérese un reservorio cerrado a temperatura  $T$ , volumen  $V$  y número de moles  $n = n_1 + n_2$ . Contiene  $n_2$  moles de solvente (químicamente puro) que ocupan un volumen  $V_2$  a una presión  $p_2$ . Y  $n_1$  moles de la solución (acuosa, binaria y no reactiva) de volumen  $V_1$  y presión  $p_1$ .

Las soluciones en el reservorio están separadas por una membrana esférica cuya su Afinidad es[5] una función de cuatro variables termodinámicas

$$A(p, p', T, x_{\text{solvente}}) = \mu^*(p, T) - \mu^*(p', T, x_{\text{solvente}}) \quad (7.6)$$

En nuestro caso, el exterior es solvente puro (1) y en el interior solución azucarada (2), por lo que la Afinidad química es

$$A(p_2, p_1, x_2) = \mu_2(p_2) - \mu_1(p_1, x_2) > 0 \quad (7.7)$$

La Afinidad volumétrica es una función homogénea de primer orden que depende de las variables termodinámicas  $(p_2, p_1, x_2)$

$$A_v = \left( \frac{\partial \mu_2}{\partial p_2} \right) p_2 - \left( \frac{\partial \mu_1}{\partial p_1} \right) p_1 - \left( \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \right) x_2 \quad (7.8)$$

donde los cambios en los potenciales químicos respecto de las presiones están definidos como los volúmenes molares parciales  $\nu = \partial\mu/\partial p$ , por lo que

$$A_v = \nu_2 p_2 - \nu_1 p_1 - \hat{R}T \ln(x_2) \quad (7.9)$$

donde  $\hat{R}$  la constante universal de los gases,  $T$  la temperatura absoluta,  $x_2$  la fracción molar del solvente,  $\nu_2$  el volumen molar del solvente,  $p_2$  la presión del solvente,  $\nu_1$  el volumen molar de la solución y  $p_1$  la presión de la solución.

Si las soluciones se encuentran en equilibrio termodinámico, todas sus moléculas tendrán la misma energía térmica independientemente de su tamaño, pero no tendrán el mismo momento puesto que tienen distinta masa, y por ende se mueven a distintas velocidades; entre más masiva, mayor momento.

Al transportarse los solutos en una solución, imponen un intercambio de momento y por ende contribuyen a que la presión se incremente linealmente con el incremento en la concentración de solutos

$$\pi = \hat{R}T \frac{n_1}{V_1} = \hat{R}T c_1 \quad (7.10)$$

a dicha presión se le conoce como presión osmótica y fue deducida por vez primera en 1885 por Van de Hoff[5][p.246], quien encuentra que la presión osmótica medida es básicamente la presión de  $n$  partículas de soluto moviéndose libremente a través de el volumen del solvente  $V$ [26]. La ecuación de van't Hoff es exacta para soluciones ideales.

Por lo tanto, los solutos que se encuentran en el interior de Liposoma generan presión  $\pi$  que contribuye con la presión en el interior  $p_1$ , por lo que será

$$p_1 = p_2 + \pi \quad (7.11)$$

De ahí que al sustituir en la ecuación (7.9) de la Afinidad volumétrica, se tiene

$$A_v = \nu_2 p_2 - \nu_1 (p_2 + \pi) - \hat{R}T \ln(x_2) \quad (7.12)$$

Si ahora se supone que los volúmenes molares de la solución y del solvente son constantes y similares

$$\nu_1 \approx \nu_2 \approx cte \quad (7.13)$$

y luego se usa que la fracción molar cumple con que

$$x_1 + x_2 = 1 \quad (7.14)$$

se puede escribir (7.12) como

$$A_v = -\nu_2\pi - \hat{R}T \ln(1 - x_1) = -\nu_2\hat{R}T c_1 - \hat{R}T \ln(1 - x_1) \quad (7.15)$$

Recordar que la fracción molar de la solución está definida como

$$x_1 \equiv \frac{n_1}{n_1 + n_2}$$

y suponer que los moles del solvente son mucho mayores que los moles de la solución

$$n_1 \ll n_2$$

permite escribir

$$x_1 \approx \frac{n_1}{n_2}$$

donde

$$n_1 = n_{H_2O}^1 + n_{C_{12}H_{22}O_{11}}^1 = c_0 V_1$$

son los moles de la solución  $n_1$  que están constituido por los moles del solvente  $n_{H_2O}^1$  y los moles del soluto  $n_{C_{12}H_{22}O_{11}}^1$ , mientras que

$$n_2 = n_{H_2O}^2 + n_{CHO}^1 \sim n_{H_2O}^2$$

son los moles en el exterior, aproximadamente  $n_2 = n_{H_2O}^2$ , ya que suponemos el exterior es un baño térmico de solvente (agua). Lo anterior permite aproximar la función logaritmo como

$$\ln(1 - x_1) \approx -x_1 \approx -\frac{n_1}{n_2} = -\frac{c_0 V_1}{n_{H_2O}^2} = -\nu_1 c_0$$

lo que finalmente permite escribir la afinidad volumétrica (7.15) como

$$A_v \approx -\nu_2 \hat{R}T c_1 - \hat{R}T(-\nu_1 c_0) = -\nu_2 \hat{R}T(c_1 - c_0) = -\nu_2 \hat{R}T \Delta c \quad (7.16)$$

y concluir que la diferencia de energía química sobre unidad de cantidad de materia ( $A_v$ ) es proporcional a la diferencia de concentración de masa ( $\Delta c$ ) entre los subsistemas

$$A_v(c) = -\nu_2 \hat{R}T \Delta c \longrightarrow [J \cdot mol^{-1}] \quad (7.17)$$

siendo la temperatura absoluta  $T$ , la constante universal de los gases  $\hat{R}$  y el volumen molar específico del solvente  $\nu_2$  dicha proporcionalidad.

**Afinidad superficial: relación Gibbs-Thomson-Laplace.**

Debido a las dimensiones del Liposoma, la energía química *de superficie* originada en las interacciones no-covalentes[3] de la bicapa lipídica y la presión osmótica generada por los solutos, son cantidades que requieren considerarse puesto que en equilibrio termodinámico cumplen la relación Gibbs-Thomson-Laplace. Y para obtener su expresión concreta de ella, se parte de la energía libre de Gibbs  $G(n, p, T) \equiv F + pV$  de una membrana esférica cerrada. Se calcula su diferencial considerando el proceso *isobárico e isotérmico* tal que empleando la primera ley de la Termodinámica

$$dE = TdS - pdV + \sum_i \mu_i dn_i$$

se obtiene

$$dG = Vdp + \sum_{i=0}^q \mu_i dn_i \quad (7.18)$$

Sin embargo, debido a que en el equilibrio termodinámico la energía libre de Gibbs es constante

$$dG = 0$$

lo que cual implica que (7.18) resulta como

$$Vdp = - \sum_{i=1,2} \mu_i dn_i = -(\mu_1 dn_1 + \mu_2 dn_2) \quad (7.19)$$

Dado que el sistema es *cerrado*, la conservación de masa impone que

$$dn_2 = -dn_1$$

por lo cual la ecuación anterior se reduce a

$$V_1 dp = (\mu_2 - \mu_1) dn_1$$

que luego de integrar y despejar la diferencia de potencial químico conduce a

$$A_s \Delta \mu_{gt} = \frac{V_1}{n_1} \Delta p_L = \nu_1 \Delta p_L \quad (7.20)$$

donde  $\Delta p_L$  es la diferencia de presión en equilibrio y que se conoce como relación de Laplace.

Se obtiene de tomar la diferencial de la energía libre de Helmholtz  $dF = dE - TdS - SdT$  y calcularla para el Liposoma, donde  $dE = TdS - p_1 dV_1 -$

$p_2 dV_2 + \bar{\sigma} dA$ . Al recurrir a la conservación de masa ( $dn_2 = -dn_1$ ) considerando que  $dF = 0$ , se obtiene que

$$\Delta p_L = \frac{2\bar{\sigma}}{R} \equiv p_1 - p_2 > 0 \quad (7.21)$$

expresión que relaciona la tensión de superficie ( $\bar{\sigma}$ ) con el radio del liposoma ( $R$ ) y que permite escribir la Afinidad superficial (7.20) como proporcional a la diferencia de presión en equilibrio (presión de Laplace).

$$A_s(r, R) = \Delta\mu_{gt} = \nu_1 \frac{2\bar{\sigma}}{R} = \nu_1 \Delta p_L \longrightarrow [J \cdot mol^{-1}] \quad (7.22)$$

y en equilibrio se le conoce como relación de Gibbs-Thomson[2, p.52]-Laplace.

Finalmente, de las ecuaciones (7.17) y (7.22), se obtiene que la energía química total del Liposoma, está determinada tanto por su energía química volumétrica ( $A_v(c)$ ) como por su energía química de superficie ( $A_s(r, R)$ ), por lo que

$$A(r, R, c) = \mu_2 - \mu_1 = A_v(c) + A_s(r, R) = -\nu_2 \hat{R}T \Delta c + \nu_1 \frac{2\bar{\sigma}}{R} > 0 \quad (7.23)$$

## Cálculo de volumen molar

Consideremos una solución acuosa, binaria y no reactiva constituida por  $n_a$  moles de solvente y por  $n_b$  moles de soluto. A una temperatura y presión determinadas, el volumen total de dicha solución ( $V$ ) está dado tanto en términos de los volúmenes molares ( $\nu_j$ ) de cada tipo de molécula, como en términos de sus moles ( $n_j$ ), es decir, es de la forma

$$V = \sum_{j=\{a,b\}} n_j \nu_j = n_a \nu_a + n_b \nu_b$$

de aquí que pueda escribirse:

$$\frac{V}{n_a \nu_a + n_b \nu_b} = 1. \quad (7.24)$$

El volumen molar ( $\nu_j$ ) está definido como el volumen ocupado ( $V_j$ ) dividido entre la cantidad de sustancia ( $n_j$ ), es decir, es de la forma  $\nu_j \equiv V_j n_j^{-1}$ . Lo anterior permite expresar el volumen molar de los solutos como

$$\nu_b = \frac{V_b}{n_b} \quad (7.25)$$



y de ahí expresar el volumen ocupado por ellos:

$$V_b = n_b \nu_b. \quad (7.26)$$

Ahora bien, al multiplicar el lado izquierdo de la ecuación (1) por el lado derecho de la ecuación (3) se obtiene

$$V_b = n_b \nu_b \left[ \frac{V}{n_a \nu_a + n_b \nu_b} \right]. \quad (7.27)$$

Observando que los volúmenes molares de la solución ( $\nu_j$ ) se pueden escribir en términos de los pesos moleculares ( $M_w^j$ ) y de las densidades ( $\rho_j$ ) de acuerdo con la relación

$$\nu_j = \frac{M_w^j}{\rho_j} \quad (7.28)$$

entonces la ecuación (4) se puede escribir como

$$V_b = V \left[ \frac{n_b \nu_b}{n_a \nu_a + n_b \nu_b} \right] = V \left[ \frac{n_b \left( \frac{M_w^b}{\rho_b} \right)}{n_a \left( \frac{M_w^a}{\rho_a} \right) + n_b \left( \frac{M_w^b}{\rho_b} \right)} \right] \quad (7.29)$$

donde  $V$  es el volumen de la solución, que en nuestro caso es la solución contenida en el liposoma ( $V = \frac{4\pi}{3} R_0^3$  con  $R_0$  es el radio de equilibrio), por lo que finalmente la ecuación (6) resulta como

$$V_b = \frac{4\pi}{3} R_0^3 \left[ \frac{n_b \left( \frac{M_w^b}{\rho_b} \right)}{n_a \left( \frac{M_w^a}{\rho_a} \right) + n_b \left( \frac{M_w^b}{\rho_b} \right)} \right] \rightarrow [m^3] \quad (7.30)$$

e indica el volumen aproximado que los solutos ocupan en la solución.

Esta expresión es relevante por dos razones, la primera de ellas es que permite aproximar el volumen ocupado por los solutos a partir de los pesos moleculares ( $M_m^j$ ) y las densidades ( $\rho_j$ ) que se pueden consultar en tablas. La segunda razón es que esta cantidad está involucrada en la diferencia de potencial químico que hemos usado como fuerza química en el Liposoma osmótico:

$$\Delta\mu = -\nu \hat{R}T \Delta c + \nu \frac{2\bar{\sigma}}{R} \rightarrow \left[ \frac{J}{mol} \right]$$

donde

$$\nu \equiv \frac{V_b}{n_b} = \frac{4\pi}{3} R_0^3 \left[ \frac{\left( \frac{M_w^b}{\rho_b} \right)}{n_a \left( \frac{M_w^a}{\rho_a} \right) + n_b \left( \frac{M_w^b}{\rho_b} \right)} \right] \rightarrow \left[ \frac{m^3}{mol} \right] \quad (7.31)$$

## Volumen molar para una solución de Agua e Insulina

Consideremos un Liposoma cuyo radio de equilibrio es  $R_0 = 20,5\mu m$  y que contiene una solución de agua e insulina. El volumen de la solución es entonces

$$V = \frac{4\pi}{3}R_0^3 = \frac{4\pi}{3}(20,5 \times 10^{-6}m)^3$$

El Agua es un solvente ( $H_2O$ ) cuyo peso molecular ( $M_w^{H_2O}$ ) y cuya densidad ( $\rho_{H_2O}$ ) son:

$$M_w^{H_2O} = 0.01801528[kg \cdot mol^{-1}] \quad y \quad \rho^{H_2O} = 1000[kg \cdot m^{-3}]. \quad (7.32)$$

Por lo que su volumen molar resulta como

$$\nu_{H_2O} = \frac{M_w^{H_2O}}{\rho_{H_2O}}$$

La Insulina ( $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ ) es una hormona cuyo peso molecular y cuya densidad son:

$$M_w^{CHNOS} = 5.808[kg \cdot mol^{-1}] \quad y \quad \rho^{CHNOS} = 1090[kg \cdot m^{-3}]. \quad (7.33)$$

Por lo que su volumen molar resulta como

$$\nu^{CHNOS} = \frac{M_w^{CHNOS}}{\rho^{CHNOS}}$$

Suponiendo que la solución consiste de 15g de Agua y de 50g de Insulina, entonces los moles respectivos son

$$n^{H_2O} = \frac{0.015kg}{0.01801528kgmol^{-1}} \quad y \quad n^{CHNOS} = \frac{0.050kg}{5.808kgmol^{-1}}. \quad (7.34)$$

por lo que los moles totales de la solución son  $n = n^{H_2O} + n_{CHNOS}$

Finalmente

$$\nu \equiv \frac{V_b}{n_b} = \frac{4\pi}{3}R_0^3 \left[ \frac{\left(\frac{M_w^b}{\rho_b}\right)}{n_a \left(\frac{M_w^a}{\rho_a}\right) + n_b \left(\frac{M_w^b}{\rho_b}\right)} \right] \quad (7.35)$$

## Volumen molar para una solución de Agua y Metformina

Un Liposoma (GUV) cuyo radio de equilibrio es  $R_0 = 20,5\mu m$  contiene una solución binaria y no reactiva de agua e insulina ( $H_2O + C_4H_{11}N_5$ ).

Suponiendo que la solución consiste de 50g de Insulina y de 15g de Agua, entonces los moles respectivos son

$$n^{H_2O} = *** \quad y \quad n_{H_2O} = ***. \quad (7.36)$$

Dado que el Agua es un solvente ( $H_2O$ ) cuyo peso molecular y cuya densidad son, respectivamente,

$$M_w^{H_2O} = 0.01801528[kg \cdot mol^{-1}] \quad y \quad \rho_{H_2O} = 1000[kg \cdot m^{-3}]. \quad (7.37)$$

Y dado que la Metformina ( $C_4H_{11}N_5$ ) es un fármaco antidiabético cuyo peso molecular y cuya densidad son, respectivamente

$$M_w^{CHN} = 0.129164[kg \cdot mol^{-1}] \quad y \quad \rho_{CHN} = 1300[kg \cdot m^{-3}]. \quad (7.38)$$

## 7.2. Programa Mathematica

## Ecuaciones matriciales RLO-TISP

```
In[421]= ClearAll[r0, R0, c0, tmax, tmin, x0, z0, w0, ρ, η, β, α0, RT, v, NA, a, ηag, sgmc, gmmc, kbe, a, NA, Jr, JR, Jc];
|borra todo
(*-----CONDICIONES DE EQUILIBRIO-----*)
r0 = 1.1 × 10-6; (*radio de poro en equilibrio*)
R0 = 14.5 × 10-6; (*radio de vesícula en equilibrio*)
c0 = 1.0 × 10-3; (*concentración exterior*)
(*-----CONDICIONES INICIALES-----*)
x0 = 1.1 × 10-6; (*radio de poro inicial*)
z0 = 14.7 × 10-6; (*radio de vesícula inicial*)
w0 = 200.0 × 10-3; (*concentración interior inicial*)
(*-----*)
tmax = 10 600;
tmin = 8800;
(*-----PARÁMETROS-----*)
sgmc = 2.9 × 10-5; (*tensión crítica de superficie*)
gmmc = 0.92 × 10-12; (*tensión crítica de borde*)
ρ =  $\left(\frac{1}{6 \pi \eta_{ag} a^2 NA}\right)$ ; (*permeabilidad de la membrana*)
-----
β =  $\left(\frac{1}{2 \pi R_0 \eta}\right)$ ; (*escalamiento visco de la solución*)
α0 =  $\left(1 - \frac{8}{4 \pi}\right)$ ; (*factor de diferencia de presión*)
(*-----*)
η = 32.0 × 10-2; (*viscosidad dinámica de la solución*)
ηag = 6.92 × 10-4; (*viscosidad dinámicadel solvente*)
v = 3.1125 × 10-14; (*volumen molar parcial del solvente*)
RT = 2578.5871; (*energía sobre mol; R=8.314; T=310.15K=37C*)
T = 310.15;
NA = 6.022140 × 1023; (*constante de Avogadro*)
a = 9.584 × 10-11; (*radio promedio de una molécula esférica de solvente que se mueve a través
de un fluido viscoso; agua 0.9584 Angstrom < 0.1nm*)
kbe = 29.0 × 10-20; (*energía de curvatura de membrana*)
(*-----FUERZAS TERMODINÁMICAS-----*)
σ =  $\frac{sgmc}{R_0^2} (R[t]^2 - R_0^2)$ ; (*tensión superficial de membrana *)
γ =  $\left(\frac{gmmc}{R_0}\right) r[t]$ ; (*tensión de borde del poro*)
Δμ = -v RT (c[t] - c0) + 2 v  $\frac{sgmc}{R_0^2} \left(\frac{R[t]^2 - R_0^2}{R[t]}\right)$ ; (*Afinidad química total*)
-----
```

Figura 7.1: .

```

Δp = -32 η  $\frac{R[t]^2}{r[t]^3} R'[t]$ ; (*diferencia de presión hidrodinámica*)

(*_____acoplamientos de fuerzas termodinámicas_____*)
XFNL = -  $\begin{pmatrix} \sigma r[t] - \gamma \\ -\frac{2}{R[t]} \sigma - c[t] \Delta\mu \\ -\Delta\mu \end{pmatrix}$ ;

(*_____matriz de coeficientes de flujos No lineales_____*)

MFNL =  $\begin{pmatrix} \beta \left(\frac{r[t]}{R[t]}\right) & \beta \left(\frac{r[t]}{R[t]}\right)^2 (R[t]^2 - r[t]^2) & \wp \left(\frac{r[t]}{R[t]}\right)^3 \\ \beta \left(\frac{r[t]}{R[t]}\right)^2 (R[t]^2 - r[t]^2) & \beta \frac{\pi}{2} R\theta r[t]^3 & \wp (R[t]^2 - r[t]^2) \\ \wp \left(\frac{r[t]}{R[t]}\right)^3 & \wp (R[t]^2 - r[t]^2) & c[t] \wp (R[t]^2 - r[t]^2) \end{pmatrix}$ ;

(*_____flujos termodinámicos_____*)
 $\begin{pmatrix} Jr \\ JR \\ Jc \end{pmatrix} = \text{Dot}[MFNL, XFNL]$ ;  $JFNL = \begin{pmatrix} Jr \\ JR \\ Jc \end{pmatrix}$ ;
|producto escalar

(*_____Producción de entropía_____*)
ProdSi = Dot[Transpose[XFNL], JFNL];
|tr... |transposición

```

#### SISTEMA DE ECUACIONES TISP-RLO

```

In[435]= MembEsfSemip = {2 π r'[t] - Jr == 0, 4 π αθ R[t]^2 R'[t] - JR == 0,  $\frac{4\pi}{3} R[t]^3 c'[t] - Jc == 0$ };

```

#### SOLUCIÓN DEL SISTEMA DE ECUACIONES y principales gráficas

```

In[436]= MembEsfSemip = NDSolve[{MembEsfSemip, r[0] == x0, R[0] == z0, c[0] == w0}, {r, R, c}, {t, tmin, tmax},
|resolveror diferencial numérico

Method -> {"BDF"}]
|método

(* {"StiffnessSwitching", "NonstiffTest" -> False} *)
(* {"BDF"} *)
(* {"EquationSimplification" -> "Residual"} *)
GraphicsGrid[
|rejilla de gráficos

{{PlotRPSolMembEsfSemip = Plot[{ Evaluate[10^6 (r[t]) /. MembEsfSemip}], {t, tmin, tmax},
|repres... |evalúa

```

Figura 7.2: .

# Bibliografía

- [1] R.M. CORONA, J.M.NIETO-VILLAR (COORDINADORES), *La termodinámica de los sistemas complejos*. 2017, 1ra edición. UNAM-Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades (CEIICH). QC311.T463 ISBN 978-607-02-9806-6.
- [2] I. SANTAMARÍA HOLEK, *Termodinámica Moderna: teoría de no equilibrio con enfoque multidisciplinario*. México. 1ra Ed. Trillas, 2014. ISBN 978-607-17-1984-3
- [3] BRUCE ALBERTS, ALEXANDER JOHNSON, JULIAN LEWIS, DAVID MORGAN, MARTIN RAFF, KEITH ROBERTS, PETER WALTER, *Molecular biology of the cell* Sixth edition. N.Y.,USA. Taylor and Francis Group.
- [4] GROOT, S.R. DE (SYBREN RUUDUS DE), *Non-equilibrium thermodynamics*. Dover Publications, Inc., New York, 1984. ISBN-10:0-486-64741-2
- [5] DILIP KONDEPUDI, ILYA PRIGOGINE, *Modern thermodynamics: from heat engines to dissipative structures* John Wiley and Sons, 1998. ISBN: 0 471 97393 9
- [6] H. B. CALLEN. *Thermodynamics and an introduction to thermostatistics*. 2nd. edition. 1985. John Wiley and Sons. Singapore Republic.
- [7] L. MARTÍNEZ-BALBUENA, E.HERNÁNDEZ-ZAPATA, I. SANTAMARÍA-HOLEK , *Onsager's irreversible thermodynamics of the dynamics of transient pores in spherical lipid vesicles*. European Biophysics Journal 44,2015. DOI: 10.1007/s00249-015-1051-8.
- [8] YAN LEVIN Y MARCO A.IDIART, *Pore dynamics of osmotically stressed vesicles*. Physica A 331 (2004) 571–578 doi:10.1016/j.physa.2003.05.001
- [9] MARCO A. IDIART AND YAN LEVIN, *Rupture of a liposomal vesicle* Physica Review E (2004) DOI: 10.1103/PhysRevE.69.061922

- [10] MORGAN CHABANON, JAMES C. S. HO, BO LIEDBERG, ATUL N. PARIKH, AND PADMINI RANGAMANI, *Pulsatile Lipid Vesicles under Osmotic Stress* Biophysical Journal 112, 1682–1691, April 25, 2017
- [11] KAMILA OGLECKA, PADMINI RANGAMANI, BO LIEDBERG, RACHEL S KRAUT, ATUL N PARIKH, *Oscillatory phase separation in giant lipid vesicles induced by transmembrane osmotic differentials* eLife 2014;3:e03695. DOI: 10.7554/eLife.03695
- [12] OLIVIER SANDRE, LAURENT MOREAUX, AND FRANCOISE BROCHARD-WYAR, *Dynamics of transient pores in stretched vesicles* Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 10591–10596, September 1999 Physics
- [13] F. BROCHARD-WYART, P.G. DE GENNES, O. SANDRE , *Transient pores in stretched vesicles: role of leak-out* Physica A 278 (2000) 32–51 PII: S0378-4371(99)00559-2
- [14] A. GADOMSKI, P. BELDOWSKI, I. SANTAMARÍA., M. BALBUENA, *Unravelling a self-healing thermo- and hydrodynamic mechanism of transient pore's late-stage closing in vesicles, and related soft-matter systems, in terms of liaison between surface-tension and bending effects* Vol. 47 (2016) Acta Physica Polonica B No 5 DOI:10.5506/APhysPolB.47.1341
- [15] ERDEM KARATEKIN, OLIVIER SANDRE, HICHAMI GUITOUNI, NICOLAS BORCHI, PIERRE-HENRI PUECH, AND FRANCOISE BROCHARD-WYART, *Cascades of Transient Pores in Giant Vesicles: Line Tension and Transport* Biophysical Journal Volume 84 March 2003 1734–1749
- [16] S. MAJD, E.G. YUSKO, Y.N. BILLEH, M.X. MACRAE, J. YANG, M. MAYER, *Applications of biological pores in nanomedicine, sensing, and nanoelectronics*. Current Opinion in Biotechnology 2010, 21:439–476 DOI 10.1016/j.copbio.2010.05.002
- [17] DIRK VAN SWAAY AND ANDREW DEMELLO, *Microfluidic methods for forming liposomes* The Royal Society of Chemistry 2013. Lab Chip, 2013, 13, 752 DOI: 10.1039/c2lc41121k
- [18] LISA M. DOMINAK AND CHRISTINE D. KEATING., *Polymer Encapsulation within Giant Lipid Vesicles* Langmuir 2007, 23, 7148-7154

- [19] I.SANTAMARÍA-HOLEK, N.J. LÓPEZ-ALAMILLA, M. HIDALGO-SORIA, A.PÉREZ-MADRID, *Effect of elastic colored noise in the hopping dynamics of single molecules in stretching experiments*, Physical Review E 91,2015.
- [20] M. HIDALGO-SORIA, I.SANTAMARÍA-HOLEK, A.PÉREZ-MADRID,, *Nonlinear irreversible thermodynamics of single-molecule experiments* Physical Review E 92, 2015.
- [21] N.J.LÓPEZ-ALAMILLA, I.SANTAMARÍA-HOLEK, *Reconstructing the free-energy landscape associated to molecular motors processivity* Biophysical Chemistry 167,2012.
- [22] I.SANTAMARÍA-HOLEK, N.J.LÓPEZ-ALAMILLA, *Biochemical physics modeling of biological nano-motors* AIP Conference Proceedings 1579,2014.
- [23] DUMITRU POPESCU AND ALIN G. POPESCU , *The working of a pulsatory liposome* Journal of Theoretical Biology 254 (2008) 515–519 doi:10.1016/j.jtbi.2008.07.009
- [24] OLGA WESOŁOWSKA, K. MICHALAK, J. MANIEWSKA AND A. HENDRICH *Giant unilamellar vesicles a perfect tool to visualize phase separation and lipid rafts in model systems*. Acta Biochemica Polinca Vol. 56 No. 1/2009, 33–39.
- [25] E. HERNÁNDEZ-ZAPATA, L. MARTÍNEZ-BALBUENA, I. SANTAMARÍA-HOLEK *Thermodynamics and dynamics of the formation of spherical lipid vesicles*. J. Bio Phys (2009) 35:297-308.
- [26] DONALD T. HAYNIE *Biological Thermodynamics*. Cambridge University Press, 2004. ISBN 0-521-79549-4.
- [27] YASAR DEMIREL *Nonequilibrium thermodynamics. Transport in rate processes in physical, chemical, and biological systems* 3rd Edition, 2014. ISBN: 978-0-444-59557-7
- [28] DE ETIENE GUYON, JEAN-PIERRE HULIN, ET LUC PETIT *Physical hydrodynamics* English edition, Oxford University Press 2015. ISBN: 978-0-19-870245-0
- [29] DONGEUN HUH<sup>1</sup>, GERALDINE A. HAMILTON<sup>1</sup>, AND DONALD E. INGBER *From Three-Dimensional Cell Culture to Organ-on-Chips* Trends Cell Biol. 2011 December ; 21(12): 745–754.



doi:10.1016/j.tcb.2011.09.005.

- [30] RICHARD P. SEAR *Diffusiophoresis in Cells: A General Nonequilibrium, Nonmotor Mechanism for the Metabolism-Dependent Transport of Particles in Cells* PHYSICAL REVIEW LETTERS 122, 128101 (2019).
- [31] IVAN SANTAMARÍA-HOLEK, ZBIGNIEW J. GRZYWNA AND J. MIGUEL RUBI *A non-equilibrium thermodynamics model for combined adsorption and diffusion processes in micro- and nanopores* J. Non-Equilib. Thermodyn. 37 (2012), 273–290. DOI 10.1515/jnetdy-2011-0029 © de Gruyter 2012
- [32] SANGWOO SHIN, VIET SANG DOAN AND JIE FENG *Osmotic Delivery and Release of Lipid-Encapsulated Molecules via Sequential Solution Exchange* PHYSICAL REVIEW APPLIED 12, 024014 (2019)
- [33] SOPHIE MARBACHA AND LYDÉRIC BOCQUETA *Osmosis, from molecular insights to large-scale applications* 2019. Royal Society of Chemistry
- [34] A. D. BANGHAM, M. M. STANDISH AND J. C. WATKINS *Diffusion of Univalent Ions across the Lamellae of Swollen Phospholipids* J. Mol. Biol. (1965) 13,238-252
- [35] L. MARTÍNEZ BALBUENA, A. MALDONADO ARCE, E. HERNÁNDEZ ZAPATA *Elasticidad de las membranas biológicas* Revista Mexicana de Física, 56 (1) 107–122 JUNIO 2010
- [36] S.H. FRIEDBERG, A.J. INSEL, L.E. SPENCE *Linear Algebra* 4th ed. ISBN 0-13-008451-4 2003 Pearson Education, New Jersey 07458
- [37] HORIA METIU *Physical Chemistry Thermodynamics* 1st ed. 2006 Taylor and Francis Group LLC. ISBN 0-8153-4095-5
- [38] PERMEABILITY OF PHOSPHOLIPID MEMBRANE FOR SMALL POLAR MOLECULES DETERMINED FROM OSMOTIC SWELLING OF GIANT PHOSPHOLIPID VESICLES *Primož Peterlin, Vesna Arrigler, Haim Diamant, Emir Haleva* Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes, Volume 16, 2012, Pages 301-335 DOI: 10.1016/B978-0-12-396534-9.00010-6 arXiv:1205.4268 [physics.bio-ph]

- [39] THOMAS PORTET AND RUMIANA DIMOVA *A New Method for Measuring Edge Tensions and Stability of Lipid Bilayers: Effect of Membrane Composition* 2010 by the Biophysical Society. 0006-3495/10/11/3264/10
- [40] PIERRE ILLIEN, RAMIN GOLESTANIAN AND AYUSMAN SEN *'Fuelled' motion: phoretic motility and collective behaviour of active colloids* Chem. Soc. Rev 46, 5508 2017.
- [41] JOHN L. ANDERSON *Transport mechanism of biological colloids* National Science Foundation.
- [42] JESSE T. AULT<sup>1</sup>, SANGWOO SHIN AND HOWARD A. STON *Diffusiophoresis in narrow channel flows* J. Fluid Mech. (2018), vol. 854, pp. 420-448. Cambridge University Press 2018.
- [43] KRIEGMAN, S., BLACKISTON, D., LEVIN, M., BONGARD, J. *A scalable pipeline for designing reconfigurable organisms*. 20202 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(4), 1853–1859. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910837117>
- [44] MAUGER, CYRIL AND VOLK, ROMAIN AND MACHICOANE, NATHANAËL AND BOURGOIN, MICHAËL AND COTTIN-BIZONNE, CÉCILE AND YBERT, CHRISTOPHE AND RAYNAL, FLORENCE *Diffusiophoresis at the macroscale* Physical Review Fluids, American Physical Society (APS), 2016. ISSN=2469-990X.
- [45] HOYEON KIM AND MIN JUN KIM *Electric Field Control of Bacteria-Powered Microrobots (BPMs) Using a Static Obstacle Avoidance Algorithm* IEEE Transactions on robotics, Digital Object Identifier 10.1109/TRO.2015.2504370, 1552-3098 © 2015 IEEE
- [46] UNE BUTAITE G., GRAHAM M. GIBSON, YING-LUNG D., HO MIKE TAVERNE, JONATHAN M. TAYLOR AND PHILLIPS DAVID B. *Indirect optical trapping using light driven micro-rotors for reconfigurable hydrodynamic manipulation* Nature Communications(2019) 10:1215 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08968-7> [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)
- [47] KLAUS KROY, DIPANJAN CHAKRABORTY, AND FRANK CICHOS *Hot Microswimmers* The European Physical Journal Special Topics, Springer Science and Business Media LLC, 2016. ISSN=1951-6401.