UNIVERSIDAD DISTRITAL
FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

Informe de Pasantía

Acuerdo 012 de 2022, Consejo Académico

Modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro

Orlando Narváez González

Profesional Encargado:

Adriana María De Mendoza Velázquez PhD

(Grupo de Física Médica PUJ - U. Javeriana)

Docente Director:

César Aurelio Herreño Fierro PhD

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Proyecto Curricular de Licenciatura en Física
Facultad de Ciencias y Educación

Bogotá D.C.
18 de enero de 2026

Declaración de Autoría

Yo, **Orlando Narváez González**, identificado con código estudiantil **20172135066**, declaro que:

1. Este trabajo fue realizado principalmente durante mi candidatura para un grado académico en modalidad de pasantía en la Universidad Distrital Francisco José de Caldas.
2. Mi trabajo de grado titulado *"Modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro"* es el resultado de mi trabajo original y, en su caso, una recopilación de trabajos de terceros debidamente citados.
3. Cualquier parte de este trabajo que haya sido presentada previamente para obtener otro título ha sido claramente identificada.
4. Todas las fuentes consultadas han sido atribuidas correctamente y las citas del trabajo de otros han sido claramente referenciadas según las normas académicas vigentes.
5. Exceptuando dichas citas, este trabajo es completamente mío y refleja mi comprensión e interpretación de los temas abordados.

Agradecimientos

A mi madre, por ser el pilar constante en mi vida, por su apoyo incondicional, su paciencia infinita y por enseñarme con el ejemplo la importancia de la perseverancia. A mi hermana, por su compañía, su confianza y por estar presente siempre. Finalmente, a mi padre, de quien aprendí el valor del estudio, la disciplina y la convicción de que el conocimiento es una herramienta fundamental para transformar la vida. A Niki y Lulü mis compañeros fieles de cuatro patas quienes estuvieron en muchas jornadas demostrando su amor y su lealtad.

A mi esposa Laura y a Mía, la familia que escogí, por su amor, comprensión y apoyo durante cada etapa recorrida en mi vida. Gracias por acompañarme en los momentos de cansancio, por creer en mí incluso cuando las fuerzas flaqueaban y por ser un refugio emocional indispensable para culminar este trabajo.

A mis amigos de la universidad, Javier, Michael y Mateo, por las discusiones académicas, el compañerismo y los momentos compartidos que hicieron más llevadero el proceso de formación. De igual manera, agradezco a Tatiana S., Bryan W., Wilson F. y Karen C., así como a todas aquellas personas que, aunque no estén mencionadas explícitamente, aportaron de una u otra forma a mi crecimiento académico y personal durante esta etapa.

A la profesora Adriana María De Mendoza, quien fue mi profesora y guía durante el proceso de tesis, por su orientación, exigencia académica y valiosas observaciones. Asimismo, agradezco al profesor César Aurelio Herreño por su acompañamiento, sus aportes y su disposición para enriquecer el desarrollo de este trabajo.

Finalmente, me agradezco a mí mismo por la constancia, la disciplina y el esfuerzo que implicó llevar este proyecto hasta su culminación. Por no abandonar en los momentos de dificultad y por asumir este reto como una oportunidad de crecimiento académico y personal.

Índice

1. Introducción **4**

2. Objetivos **6**

3. Plan de trabajo **6**

4. Descripción de resultados **7**
4.1. Resultado Actividad 1: Revisión bibliográfica y fundamentación teórica 8
4.2. Resultado Actividad 2: Cálculos termodinámicos y determinación de parámetros 9
4.3. Resultado Actividad 3: Formulación e implementación del modelo matemático 10
4.4. Resultado Actividad 4: Optimización de parámetros y validación cuantitativa 11
4.5. Resultado Actividad 5: Elaboración del documento extenso 14

5. Conclusiones **14**

6. Perspectivas a futuro **15**
6.1. Extensiones del modelo 15

7. Documento Extenso **17**

1 Introducción

Este trabajo desarrolla un modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro (AuNPs) en tratamientos oncológicos mediante radioterapia e hipertermia. El documento integra la teoría de interacción nanopartícula-célula, los mecanismos biofísicos de endocitosis y los parámetros críticos —tamaño, geometría, carga superficial y concentración— que determinan la eficiencia terapéutica.

La motivación clínica de este estudio radica en que el cáncer representa la segunda causa de muerte a nivel mundial, con cerca de 9.6 millones de fallecimientos anuales, lo que equivale a 1 de cada 6 muertes **Ferlay et al. (2020)**. Ante esta realidad, el tratamiento combinado de radioterapia e hipertermia terapéutica emerge como un enfoque prometedor: mientras la radiación ionizante daña el ADN de células cancerosas, la hipertermia eleva la temperatura tumoral induciendo apoptosis y aumentando su radiosensibilidad **Horsman & Overgaard (2007)**.

En este contexto, la nanotecnología ofrece herramientas innovadoras para potenciar estos tratamientos, aprovechando las propiedades únicas derivadas de la alta relación área/volumen de las nanopartículas. Particularmente relevante es su capacidad para enfrentar uno de los desafíos más críticos en oncología: la resistencia a fármacos mediada por bombas de eflujo celulares. La encapsulación en nanopartículas permite evadir estos mecanismos mediante endocitosis, incrementando significativamente la acumulación intracelular del agente terapéutico. Entre los diversos nanomateriales disponibles, las AuNPs resultan particularmente prometedoras debido a su baja toxicidad y alto coeficiente de absorción de energía **Mousavi et al. (2017)**.

La efectividad de esta estrategia terapéutica se fundamenta en tres mecanismos complementarios que permiten optimizar el tratamiento y reducir las dosis de radiación requeridas. Primero, el efecto de potenciación, mediante el cual las AuNPs generan electrones secundarios y radicales libres que sensibilizan las células tumorales. Segundo, el efecto de absorción mejorada, basado en la acumulación preferencial a través del efecto EPR. Finalmente, la modulación del microambiente tumoral, que altera las condiciones locales favoreciendo la destrucción selectiva de células cancerosas **Hainfeld (2008)**.

No obstante, el proceso de internalización celular presenta una complejidad inherente, ya que depende de múltiples factores interrelacionados: tamaño, forma, carga superficial y concentración de las nanopartículas. Esta naturaleza multifactorial dificulta la predicción y optimización del proceso mediante aproximaciones puramente experimentales. Por esta razón, el presente trabajo implementa un modelo matemático que predice la cantidad de nanopartículas internalizadas considerando tanto factores termodinámicos como cinéticos, con el objetivo de optimizar el diseño de nanotransportadores y maximizar la eficacia en terapias oncológicas.

Como resultado de esta pasantía, se construyó un marco teórico integral que articula biofísica de membranas, mecanismos de endocitosis y modelos de transporte celular. Más allá del modelo desarrollado, este trabajo busca ofrecer un recurso académico que

fortalezca el conocimiento en nanomedicina, física médica y terapias basadas en nanotecnología, estableciendo una base sólida para comprender la interacción nanopartícula-célula y su aplicación en el diseño racional de sistemas terapéuticos.

2 Objetivos

General

Implementar un modelo matemático que permita predecir la internalización celular de nanopartículas de oro, proporcionando una herramienta que facilite la comprensión de los mecanismos y factores que influyen en este proceso a nivel celular.

Específicos

- Identificar las propiedades físicas y químicas relevantes de las nanopartículas de oro que podrían influir en su internalización celular, como el tamaño, la forma y la carga superficial.
- Establecer relaciones causa-efecto entre las propiedades intrínsecas de las nanopartículas y los diferentes procesos de endocitosis que tienen lugar en la internalización celular.
- Obtener predicciones mediante el modelo matemático y compararlos con los datos existentes en la literatura.

3 Plan de trabajo

A continuación se describe la metodología para el cumplimiento de los objetivos planteados.

1. Recopilación y revisión de literatura científica:
   a) Realizar una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas para identificar estudios relevantes sobre la internalización celular de nanopartículas de oro.
   b) Analizar y sintetizar la información recopilada, identificando los mecanismos celulares y los factores clave mencionados en los estudios.
   c) Indagar y reproducir los cálculos termodinámicos en el proceso de endocitosis de las nanopartículas estudiadas.
2. Diseño del modelo matemático:
   a) Utilizar los conocimientos obtenidos de la revisión de literatura y los datos experimentales para establecer las ecuaciones y parámetros de nuestro modelo matemático.
   b) Considerar diferentes enfoques, como modelos de transporte, modelos cinéticos, según la naturaleza del problema y los datos disponibles.

c) Proponer un sistema de ecuaciones que relacione las propiedades de las partículas, los mecanismos celulares y los datos disponibles de la internalización celular. Se considerará utilizar técnicas como modelos de equilibrio termodinámico o modelos cinéticos, según sea apropiado.

d) Optimizar los parámetros ajustables y la estructura del modelo para mejorar su capacidad predictiva y su aplicabilidad en diferentes contextos y tipos de células.

3. Elaboración y presentación de resultados:

   a) Elaborar un informe completo que incluya una descripción de la técnica empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones que se derivan del modelo matemático utilizado.

Cronograma

Según lo establecido en el acuerdo 012 de diciembre de 2022, capítulo II, artículo 4, donde se establece que el tiempo mínimo de la pasantía es de 384 horas, que deben cumplirse en un tiempo no mayor a seis (6) meses, se ha distribuido la realización de los objetivos de la siguiente manera:

Actividad	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	TOTAL
1-2(a-b)	40 h	40 h				80 h
1-2(b-c)	40 h					40 h
2(a)		20 h				20 h
2(b)		20 h				20 h
2(c)			40 h			40 h
2(d)			40 h	80 h		120 h
3(a)	20 h	20 h	20 h	20 h	40 h	120 h
Total	100 h	100 h	100 h	100 h	40 h	440 h

4 Descripción de resultados

Como parte de los resultados obtenidos durante la pasantía, se elaboró un documento técnico que ofrece una fundamentación teórica y metodológica integral para el modelado matemático de la internalización celular de nanopartículas de oro. Este documento, desarrollado en cuatro capítulos, sigue una secuencia lógica alineada con las actividades propuestas en el plan de trabajo y atiende los objetivos planteados para la pasantía. La

descripción de cada una de estas actividades, en función de los resultados alcanzados, se presenta a continuación.

El desarrollo de la pasantía se estructuró en torno a los objetivos planteados en la propuesta original. Cada capítulo del documento elaborado aborda una fase fundamental del proceso de investigación, vinculando los marcos teóricos y metodológicos con los resultados esperados, permitiendo el estudio detallado de la dinámica de internalización celular mediante modelos compartimentales basados en ecuaciones diferenciales ordinarias.

4.1 Resultado Actividad 1: Revisión bibliográfica y fundamentación teórica

En el desarrollo de esta primera actividad, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva que consolidó el conocimiento sobre mecánica de membranas celulares, mecanismos de endocitosis y modelado matemático de sistemas biológicos. Esta revisión integró conceptos fundamentales de potencial de membrana (ecuaciones de Nernst y Goldman-Hodgkin-Katz), propiedades de permeabilidad iónica, y mecanismos de endocitosis mediada por receptores, sentando las bases teóricas necesarias para comprender la interacción célula-nanomaterial.

Se consultaron fuentes especializadas en nanotecnología médica y biofísica computacional, destacando trabajos de Chithrani et al. (2007) sobre captación dependiente del tamaño, Gao et al. (2005) sobre modelado termodinámico de envolvimiento de membrana, y Jin et al. (2009) sobre formación de clústeres. Particularmente, el trabajo de Chithrani et al. (2007) se identificó como referencia experimental principal, proporcionando datos cuantitativos de captación celular para nanopartículas esféricas de oro de 14 nm, 50 nm y 74 nm, mostrando un comportamiento no monotónico con máximo de internalización en 50 nm.

El análisis termodinámico del envolvimiento de membrana se fundamenta en el balance energético entre el costo de curvatura de la membrana y la ganancia por adhesión de receptores. La condición crítica para endocitosis se expresa mediante:

$$R_{\min} = \sqrt{\frac{2B}{C_b \xi_L}}, \tag{1}$$

donde B es el módulo de flexión de la membrana celular, C_b es la energía de adhesión receptor-ligando, y ξ_L es la densidad de receptores en la membrana. Esta ecuación establece el radio mínimo que una nanopartícula (o clúster) debe tener para que la endocitosis sea termodinámicamente favorable.

Adicionalmente, para nanopartículas pequeñas que no superan individualmente esta barrera, se determinó el compartimento donde se encuentra el clúster con el radio mínimo requerido para superar la barrera termodinamica de la membrana celular. Para

determinar el compartimento mínimo, se calculó:

$$n_{\min} = 0{,}74 \left(\frac{R_{\min}}{R_1} \right)^3 = 0{,}74 \left(\frac{23{,}09}{7} \right)^3 \approx 26{,}57 \approx 27 \tag{2}$$

Esta revisión permitió identificar los factores clave que determinan la captación celular: tamaño de partícula, agregación, saturación celular, difusión e interacción receptor-ligando. El resultado más relevante fue la redacción de los Capítulos 1 y 2 del documento extenso, donde se exponen los fundamentos de la mecánica de membranas celulares y los mecanismos de endocitosis, así como su relevancia para el diseño racional de nanosistemas terapéuticos. Para más detalles se recomienda consultar los Capítulos 1 y 2 del documento extenso.

4.2 Resultado Actividad 2: Cálculos termodinámicos y determinación de parámetros

Durante esta actividad, se realizaron los cálculos termodinámicos necesarios para establecer los fundamentos cuantitativos del modelo. El objetivo principal fue determinar la barrera termodinámica mínima para que ocurra la endocitosis mediada por receptores, fundamentada en el balance entre la energía requerida para curvar la membrana celular y la energía ganada por la adhesión de receptores.

A partir de la revisión bibliográfica de trabajos como Gao et al. (2005) y Freund-Lin (2004), se implementó el cálculo del radio mínimo de endocitosis, obteniendo un valor de 23.09 nm. Este resultado es fundamental porque explica por qué las nanopartículas de 14 nm no pueden ser internalizadas directamente y requieren obligatoriamente formar clústeres de al menos 27 partículas para superar esta barrera energética. En contraste, las nanopartículas de 50 nm y 74 nm superan naturalmente este umbral, permitiendo su internalización directa sin necesidad de agregación previa.

Este análisis termodinámico permitió comprender que el comportamiento no monotónico observado experimentalmente (máximo de captación en 50 nm) resulta de un balance óptimo: las partículas deben ser suficientemente grandes para superar la barrera energética, pero no tan grandes que el costo de curvatura de membrana se vuelva prohibitivo.

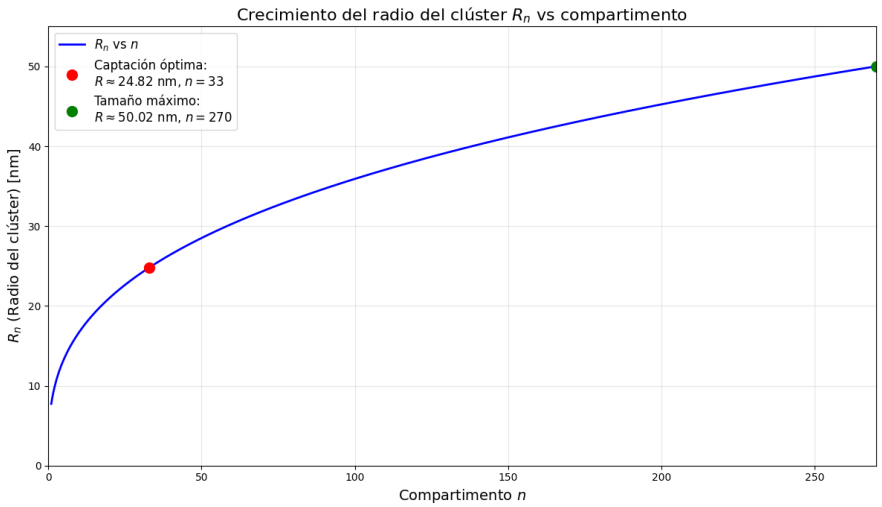


Figura 1: Crecimiento del radio efectivo R_n en función del número de nanopartículas n. La línea vertical marca $n = 33$ (radio de 25 nm), correspondiente al umbral experimental de máxima captación celular.

La figura 1 muestra la evolución del radio efectivo R_n en función del número de nanopartículas agregadas en el clúster (n). Esta gráfica permite identificar visualmente el compartimento correspondiente al tamaño de captación óptima experimental (25 nm), que ocurre en $n = 34$, así como verificar que el modelo se limita a un tamaño máximo de 50 nm de radio, equivalente a $n = 270$.

4.3 Resultado Actividad 3: Formulación e implementación del modelo matemático

En esta actividad, se procedió a la formulación del modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales ordinarias. Para ello, se adaptó el marco teórico del modelo de Jung (1986) originalmente desarrollado para daño celular por calor, transformándolo en un sistema apropiado para describir la agregación y endocitosis de nanopartículas.

El modelo desarrollado representa el sistema mediante compartimentos discretos, donde cada compartimento n corresponde a clústeres de n nanopartículas individuales. Se establecieron dos poblaciones dinámicas: nanopartículas extracelulares en proceso de agregación y nanopartículas ya internalizadas. El sistema incorpora tres enfoques complementarios: termodinámico (barrera energética absoluta), cinético (tasas dependientes del tamaño), y de transporte por difusión.

La implementación computacional se realizó en Python utilizando las bibliotecas NumPy para operaciones numéricas, SciPy para la integración del sistema de ecuaciones diferenciales mediante el método BDF (Backward Differentiation Formula), y Matplotlib para visualización de resultados. Este método numérico fue seleccionado por ser apropiado

para sistemas rígidos donde coexisten procesos con escalas temporales muy diferentes (agregación en minutos vs. endocitosis en horas).

Como resultado, se logró una arquitectura modular que permite simular simultáneamente múltiples tamaños de nanopartículas, facilitando la comparación directa con datos experimentales. El código desarrollado encapsula los parámetros físicos del sistema y la dinámica de internalización en clases reutilizables, permitiendo su adaptación futura a otros sistemas biológicos.

El resultado de esta actividad se refleja en el Capítulo 3 del documento extenso, donde se presenta la formulación completa del sistema de ecuaciones diferenciales, la descripción detallada de las tasas de agregación y endocitosis dependientes del tamaño, y la estrategia de implementación computacional. Para más detalles sobre la formulación matemática y la arquitectura del código, se recomienda consultar el Capítulo 3 del documento extenso.

4.4 Resultado Actividad 4: Optimización de parámetros y validación cuantitativa

La cuarta actividad consistió en la optimización de los parámetros ajustables del modelo y su validación cuantitativa mediante comparación con datos experimentales. Se identificaron los parámetros de los artículos referenciados, y se utilizaron para realizar la comparación con los datos de nanopartículas internalizadas de la literatura.

El proceso de optimización se realizó mediante comparación iterativa con las curvas experimentales de Chithrani et al. (2007), ajustando los parámetros hasta alcanzar la mejor reproducción posible de la dinámica temporal de internalización para los tres tamaños estudiados. Se prestó especial atención a capturar correctamente: (i) la fase inicial de agregación para nanopartículas de 14 nm, (ii) la pendiente de internalización durante la fase activa, y (iii) el plateau de saturación observado experimentalmente como se muestra a continuación:

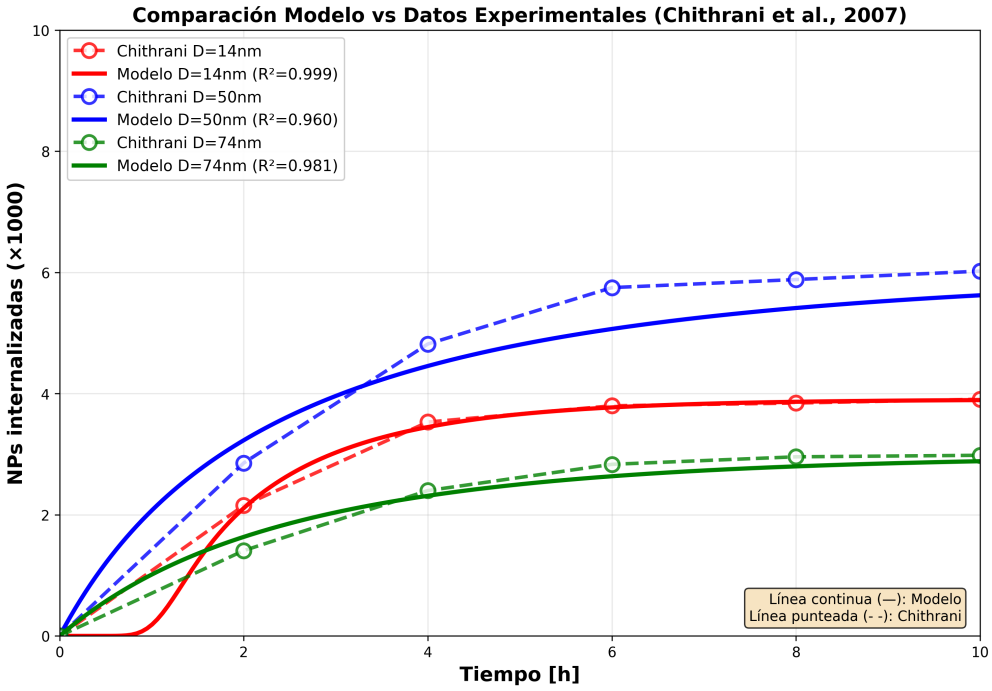


Figura 2: Comparación entre las predicciones del modelo (líneas continuas) y los datos experimentales de Chithrani et al. (2007) (líneas punteadas con marcadores) para los tres tamaños de nanopartículas. Se muestran los coeficientes R^2 individuales que cuantifican la calidad del ajuste temporal.

Los resultados de validación alcanzaron un coeficiente de determinación Tabla R^2 global, donde $R^2 = 0.9786$, lo que indica que el modelo explica el 97.86 % de la variabilidad experimental observada. Los errores individuales fueron todos menores al 5.2 %, con el ajuste más preciso para nanopartículas de 14 nm (error = 0.2 %, $R^2 = 0.999$), validando especialmente el mecanismo de agregación limitada implementado.

Resultados Finales y Coeficientes de Determinación R²

D [nm]	I_{max}	Chithrani	Modelo	Error	R² indiv.
14	3905	3.91k	3.90k	0.2%	0.999
50	6018	6.02k	5.70k	5.2%	0.960
74	2981	2.98k	2.91k	2.3%	0.981
R² global			**0.9786**		

Figura 3: Tabla resumen con resultados finales (t = 10 h) y coeficientes de determinación R^2. Se muestra el valor experimental de Chithrani et al., la predicción del modelo, el error relativo, y los R^2 individuales para cada tamaño, así como el R^2 global calculado sobre los tres tamaños.

Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para identificar los parámetros más críticos del modelo. Este análisis consistió en variar sistemáticamente cada parámetro en un rango del $\pm 20\,\%$ respecto a su valor optimizado, manteniendo los demás constantes, y cuantificando el impacto en las predicciones finales de internalización. Se encontró que los parámetros de mayor sensibilidad son:

- **Capacidad máxima de internalización ($I_{\mathbf{max}}$)**: Variaciones del $20\,\%$ producen cambios proporcionales en la saturación del sistema (sensibilidad lineal), afectando principalmente la fase de plateau.
- **Radio mínimo de endocitosis ($R_{\mathbf{min}}$)**: Especialmente crítico para partículas pequeñas (14 nm). Una reducción del $10\,\%$ (de 23.09 nm a 20.78 nm) disminuye el tamaño mínimo de clúster de 27 a 19 partículas, acelerando significativamente la cinética de internalización.
- **Parámetro de eficiencia de endocitosis (α)**: Presenta dependencia cuadrática en las tasas de endocitosis ($c_n \propto \alpha^2 R_n^2$), amplificando su impacto. Variaciones del $20\,\%$ generan cambios significativos en las tasas de internalización.

En contraste, parámetros como el coeficiente de difusión y las constantes de agregación mostraron menor sensibilidad, sugiriendo que el modelo es robusto ante incertidumbres en estos valores. El resultado de esta actividad se presenta exhaustivamente en las Secciones 4.2 y 4.3 del Capítulo 4 del documento extenso, donde se documentan los parámetros optimizados, las métricas de validación cuantitativa (tablas comparativas, gráficas de ajuste temporal, análisis de errores).

4.5 Resultado Actividad 5: Elaboración del documento extenso

La última actividad consistió en la elaboración continua del documento escrito que recoge el desarrollo completo de la pasantía. A medida que se avanzaba en las actividades anteriores, se fue redactando un texto claro y estructurado que integra la revisión teórica de mecanismos celulares (Capítulos 1 y 2), la formulación matemática del sistema de ecuaciones diferenciales (Capítulo 3), y la validación cuantitativa con análisis de resultados (Capítulo 4).

Se generaron visualizaciones científicas que facilitan la interpretación de resultados, incluyendo gráficas de evolución temporal de internalización, curvas de conservación de masa del sistema, relaciones entre tamaño de clúster y número de partículas, y tablas comparativas de predicciones vs. datos experimentales. El manuscrito documenta exhaustivamente la precisión del modelo (R^2 global $= 0.9786$, errores $<5.2\,\%$), interpreta físicamente los resultados obtenidos, y establece conclusiones sobre los tres mecanismos fundamentales que determinan la dinámica de internalización: la barrera termodinámica, la competencia agregación-endocitosis, y la saturación celular.

El documento Anexo 1 sirve como una síntesis y consolidación de todo el conocimiento adquirido durante la pasantía, integrando tanto la fundamentación teórica como la implementación práctica del modelo computacional y su validación experimental. El resultado final se refleja en un manuscrito técnico de cuatro capítulos que facilita la comprensión de procesos biofísicos complejos para una audiencia académica, y que podrá ser utilizado como recurso de apoyo para futuros estudiantes e investigadores interesados en el modelado matemático de sistemas biológicos y aplicaciones de nanopartículas en medicina.

5 Conclusiones

A lo largo de la pasantía, se lograron los objetivos planteados inicialmente, lo que permitió una comprensión profunda del problema de estudio y el desarrollo de habilidades tanto teóricas en investigación científica. En particular, la aplicación de conceptos clave relacionados con la mecánica de membranas celulares, los mecanismos de endocitosis y el modelado compartimental brindó una visión clara de los fenómenos biofísicos involucrados y su relevancia en el campo de la nanomedicina, la física médica y las aplicaciones terapéuticas de nanopartículas.

El trabajo de grado en modalidad de pasantía permitió integrar conocimientos de diversas áreas —termodinámica, biofísica, métodos numéricos y programación científica—, reforzando la capacidad para abordar problemas complejos desde una perspectiva multidisciplinaria. Se destacaron habilidades en investigación bibliográfica, análisis crítico de datos experimentales, implementación computacional de modelos matemáticos y escritura técnica aplicados en el campo de la nanotecnología biomédica. Este enfoque interdisciplinario aportó de manera significativa al desarrollo de un modelo predictivo

cuantitativo que reproduce exitosamente la dependencia no monotónica de la captación celular con el tamaño de nanopartículas, proporcionando una base teórica y metodológica sólida que facilita la comprensión de los procesos de internalización celular y el diseño racional de nanosistemas terapéuticos.

El trabajo realizado durante la pasantía no solo contribuyó al desarrollo profesional y académico personal, sino que también generó un recurso valioso para la comunidad científica. El marco teórico consolidado en los capítulos 1 y 2 del documento extenso —que abarca desde la mecánica de membranas hasta los mecanismos de endocitosis y formación de clusters— junto con la implementación computacional detallada en el capítulo 3, servirá de apoyo para futuros estudiantes, docentes e investigadores interesados en el modelado matemático de sistemas biológicos y la aplicación de nanopartículas en medicina.

Durante el desarrollo de la pasantía se alcanzaron logros importantes como lo son:

1. Implementación exitosa de un modelo compartimental que reproduce cuantitativamente los datos experimentales de Chithrani et al. (2007) con alta precisión (R^2 global = 0.9786, errores $<5.2\,\%$).
2. Identificación y cuantificación de la barrera termodinámica mínima ($R_{\min} = 23{,}09$ nm) como factor determinante del comportamiento dependiente del tamaño en la internalización celular.
3. Caracterización de la competencia dinámica entre procesos de agregación y endocitosis para nanopartículas pequeñas (14 nm), explicando la cinética bifásica observada experimentalmente.
4. Validación del enfoque compartimental como estrategia computacionalmente eficiente y físicamente significativa para modelar la dinámica de internalización de nanopartículas.

Para profundizar en los resultados de la investigación, incluyendo el análisis detallado de validación cuantitativa, sensibilidad de parámetros e implicaciones para el diseño de nanosistemas terapéuticos, se puede consultar los capitulas 4 y 5, donde se presentan de los resultados y conclusionescorrespondientes del modelo desarrollado.

6 Perspectivas a futuro

Con base en los resultados obtenidos y las limitaciones identificadas del modelo actual, se proponen las siguientes perspectivas y extensiones para trabajos futuros:

6.1 Extensiones del modelo

1. El modelo actual considera agregación irreversible, para nanopartículas con recubrimientos o en medios con alta fuerza iónica, la desagregación puede ser sig-

nificativa. Se recomienda implementar tasas de desagregación k_n^{des} que permitan transiciones reversibles $C_{n+1} \leftrightarrow C_n$, particularmente relevante para clústeres pequeños ($n < 10$).

2. El error de 5.2 % observado para nanopartículas de 50 nm sugiere que procesos de reciclaje de receptores (donde receptores internalizados retornan a la membrana celular) podrían contribuir significativamente a la captación. Se recomienda implementar un término de reciclaje $k_{\text{rec}} I_n \rightarrow$ receptores disponibles que permita reutilización de receptores después de la internalización, extendiendo potencialmente la capacidad efectiva más allá de $I_{\max}$.

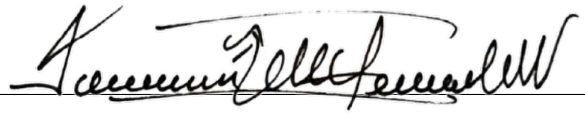
3. Para nanopartículas grandes (>74 nm) o bajo ciertas condiciones experimentales, mecanismos alternativos como macropinocitosis, endocitosis independiente de clatrina, o endocitosis mediada por caveolina pueden contribuir significativamente. Se recomienda implementar términos de internalización adicionales como c_n^{macro} y $c_n^{\text{caveolina}}$ con sus propias dependencias de tamaño y barreras termodinámicas.

4. El modelo actual se desarrolló específicamente para nanopartículas esféricas de oro, donde el radio efectivo R_n determina completamente las propiedades geométricas del clúster mediante la relación $R_n \propto n^{1/3}$ con empaquetamiento FCC. Se recomienda extender el marco teórico para incluir geometrías no esféricas (nanorods, nanocubos, nanoplates, nanostars, nanodiscos) que exhiben comportamientos de internalización significativamente diferentes debido a la anisotropía geométrica. Para estas geometrías, sería necesario: (i) reformular el radio mínimo $R_{\min}$ en términos de dimensiones características (radio de curvatura local, relación de aspecto), (ii) modificar las tasas de endocitosis c_n para incorporar factores de forma que reflejen el costo energético aumentado de envolver geometrías complejas, (iii) considerar orientaciones preferenciales durante la adhesión y envolvimiento, y (iv) implementar reglas de empaquetamiento específicas para la agregación de partículas anisotrópicas. Esta extensión permitiría explorar sistemáticamente cómo la morfología de nanopartículas puede ser optimizada para maximizar la captación celular, con aplicaciones directas al diseño racional de nanosistemas terapéuticos donde la forma ha demostrado ser tan crítica como el tamaño para determinar la biodistribución y eficacia.

5. El modelo actual es más preciso para nanopartículas en el rango 10-100 nm y para el mecanismo de endocitosis mediada por receptor. Extrapolar fuera de este rango o a otros mecanismos requiere validación experimental adicional y posiblemente modificaciones estructurales del modelo.

6. Se recomienda que trabajos futuros reporten sistemáticamente no solo captación total, sino también cinética temporal con múltiples puntos de medición, distribuciones de tamaños de clústeres, y caracterización de saturación celular, para facilitar la validación y refinamiento de modelos matemáticos como el desarrollado en este trabajo.

7 Documento Extenso



Dra. Adriana María De Mendoza

Profesional Encargado



Dr. César Aurelio Herreño Fierro

Docente Director

Orlando Narváez González
CC 1117526924

Orlando Narváez González

Estudiante Pasante

Modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro



UNIVERSIDAD DISTRITAL
FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

Orlando Narváez González

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Proyecto Curricular de Licenciatura en Física
Facultad de Ciencias y Educación
Bogotá D.C.
2026

Modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro

Orlando Narváez González

INFORME FINAL PASANTÍA

Presentado para optar al titulo de licenciado en Física

Profesional Encargado:

Adriana María De Mendoza Velázquez PhD

(Grupo de Física Médica PUJ - U. Javeriana)

Docente Director:

César Aurelio Herreño Fierro PhD

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Proyecto Curricular de Licenciatura en Física
Facultad de Ciencias y Educación
Bogotá D.C.
18 de enero de 2026

Declaración de Autoría

Yo, **Orlando Narváez González**, identificado con código estudiantil **20172135066**, declaro que:

1. Este trabajo fue realizado principalmente durante mi candidatura para un grado académico en modalidad de pasantía en la Universidad Distrital Francisco José de Caldas.

2. Mi trabajo de grado titulado *"Modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro"* es el resultado de mi trabajo original y, en su caso, una recopilación de trabajos de terceros debidamente citados.

3. Cualquier parte de este trabajo que haya sido presentada previamente para obtener otro título ha sido claramente identificada.

4. Todas las fuentes consultadas han sido atribuidas correctamente y las citas del trabajo de otros han sido claramente referenciadas según las normas académicas vigentes.

5. Exceptuando dichas citas, este trabajo es completamente mío y refleja mi comprensión e interpretación de los temas abordados.

Agradecimientos

A mi madre y a mi hermana, por ser el pilar constante en mi vida. A mi madre, por su apoyo incondicional, su paciencia infinita y por enseñarme con el ejemplo la importancia de la perseverancia. A mi hermana, por su compañía, su confianza y por estar presente incluso en los momentos más exigentes de este proceso. Y finalmente a mi padre, de quien aprendí el valor del estudio, la disciplina y la convicción de que el conocimiento es una herramienta fundamental para transformar la vida.

A mi esposa (y mía), por su amor, comprensión y apoyo durante cada etapa recorrida en este camino. Gracias por acompañarme en los momentos de cansancio, por creer en mí incluso cuando las fuerzas flaqueaban y por ser un refugio emocional indispensable para culminar este trabajo.

A mis amigos de la universidad, Javier, Michel y Mateo, por las discusiones académicas, el compañerismo y los momentos compartidos que hicieron más llevadero el proceso de formación. De igual manera, agradezco a Tatiana S., Bryan W., Wilson F. y Karen C., así como a todas aquellas personas que, aunque no estén mencionadas explícitamente, aportaron de una u otra forma a mi crecimiento académico y personal durante esta etapa.

A la profesora Adriana María de Mendoza, quien fue mi profesora y guía durante el proceso de tesis, por su orientación, exigencia académica y valiosas observaciones. Asimismo, agradezco al profesor César Augusto Herreño por su acompañamiento, sus aportes y su disposición para enriquecer el desarrollo de este trabajo.

Finalmente, me agradezco a mí mismo por la constancia, la disciplina y el esfuerzo que implicó llevar este proyecto hasta su culminación. Por no abandonar en los momentos de dificultad y por asumir este reto como una oportunidad de crecimiento académico y personal.

Introducción

Este trabajo en modalidad de pasantía tuvo como objetivo principal el desarrollo de un modelo matemático para predecir la internalización celular de nanopartículas de oro (AuNPs), con especial énfasis en su aplicación terapéutica en el tratamiento del cáncer mediante radioterapia e hipertermia. A lo largo del desarrollo de la pasantía, se realizaron diversas actividades orientadas a cumplir con los objetivos planteados, que incluyeron la revisión de teorías sobre nanomedicina, el análisis de mecanismos de endocitosis y la formulación matemática de modelos predictivos que consideran parámetros físico-químicos de las nanopartículas.

El trabajo resultante es un documento integral y autocontenido, en el que se condensa la teoría fundamental de la interacción entre nanopartículas y sistemas celulares, explicando tanto los mecanismos biofísicos de internalización como los factores que influyen en la eficiencia terapéutica de las AuNPs. Este documento también incorpora un análisis detallado de los parámetros críticos —tamaño, geometría, carga superficial y concentración— que determinan el comportamiento de las nanopartículas durante su proceso de internalización, lo que resulta fundamental para la optimización de tratamientos oncológicos basados en nanotecnología.

Se estima que el cáncer es la segunda causa principal de muerte a nivel mundial, con aproximadamente 9.6 millones de muertes, lo que equivale a 1 de cada 6 fallecimientos **Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., et al. (2020)**. Esta enfermedad ocurre cuando las células normales se transforman en células tumorales a través de un proceso multifásico que generalmente implica la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno.

El tratamiento del cáncer mediante radiación ionizante aplicada junto con hipertermia terapéutica (HT), representa un enfoque terapéutico combinado. La radioterapia utiliza radiación ionizante para dañar el ADN de las células cancerosas, impidiendo su división y proliferación. Por otro lado, la hipertermia consiste en elevar la temperatura del tumor a niveles que induzcan apoptosis o necrosis en las células malignas. Este aumento de temperatura, además de inducir efectos directos sobre las células cancerosas, como la desnaturalización de proteínas y la alteración de la membrana celular, puede aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la radiación, mejorando así la eficacia del tratamiento. Es importante considerar que la exposición excesiva a la radiación puede incrementar el riesgo de dañar tejidos sanos circundantes o incluso inducir la formación de nuevas células cancerosas. Por lo tanto, la eficacia de la radioterapia depende críticamente de la dosis administrada y del proceso de radiosensibilización inducido por la hipertermia **Horsman, M. R., Overgaard, J. (2007)**.

La nanotecnología ofrece herramientas y estrategias innovadoras para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Gracias a su tamaño nanométrico, las nanopartículas poseen propiedades ópticas, químicas y físicas únicas que las hacen particularmente útiles en el campo de la nanomedicina. Su alta relación área/volumen les permite interactuar de manera eficiente a nivel celular, lo que facilita el diseño de sistemas multifuncionales

para aplicaciones biomédicas. Estas características contribuyen a mejorar la sensibilidad diagnóstica, la eficiencia terapéutica y la seguridad en diversos tratamientos.

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento del cáncer es la resistencia a los fármacos, la cual depende tanto del tipo celular como del sistema de administración utilizado. En células farmacorresistentes, la acumulación de fármacos se ve reducida por la acción de bombas de eflujo, que los expulsan antes de que puedan ejercer su efecto terapéutico. En este sentido, la encapsulación de medicamentos en nanopartículas ofrece una estrategia prometedora, ya que permite su internalización a través de la endocitosis, evitando el reconocimiento por estas bombas y aumentando la acumulación intracelular de los fármacos.

Además, las propiedades químicas y físicas de la membrana celular, como su composición lipídica, rigidez y curvatura, influyen en la eficiencia del proceso de endocitosis. Cambios en estos parámetros pueden favorecer la internalización de nanopartículas y mejorar su efectividad como sistema de administración de fármacos. Comprender estos mecanismos resulta útil para optimizar el diseño de nanotransportadores y desarrollar terapias más eficaces en la lucha contra la resistencia a los fármacos.

El proceso de internalización celular de nanopartículas, en particular las nanopartículas de oro (AuNPs), es un fenómeno complejo y multifactorial. Este proceso depende de parámetros como el tamaño, la forma, la carga superficial y la concentración de las nanopartículas. Las AuNPs son especialmente prometedoras debido a su baja toxicidad y su alto coeficiente de absorción de energía **Mousavi, M., Nedaei, H. A., Khoei, S., Eynali, S., Khoshgard, K., Robatjazi, M., Iraji Rad, R. (2017)**. Por ello, resulta fundamental desarrollar un modelo matemático que permita comprender y predecir el comportamiento de las nanopartículas durante su internalización celular. Este modelo podría optimizar el diseño de las nanopartículas, mejorar su eficiencia terapéutica y reducir las dosis de radiación requeridas en tratamientos oncológicos (como quimioterapia o radioterapia).

Con el propósito de reducir la dosis de radiación ionizante, se emplean diferentes estrategias, como el efecto de potenciación de la radiación, en el cual las AuNPs, al ser irradiadas, generan electrones secundarios y radicales libres que pueden causar daño adicional a las células cancerosas (fenómeno conocido como radiosensibilización); el efecto de absorción mejorada, donde las AuNPs se acumulan en las células cancerígenas debido a su permeabilidad (fenómeno conocido como efecto de permeabilidad y retención mejorada, EPR); y la modulación de las propiedades del tumor, que consiste en modificar el microambiente tumoral para hacerlo más susceptible a la radiación **Hainfeld (2008)**.

Además de cumplir con las actividades planificadas, la pasantía resultó en la creación de un marco teórico integral que reúne los conceptos fundamentales necesarios para comprender la internalización celular de nanopartículas de manera holística. La incorporación de teorías complementarias, como el estudio de la biofísica de membranas, los mecanismos de endocitosis y los modelos matemáticos de transporte celular, permitió establecer una base sólida que no solo facilita el entendimiento de los fenómenos de

interacción nanopartícula-célula, sino también su aplicación dentro de un contexto terapéutico. Este enfoque teórico-experimental brinda una comprensión más profunda del comportamiento de las AuNPs en sistemas biológicos, además de ofrecer herramientas prácticas que pueden ser aplicadas en el diseño racional de nanotransportadores para terapia contra el cáncer.

Este trabajo ofrece una visión general del comportamiento de las nanopartículas durante la internalización celular y propone una formulación matemática para predecir la cantidad aproximada de nanopartículas que ingresan a la célula en función de factores como su tamaño, geometría y carga superficial, los cuales se analizarán en detalle más adelante. A lo largo del documento, se explican los procesos subyacentes en la internalización celular y se establecen criterios para optimizar tanto los procesos experimentales como la eficacia en el uso de las nanopartículas.

En resumen, este proyecto no solo permitió la consolidación de los objetivos planteados, sino que también resultó en la creación de un recurso académico valioso. Este material podrá ser utilizado como apoyo en investigaciones futuras relacionadas con nanomedicina, física médica y terapias oncológicas basadas en nanotecnología, contribuyendo al fortalecimiento del conocimiento en áreas relacionadas con la física de materiales biológicos y la medicina personalizada. El presente informe recoge de manera integral los objetivos, el plan de trabajo, los resultados obtenidos y las conclusiones de la pasantía, proporcionando una visión completa de las actividades desarrolladas y su impacto académico y científico.

Índice

1. Mecánica de la Membrana Celular **14**
1.1. Potencial de la membrana . . . 14
1.1.1. Ecuación de Nernst . . . 15
1.2. Potenciales fuera del equilibrio . . . 17
1.2.1. Permeabilidad . . . 18
1.3. Potencial de difusión . . . 18
1.3.1. Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz . . . 20

2. Endocitosis **22**
2.1. Endocitosis mediada por receptores . . . 22
2.1.1. Captación nanopartículas cilíndricas . . . 23
2.1.2. Energía libre del sistema . . . 27
2.1.3. Derivación de las contribuciones energéticas . . . 29
2.1.4. Evolución temporal de la energía libre . . . 31
2.1.5. Planteamiento del problema de valores en la frontera . . . 37
2.1.6. Balance de potencia y determinación de la velocidad del frente . 39
2.2. Captación de nanopartículas esféricas . . . 44
2.3. Formación de clusters de nanopartículas . . . 51
2.3.1. Modelo de absorción dependiente del tamaño de Nps . . . 51
2.3.2. Tasa de asociación de NPs . . . 53
2.4. Empaquetamiento y Cálculo del Diámetro del Clúster . . . 61
2.4.1. Cálculo del Diámetro del Clúster . . . 62

3. Modelos matemáticos **64**
3.1. Modelo Compartimental . . . 65
3.2. Modelo de Horst Jung y modificaciones . . . 66
3.3. Ecuaciones fundamentales del modelo modificado . . . 66

4. Resultados **70**
4.1. Parámetros fundamentales del modelo compartimental . . . 71
4.1.1. Relación entre tamaño de clúster y compartimentos . . . 71
4.1.2. Barrera termodinámica para la endocitosis . . . 72
4.2. Implementación del sistema dinámico . . . 73
4.2.1. Parámetros del modelo para diferentes tamaños de nanopartículas 73
4.2.2. Tasas de transición del modelo . . . 75
4.3. Resultados de las simulaciones dinámicas . . . 76
4.3.1. Evolución temporal de la internalización . . . 76
4.4. Validación cuantitativa y métricas de precisión . . . 80
4.5. Análisis de sensibilidad de parámetros . . . 81
4.5.1. Parámetro R_{min} . . . 81
4.5.2. Parámetro de Difusión D . . . 81
4.5.3. Parámetro alpha . . . 82

4.5.4. Parámetro de flexión de membrana B 82

5. Conclusiones **84**

6. Perspectivas a futuro **86**

6.1. Extensiones del modelo 86

Lista de Figuras

Lista de Figuras

1. Distribución no uniforme de la densidad de receptores en la membrana tras la unión ligando-receptor. Aquí, s representa la coordenada curvilínea a lo largo de la membrana, t es el tiempo, ξ_0 es la densidad inicial de receptores, y ξ_L es la densidad de receptores en el área de contacto con la nanopartícula. 23
2. Esquema de una porción de la membrana celular que abarca el frente de adhesión entre la región adherida y la región libre. Las marcas representan receptores en la membrana, con espaciado local que sugiere la variación de densidad anticipada para el avance del frente. Aquí s es la coordenada curvilínea a lo largo de la membrana, $\xi_+ \equiv \xi(a^+, t)$ es la densidad justo adelante del frente, ξ_L es la densidad de equilibrio en la región adherida, y ξ_0 es la densidad inicial uniforme. (Imagen adaptada de de Gao et al, 2005) 25
3. Representación esquemática del proceso de endocitosis mediada por receptor: (a) para una nanopartícula individual y (b) para grupos de nanopartículas. 52
4. Representación esquemática modelo de Jung modificado 66
5. Representación esquemática modelo de Jung modificado 66
6. Crecimiento del radio efectivo R_n en función del número de nanopartículas n. La línea vertical marca $n = 33$ (radio de 25 nm), correspondiente al umbral experimental de máxima captación celular. 72
7. Comparación entre las predicciones del modelo (líneas continuas) y los datos experimentales de Chithrani et al. (2007) (líneas punteadas con marcadores) para los tres tamaños de nanopartículas. Se muestran los coeficientes R^2 individuales que cuantifican la calidad del ajuste temporal. 77
8. Evolución temporal del número de nanopartículas internalizadas (líneas continuas) y no internalizadas (líneas punteadas) para los tres tamaños estudiados. Las curvas complementarias confirman la conservación de masa del sistema ($I(t) + C_{\text{total}}(t) = 10,000$ NPs). 78
9. Tabla resumen con resultados finales (t = 10 h) y coeficientes de determinación R^2. Se muestra el valor experimental de Chithrani et al., la predicción del modelo, el error relativo, y los R^2 individuales para cada tamaño, así como el R^2 global calculado sobre los tres tamaños. 79
10. Concentración radial [B](r) 95
11. Verificación en Mathematica para $a(t)$. 101
12. Verificación en Mathematica para Δ. 102

Lista de Tablas

Lista de Tablas

1. Parámetros del modelo y datos experimentales de Chithrani et al. (2007) para los tres tamaños de nanopartículas estudiados. 74
2. Tasas de endocitosis para compartimentos representativos. 75
3. Validación cuantitativa del modelo: comparación de predicciones con datos experimentales. 80

Justificación

La internalización celular de nanopartículas de oro es un proceso importante para la nanomedicina. Su comprensión facilita el aprovechamiento del potencial de nanopartículas en aplicaciones biomédicas, como la entrega de fármacos, la toma de imágenes y la medicina regenerativa. Chithrani, D. B., Chan, W. C. W. (2007)

Ahora bien, la internalización celular de nanopartículas de oro es un fenómeno complejo y multifactorial donde estan incluidos por ejemplo; el tamaño, la forma, la carga superficial y la concentración de las nanopartículas, así como las propiedades de las células y su microambiente Gao, H. (2005). Se necesita entonces utilizar y/o adaptar (modelo de Jung[3]) Jung, H. (1986) un modelo matemático que permita comprender y predecir los resultados experimentales biológicos que se llevarán a cabo en el grupo de física médica de la Pontificia Universidad Javeriana, este modelo debe ser útil para el tipo de información que va an a entregar los experimentos y los parámetros que se pueden controlar en los mismos.

Ahora, dependiendo de los resultados obtenidos con la adaptación del modelo matemático, es posible contribuir al desarrollo y comprensión de la seguridad y la nanotoxicidad de las nanopartículas de oro, y comprender mejor los mecanismos fundamentales que rigen la internalización celular en general.

Objetivos

General

Implementar un modelo matemático que permita predecir la internalización celular de nanopartículas de oro, proporcionando una herramienta que facilite la comprensión de los mecanismos y factores que influyen en este proceso a nivel celular.

Específicos

- Identificar las propiedades físicas y químicas relevantes de las nanopartículas de oro que podrían influir en su internalización celular, como el tamaño, la forma y la carga superficial.
- Establecer relaciones causa-efecto entre las propiedades intrinsecas de las nanoparticulas y los diferentes procesos de endocitosis que tienen lugar en la internalización celular.
- Obtener predicciones mediante el modelo matemático y compararlos con los datos existentes en la literatura.

Capitulo 1

1 Mecánica de la Membrana Celular

El estudio de la membrana celular y los procesos que ocurren en ella son fundamentales para comprender la internalización celular, ya que esta estructura actúa como la primera barrera y reguladora de la interacción entre la célula y su entorno. La membrana celular no solo delimita la célula, sino que también desempeña un papel activo en la regulación de la entrada y salida de sustancias, permitiendo la comunicación celular y la homeostasis **Alberts, B. (2002)**.

La membrana celular está compuesta por una bicapa lipídica con proteínas embebidas que facilitan y regulan el transporte de moléculas. Su fluidez y dinámica permiten procesos como la endocitosis, la exocitosis y la transducción de señales, los cuales son esenciales en la internalización de partículas y nanopartículas. Comprender la mecánica de la membrana y su comportamiento ante estímulos externos es clave para predecir cómo se lleva a cabo la captación de materiales externos.

La membrana contiene una variedad de proteínas, algunas de las cuales son canales, que permiten el intercambio de sustancias entre el citoplasma y el exterior, proceso esencial para el mantenimiento del equilibrio iónico, el cual juega un papel importante en la regulación de la actividad celular. La mayoría de estas proteínas de canal son selectivas y su permeabilidad puede cambiar según una variedad de factores químicos (pH o iones) y físicos (como la temperatura o la radiación).

1.1 Potencial de la membrana

Uno de los aspectos más relevantes en la internalización es el potencial de membrana, generado por la distribución desigual de iones a ambos lados de la membrana. Este potencial regula el transporte iónico y la permeabilidad de la célula a diferentes moléculas, influyendo directamente en los mecanismos de internalización. La ecuación de Nernst y otros modelos matemáticos (como se va a desarrollar más adelante) ayudan a describir cómo los gradientes de concentración y los campos eléctricos modulan el transporte de iones y moléculas.

El potencial en la membrana es una magnitud eléctrica que se refiere a la diferencia de potencial eléctrico que existe entre el interior y el exterior de una célula, debido a la distribución desigual de iones a ambos lados de la membrana celular. Esta diferencia de potencial se produce cuando la selectividad y la difusión por diferencia de concentraciones de los canales, provocan desequilibrios iónicos y una carga eléctrica neta en ambos lados de la membrana **Pérez, F (2014)**.

Cuando se presenta una diferencia en las concentraciones de una sustancia inicialmente sin carga neta, se produce una difusión de iones a través de la membrana, fenómeno que

está gobernado por las leyes de Fick. Según la primera ley de Fick, el flujo de partículas J debido a la difusión es proporcional al gradiente de concentración $-\nabla\phi$. Esta ley establece que el flujo se dirige hacia donde la concentración disminuye más rápidamente, es decir, de zonas de alta concentración hacia zonas de baja concentración, tal como lo indica el signo negativo en la ecuación. La expresión matemática de esta ley es:

$$J = -D\nabla\phi, \tag{1}$$

donde D representa el coeficiente de difusión, el cual a su vez depende de la movilidad de los iones K y la temperatura T de los mismos. Como se expresa a continuación:

$$D = Kk_BT, [6] \tag{2}$$

siendo $k_B = 1{,}38 \times 10^{-23}\,\mathrm{J/K}$ la constante de Boltzmann.

1.1.1. Ecuación de Nernst

La ecuación de Nernst permite estimar el potencial en equilibrio, proporcionando una herramienta práctica para entender la dinámica de los iones en la célula. Aunque esta ecuación presenta ciertas limitaciones, como la suposición de que la membrana es selectiva para un solo tipo de ion y que no considera los flujos activos mediados por bombas iónicas, sigue siendo útil para establecer un punto de referencia en la caracterización del entorno electroquímico de la célula. Su aplicación ayuda a comprender cómo la diferencia de potencial puede influir en el transporte de sustancias a través de la membrana, incluyendo la captación y distribución de nanopartículas.

A medida que avanza el proceso de difusión, la acumulación de iones en uno de los lados de la membrana genera un desequilibrio de carga, lo que a su vez produce una diferencia de potencial eléctrico. Dependiendo del tipo de iones, uno de los lados se cargará positiva o negativamente. Además, el campo eléctrico resultante influye en el movimiento de los iones, impulsándolos en dirección opuesta al gradiente de concentración. La velocidad de arrastre v_a es directamente proporcional a la fuerza eléctrica, y la constante de proporcionalidad es la movilidad K que representa la velocidad que adquieren los iones por unidad de fuerza aplicada (F_{el}) y es expresada de la siguiente forma:

$$v_a = KF_{el}. \tag{3}$$

El campo eléctrico E es el negativo del gradiente de potencial V a través de la membrana. Para formular ecuaciones más generales, la carga de los iones $q = ze$ se ha expresado como el producto de la carga elemental e por la valencia del ion z de tal forma que obtenemos la siguiente expresión:

$$KF_{el} = KzeE = -Kze\frac{dV}{dx}. \tag{4}$$

Como resultado, los flujos iónicos pueden expresarse en términos del gradiente de potencial (campo eléctrico) y del gradiente de concentraciones (difusión) así:

$$J_{dif} = -Kk_bT\frac{dn}{dx}, \tag{5}$$

$$J_{elec} = -Kzen\frac{dV}{dx}. \tag{6}$$

En ambos casos, el signo negativo indica que el flujo ocurre en dirección opuesta al gradiente. Esto refleja la interacción entre dos mecanismos: el gradiente de concentración, que impulsa el movimiento iónico en un sentido, y el potencial eléctrico, que ejerce una fuerza en la dirección contraria.

El gradiente de concentración disminuye a medida que aumenta el potencial eléctrico, lo que lleva a una situación de equilibrio en el que el flujo de cargas continúa hasta que se llega a un balance de fuerzas. En ese momento, se alcanza una diferencia de concentraciones y de potencial, conocida como potencial de equilibrio o potencial de Nernst **Pérez, F (2014)**. En estado estacionario, el flujo total de iones a través de la membrana debe igualarse a cero para obtener los valores de las concentraciones y los potenciales de equilibrio:

$$J_{total} = J_{dif} + J_{elec} = 0. \tag{7}$$

Avanzando en el razonamiento descrito anteriormente, se reemplazan los flujos:

$$-KkbT\frac{dn}{dx} = Kzen\frac{dV}{dx}, \tag{8}$$

y al despejar se obtiene el diferencial de potencial como se muestra a continuación:

$$dV = -\frac{kbT}{ze}\frac{dn}{n}. \tag{9}$$

Finalmente se procede a integrar para los valores de potencial y de n en ambos lados de la membrana:

$$\int_{V_i}^{V_e} = -\int_{n_i}^{n_e}\frac{k_bT}{ze}\frac{dn}{n} \tag{10}$$

$$V_i - V_e = -\frac{k_bT}{ze}ln\frac{n_e}{n_i}. \tag{11}$$

Y teniendo en cuenta que $\frac{k_bT}{ze} = \frac{RT}{zF}$. Se obtiene la denominada ecuación de Nernst:

$$V_i - V_e = \frac{RT}{zF}ln\frac{n_e}{n_i}, \tag{12}$$

siendo R la constante de los gases ideales y F la constante de Faraday.

El potencial interior (V_i) menos el potencial exterior (V_e), que se utiliza como referencia ($Ve = 0$), es la forma en que se definen los potenciales de membrana cuando se utiliza la ecuación de Nernst. Con este criterio, el potencial de membrana será entonces

$$V_i = \frac{k_b T}{ze} ln \frac{n_e}{n_i}. \tag{13}$$

Si las diferencias de concentración y potencial a ambos lados de la membrana no cumplen con la relación de Nernst, habrá un flujo neto de iones hasta restablecer el equilibrio. El sentido del flujo dependerá de los valores de concentración y potencial. Si el potencial es igual al potencial de reposo, no hay flujo neto de iones, pero si se alteran el potencial o las concentraciones iónicas, se generará un flujo correspondiente.

Aunque la ecuación de Nernst es una herramienta práctica para entender el potencial de membrana, tiene limitaciones importantes. Este modelo asume que la membrana es selectiva para un solo tipo de ion y que no hay flujos activos de iones (como los generados por bombas iónicas). En la realidad, las membranas celulares son permeables a múltiples iones, y el potencial de membrana está influenciado por la contribución de todos ellos. Además, el modelo no considera la presencia de bombas y transportadores activos, que juegan un papel crucial en el mantenimiento del potencial de membrana en condiciones fisiológicas. Por lo tanto, la ecuación de Nernst es más aplicable en situaciones simplificadas o en sistemas modelo, pero no describe completamente el comportamiento de las células en condiciones reales **Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J. (2013)**.

1.2 Potenciales fuera del equilibrio

Aunque existen flujos constantes de iones a través de la membrana, las concentraciones iónicas permanecen estables en el tiempo, lo que permite que la célula mantenga una situación de estado estacionario. Lo mismo ocurre con el potencial de membrana, que es la diferencia de carga eléctrica entre el interior y el exterior de la célula. Aunque el valor del potencial de membrana no representa un equilibrio estático, sí permanece en un estado estacionario **Pérez, F (2014)**.

Los iones pueden moverse a través de la membrana celular de diversas maneras, dependiendo de factores como el tamaño de las moléculas y su polaridad. Las moléculas no polares se difunden con facilidad a través de la membrana, mientras que las moléculas polares, que tienen una distribución de cargas asimétrica (con un extremo ligeramente positivo y otro ligeramente negativo debido a una desigualdad en la distribución de electrones), encuentran mayor dificultad para hacerlo, incluso si son de menor tamaño. Esto se debe a la naturaleza de la bicapa lipídica, que tiene un núcleo hidrofóbico (repelente al agua). Las moléculas polares, al ser hidrofílicas (afines al agua), no interactúan favorablemente con este núcleo hidrofóbico, lo que dificulta su paso a través

de la membrana. Para que una molécula polar cruce la membrana, debe superar esta barrera hidrofóbica, lo cual es energéticamente desfavorable.

1.2.1. Permeabilidad

La permeabilidad de la membrana es un factor determinante en el comportamiento eléctrico de la célula, ya que regula la velocidad y facilidad con la que los iones pueden atravesarla. A diferencia de la ecuación de Nernst, que solo considera un ion en equilibrio, la realidad es que la membrana tiene diferentes permeabilidades para distintos iones. En ausencia de canales específicos, las moléculas polares de cierto tamaño no podrían atravesar la membrana celular. Si se considera una membrana con un espesor Δx, el coeficiente de difusión D está dado por:

$$D = p\Delta x, \tag{14}$$

donde p es la **permeabilidad**, la cual depende de las propiedades de la membrana (pero no de su espesor) y del tipo de ion. La permeabilidad de una especie química a través de una membrana describe su movilidad a través de ella. Ambas magnitudes, D y p, se relacionan directamente a partir de la ecuación 2, de tal forma que:

$$D = Kk_BT = p\Delta x, \tag{15}$$

Por lo tanto, el flujo J que atraviesa la membrana puede expresarse en función de la permeabilidad al sustituir la ecuación 1 en la ley de Fick:

$$J = -D\frac{dn}{dx} = -(p\Delta x)\frac{dn}{dx} = -p\Delta n, \tag{16}$$

lo que indica que el transporte pasivo de partículas a través de la membrana ocurre de manera proporcional a la permeabilidad de la membrana y a la diferencia de concentración entre ambos lados

1.3 Potencial de difusión

El potencial de difusión es la diferencia de potencial eléctrico que se genera a través de una membrana semipermeable cuando iones con distintas permeabilidades compiten por atravesarla, equilibrando sus cargas y concentraciones. En este proceso, los iones de la sustancia con mayor permeabilidad se difunden más rápidamente, generando una diferencia de potencial eléctrico que frena su difusión y acelera la difusión de los iones menos permeables. Este fenómeno se conoce como **difusión conjunta** y mantiene una diferencia de potencial estacionaria en la membrana. El potencial de difusión se obtiene a partir de una generalización del potencial de Nernst. Es importante destacar que el

potencial de difusión no es un estado de equilibrio, sino un estado estacionario, ya que la difusión de iones continúa mientras exista una diferencia de concentración entre las soluciones **Pérez, F (2014)**.

Un ejemplo sencillo para comprender este proceso es el de disoluciones de iones de cloro (Cl) y potasio (K), que están separadas por una membrana permeable a ambos iones (K^+ y Cl^-), pero con permeabilidades diferentes. En esta situación, el ion más permeable se difunde más rápidamente a través de la membrana, lo que genera una diferencia de potencial eléctrico. Con los valores de concentración, valencia y movilidad de ambos iones se obtiene que los flujos totales son:

$$J_{K_{\text{total}}} = J_{K_{\text{dif}}} + J_{K_{\text{elec}}} = -K_K k_B T \frac{dn_K}{dx} - K_K z_K e n_K \frac{dV}{dx}, \tag{17}$$

$$J_{Cl_{\text{total}}} = J_{Cl_{\text{dif}}} + J_{Cl_{\text{elec}}} = -K_{Cl} k_B T \frac{dn_{Cl}}{dx} - K_{Cl} z_{Cl} e n_{Cl} \frac{dV}{dx}. \tag{18}$$

Como en el estado estacionario hay ausencia de corriente eléctrica neta, se tiene entonces que:

$$z_K J_{K_{\text{total}}} + z_{Cl} J_{Cl_{\text{total}}} = 0, \tag{19}$$

permitiendo así despejar el gradiente de potencial eléctrico $\frac{dV}{dx}$ de las ecuaciones (17) y (18):

$$\frac{dV}{dx} = -\frac{k_B T}{e} \frac{z_{Cl} K_{Cl} \frac{dn_{Cl}}{dx} + z_K K_K \frac{dn_K}{dx}}{{z_{Cl}}^2 n_{Cl} K_{Cl} + {z_K}^2 n_K K_K}. \tag{20}$$

Considerando la condición de electroneutralidad $n_K = n_{Cl} = n$, la ecuación se reescribe como:

$$\frac{dV}{dx} = -\frac{k_B T}{e} \frac{z_{Cl} K_{Cl} + z_K K_K}{z_{Cl}^2 K_{Cl} + z_K^2 K_K} \frac{dn}{n}. \tag{21}$$

Integrando ambos lados entre los extremos de la membrana:

$$V_m - V_i = -\frac{k_B T}{e} \frac{z_{Cl} K_{Cl} + z_K K_K}{z_{Cl}^2 K_{Cl} + z_K^2 K_K} \ln\left(\frac{n_e}{n_i}\right). \tag{22}$$

Finalmente, sustituyendo las valencias correspondientes ($z_{K^+} = -z_{Cl^-} = 1$), y se obtiene el potencial de difusión:

$$V_m = \frac{k_B T}{e} \left(\frac{K_K - K_{Cl}}{K_K + K_{Cl}}\right) \ln\left(\frac{n_e}{n_i}\right) \tag{23}$$

Esta ecuación es similar a la ecuación 13, pero incorpora las concentraciones iónicas y las permeabilidades, las cuales afectan de manera importante el potencial de la membrana.

1.3.1. Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

Cuando hay varias especies iónicas difusibles, el ejemplo anterior puede generalizarse; para ello, se establecen las ecuaciones de flujo para todos los iones involucrados y se sigue un procedimiento similar. El resultado generalizado se conoce como la **ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)**, que relaciona el potencial de membrana con las concentraciones y permeabilidades de los iones. Por ejemplo, para la difusión de iones Na^+, K^+ y Cl^-, la ecuación es:

$$V_m = \frac{k_B T}{F} \left(\ln \frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e} \right), \tag{24}$$

donde P_K, P_{Na} y P_{Cl} son las permeabilidades de los iones K^+, Na^+ y Cl^-, respectivamente, y los subíndices e e i indican las concentraciones externas e internas. Es importante destacar que las concentraciones del ion Cl^- están invertidas respecto a los iones Na^+ y K^+ debido a su valencia negativa **Romero, F. (2016)**

La ecuación de GHK también es relevante en el estudio de la interacción entre nanopartículas y membranas celulares. En particular, la distribución intra y extracelular de nanopartículas depende en gran medida de su carga superficial, cuantificada a través del potencial Z. Se ha reportado que nanopartículas con diferente carga (positiva, negativa o neutra) presentan variaciones significativas en su capacidad de atravesar la membrana celular, así como en su acumulación intracelular. Este comportamiento sugiere una relación directa entre el potencial Z de las nanopartículas y la modulación del potencial de membrana, especialmente en sistemas donde existe permeabilidad diferencial a partículas cargadas. **Zhou, R. et al. (2018)**.

En el **Anexo A** se presenta un análisis detallado y la deducción de la ecuación 24.

A lo largo de este capítulo se ha presentado un análisis de los fundamentos biofísicos que gobiernan el comportamiento eléctrico de la membrana celular. Se han discutido los mecanismos que determinan el potencial de membrana, desde la ecuación de Nernst, que describe el equilibrio para un único tipo de ion, hasta la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz, que generaliza el análisis para múltiples especies iónicas con diferentes permeabilidades. Estos modelos matemáticos permiten comprender cómo la distribución de iones y las propiedades de permeabilidad de la membrana establecen las condiciones eléctricas que caracterizan el estado celular.

La comprensión de estos fenómenos resulta útil para el estudio de la internalización de nanopartículas, ya que la carga superficial de estas partículas, cuantificada mediante el potencial Z, interactúa directamente con el potencial de membrana. Esta interacción electrostática modula tanto la aproximación inicial de las nanopartículas a la superficie celular como su posterior internalización. Además, las propiedades de permeabilidad de

la membrana, junto con los gradientes iónicos establecidos, crean un entorno electroquímico que puede favorecer o dificultar el proceso de captación celular.

Habiendo establecido las bases del comportamiento eléctrico y de permeabilidad de la membrana celular, es posible ahora abordar los mecanismos específicos mediante los cuales las nanopartículas son internalizadas por la célula. En el siguiente capítulo se analizarán los diferentes tipos de endocitosis, con especial énfasis en la endocitosis mediada por receptores, proceso que constituye la vía más eficiente para la internalización de nanopartículas funcionalizadas.

Capitulo 2

2 Endocitosis

El término general endocitosis se refiere al proceso mediante el cual las células importan moléculas extracelulares, virus, microorganismos y partículas biomiméticas. Este proceso también puede incluir la exportación de ciertas sustancias. Existe una variedad de métodos de endocitosis, entre los que se destacan la endocitosis mediada por clatrina, la endocitosis mediada por caveolina, la fagocitosis y la endocitosis mediada por receptores **Decuzzi, P., Ferrari, M. (2008)**, siendo esta última la de mayor eficiencia en la internalización de NPs pequeñas.

- **Endocitosis mediada por clatrina**: Este mecanismo implica la formación de vesículas recubiertas de clatrina, una proteína que se ensambla en una estructura en forma de canasta en la cara interna de la membrana celular. Estas vesículas transportan moléculas específicas hacia el interior de la célula.
- **Endocitosis mediada por caveolina**: En este caso, las vesículas se forman a partir de microdominios de membrana ricos en colesterol y esfingolípidos, conocidos como caveolas. La proteína caveolina es esencial para la formación de estas estructuras, que participan en la internalización de ciertos ligandos y en la señalización celular.
- **Fagocitosis**: Este proceso es utilizado principalmente por células especializadas, como los macrófagos, para internalizar partículas grandes, como microorganismos o restos celulares. La membrana celular se extiende alrededor de la partícula, formando una vesícula llamada fagosoma.

2.1 Endocitosis mediada por receptores

La endocitosis mediada por receptores es un proceso mediante el cual las células captan moléculas específicas del medio extracelular. Este proceso se lleva a cabo a través de receptores específicos ubicados en la membrana celular, los cuales reconocen ligandos presentes en el entorno extracelular **Gao, H. (2005)**. Por lo tanto, las nanopartículas deben estar funcionalizadas, lo que implica la modificación de su superficie con ligandos específicos que pueden ser reconocidos por los receptores celulares. Estos ligandos pueden ser anticuerpos, péptidos, proteínas, aptámeros o pequeñas moléculas con alta afinidad por los receptores de la célula diana **Decuzzi, P., Ferrari, M. (2008)**. A continuación, se presenta el desarrollo matemático del proceso de captación en función de la geometría de la nanopartícula. Con el objetivo de comprender este proceso desde una perspectiva cuantitativa, se propone a continuación un modelo matemático que describe el proceso de captación celular de nanopartículas funcionalizadas mediante endocitosis mediada por receptores. Este modelo tiene como objetivo representar la dinámica de adhesión entre la membrana celular y la superficie de una nanopartícula, considerando

la distribución espacial y temporal de los receptores móviles sobre la membrana. A partir de un enfoque geométrico simplificado, se estudia inicialmente la interacción entre una partícula cilíndrica y una membrana plana, lo cual permite derivar expresiones que vinculan la redistribución de receptores con la evolución del frente de adhesión. Este análisis proporciona las bases para comprender cómo factores físicos, como la geometría de la partícula y la movilidad de los receptores, ademas determina la eficiencia del proceso de internalización.

2.1.1. Captación nanopartículas cilíndricas

Para comenzar, se considera la configuración bidimensional de una membrana plana infinita que envuelve una partícula cilíndrica. El modelo matemático se basa en el trabajo de Gao et al. (2005), quienes estudiaron la endocitosis mediada por receptores de nanopartículas cilíndricas y esféricas. Este modelo adopta el marco termodinámico desarrollado por Freund y Lin (2004) para sistemas de adhesión con receptores móviles, el cual establece un formalismo general basado en el balance entre energía de adhesión, entropía configuracional de receptores, y energía elástica de deformación de la membrana. Aunque Freund y Lin (2004) analizaron originalmente el caso de una placa inicialmente curva adhiriéndose a un sustrato plano, en este trabajo se adoptó el formalismo al problema geométricamente inverso: una membrana inicialmente plana que se curva para envolver una nanopartícula. El problema se ilustra en la Figura 2.2.

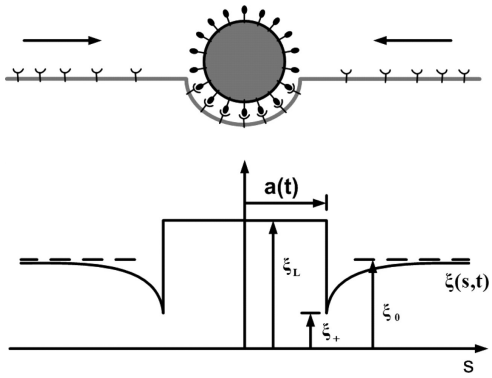


Figura 1: Distribución no uniforme de la densidad de receptores en la membrana tras la unión ligando-receptor. Aquí, s representa la coordenada curvilínea a lo largo de la membrana, t es el tiempo, ξ_0 es la densidad inicial de receptores, y ξ_L es la densidad de receptores en el área de contacto con la nanopartícula.

Para modelar la evolución de la densidad de receptores durante el proceso de envoltura, se adopta el marco termodinámico de Freund y Lin (2004) con el formalismo de geometria invertida en el proceso de endocitosis. Antes del contacto con la partícula, los receptores están distribuidos uniformemente en la membrana celular con densidad ξ_0[1]. Tras el contacto, la formación de enlaces ligando-receptor en la zona de contacto

[1]La densidad ξ_0 representa el estado de máxima entropía configuracional de los receptores en la membrana.

provoca una redistribución de receptores: la densidad aumenta a un valor ξ_L en el área de contacto con la partícula, mientras que disminuye en las zonas circundantes. Este gradiente de concentración genera un flujo difusivo de receptores hacia la zona de unión.

Se asume que los ligandos están fijos y uniformemente distribuidos sobre la superficie de la partícula, mientras que los receptores son móviles y se difunden rápidamente en el plano de la membrana celular. La formación de enlaces ligando-receptor reduce la energía libre del sistema mediante la contribución de adhesión, compensando el costo entrópico de la redistribución no uniforme de receptores y el costo elástico de flexión de la membrana. Este proceso se caracteriza por una distribución de receptores $\xi(s,t)$, donde s es la coordenada curvilínea que mide la longitud de arco a lo largo de la membrana y t es el tiempo. El tamaño de la zona de contacto $2a(t)$ crece con el tiempo conforme más receptores se difunden hacia la región de adhesión. El análisis considera el intervalo temporal desde el contacto inicial ($t = 0$, con $a(0)$ correspondiente a un núcleo de adhesión inicial) hasta que la zona de contacto alcanza su extensión de equilibrio.

La membrana está adherida a la partícula para $s < a(t)$ y permanece libre para $s > a(t)$. Por lo tanto, la distribución inicial de receptores en la membrana está dada por:

$$\xi(s,0) = \begin{cases} \xi_L & \text{cuando } s < a(0), \\ \xi_0 & \text{cuando } s > a(0), \end{cases} \tag{25}$$

donde el valor ξ_L depende de la afinidad ligando–receptor y de la densidad superficial de ligandos en la partícula, y puede considerarse constante durante la envoltura.

La condición discriminante $\xi = \xi_L$ define el estado de equilibrio químico del proceso de enlace ligando-receptor. Debido a las fluctuaciones térmicas, siempre existe un intercambio entre estados enlazados y no enlazados cuando los receptores y los ligandos están próximos. En regiones donde $\xi < \xi_L$, las energías libres de los estados enlazados y no enlazados son tales que la tasa de ruptura de enlaces excede la tasa de formación de enlaces en estas regiones, la membrana no está adherida de manera efectiva. Por el contrario, en regiones donde $\xi \geq \xi_L$, la tasa de formación de enlaces iguala o supera la de ruptura, estableciendo una adhesión estable. Así, ξ_L representa la densidad crítica de receptores requerida para mantener la adhesión.

Con referencia a la Figura 2, el borde de la zona de adhesión se encuentra en $s = 0$ cuando $t = 0$, y avanza hasta $s = a(t)$ en tiempos posteriores. Dado que el número total de receptores en la membrana se conserva durante el proceso de envoltura, los receptores deben difundir desde regiones lejanas hacia el frente de adhesión para sostener su avance.

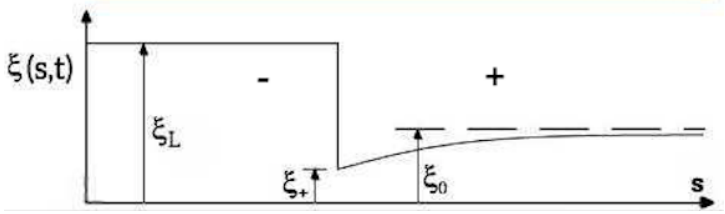


Figura 2: Esquema de una porción de la membrana celular que abarca el frente de adhesión entre la región adherida y la región libre. Las marcas representan receptores en la membrana, con espaciado local que sugiere la variación de densidad anticipada para el avance del frente. Aquí s es la coordenada curvilínea a lo largo de la membrana, $\xi_+ \equiv \xi(a^+, t)$ es la densidad justo adelante del frente, ξ_L es la densidad de equilibrio en la región adherida, y ξ_0 es la densidad inicial uniforme. (Imagen adaptada de de Gao et al, 2005)

Para que el frente pueda avanzar de manera continua, la densidad de receptores inmediatamente detrás del frente debe alcanzar el valor de equilibrio químico ξ_L, es decir:

$$\xi(a^-, t) \equiv \xi_- = \xi_L, \tag{26}$$

donde la notación a^- denota el límite cuando $s \to a(t)$ siendo esta la región adherida ($s < a(t)$), y $\xi_- \equiv \xi(a^-, t)$ es la densidad justo detrás del frente de adhesión. Esta condición debe satisfacerse continuamente en el tiempo y refleja el balance termodinámico local: solo cuando la densidad alcanza ξ_L, la reducción de energía libre por adhesión compensa el costo de flexión de la membrana, permitiendo el avance del frente.

Dado que la densidad inicial $\xi_0 < \xi_L$, para satisfacer la condición (26) continuamente en el tiempo, los receptores deben ser transportados desde regiones cada vez más distantes conforme el frente avanza. Este flujo de receptores está impulsado por el gradiente del potencial químico local, que actúa como una fuerza configuracional sobre los receptores móviles. La expresión para el potencial químico y su relación constitutiva con el flujo se derivarán más adelante en este capítulo.

El flujo $j(s, t)$ representa el número de receptores que atraviesan por unidad de tiempo una sección de la membrana en la posición s, en la dirección de s creciente. Dado que el número total de receptores debe conservarse, la tasa local de cambio de densidad ξ es igual al negativo de la divergencia del flujo local (Freund y Lin, 2004):

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = -\frac{\partial j}{\partial s}, \tag{27}$$

válida para $s > a(t)$ (región libre). En la región adherida ($s < a(t)$), los receptores están en equilibrio local, de modo que $\xi = \xi_L$ y $j = 0$.

Aunque la densidad de receptores presenta una discontinuidad en $s = a(t)$ debido a que los receptores alcanzan rápidamente el equilibrio químico ξ_L al cruzar el frente de adhesión, el flujo $j(s,t)$ debe ser continuo a través del frente para garantizar la conservación del número total de receptores.

La forma local de esta condición de continuidad del flujo se deduce del requerimiento global de conservación de receptores:

$$\frac{d}{dt}\left[\int_0^{a(t)} \xi_L \, ds + \int_{a(t)}^{\infty} \xi(s,t)\, ds\right] = 0, \tag{28}$$

donde el límite superior se toma como infinito bajo la suposición de que la membrana es suficientemente extensa de modo que $\xi(s,t) \to \xi_0$ para $s \gg a(t)$.

Aquí, la notación a^+ indica el límite $s \to a(t)$ desde la región no adherida ($s > a(t)$), mientras que a^- denota el límite desde la región adherida ($s < a(t)$). Esta notación permite distinguir los valores de densidad y flujo a ambos lados de la discontinuidad en el frente de adhesión.

Aplicando la regla de Leibniz para derivar la ecuación (28), utilizando la ecuación de continuidad (27) en la región $s > a(t)$, y considerando que $\xi = \xi_L$ es constante en $s < a(t)$, se obtiene:

$$\frac{d}{dt}\left[\int_0^{a(t)} \xi_L \, ds + \int_{a(t)}^{\infty} \xi(s,t)\, ds\right] = \xi_L \dot{a} + \frac{d}{dt}\int_{a(t)}^{\infty} \xi(s,t)\, ds = 0. \tag{29}$$

Evaluando la derivada de la segunda integral mediante la regla de Leibniz e incorporando (27):

$$\frac{d}{dt}\int_{a(t)}^{\infty} \xi(s,t)\, ds = -\xi(a^+,t)\,\dot{a} + \int_{a(t)}^{\infty} \frac{\partial \xi}{\partial t}\, ds = -\xi_+ \dot{a} - \int_{a(t)}^{\infty} \frac{\partial j}{\partial s}\, ds = -\xi_+ \dot{a} + j_+, \tag{30}$$

donde se ha usado $j(\infty,t) = 0$ y $j_+ \equiv j(a^+,t)$. Ahora, al sustituir en la conservación global se llega a la condición de salto en el frente de adhesión:

$$(\xi_L - \xi_+)\,\dot{a} + j_+ = 0, \qquad \text{en } s = a(t), \tag{31}$$

con $\xi_+ \equiv \xi(a^+,t)$ y $j_+ \equiv j(a^+,t)$ los valores inmediatamente adelante del frente de adhesión.

La ecuación (31) expresa el balance local de receptores en el frente de adhesión. El primer término, $(\xi_L - \xi_+)\dot{a}$, representa la tasa a la cual los receptores son çonsumidos"por el avance del frente: conforme el frente se mueve a velocidad $\dot{a}$, los receptores deben acumularse desde una densidad ξ_+ hasta ξ_L. El segundo término, j_+, es el flujo difusivo de receptores que llegan al frente desde regiones más alejadas. El balance establece que estos dos procesos deben estar en un equilibrio continuo.

Para el caso de una membrana de extensión infinita, se imponen las siguientes condiciones asintóticas:

$$\xi(s,t) \to \xi_0, \qquad \frac{\partial \mu}{\partial s} \to 0 \quad \text{cuando } s \to \infty, \tag{32}$$

donde μ es el potencial químico local de los receptores, que se definirá posteriormente. Estas condiciones reflejan que, lejos del frente de adhesión, la membrana recupera su estado inicial no perturbado: la densidad de receptores alcanza su valor uniforme ξ_0 y, al desaparecer los gradientes de potencial químico, el flujo neto se anula ($j \to 0$ por la relación constitutiva que se establecerá).

En la región adherida $s < a(t)$, la densidad de receptores alcanza el valor de equilibrio químico y permanece constante, es decir:

$$\xi(s,t) = \xi_L, \qquad j(s,t) = 0 \quad \text{para } s < a(t). \tag{33}$$

Esta condición refleja que la región adherida se encuentra en equilibrio químico local, y dado que la densidad es espacialmente uniforme ($\partial\xi/\partial s = 0$), no existe flujo neto de receptores.

Las condiciones de balance expresadas en las ecuaciones (27) y (31) se derivan exclusivamente de principios de conservación y son independientes de cualquier relación constitutiva entre el flujo j y la densidad ξ. Para completar la descripción del sistema, es necesario especificar dicha relación constitutiva. En el marco de la termodinámica de procesos irreversibles (Freund y Lin, 2004), el flujo difusivo de receptores está impulsado por gradientes en el potencial químico μ, el cual se obtiene como la variación de la energía libre del sistema respecto a la densidad de receptores. Se procede entonces a caracterizar las contribuciones a la energía libre total del sistema a temperatura constante, las cuales incluyen la energía de adhesión ligando-receptor, la entropía configuracional de los receptores móviles y la energía elástica de flexión de la membrana.

2.1.2. Energía libre del sistema

Siguiendo el enfoque termodinámico de **l.B Freund, Y.Lin, 2004**, se considera que el sistema está inmerso en un baño térmico a temperatura constante T, de modo que todas las variaciones de energía se describen mediante la energía libre de Helmholtz. La energía libre total del sistema se compone de tres contribuciones principales que reflejan la naturaleza físico-química y mecánica del proceso de adhesión:

1. **Energía de adhesión:** La formación de un enlace receptor-ligando resulta en una reducción de la energía interna del sistema de kTC_b por enlace, donde k es la constante de Boltzmann, T es la temperatura absoluta, y C_b es un parámetro adimensional que caracteriza la intensidad energética de la unión receptor-ligando (típicamente $5 < C_b < 35$ a $T \approx 300\,\mathrm{K}$) **Leckband, D, Israelachvili, J. (2001)**

Si la densidad superficial de receptores unidos es $\xi(s,t)$ (número de receptores por unidad de área), la reducción en energía libre por unidad de área de membrana es:

$$f_{\text{adh}} = -\xi kTC_b. \tag{34}$$

En el modelo simplificado presentado aquí, se asume que en la región de contacto todos los receptores disponibles forman enlaces debido a la alta densidad de ligandos en la superficie de la nanopartícula, de modo que $\xi = \xi_L$ en la región adherida $s < a(t)$.

2. **Entropía configuracional de receptores móviles:** La distribución espacial no uniforme de receptores móviles en la membrana modifica la entropía del sistema. Tratando los receptores como un gas ideal bidimensional de partículas no interactivas **(Dill y Bromberg, 2003)**, la contribución entrópica a la energía libre por unidad de área es:

$$f_{\text{entropía}} = kT\xi \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right), \tag{35}$$

Esta expresión refleja que las redistribuciones espaciales que generan gradientes de concentración incrementan la energía libre del sistema debido a la reducción de entropía configuracional. La derivación detallada de esta expresión se presenta más adelante.

3. **Energía elástica de flexión de la membrana:** La deformación de la membrana celular desde su configuración inicialmente plana hasta conformarse a la superficie curva de la nanopartícula requiere energía elástica de flexión. Según el modelo de Helfrich, W. (1973), para una membrana con rigidez de flexión $\kappa_b = BkT$ (donde $B \approx 20 - 30$ es el módulo de flexión adimensional para membranas biológicas), la densidad de energía de flexión por unidad de área está dada por:

$$f_{\text{bend}} = \frac{\kappa_b}{2}(c_1 + c_2 - c_0)^2, \tag{36}$$

donde c_1 y c_2 son las curvaturas principales de la membrana y c_0 es la curvatura espontánea.

Para el proceso de endocitosis analizado, la membrana celular parte de un estado plano ($c_1 = c_2 = 0$, curvatura espontánea $c_0 = 0$), por lo que la ecuación (36) se simplifica a:

$$f_{\text{bend}} = \frac{\kappa_b}{2}(c_1 + c_2)^2 = \frac{BkT}{2}(c_1 + c_2)^2. \tag{37}$$

En la región adherida a una nanopartícula cilíndrica de radio R, las curvaturas principales son $c_1 = 1/R$ (perpendicular al eje) y $c_2 = 0$ (a lo largo del eje), resultando en $f_{\text{bend}} = BkT/(2R^2)$. La derivación detallada para la geometría cilíndrica se presenta más adelante.

2.1.3. Derivación de las contribuciones energéticas

A continuación se presentan las derivaciones detalladas de las expresiones utilizadas para las contribuciones entrópica y de flexión a la energía libre del sistema.

Para el análisis del proceso de adhesión, lo relevante no es el valor absoluto de la entropía, sino su cambio con respecto al estado de referencia con densidad uniforme ξ_0. Partiendo de la expresión para la entropía configuracional por molécula según la mecánica estadística de un gas ideal bidimensional (Dill y Bromberg, 2003):

$$S = k \ln \left(\frac{A}{\Lambda^2} \cdot \frac{c}{N} \right),$$

donde Λ es una longitud característica molecular del orden de algunos nanómetros y c es un factor numérico de orden unitario que depende de los detalles estadístico-mecánicos del modelo.

Sustituyendo $N = A\xi$ (donde ξ es la densidad superficial de receptores):

$$S = k \ln \left(\frac{A}{\Lambda^2} \cdot \frac{c}{A\xi} \right) = k \ln \left(\frac{c}{\xi \Lambda^2} \right),$$

donde se ha cancelado el área A en el numerador y el denominador.

La entropía relativa con respecto al estado de referencia es:

$$\Delta S = S(\xi) - S(\xi_0) = k \ln \left(\frac{c}{\xi \Lambda^2} \right) - k \ln \left(\frac{c}{\xi_0 \Lambda^2} \right). \tag{38}$$

Aplicando la propiedad de logaritmos $\ln(a) - \ln(b) = \ln(a/b)$, y notando que los términos c y Λ^2 se cancelan, se obtiene:

$$\Delta S = -k \ln \left(\frac{\xi}{\xi_0} \right). \tag{39}$$

Esta expresión representa la entropía relativa por molécula de receptor. Nótese que $\Delta S < 0$ cuando $\xi > \xi_0$, lo que refleja la reducción de entropía configuracional al concentrar receptores en la zona de adhesión. Físicamente, esto corresponde a una disminución en el número de microestados accesibles para los receptores móviles, es decir, una mayor ordenación del sistema. Esta pérdida de entropía representa una penalización energética $-T\Delta S > 0$ que debe ser compensada por la ganancia en energía de adhesión para que el proceso sea termodinámicamente favorable.

La contribución entrópica a la energía libre por unidad de área de membrana es entonces:

$$f_{\text{entropía}} = -T \cdot \xi \Delta S = -T \cdot \xi \left[-k \ln \left(\frac{\xi}{\xi_0} \right) \right] = kT\xi \ln \left(\frac{\xi}{\xi_0} \right). \tag{40}$$

Nótese que cuando $\xi = \xi_0$, esta contribución se anula, recuperando el estado de referencia. Para $\xi > \xi_0$, el término es positivo, reflejando la penalización energética asociada a la pérdida de entropía configuracional al concentrar receptores.

La energía elástica de flexión por unidad de área de una membrana con curvatura local está dada por la ecuación (37). Para el problema de endocitosis aquí considerado, la membrana transita desde un estado inicialmente plano ($c_1 = c_2 = 0$) hasta conformarse con la superficie de la nanopartícula. Para una nanopartícula cilíndrica de radio R con su eje perpendicular al plano de análisis, la membrana presenta:

- En la región libre ($s > a(t)$): $c_1 = c_2 = 0$ (membrana plana) $\Rightarrow f_{\text{bend}} = 0$
- En la región adherida ($s < a(t)$): $c_1 = 1/R$ (perpendicular al eje), $c_2 = 0$ (a lo largo del eje)

Por lo tanto, en la región adherida:

$$f_{\text{bend}} = \frac{BkT}{2}\left(\frac{1}{R} + 0\right)^2 = \frac{BkT}{2R^2}. \tag{41}$$

En el problema de endocitosis la membrana pasa directamente de su estado plano inicial a conformarse con la superficie de la partícula. La región de transición es estrecha, y para el análisis energético global se considera que la membrana es plana en la región libre ($s > a(t)$) y adopta la curvatura de la partícula en la región adherida ($s < a(t)$).

Reuniendo las tres contribuciones energéticas (adhesión, entropía y flexión), la energía libre total del sistema normalizada por kT puede expresarse como:

$$\mathcal{F}(t) = \int_0^{a(t)} \left[-\xi_L C_b + \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) + \frac{B}{2R^2}\right] ds + \int_{a(t)}^{\infty} \xi \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) ds,\,[2] \tag{42}$$

donde:

- La primera integral corresponde a la región adherida ($0 < s < a(t)$), que incluye:
  - Energía de adhesión: $-\xi_L C_b$
  - Contribución entrópica: $\xi_L \ln(\xi_L/\xi_0)$
  - Energía de flexión: $B/(2R^2)$ (Cilíndro)
- La segunda integral corresponde a la región libre ($s > a(t)$), que solo incluye la contribución entrópica de los receptores móviles no unidos: $\xi \ln(\xi/\xi_0)$

[2]Nota sobre tensión superficial: Siguiendo el análisis de Wang, J., Yao, H., Shi, X. (2014), podría incluirse un término adicional $\sigma\Delta A$ que representa la energía asociada a la tensión superficial de la membrana. Sin embargo, para nanopartículas de $R = 15$ nm con tensión típica $\sigma \approx 0{,}02$ mN/m y rigidez de flexión $\kappa_b \approx 20kT$, la contribución adimensional $\sigma R^2/\kappa_b \approx 0{,}055$ representa menos del 1 % de la energía total. Por esta razón, este término se omite en el análisis presente. Para partículas de radio $R > 50$ nm, donde $\sigma R^2/\kappa_b > 0{,}6$, este término podría volverse significativo y debería incluirse en el análisis.

- $a(t)$ es la posición del frente de adhesión en función del tiempo
- ξ_L es la densidad de equilibrio de receptores en la región adherida

Es importante aclarar que el término entrópico en la ecuación (42) aparece con signo positivo porque representa la contribución a la energía libre de Helmholtz $F = U - TS$. La entropía de mezcla de los receptores móviles se expresa como:

$$S_{\text{mezcla}} = -k \int \xi \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) ds.$$

Al normalizar la energía libre por kT, se tiene:

$$\frac{F}{kT} = \frac{U}{kT} - \frac{S}{k} = \frac{U}{kT} + \int \xi \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) ds,$$

donde el signo negativo de la definición de S_{mezcla} se incorpora naturalmente, resultando en el término con signo positivo en la expresión normalizada de la energía libre.

2.1.4. Evolución temporal de la energía libre

Una vez que se establece la ecuación de energía libre 42, se puede examinar la naturaleza del avance del frente de adhesión en el contexto de la termodinámica no equilibrada. Un sistema en un reservorio isotérmico puede verse como un sistema mecánico disipativo; los cambios en la entropía pueden calcularse por separado a partir del análisis del sistema.

La derivación de la tasa de cambio temporal de la energía libre se simplifica considerando que el proceso ocurre en régimen cuasiestático: la evolución es suficientemente lenta para que la membrana esté siempre en equilibrio mecánico. En el frente de adhesión s = a(t), la transición entre la membrana plana (región libre) y la membrana curvada (región adherida) ocurre de manera discontinua en la curvatura pero continua en el flujo de receptores.

Ahora, se deriva la energía libre 42 con respecto al tiempo para analizar la evolución temporal de la energía libre y entender cómo cambia a medida que avanza el proceso de adhesión y deformación de la membrana $\mathcal{F}(t)$, obteniendo la siguiente formulación matemática:

$$\dot{\mathcal{F}}(t) = -\dot{a}\left[\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}\right] + \int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi ds \tag{43}$$

donde $\xi_+ \equiv \xi(a^+, t)$ denota la densidad de receptores inmediatamente adelante del frente de adhesión, y $\chi = \ln(\xi/\xi_0) + 1$ es el potencial químico normalizado de los receptores (que se definirá en detalle posteriormente).

La expresión (43) puede descomponerse en dos contribuciones fundamentales que reflejan la termodinámica del proceso:

El primer termino representa el cambio de energía libre asociado al avance del frente de adhesión a velocidad $\dot{a}$, el signo negativo indica que este término cuantifica la reducción (o incremento) de energía libre cuando el frente se desplaza. Los componentes individuales son:

- $\xi_L C_b$: Reducción de energía libre debida a la formación de enlaces receptor-ligando en la nueva región adherida. Este es el término que impulsa energéticamente el avance del frente.
- $-\xi_L \ln(\xi_L/\xi_0)$: Penalización entrópica asociada al incremento de densidad de receptores en la región adherida ($\xi_L > \xi_0$). Como $\ln(\xi_L/\xi_0) > 0$ cuando $\xi_L > \xi_0$, este término aparece con signo negativo en la expresión entre corchetes, reduciendo la fuerza impulsora neta del avance.
- $-\xi_+ \ln(\xi_+/\xi_0)$: Cambio entrópico asociado a la densidad de receptores inmediatamente delante del frente. Típicamente $\xi_+ < \xi_0$ debido al flujo de receptores hacia la región adherida, por lo que $\ln(\xi_+/\xi_0) < 0$ y este término contribuye positivamente (reduce la penalización entrópica).
- $-B/(2R^2)$: Costo energético elástico de flexión necesario para curvar la membrana desde su estado plano inicial hasta conformarse con la superficie de la nanopartícula de radio R. Este término resiste el avance del frente.

El segundo término de la ecuación (43),

$$\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi \, ds,$$

representa la variación de energía libre en la región no adherida ($s > a(t)$) debido a la redistribución temporal de receptores. Este término cuantifica cómo el transporte difusivo de receptores móviles, impulsado por gradientes de potencial químico, modifica la energía libre total del sistema.

El integrando $\dot{\xi}\chi$ es el producto de:

- $\dot{\xi}(s,t) = \partial\xi/\partial t$: tasa de cambio temporal de la densidad de receptores en la posición s, que refleja la acumulación o depleción local de receptores debido al transporte difusivo.
- $\chi(s,t)$: potencial químico normalizado (adimensional) de los receptores en la posición s, definido como:

$$\chi(s,t) = \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) + 1. \textit{Atkins, 2021} \tag{44}$$

El potencial químico χ se deriva de la contribución entrópica a la energía libre del sistema. Como se estableció en la ecuación (40), la densidad de energía libre entrópica por unidad de área es:

$$f_{\text{entropy}} = kT\xi \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right).$$

El potencial químico (dimensional) se define termodinámicamente como la derivada de la energía libre con respecto al número de partículas, manteniendo constantes la temperatura y el área . En términos de la densidad superficial ξ, esto equivale a:

$$\mu = \frac{\partial f_{\text{entropy}}}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi}\left[kT\xi \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right)\right].$$

Aplicando la regla del producto:

$$\mu = kT\left[\ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) + \xi \cdot \frac{\xi_0}{\xi} \cdot \frac{1}{\xi_0}\right] = kT\left[\ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) + 1\right].$$

Normalizando por kT para obtener el potencial químico adimensional, se llega a la expresión (44):

$$\chi = \frac{\mu}{kT} = \ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) + 1.$$

El producto $\dot{\xi}\chi$ en el integrando tiene un significado termodinámico preciso: representa la tasa de disipación de energía libre por unidad de longitud debido al transporte irreversible de receptores. Cuando existe un gradiente de densidad ($\partial\xi/\partial s \neq 0$), se genera un gradiente de potencial químico ($\partial\chi/\partial s \neq 0$), que impulsa un flujo difusivo de receptores tendiente a homogeneizar la distribución.

Este flujo, sin embargo, implica un proceso irreversible que disipa energía libre. La integral $\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi\, ds$ cuantifica la tasa total de cambio de energía libre asociada a esta redistribución en toda la región no adherida. En el contexto del modelo, este término se acopla con el flujo difusivo de receptores a través de la relación constitutiva que se establecerá posteriormente (ecuación de difusión impulsada por gradientes de χ).

El balance neto de estos términos determina si el avance del frente es energéticamente favorable. Para que el proceso ocurra espontáneamente, la ganancia por adhesión ($\xi_L C_b$) debe superar los costos entrópico ($\xi_L \ln(\xi_L/\xi_0)$) y elástico ($B/(2R^2)$).

Es importante notar que los términos entrópicos en la ecuación (43) no representan una competencia entre adhesión y redistribución de receptores, sino que reflejan un proceso cooperativo. La reorganización espacial de receptores, aunque implica una reducción de entropía configuracional en la zona adherida, permite alcanzar localmente la densidad crítica ξ_L necesaria para superar las barreras energéticas (elástica y entrópica) y completar la adhesión.

Desde esta perspectiva, el transporte de receptores hacia el frente de adhesión es un mecanismo que facilita el proceso: los receptores que inicialmente están distribuidos uniformemente ($\xi = \xi_0$) migran hacia la región del frente, donde forman una mayor concentración ($\xi = \xi_L$) capaz de sostener el avance. El costo entrópico de esta concentración local es compensado por la ganancia energética de los enlaces receptor-ligando formados.

Dado que típicamente $\xi_L > \xi_0$ en la región adherida y $\xi_+ < \xi_0$ inmediatamente delante del frente (por depleción local), ambos términos logarítmicos contribuyen a modular la fuerza impulsora neta, pero no se oponen frontalmente al proceso. En cambio, regulan la velocidad de avance del frente mediante el balance termodinámico entre ganancia adhesiva, costo entrópico y resistencia elástica.

La integral $\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi \, ds$ suma estas contribuciones a lo largo de toda la región no adherida, desde el frente de adhesión en $s = a(t)$ hasta la región alejada donde la membrana permanece en su estado de referencia. Este término captura cómo la redistribución temporal de receptores en respuesta a gradientes de potencial químico modifica la energía libre total del sistema.

El gradiente espacial del potencial químico, $\partial\chi/\partial s$, impone una fuerza termodinámica que impulsa el transporte dirigido de receptores. A diferencia de la difusión puramente aleatoria (browniana), este movimiento presenta un sesgo preferencial: los receptores tienden a migrar hacia regiones donde el potencial químico es menor, es decir, en la dirección de $-\partial\chi/\partial s$.

Para cerrar el sistema de ecuaciones que gobierna la evolución de la densidad de receptores $\xi(s,t)$, es necesario establecer una relación constitutiva entre el flujo de receptores y el gradiente de potencial químico. Esta relación se fundamenta en la termodinámica de procesos irreversibles **l.B Freund, Y.Lin, 2004**.

La ecuación de continuidad establece la conservación local de receptores:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} + \frac{\partial j}{\partial s} = 0, \tag{45}$$

donde $j(s,t)$ es el flujo de receptores por unidad de tiempo (número de receptores que atraviesan la sección en s por unidad de tiempo, positivo en la dirección de s creciente). El flujo puede expresarse como el producto de la densidad de receptores por su velocidad media:

$$j = \xi v, \tag{46}$$

donde $v(s,t)$ es la velocidad media de deriva de los receptores en la dirección s.

Siguiendo la teoría de respuesta lineal en termodinámica de procesos irreversibles, se asume que la velocidad media es proporcional al gradiente negativo del potencial químico:

$$v = -m\frac{\partial \chi}{\partial s}, \tag{47}$$

donde m es el parámetro de movilidad de los receptores en la membrana, con unidades de longitud^2/tiempo. Para membranas celulares biológicas, se estima que $m \approx 10^4 - 10^6\,\mathrm{nm}^2/\mathrm{s}$ **l.B Freund, Y.Lin, 2004**.

Combinando las ecuaciones (46) y (47), se obtiene la expresión para el flujo:

$$j = -m\xi\frac{\partial \chi}{\partial s}, \tag{48}$$

que constituye una relación de transporte lineal clásica **Mullins, 1957**, análoga a la ley de Fick pero formulada en términos del potencial químico en lugar de la concentración.

Para establecer la conexión con la ecuación de difusión clásica, se sustituye el potencial químico normalizado $\chi = \ln(\xi/\xi_0) + 1$ en la expresión del flujo (48). Calculando explícitamente la derivada espacial:

$$\frac{\partial \chi}{\partial s} = \frac{\partial}{\partial s}\left[\ln\left(\frac{\xi}{\xi_0}\right) + 1\right] = \frac{1}{\xi}\frac{\partial \xi}{\partial s},$$

se obtiene:

$$j = -m\xi\frac{\partial \chi}{\partial s} = -m\xi \cdot \frac{1}{\xi}\frac{\partial \xi}{\partial s} = -m\frac{\partial \xi}{\partial s}. \tag{49}$$

Esta expresión es formalmente idéntica a la primera ley de Fick para difusión ordinaria, con coeficiente de difusión efectivo $D = m$. Combinando con la ecuación de continuidad (45), se recupera la ecuación de difusión clásica:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = m\frac{\partial^2 \xi}{\partial s^2}. \tag{50}$$

Sin embargo, la formulación en términos del potencial químico χ es más general y robusta: permite incorporar naturalmente efectos no ideales como interacciones entre receptores, exclusión de volumen, o contribuciones elásticas de la membrana mediante modificaciones apropiadas en la expresión de χ, sin alterar la estructura de la relación constitutiva (48). En el límite de bajas concentraciones y sin interacciones (gas ideal bidimensional), la relación entre la movilidad m y el coeficiente de difusión clásico D está dada por la relación de Einstein:

$$D = mkT, \tag{51}$$

que conecta las propiedades de transporte microscópicas (movilidad m) con las propiedades macroscópicas (difusividad D), donde k es la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta.

Sustituyendo la ecuación de continuidad (45) en el término integral de (43) y realizando una integración por partes, se obtiene:

$$\dot{\mathcal{F}}(t) = -\dot{a}\left[\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) + \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}\right] - \int_{a(t)}^{\infty} j\frac{\partial \chi}{\partial s} ds. \tag{52}$$

El término integral puede reescribirse sustituyendo la relación constitutiva $j = -m\xi\frac{\partial \chi}{\partial s}$ de la ecuación (48):

$$\dot{\mathcal{F}}(t) = -\dot{a}\left[\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) + \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}\right] + \int_{a(t)}^{\infty} m\xi\left(\frac{\partial \chi}{\partial s}\right)^2 ds. \tag{53}$$

Esta expresión revela la estructura termodinámica completa del proceso:

- El **primer término** (proporcional a $\dot{a}$) representa el cambio de energía libre asociado al avance del frente de adhesión, cuyo signo determina si el proceso es energéticamente favorable.
- El **segundo término** (integral) es siempre no negativo, ya que $m > 0$, $\xi > 0$ y $(\partial\chi/\partial s)^2 \geq 0$. Este término representa la **disipación de energía** debido al transporte irreversible de receptores impulsado por gradientes de potencial químico. La tasa de disipación es proporcional al cuadrado del gradiente de χ, característico de procesos de transporte lineal en termodinámica de procesos irreversibles.

Ahora, se aplica integración por partes al término integral partiendo de:

$$\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi \, ds = \int_{a(t)}^{\infty} \frac{\partial \xi}{\partial t}\chi \, ds,$$

y usando la ecuación de continuidad (45):

$$\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi \, ds = -\int_{a(t)}^{\infty} \frac{\partial j}{\partial s}\chi \, ds.$$

Aplicando la fórmula de integración por partes $\int u\,dv = uv - \int v\,du$ con $u = \chi$ y $dv = \frac{\partial j}{\partial s}ds$:

$$-\int_{a(t)}^{\infty} \frac{\partial j}{\partial s}\chi \, ds = -\left[j\chi\right]_{s=a(t)}^{s=\infty} + \int_{a(t)}^{\infty} j\frac{\partial \chi}{\partial s}ds. \tag{54}$$

Ahora, evaluando el término de frontera $[j\chi]_{s=a(t)}^{s=\infty}$ se evalúa en los límites:

- En $s \to \infty$: La membrana está en su estado de referencia uniforme con $\xi = \xi_0$, por lo que $\chi = \ln(\xi_0/\xi_0) + 1 = 1$ (constante) y $\frac{\partial \chi}{\partial s} = 0$, implicando $j = 0$ según (48). Por tanto, $j(\infty)\chi(\infty) = 0$.
- En $s = a(t)^+$: Se denota $j_+ \equiv j(a^+, t)$ y $\chi_+ \equiv \chi(a^+, t)$ los valores inmediatamente delante del frente de adhesión.

Por lo tanto:

$$-\left[j\chi\right]_{s=a(t)}^{s=\infty} = -[0 - j_+\chi_+] = j_+\chi_+. \tag{55}$$

Sustituyendo (55) en (54):

$$\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi \, ds = j_+\chi_+ + \int_{a(t)}^{\infty} j\frac{\partial \chi}{\partial s}ds. \tag{56}$$

Finalmente, se sustituye la relación constitutiva $j = -m\xi\frac{\partial \chi}{\partial s}$ de (48) en el término integral:

$$\int_{a(t)}^{\infty} j\frac{\partial \chi}{\partial s}ds = \int_{a(t)}^{\infty} \left(-m\xi\frac{\partial \chi}{\partial s}\right)\frac{\partial \chi}{\partial s}ds = -\int_{a(t)}^{\infty} m\xi\left(\frac{\partial \chi}{\partial s}\right)^2 ds. \tag{57}$$

El cambio de signo: el término aparece con signo positivo en (53) porque se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la ecuación.

Combinando (56) y (57):

$$\int_{a(t)}^{\infty} \dot{\xi}\chi \, ds = j_+\chi_+ - \int_{a(t)}^{\infty} m\xi \left(\frac{\partial \chi}{\partial s}\right)^2 ds \equiv j_+\chi_+ - \mathcal{D}(t), \tag{58}$$

donde se ha definido la tasa de disipación de energía libre:

$$\mathcal{D}(t) = \int_{a(t)}^{\infty} m\xi \left(\frac{\partial \chi}{\partial s}\right)^2 ds \geq 0. \tag{59}$$

Esta cantidad es siempre no negativa (ya que $m > 0$, $\xi > 0$ y $(\partial\chi/\partial s)^2 \geq 0$) y representa la tasa de disipación de energía libre debido al transporte irreversible de receptores impulsado por gradientes de potencial químico a lo largo de la membrana. La disipación es proporcional al cuadrado del gradiente de potencial químico, característica típica de procesos de transporte lineal en la termodinámica de procesos irreversibles **l.B Freund, Y.Lin, 2004**.

Sustituyendo (58) en (43), la expresión completa para la tasa de cambio de la energía libre queda:

$$\dot{\mathcal{F}}(t) = -\dot{a}\left[\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}\right] + j_+\chi_+ - \mathcal{D}(t). \tag{60}$$

Esta expresión revela la estructura termodinámica completa del proceso de endocitosis:

- El primer término (proporcional a $\dot{a}$) representa el cambio de energía libre asociado al avance del frente de adhesión. Su signo determina si el proceso es energéticamente favorable: cuando el término entre corchetes es positivo, el avance del frente ($\dot{a} > 0$) reduce la energía libre.
- El término $j_+\chi_+$ representa el flujo de energía libre asociado al transporte de receptores hacia el frente de adhesión. Este término acopla la dinámica del frente con la redistribución de receptores en la región no adherida.
- El término de disipación $\mathcal{D}(t)$ es siempre positivo y representa la pérdida irreversible de energía libre debido a la difusión de receptores. Este término refleja la naturaleza irreversible del proceso y está ausente en formulaciones de equilibrio termodinámico.

2.1.5. Planteamiento del problema de valores en la frontera

Para resolver completamente el modelo y determinar la evolución temporal del sistema, es necesario:

- Determinar el perfil espaciotemporal de densidad de receptores $\xi(s,t)$ en la región no adherida ($s > a(t)$), que describe cómo los receptores se redistribuyen en respuesta a gradientes de potencial químico.

- Calcular la velocidad de avance del frente de adhesión $\dot{a}(t)$, que gobierna la dinámica de envoltura de la nanopartícula.

Esto se logra planteando un problema de valores en la frontera que combina:

1. La ecuación de difusión-transporte para $\xi(s,t)$ derivada de la conservación y la relación constitutiva.
2. Condiciones de frontera en $s = a(t)$ que relacionan el flujo de receptores, la densidad local y la velocidad del frente.
3. Una condición de equilibrio termodinámico o criterio cinético que determina la velocidad $\dot{a}(t)$ del frente.

La ecuación que gobierna la evolución de $\xi(s,t)$ se obtiene combinando la ecuación de continuidad (45) con la relación constitutiva (48). Eliminando el flujo j entre ambas ecuaciones:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = -\frac{\partial j}{\partial s}, \quad \text{con} \quad j = -m\xi \frac{\partial \chi}{\partial s},$$

se obtiene la ecuación de difusión generalizada:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial s}\left(m\xi \frac{\partial \chi}{\partial s} \right). \tag{61}$$

Sustituyendo el potencial químico normalizado $\chi = \ln(\xi/\xi_0) + 1$ de (44):

$$\frac{\partial \chi}{\partial s} = \frac{1}{\xi}\frac{\partial \xi}{\partial s},$$

la ecuación (61) se convierte en:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial s}\left(m\xi \cdot \frac{1}{\xi}\frac{\partial \xi}{\partial s} \right) = m\frac{\partial^2 \xi}{\partial s^2}. \tag{62}$$

Esta es la ecuación clásica de difusión lineal con coeficiente de difusión efectivo $D = m$, válida para el modelo de gas ideal bidimensional (receptores no interactivos). La linealización exacta ocurre porque la no linealidad en χ se cancela al sustituir en la divergencia del flujo.

La ecuación (62) debe resolverse sujeta a las siguientes condiciones:

1. Condición asintótica ($s \to \infty$):

$$\lim_{s\to\infty} \xi(s,t) = \xi_0, \tag{63}$$

que establece que la densidad de receptores tiende al valor de referencia uniforme en la región alejada no perturbada por el proceso de adhesión.

2. Condición en el frente de adhesión ($s = a(t)$):

En el frente móvil, debe satisfacerse una condición de balance de masa que relaciona el flujo de receptores con la velocidad del frente. Esta condición, conocida como condición de Stefan, establece que:

$$j_+ = j(a^+, t) = (\xi_L - \xi_+)\dot{a}, \tag{64}$$

donde $\xi_+ \equiv \xi(a^+, t)$ es la densidad inmediatamente delante del frente y ξ_L es la densidad en la región adherida. Esta condición expresa que el flujo difusivo de receptores hacia el frente debe compensar la acumulación de receptores debido al avance del frente.

3. Condición inicial ($t = 0$):

$$\xi(s, 0) = \xi_0, \quad a(0) = 0, \tag{65}$$

correspondiente a una distribución uniforme de receptores antes del inicio de la adhesión.

La velocidad del frente $\dot{a}(t)$ no se especifica a priori, sino que debe determinarse como parte de la solución mediante una condición adicional que garantice la consistencia termodinámica del proceso. Esta condición puede establecerse mediante un balance de potencia (o balance energético) en el frente de adhesión.

El balance de potencia establece que la tasa de cambio de energía libre del sistema debe estar balanceada por la potencia disipada y el trabajo realizado por fuerzas externas (que en este caso son nulas). En la formulación de Gao et al., esto se traduce en una condición que relaciona $\dot{a}$ con las densidades ξ_L y ξ_+ y los parámetros materiales del sistema.

2.1.6. Balance de potencia y determinación de la velocidad del frente

La velocidad del frente $\dot{a}(t)$ se determina mediante un balance de potencia que garantiza la consistencia termodinámica del proceso. Este balance establece que la tasa de cambio de energía libre del sistema está completamente balanceada por la disipación:

$$\dot{\mathcal{F}}(t) + \mathcal{D}(t) = 0, \tag{66}$$

donde $\dot{\mathcal{F}}(t)$ está dada por (60) y $\mathcal{D}(t)$ por (59). Esta relación garantiza que el avance del frente está impulsado por la energía disponible en el sistema y restringido por la disipación difusiva.

Sustituyendo (60) en (66):

$$-\dot{a}\left[\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}\right] + j_+\chi_+ - \mathcal{D}(t) + \mathcal{D}(t) = 0,$$

lo que simplifica a:

$$\dot{a}\left[\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}\right] = j_+\chi_+. \tag{67}$$

Esta ecuación relaciona la velocidad del frente con las densidades de receptores en el frente (ξ_+) y en la región adherida (ξ_L), junto con los parámetros materiales del sistema.

Para resolver el problema acoplado de las ecuaciones (62) y (101), se busca una solución de similitud que refleje la naturaleza autosimilar del proceso de difusión desde un frente móvil. La ecuación de difusión:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = m \frac{\partial^2 \xi}{\partial s^2},$$

sugiere que existe una solución de la forma $\xi(s,t) = \xi(\eta)$ donde $\eta = s/\sqrt{mt}$ es la variable de similitud.

Siguiendo la metodología estándar para problemas de Stefan con difusión **Carslaw, H.S., Jaeger, J.C., 1959**, se propone:

$$\xi(s,t) = \Delta \operatorname{Erfc}\left(\frac{s}{2\sqrt{mt}}\right) + \xi_0 \operatorname{Erf}\left(\frac{s}{2\sqrt{mt}}\right), \tag{68}$$

donde Erf y Erfc son las funciones error y error complementario, respectivamente, y Δ es una constante a determinar.

Esta forma funcional satisface automáticamente:

- La ecuación de difusión (62)
- La condición asintótica (63): $\lim_{s\to\infty} \xi(s,t) = \xi_0$
- La condición inicial (65): $\xi(s,0) = \xi_0$ (en el sentido de límite)

La verificación de esta solución se presenta en el **Anexo C**.

La estructura autosimilar de la solución (68) implica que el frente de adhesión debe avanzar como:

$$a(t) = 2\alpha\sqrt{mt}, \tag{69}$$

donde α es un parámetro adimensional a determinar. Esta forma garantiza que $\eta_{\text{front}} = a(t)/(2\sqrt{mt}) = \alpha$ permanece constante en el tiempo, preservando la autosimilitud de la solución. La derivación de esta forma funcional se presenta en el **Anexo D**.

Para determinar Δ, se utiliza la condición de Stefan (64) en el frente móvil. El flujo de receptores en $s = a(t)^+$ se obtiene derivando (68):

$$j_+ = -m\xi_+ \frac{\partial \chi}{\partial s}\bigg|_{s=a^+} = -m \frac{\partial \xi}{\partial s}\bigg|_{s=a^+} = \frac{m}{\sqrt{\pi mt}} e^{-\alpha^2} (\Delta - \xi_0).$$

La densidad en el frente es:

$$\xi_+ = \Delta \operatorname{Erfc}(\alpha) + \xi_0 \operatorname{Erf}(\alpha).$$

Sustituyendo en la condición de Stefan $j_+ = (\xi_L - \xi_+)\dot{a}$ con $\dot{a} = \alpha\sqrt{m/t}$:

$$\left[\xi_L - \Delta \operatorname{Erfc}(\alpha) - \xi_0 \operatorname{Erf}(\alpha)\right] \alpha \sqrt{\frac{m}{t}} + \frac{m}{\sqrt{\pi mt}} e^{-\alpha^2} (\Delta - \xi_0) = 0. \tag{70}$$

Esta ecuación debe cumplirse para todo t, lo cual requiere que los coeficientes de las diferentes potencias de t se anulen independientemente. Resolviendo para Δ:

$$\Delta = \frac{e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\,\mathrm{Erf}(\alpha)\,\xi_0 + \xi_0 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\,\xi_L}{1 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\,\mathrm{Erfc}(\alpha)}. \tag{71}$$

El parámetro α se determina a partir del balance de potencia (101). Definiendo la fuerza configuracional normalizada:

$$\mathcal{L} = \xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2}, \tag{72}$$

el balance (101) se reescribe como:

$$\dot{a}\,\mathcal{L} = j_+\chi_+. \tag{73}$$

La cantidad $\mathcal{L}$ representa la fuerza termodinámica que impulsa el avance del frente. Físicamente, $\mathcal{L}$ cuantifica el salto de energía libre a través del frente de adhesión.

Caso límite: adhesión espontánea ($\mathcal{L} = 0$)

En el caso idealizado de adhesión espontánea sin barrera energética, se impone $\mathcal{L} = 0$, lo que implica que la energía libre es continua a través del frente. Esta condición establece una relación directa entre ξ_+, ξ_L y los parámetros del sistema:

$$\xi_L C_b - \xi_L \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \frac{B}{2R^2} = 0. \tag{74}$$

Usando las propiedades del potencial químico $\chi = \ln(\xi/\xi_0) + 1$, esta condición puede reescribirse como:

$$\xi_L C_b - \xi_L(\chi_L - 1) - \xi_+(\chi_+ - 1) - \frac{B}{2R^2} = 0, \tag{75}$$

o equivalentemente:

$$\xi_L C_b - \xi_L\chi_L + \xi_L - \xi_+\chi_+ + \xi_+ - \frac{B}{2R^2} = 0. \tag{76}$$

Dado que en la región adherida todos los receptores forman enlaces, se tiene $\chi_L = C_b$ (equilibrio químico), lo que simplifica (76) a:

$$\xi_L - \xi_+\chi_+ + \xi_+ - \frac{B}{2R^2} = 0. \tag{77}$$

Esta ecuación, junto con las expresiones (71) y (68) para ξ_+ en términos de α, constituye una ecuación trascendental para determinar α.

Caso general: adhesión con barrera ($\mathcal{L} \neq 0$)

En el caso más general donde existe una barrera energética para el avance del frente, $\mathcal{L} \neq 0$ y es necesario especificar una ley constitutiva que relacione la velocidad del frente con la fuerza configuracional:

$$\dot{a} = \Phi(\mathcal{L}), \tag{78}$$

donde Φ es una función cinética que debe satisfacer $\mathcal{L}\,\Phi(\mathcal{L}) \geq 0$ para garantizar disipación no negativa (Freund, L.B. (2005)).

En este trabajo se limita al caso $\mathcal{L} = 0$, que describe procesos de adhesión espontánea sin barreras energéticas significativas, apropiado para el régimen de alta afinidad receptor-ligando ($C_b \gg 1$) típico de sistemas biológicos.

Para determinar el parámetro α, se sustituyen las expresiones de la solución de similitud en la condición de adhesión espontánea $\mathcal{L} = 0$ dada por (77).

Recordando que el potencial químico normalizado es $\chi = \ln(\xi/\xi_0) + 1$, la diferencia de potencial químico entre el exterior e interior del frente es:

$$\chi_+ - \chi_L = \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_0}\right) - \ln\left(\frac{\xi_L}{\xi_0}\right) = \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_L}\right). \tag{79}$$

Sustituyendo en la condición (77):

$$\xi_L - \xi_+\left[\ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_L}\right) + \ln\xi_0 + 1\right] + \xi_+ - \frac{B}{2R^2} = 0. \tag{80}$$

Simplificando:

$$\xi_L - \xi_+ \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_L}\right) - \xi_+ \ln\xi_0 - \frac{B}{2R^2} = 0. \tag{81}$$

Dividiendo por ξ_L y reordenando:

$$1 - \frac{\xi_+}{\xi_L}\ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_L}\right) - \frac{\xi_+}{\xi_L}\ln\xi_0 - \frac{B}{2R^2\xi_L} = 0. \tag{82}$$

Se define ahora la energía de adhesión efectiva como:

$$C_b^* = C_b - \frac{B}{2R^2\xi_L}, \tag{83}$$

que representa la ganancia energética neta por receptor unido una vez descontado el costo elástico de flexión por unidad de densidad de receptores adheridos.

La condición de adhesión espontánea puede reescribirse como:

$$C_b^* + \ln\left(\frac{\xi_+}{\xi_L}\right) = 0. \tag{84}$$

Ahora, sustituyendo la solución de similitud (68) evaluada en $s = a(t) = 2\alpha\sqrt{mt}$:

$$\xi_+ = \Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) + \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha), \tag{85}$$

con Δ dado por (71).

Después de álgebra extensa (detallada en el **Anexo E**), se obtiene la ecuación trascendental:

$$\left[C_b^* + \ln\left(\frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)}\right)\right][1 - g(\alpha)] + 1 - \frac{\xi_0}{\xi_L} = 0, \tag{86}$$

donde la función auxiliar $g(\alpha)$ está definida como:

$$g(\alpha) = \sqrt{\pi}\,\alpha\, e^{\alpha^2}\,\mathrm{Erfc}(\alpha). \tag{87}$$

Esta ecuación trascendental relaciona el parámetro de crecimiento α con los parámetros adimensionales del sistema:

- $\frac{\xi_L}{\xi_0}$: razón entre la densidad de receptores en la región adherida y la densidad de referencia uniforme.
- C_b^*: energía de adhesión efectiva (ecuación (83)), que incluye la ganancia por formación de enlaces receptor-ligando menos el costo elástico de flexión de la membrana.

Debido a la presencia de funciones especiales (funciones error) y términos trascendentales, la ecuación (86) no puede resolverse analíticamente. La determinación de α requiere métodos numéricos, como el método de bisección, Newton-Raphson, o rutinas especializadas disponibles en software matemático (Mathematica, MATLAB, Python).

Una vez determinado el parámetro α mediante la solución numérica de (86), es posible calcular el tiempo necesario para la envoltura completa de una nanopartícula cilíndrica.

Para una nanopartícula cilíndrica de radio R, la envoltura completa ocurre cuando el frente de adhesión ha recorrido el perímetro completo de la sección transversal:

$$a(t_w) = \pi R, \tag{88}$$

donde t_w es el tiempo de envoltura.

Sustituyendo la ley de movimiento del frente (69):

$$2\alpha\sqrt{mt_w} = \pi R,$$

y despejando t_w:

$$t_w = \frac{\pi^2 R^2}{4\alpha^2 m}. \tag{89}$$

Esta expresión muestra que el tiempo de envoltura:

- Es proporcional al cuadrado del radio de la nanopartícula: $t_w \propto R^2$
- Es inversamente proporcional a la movilidad de los receptores: $t_w \propto 1/m$

- Depende del parámetro adimensional α, que captura las propiedades fisicoquímicas del sistema (afinidad receptor-ligando, rigidez de flexión, densidades de receptores)

Usando la relación de Einstein $D = mkT$ donde D es el coeficiente de difusión de receptores, se puede reescribir en términos de D:

$$t_w = \frac{\pi^2 R^2}{4\alpha^2 m} = \frac{\pi^2 R^2}{4\alpha^2 (D/kT)} = \frac{\pi^2 R^2 kT}{4\alpha^2 D}. \tag{90}$$

Esta fórmula proporciona un marco predictivo para estimar el tiempo de internalización de nanopartículas cilíndricas en función de sus propiedades geométricas (R), las propiedades de transporte de la membrana (D), y las características energéticas de la adhesión (contenidas en α).

2.2 Captación de nanopartículas esféricas

El proceso de captación para nanopartículas esféricas presenta diferencias importantes respecto al análisis previo realizado para nanopartículas cilíndricas. Mientras que el caso cilíndrico consideraba la envoltura de una partícula mediante una membrana plana en configuración bidimensional, el análisis esférico se extiende a tres dimensiones para describir la envoltura completa de la partícula esférica por la membrana celular.

El proceso matemático sigue una estructura conceptual similar al caso cilíndrico, con ecuaciones de conservación, relaciones constitutivas y condiciones de frontera análogas, pero requiere modificaciones importantes para adaptarse a la geometría esférica tridimensional. Se desarrolla el marco matemático completo para este caso.

La ecuación de conservación de receptores debe modificarse para la geometría esférica tridimensional. En coordenadas esféricas con simetría axial, donde s representa la coordenada radial desde el centro de la nanopartícula, la ecuación de continuidad toma la forma:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = -\frac{1}{s}\frac{\partial (sj)}{\partial s}, \tag{91}$$

donde $\xi(s,t)$ es la densidad superficial de receptores en la membrana y $j(s,t)$ es el flujo radial de receptores.

Esta ecuación difiere de la forma unidimensional del cilindro debido al factor geométrico $1/s$ que refleja la expansión del área superficial con el radio. Este término adicional captura la divergencia del flujo en coordenadas esféricas y es esencial para la correcta descripción del transporte de receptores en geometría tridimensional.

La relación constitutiva para el flujo permanece como la ley de Fick:

$$j = -D\frac{\partial \xi}{\partial s}, \tag{92}$$

donde D es el coeficiente de difusión de receptores en la membrana (equivalente a la movilidad m en la notación termodinámica).

Sustituyendo (92) en (91), se obtiene la ecuación de difusión en coordenadas esféricas:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = D\left(\frac{1}{s}\frac{\partial}{\partial s}\left(s\frac{\partial \xi}{\partial s}\right)\right) = D\left(\frac{\partial^2 \xi}{\partial s^2} + \frac{1}{s}\frac{\partial \xi}{\partial s}\right). \tag{93}$$

Para resolver la ecuación de difusión (93), se busca una solución autosimilar que refleje la naturaleza del proceso. A diferencia del caso cilíndrico que utiliza funciones error (Erf/Erfc), la solución para geometría esférica con simetría radial puede expresarse en términos de la función exponencial integral $E_1(z)$.

La ecuación para la densidad de receptores tiene la siguiente expresion matemática:

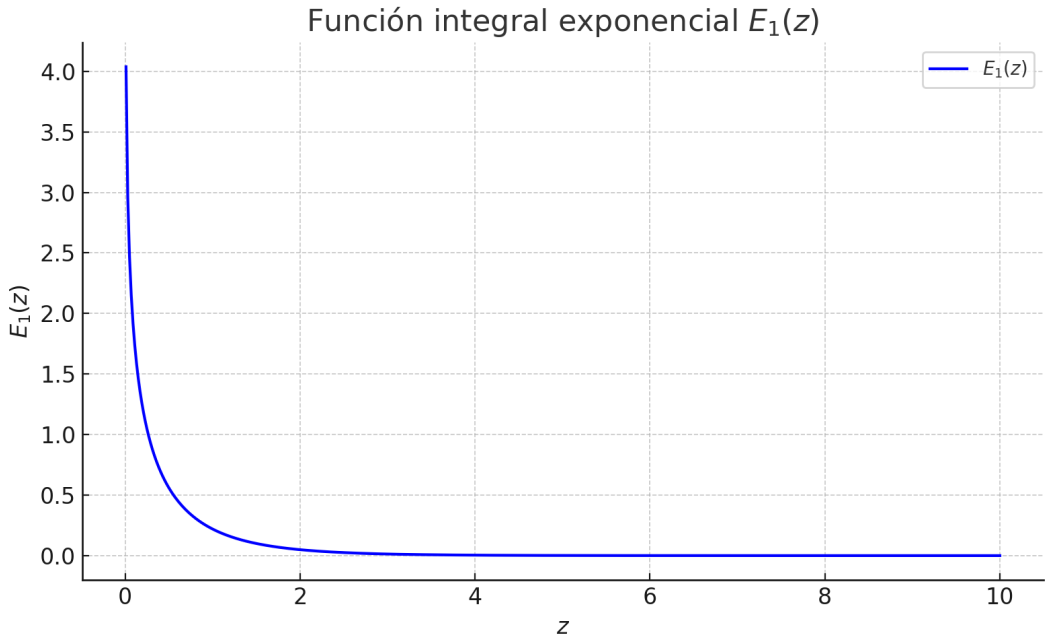
$$\xi(s,t) = \xi_0 + \Delta\, E_1\left(\frac{s^2}{4Dt}\right), \tag{94}$$

donde:

- ξ_0 es la densidad uniforme de receptores en el estado de referencia
- A es una constante de integración a determinar mediante condiciones de frontera
- Donde la función integral exponencial $E_1(z)$ es frecuentemente utilizada en problemas relacionados con difusión y transferencia de calor debido a su comportamiento característico en situaciones de decaimiento exponencial, $E_1(z)$ se define como:

$$E_1(z) = \int_z^\infty \frac{e^{-u}}{u}\, du. \tag{95}$$

  Debido a su comportamiento singular en el origen y su decaimiento exponencial en el infinito, $E_1(z)$ resulta particularmente útil para describir transiciones suaves entre regímenes de alta y baja concentración en sistemas de difusión. A continuación, se presenta su forma exacta:



Gráfica 1. Función exponencial E_1(z)

La función $E_1(z)$ presenta propiedades matemáticas apropiadas para describir la difusión radial:

- Decae rápidamente hacia cero cuando $z \to \infty$, satisfaciendo la condición asintótica $\xi(s,t) \to \xi_0$ cuando $s \to \infty$
- Presenta comportamiento logarítmico cerca del origen, capturando la singularidad suave en la redistribución de receptores cerca de la nanopartícula
- Su derivada $dE_1/dz = -e^{-z}/z$ permite evaluar el flujo de receptores de manera directa

La solución (94) satisface automáticamente la ecuación de difusión (93) y las condiciones asintóticas del problema.

El frente de adhesión avanza según la ley autosimilar:

$$a(t) = 2\alpha\sqrt{Dt}, \tag{96}$$

donde α es el parámetro adimensional que caracteriza la velocidad del frente, análogo al caso cilíndrico pero con valor numérico diferente debido a la geometría esférica.

Evaluando la solución (94) en el frente $s = a(t)$:

$$\xi_+ = \xi(a(t),t) = \xi_0 + \Delta\, E_1\left(\frac{a(t)^2}{4Dt}\right) = \xi_0 + \Delta\, E_1(\alpha^2). \tag{97}$$

El flujo en el frente se obtiene derivando (94):

$$j = -D\frac{\partial \xi}{\partial s} = -D \cdot \Delta \cdot \left.\frac{dE_1}{dz}\right|_{z=s^2/(4Dt)} \cdot \frac{\partial}{\partial s}\left(\frac{s^2}{4Dt}\right),$$

Usando $dE_1/dz = -e^{-z}/z$ y $\partial(s^2/(4Dt))/\partial s = s/(2Dt)$:

$$j = -D \cdot \Delta \cdot \left(-\frac{e^{-s^2/(4Dt)}}{s^2/(4Dt)} \right) \cdot \frac{s}{2Dt} = \frac{2\Delta D}{s} e^{-s^2/(4Dt)}.$$

Evaluando en $s = a(t)$:

$$j_+ = \frac{2\Delta D}{a(t)} e^{-a(t)^2/(4Dt)} = \frac{2\Delta D}{a(t)} e^{-\alpha^2}. \tag{98}$$

La condición de Stefan establece el balance de masa en el frente móvil:

$$j_+ = (\xi_L - \xi_+)\dot{a}, \tag{99}$$

donde ξ_L es la densidad de receptores en la región adherida.

Sustituyendo (97), (98) y $\dot{a} = \alpha\sqrt{D/t}$ en (99), se obtiene la ecuación de balance completa:

$$\left[\xi_L - \xi_0 - \Delta\, E_1(\alpha^2)\right] \alpha\sqrt{\frac{D}{t}} + \frac{2\Delta D}{a(t)} e^{-\alpha^2} = 0. \tag{100}$$

Usando $a(t) = 2\alpha\sqrt{Dt}$:

$$\left[\xi_L - \xi_0 - \Delta\, E_1(\alpha^2)\right] \alpha\sqrt{\frac{D}{t}} + \frac{2\Delta D}{2\alpha\sqrt{Dt}} e^{-\alpha^2} = 0. \tag{101}$$

Simplificando:

$$\left[\xi_L - \xi_0 - \Delta\, E_1(\alpha^2)\right] \alpha + \frac{\Delta D}{\alpha\sqrt{Dt}} \cdot \frac{1}{\sqrt{D/t}} e^{-\alpha^2} = 0,$$

$$\left[\xi_L - \xi_0 - \Delta\, E_1(\alpha^2)\right] \alpha + \frac{\Delta}{\alpha} e^{-\alpha^2} = 0.$$

Multiplicando por α:

$$\left[\xi_L - \xi_0 - \Delta\, E_1(\alpha^2)\right] \alpha^2 + \Delta e^{-\alpha^2} = 0. \tag{102}$$

Despejando Δ:

$$\Delta = \frac{\alpha^2(\xi_L - \xi_0)}{\alpha^2 E_1(\alpha^2) - e^{-\alpha^2}}. \tag{103}$$

Esta expresión permite determinar la constante de integración Δ, la cual controla el perfil espacial de la densidad de receptores fuera del área de contacto.

En esta expresión, tanto $E_1(\alpha^2)$ como $e^{-\alpha^2}$ son funciones evaluadas en el parámetro adimensional α, el cual está relacionado con la relación entre la velocidad de crecimiento del frente de adhesión y la difusión de receptores en la membrana.

La función $E_1(\alpha^2)$ proviene de la solución de la ecuación de difusión con simetría esférica, mientras que el término $e^{-\alpha^2}$ aparece al evaluar el flujo en el frente de adhesión. Ambos contribuyen al cálculo de la constante de integración Δ, que determina la forma del perfil espacial de la densidad de receptores fuera del área de contacto.Dado que α es constante, estas funciones también lo son, y no deben interpretarse como dependientes directamente del tiempo o la posición.

Para una membrana que envuelve una esfera de radio R, ambas curvaturas principales son iguales:

$$c_1 = c_2 = \frac{1}{R}.$$

La curvatura efectiva de la nanopartícula esférica se define como:

$$\kappa = c_1 + c_2 = \frac{1}{R} + \frac{1}{R} = \frac{2}{R}. \tag{104}$$

La densidad de energía de flexión por unidad de área en la región adherida es:

$$f_{\text{bend}} = \frac{BkT}{2}(c_1 + c_2)^2 = \frac{BkT}{2}\left(\frac{2}{R}\right)^2 = \frac{2BkT}{R^2}. \tag{105}$$

Comparando con el cilindro donde $f_{\text{bend}} = BkT/(2R^2)$, la esfera presenta una densidad de energía de flexión (cuatro veces mayor), reflejando que la membrana debe curvarse simultáneamente en dos direcciones principales.

Posteriormente, se determina el parámetro adimensional α, también conocido como *factor de velocidad*, el cual caracteriza la rapidez con la que avanza el frente de adhesión durante la captación de nanopartículas esféricas. Este análisis sigue un procedimiento análogo al utilizado en el caso de nanopartículas cilíndricas, y se basa en la condición de equilibrio $\mathscr{L}(t) = 0$, que impone balance entre energía libre y disipación en el frente de adhesión. Definiendo la función auxiliar:

$$f(\alpha) = \tilde{\xi} + \frac{\alpha^2(1-\tilde{\xi})\,E_1(\alpha^2)}{\alpha^2 E_1(\alpha^2) - e^{-\alpha^2}}, \tag{106}$$

donde $\tilde{\xi} = \frac{\xi_0}{\xi_L}$ es la relación adimensional entre la densidad inicial de receptores y la densidad en el frente de contacto, y $E_1(\alpha^2)$ es la función integral exponencial evaluada en α^2. Con esta definición, se obtiene la siguiente ecuación trascendental que permite determinar el valor de α en función de los parámetros físicos del sistema:

$$f(\alpha) = \frac{\xi_0}{\xi_L} + \frac{\Delta}{\xi_L} = \frac{\xi_0 + \Delta}{\xi_L} = \frac{\xi_+}{\xi_L}.$$

La condición de adhesión espontánea, considerando el costo elástico de flexión para la esfera, conduce a la ecuación trascendental:

$$C_b - \frac{1}{2}\frac{B\kappa^2}{\xi_L} = f(\alpha) - \ln f(\alpha) - 1, \tag{107}$$

donde C_b es la energía de adhesión por receptor y $\kappa = 2/R$ es la curvatura efectiva de la esfera.

Sustituyendo $\kappa = 2/R$:

$$C_b - \frac{1}{2}\frac{B \cdot (2/R)^2}{\xi_L} = f(\alpha) - \ln f(\alpha) - 1, \tag{108}$$

$$C_b - \frac{2B}{R^2\xi_L} = f(\alpha) - \ln f(\alpha) - 1. \tag{109}$$

Definiendo la energía efectiva de adhesión:

$$C_b^* = C_b - \frac{2B}{R^2\xi_L}, \tag{110}$$

la ecuación trascendental toma la forma compacta:

$$C_b^* = f(\alpha) - \ln f(\alpha) - 1. \tag{111}$$

Esta ecuación determina α en función de los parámetros físicos del sistema: C_b (afinidad receptor-ligando), B (rigidez de flexión), R (radio de la nanopartícula), ξ_L y ξ_0 (densidades de receptores). Para encontrar la solución se requiere métodos numéricos (Newton-Raphson, bisección, o rutinas especializadas).

El tiempo de envoltura se determina imponiendo que el área superficial envuelta alcance el área total de la esfera. Para una esfera de radio R, el área total es $4\pi R^2$. El área envuelta cuando el frente ha avanzado hasta $a(t_w)$ es $\pi a(t_w)^2$ (área de un círculo de radio a proyectado sobre la superficie esférica).

La condición de envoltura completa establece:

$$\pi a(t_w)^2 = 4\pi R^2, \tag{112}$$

Simplificando:

$$a(t_w)^2 = 4R^2 \quad \Rightarrow \quad a(t_w) = 2R. \tag{113}$$

Sustituyendo la ley de movimiento del frente $a(t) = 2\alpha\sqrt{Dt}$:

$$2\alpha\sqrt{Dt_w} = 2R,$$

Dividiendo entre 2:

$$\alpha\sqrt{Dt_w} = R,$$

Elevando al cuadrado:

$$\alpha^2 D t_w = R^2,$$

Despejando t_w (ecuación (22) de Gao):

$$t_w = \frac{R^2}{\alpha^2 D}. \tag{114}$$

Esta expresión muestra que el tiempo de envoltura:

- Es proporcional al cuadrado del radio: $t_w \propto R^2$, característica de procesos limitados por difusión
- Es inversamente proporcional al coeficiente de difusión: $t_w \propto 1/D$
- Depende inversamente del cuadrado de α: $t_w \propto 1/\alpha^2$, que captura las propiedades fisicoquímicas del sistema

La inversa del tiempo de envoltura proporciona una medida de la velocidad de captación:

$$\frac{1}{t_w} = \frac{\alpha^2 D}{R^2}. \tag{115}$$

Esta magnitud, proporcional a α^2/R^2, representa la frecuencia característica de los eventos de endocitosis y resulta fundamental para evaluar la eficiencia del proceso de internalización. En el contexto de este trabajo, constituye el parámetro clave de análisis, ya que permite relacionar directamente las predicciones del modelo teórico con observaciones experimentales de tasas de captación en función del tamaño de las nanopartículas y de los parámetros termodinámicos del sistema.

Con este desarrollo matemático completo se concluye el análisis de captación de nanopartículas esféricas mediante endocitosis mediada por receptores, proporcionando un marco cuantitativo consistente con la literatura para predecir cinéticas de internalización en función de propiedades geométricas, mecánicas y bioquímicas del sistema.

2.3 Formación de clusters de nanopartículas

Hasta aquí se ha desarrollado detalladamente cómo es el proceso de captación de nanopartículas y el tiempo de envoltura asociado con la interacción de estas partículas con la membrana celular. Ahora, en esta parte del trabajo, se abordará un aspecto clave en el proceso de internalización: la agrupación de nanopartículas. Se explorará cómo las nanopartículas se agrupan para formar tamaños óptimos que favorezcan una mayor eficiencia en la internalización celular.

La formación de estos grupos de nanopartículas, conocidos como agregados o aglomerados, depende de factores como las propiedades fisicoquímicas de las partículas, las interacciones entre ellas y las condiciones del entorno celular.

La formación de clusters de nanopartículas durante el proceso de internalización celular puede atribuirse a varios factores, los cuales están influenciados por las propiedades específicas de las nanopartículas y el tipo de célula involucrada. Es importante destacar que las nanopartículas tienden a agruparse en la membrana celular para alcanzar un tamaño óptimo, generalmente alrededor de 50 nm **Jin, H. (2009)**. Este tamaño minimiza la energía elástica requerida para la invaginación de la membrana, lo que facilita el proceso de internalización. Además, este agrupamiento puede superar la energía libre asociada con la unión entre los receptores y las partículas, lo que resalta su papel crucial en la formación de clusters durante la internalización celular.

2.3.1. Modelo de absorción dependiente del tamaño de Nps

Los modelos de absorción basados en el tamaño de las nanopartículas se construyen sobre la idea de que la cinética de internalización celular depende tanto del tamaño como de la agregación de las partículas. Estos se fundamentan en la premisa de que la cinética de internalización celular varía en función del tamaño y los conglomerados de las partículas. Así, para la internalización de NPs se consideran múltiples factores, incluyendo la tasa de unión y disociación de las nanopartículas con los receptores de la membrana celular, la formación de complejos nanopartícula-receptor en la superficie de la membrana, y la velocidad a la que estos complejos son internalizados. Asimismo, se incorpora la tasa de reciclaje de las nanopartículas, la difusión de estas en la superficie de la membrana, y la energía necesaria para que la membrana las envuelva. Este enfoque permite analizar de manera integral cómo las propiedades de las nanopartículas y los procesos celulares influyen en la eficiencia de su internalización.

En la Figura 3, se ilustra el proceso de endocitosis mediada por receptores (EMR). Este proceso es un mecanismo altamente regulado que permite a las células captar moléculas extracelulares específicas, como nanopartículas funcionalizadas, mediante su interacción con receptores presentes en la superficie de la membrana plasmática. Aquí también se resaltan dos escenarios importantes: (a) la internalización de una nanopartícula individual y (b) la internalización de grupos de nanopartículas que forman clusters en la superficie de la membrana. En el caso de las nanopartículas individuales, el proceso de-

pende principalmente de la afinidad de unión entre las nanopartículas y los receptores. Por otro lado, en el caso de los grupos de nanopartículas, el agrupamiento previo facilita la formación de estructuras más grandes, reduciendo la energía elástica necesaria para la invaginación de la membrana y aumentando la eficiencia de la captación celular.

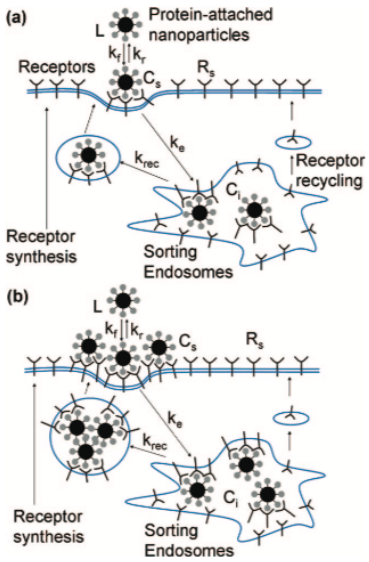


Figura 3: Representación esquemática del proceso de endocitosis mediada por receptor: (a) para una nanopartícula individual y (b) para grupos de nanopartículas.
(Imagen tomada de **Jin, H. (2009)**)

A continuación, se definen las principales variables y constantes involucradas en este proceso:

- L: Concentración extracelular de nanopartículas.
- R_s: Receptores libres en la superficie de la membrana.
- k_f y k_r: Constantes de velocidad de adsorción directa e inversa, respectivamente.
- C_s: Concentración de complejos nanopartícula-receptor en la superficie de la membrana.
- C_i: Concentración de partículas internalizadas en el endosoma.
- k_{rec}: Constante de velocidad de reciclaje de complejos hacia la membrana plasmática.

El proceso de EMR puede describirse en los siguientes pasos clave:

1. Las nanopartículas con una concentración extracelular L se unen de forma reversible a los receptores libres (R_s) en la superficie de la membrana.
2. Se forman complejos nanopartícula-receptor con una concentración asociada C_s.

3. Estos complejos tienden a agruparse, alcanzando un tamaño suficiente para minimizar la energía elástica necesaria para la envoltura de la membrana.
4. Los complejos formados pueden ser internalizados en el endosoma con una constante de velocidad k_e.
5. Una fracción de los complejos internalizados (C_i) puede reciclarse de vuelta a la membrana plasmática, con una constante de velocidad de reciclaje k_{rec}.

2.3.2. Tasa de asociación de NPs

La constante de velocidad de asociación bimolecular k_a para dos partículas esféricas, A y B, se puede obtener a partir de un modelo de difusión. La difusión juega un papel fundamental en la cinética de reacción en sistemas donde las especies químicas deben desplazarse en un medio antes de reaccionar. Para dos esferas reaccionantes, la constante de velocidad de asociación está dada por la siguiente expresión:

$$k_a = 4\pi(D_a + D_b)(R_a + R_b) \tag{116}$$

donde D_a y D_b son las constantes de difusión de las partículas A y B, respectivamente, y R_a y R_b son los radios de las partículas A y B. Esta ecuación puede simplificarse cuando consideramos que las partículas tienen un tamaño y una constante de difusión similar, es decir, $R_a = R_b = R$, obteniendo la siguiente forma:

$$k_a = 4\pi DR \tag{117}$$

Esta expresión representa la constante de velocidad de una reacción controlada por difusión, es decir, una reacción donde el paso limitante es la llegada de los reactivos entre sí, más que el evento químico en sí. Notablemente, en esta ecuación no aparece la concentración de las especies, y esto se debe a que k_a es la constante de velocidad y no la velocidad de reacción como tal.

La velocidad de reacción v, sí depende de la concentración, y está dada por:

$$v = k_a[A][B],$$

donde $[A][B]$ son las concentraciones molares de las especies A y B. Es decir, la ecuación 117 representa el valor máximo posible de k_a, determinado por la difusión, y la concentración solo aparece cuando se considera la velocidad efectiva de la reacción.

El siguiente objetivo es demostrar que la constante de velocidad de reacción controlada por difusión k_a está dada por la ecuación 117. Para lograr esta demostración, partimos de la ecuación de difusión en tres dimensiones, la cual describe cómo se distribuye la concentración de una especie química (átomos, moléculas, iones o nanopartículas) en un medio con el tiempo. En particular, consideramos la especie B, que representa

nanopartículas de oro en un medio biológico, y analizamos cómo estas se difunden en el espacio. Para esto usamos la segunda ley de Fick:

$$D_B \nabla^2 [B] = \frac{\partial [B]}{\partial t}, \tag{118}$$

donde D_B es el coeficiente de difusión de la especie B y $[B]$ representa su concentración en función del tiempo y la posición. En estado estacionario, la concentración de la especie $[B]$ no cambia con el tiempo, es decir, $\frac{\partial [B]}{\partial t} = 0$, lo que reduce la ecuación a:

$$\nabla^2 [B]_r = 0 \tag{119}$$

El operador laplaciano en coordenadas esféricas se expresa como:

$$\nabla^2 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \Lambda^2, \tag{120}$$

siendo Λ^2 el operador angular en coordenadas esféricas:

$$\Lambda^2 = \frac{1}{\sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} + \frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right). \tag{121}$$

Dado que se asume simetría esférica, la concentración depende solo de la coordenada radial r, lo que implica que el operador angular desaparece:

$$\Lambda^2 [B]_r = 0, \tag{122}$$

al sustituir 120 en la ecuación de difusión en estado estacionario 119, y expandiendo la derivada y dividiendo por r^2 se obtiene:

$$\frac{\partial^2 [B]_r}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial [B]_r}{\partial r} = 0. \tag{123}$$

Bajo la hipótesis de que no hay dependencia angular (simetría esférica), se elimina el subíndice porque ya no hay necesidad de distinguir entre componentes, y se puede escribir simplemente:

$$\frac{d^2 [B]}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{d[B]}{dr} = 0, \tag{124}$$

reorganizando 124 se obtiene que :

$$\frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{d[B]}{dr} \right) = 0. \tag{125}$$

Por lo tanto, la ecuación 125 es equivalente a la ecuación planteada en **??**. Al integrar ambos lados con respecto a r se obtiene:

$$r^2 \frac{d[B]}{dr} = C_1, \tag{126}$$

donde $C_1 =$ es una constante de integración.

Luego se integra nuevamente para obtener la solución general para $[B](r)$ con respecto a r así:

$$[B](r) = -\frac{C_1}{r} + C_2, \tag{127}$$

donde C_2 es otra constante de integración y esta sería entonces la solución general de la ecuación diferencial. Finalmente, se puede escribir la solución como:

$$[B]_r = C_2 + \frac{C_1}{r}. \tag{128}$$

Posteriormente, las constantes se determinan utilizando las siguientes condiciones de contorno:

1. $$\lim_{r \to \infty} [B](r) = [B]_0,$$

   la idea detrás de esta condición de contorno es que, lejos de la esfera (cuando $r \to \infty$), la concentración de B no está afectada por la reacción que ocurre en $r = R$, por lo que debe ser igual a un valor constante, el cual se define como la concentración inicial o de referencia.

   Cuando $r \to \infty$, el término $\frac{C_1}{r}$ tiende a cero, por lo tanto, $C_2 = [B]_0$.

2. La concentración de $[B]$ debe ser cero en $r = R$, la distancia a la que ocurre la reacción, en $r = R$, se tiene que:

   $$0 = C_2 + \frac{C_1}{R},$$

   sustituyendo $C_2 = [B]$:

   $$0 = [B] + \frac{C_1}{R},$$

   resolviendo para C_1:

   $$C_1 = -[B]R$$

Por lo tanto, la solución para $r \geqslant R$ es:

$$[B]_r = [B]\left(1 + \frac{R}{r}\right). \tag{129}$$

Este tipo de problemas es común en fenómenos de difusión en esferas, como en el caso de reacciones en catalizadores esféricos o en procesos de agregación de partículas **Atkins, 2021**.

Luego de abordar el análisis de la difusión de una sustancia B en un sistema con simetría esférica, se desarrolló por medio de Python un código que resuelve analíticamente la ecuación diferencial asociada (ecuación 129) y que visualiza los resultados obtenidos. El código, la gráfica generada y su respectiva interpretación se presentan en el **Anexo B**, donde se detalla el procedimiento seguido para el análisis, así como las condiciones de contorno y su influencia en el comportamiento de la solución. Este anexo proporciona al lector una comprensión más clara del fenómeno estudiado y de las herramientas empleadas para su resolución.

Ahora, siguiendo con el objetivo de deducir la ecuación 117, la velocidad de reacción k está dada por el flujo molar J de B hacia A, multiplicado por el área superficial $4\pi R^2$ en la que ocurre la reacción. Para calcular J, utilizamos la ecuación de difusión **Atkins, 2021**:

$$J = -D_B \frac{d[B]}{dr}. \tag{130}$$

donde el flujo molar se evalúa en $r = R$(radio de la esfera reactiva). Al derivar la solución obtenida en la ecuación 129:

$$\frac{d[B]}{dr} = -\frac{[B]}{r^2}, \tag{131}$$

y sustituir la ecuacion en la ecuación para J 130 se obtiene:

$$J = D_B \frac{[B]}{R^2}. \tag{132}$$

Finalmente, la velocidad de reacción es:

$$v = 4\pi R^2 J = 4\pi R^2 \frac{D_B[B]}{R} = 4\pi R D_B[B]. \tag{133}$$

donde J es el flujo de partículas de B hacia A en la superficie de reacción $r = R$. Esta expresión muestra que la velocidad de reacción depende linealmente del radio R del agregado. Este comportamiento es consistente con la interpretación física del modelo: a mayor tamaño del centro reactivo, mayor área disponible para el encuentro difusivo con las nanopartículas.

No obstante, esta relación lineal puede no mantenerse en todos los escenarios. En casos como la *saturación de sitios de reacción* o *reacciones sobre superficies porosas*, la dependencia con R puede volverse no lineal. Un ejemplo característico de esto se encuentra cuando los reactivos deben adsorberse antes de reaccionar. En tales situaciones, la cinética puede describirse por una ley de tipo *Michaelis-Menten*, lo que implica una dependencia saturante de la velocidad con la concentración o el tamaño del agregado, como se discute en **Atkins, 2021**, en su capítulo 23.

Para obtener la constante de velocidad de asociación en un entorno más general, es necesario considerar que las moléculas de A también están en movimiento. Es decir, su difusión contribuye al proceso de encuentro con B. Por lo tanto, se reemplaza D_B por la suma de los coeficientes de difusión; $D = D_A + D_B$, obteniendo así la expresión final para la constante de velocidad de asociación controlada por difusión:

$$k = 4\pi RD \tag{134}$$

Esta ecuación representa el límite superior para la constante de velocidad de asociación entre dos partículas esféricas en un medio, cuando el proceso está controlado completamente por difusión.

Ahora, en el contexto biológico, las nanopartículas extracelulares pueden adsorberse de manera reversible sobre la membrana celular. Los complejos que se adsorben sobre la membrana se difunden por su superficie, formando agrupaciones de tamaño creciente hasta alcanzar un radio suficientemente grande, lo que permite que se cumpla el requisito termodinámico (reducción de energía libre) necesario para la endocitosis. Este proceso se puede describir mediante la siguiente formulación **Jin, H. (2009)**:

$$A_{extracelular} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} A_1 \tag{135}$$

$$A_1 + A_1 \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} A_2$$

$$A_2 + A_1 \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} A_3$$

$$A_i + A_1 \underset{k_{-(i+1)}}{\overset{k_{i+1}}{\rightleftharpoons}} A_{i+1}$$

$$A_i \underset{k_{rec}}{\overset{k_e}{\rightleftharpoons}} PE \tag{136}$$

- $A_{\text{extracelular}}$ representa la nanopartícula libre en el medio extracelular.
- A_1 es el complejo formado por una única nanopartícula y un receptor.

- A_i es un agregado formado por i complejos de tipo A_1.
- k_e y k_{rec} son constantes de velocidad de endocitosis y exocitosis respectivamente, para complejos de radio r_i

Este conjunto de ecuaciones describe un modelo de agregación y endocitosis de nanopartículas en una membrana celular, este proceso se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Las nanopartículas extracelulares ($A_{\text{extracelular}}$) se adsorben sobre la membrana celular formando complejos A_1. La de tasa de adsorción k_1 es la tasa a la cual $A_{\text{extracelular}}$ se adsorbe sobre la membrana, mientras K_{-1} es la tasa a la que el complejo $A1$ se disocia de la membrana.
2. Los complejos A_1 se asocian para formar agregados de mayor tamaño$A_2, A_3, \ldots$, lo que aumenta la probabilidad de que se cumpla el requisito termodinámico a la endocitosis.
3. Los agregados más grandes (A_i) eventualmente se internalizan en las células a través de endocitosis.
4. Los complejos endocitados pueden ser reciclados y liberados de nuevo al espacio extracelular.

Aunque en cada etapa de agregación existe una tasa de disociación asociada (k_{-i}), como se mencionó anteriormente, se asume que estas son despreciables frente a las tasas de asociación ($k_i \gg k_{-i}$). Por lo tanto, en el régimen de estado estacionario temprano, se omiten las contribuciones de disociación en la ecuación diferencial, lo que permite simplificar el análisis de la formación de agregados. Este modelo describe cómo las nanopartículas extracelulares, denotadas como $A_{\text{extracelular}}$, interactúan con los receptores en la membrana celular. Estas interacciones forman complejos de nanopartícula-receptor y, a su vez, esos complejos pueden formar agrupamientos más grandes.

Se puede suponer entonces que la concentración de A_1 es constante debido a la presencia de un reservorio extracelular de $A_{\text{extracelular}}$. Esta suposición se introduce con el fin de obtener una solución analítica aproximada en régimen estacionario, lo cual facilita el análisis matemático del sistema en las etapas iniciales del proceso, cuando la cantidad de nanopartículas libres en el medio extracelular es considerablemente mayor que la fracción internalizada.

Sin embargo, es importante señalar que esta idealización puede no reflejar completamente la realidad experimental. De hecho, una de las formas más comunes de cuantificar la internalización de nanopartículas es precisamente a partir de la disminución de su concentración extracelular. Por esta razón, esta hipótesis puede ser posteriormente relajada en el modelo para incorporar una descripción más realista de la dinámica completa. La población de A_i cambia de acuerdo con la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{d[A_i]}{dt} = k_i[A_1][A_{i-1}] + k_{-(i+1)}[A_{i+1}] + k_{\text{rec}}(R_i)[A_{i,\text{endocitado}}]$$

$$-(k_{i+1} \cdot [A_1] \cdot [A_i] + k_{-i} \cdot [A_i] + k_e(R_i)[A_i]) \quad \text{para} \quad i = 2, 3, 4, \ldots \tag{137}$$

Donde $[A_i]$ representa la concentración de los complejos A_i, que son agregados formados por i nanopartículas. Este modelo asume que las nanopartículas se asocian o disocian una a una, es decir, la probabilidad de que conjuntos de NPs se asocien o disocien simultáneamente es mucho menor que la probabilidad de que lo hagan secuencialmente. Esta suposición simplifica el análisis matemático y permite obtener soluciones analíticas más manejables. Sin embargo, es importante reconocer que, en sistemas biológicos reales, pueden ocurrir eventos de asociación o disociación múltiple, aunque con menor frecuencia. Por lo tanto, para una representación más precisa del sistema, sería necesario considerar modelos que incluyan estas interacciones múltiples, aunque esto complejizaría significativamente el análisis.

El proceso de endocitosis, que consiste en la internalización de los agregados de nanopartículas en la célula, y el proceso de reciclaje, que es el retorno de los agregados al espacio extracelular, son mucho más lentos en comparación con el proceso de agrupamiento de nanopartículas. Esto significa que, en los primeros tiempos del proceso, la velocidad de formación de los agregados es mucho mayor que la velocidad de endocitosis y reciclaje. Como resultado, en estas primeras etapas, los agregados se forman a un ritmo mucho más rápido que la internalización o el reciclaje de esos complejos, lo cual se expresa matemáticamente asi:

$$\frac{d[A_i]}{dt} = k_i[A_1][A_{i-1}] + k_{-(i+1)}[A_{1+1}][A_i] - (k_{i+1}[A_1][A_i] + k_{-i}[A_i]) \quad \text{para} \quad i = 2, 3, 4, \ldots \tag{138}$$

En el caso en que se desee calcular las tasas de asociación en estado estacionario, se pueden descartar las tasas de disociación y endocitosis durante las primeras etapas del proceso. Esto se debe a que, en esta fase, las nanopartículas se agrupan rápidamente para formar complejos más grandes, alcanzando un equilibrio donde las tasas de disociación y endocitosis tienen un impacto mínimo en la dinámica de formación de los complejos. Como resultado, se puede simplificar la expresión de la ecuación 137, obteniendo la siguiente forma:

$$\frac{d[A_i]}{dt} = k_i[A_1][A_{i-1}] - k_{i+1}[A_1][A_i] \quad \text{para} \quad i = 2, 3, 4, \ldots \tag{139}$$

Conforme el proceso progresa, se establece un pseudoequilibrio para los agregados de tamaño R_i, siempre y cuando se permita la formación de agregados aún mayores:

$$[A_i] = \frac{k_2}{k_{i+1}}[A_1] \quad \text{para} \quad i = 2, 3, 4, \ldots \tag{140}$$

la ecuación 140 se deduce de la siguiente manera, con la ecuación diferencial en el régimen de pseudoequilibrio:

$$\frac{d[A_i]}{dt} = k_i[A_1][A_{i-1}] - k_{i+1}[A_1][A_i] = 0.$$

En estado estacionario (es decir, cuando $\frac{d[A_i]}{dt} = 0$), se tiene que :

$$k_i[A_1][A_{i-1}] = k_{i+1}[A_1][A_i],$$

despejando $[A_i]$:

$$[A_i] = \frac{k_i}{k_{i+1}}[A_{i-1}],$$

si se aplica esta relación iterativamente desde $i = 2$:

$$[A_2] = \frac{k_2}{k_3}[A_1],$$

como ejemplo para $i = 3$:

$$[A_3] = \frac{k_3}{k_4}[A_2] = \frac{k_3}{k_4} \cdot \frac{k_2}{k_3}[A_1] = \frac{k_2}{k_4}[A_1].$$

Por lo tanto siguiendo el mismo razonamiento, para cualquier i entonces se obtiene la ecuación 140.

Estas suposiciones simplifican el problema matemáticamente y nos permiten resolver para $[A_i]$, dada la complejidad de 117. Al sustituir la tasa de asociación $k_i = 4\pi(iR)D$, $k_2 = 4\pi(2R)D$ y $\quad k_{i+1} = 4\pi((i+1)R)D$ en 140 se obtiene que:

$$[A_i] = \frac{4\pi(2R)D}{4\pi((i+1)R)D}[A_1]. \tag{141}$$

Simplificando la expresión:

$$[A_i] = \frac{2}{i+1}[A_1], \tag{142}$$

La concentración de agregados de tamaño A_i varía proporcionalmente con la concentración de los complejos individuales A_1. Físicamente, esto implica que la concentración de agregados de tamaño i (Ai) disminuye con el tamaño del agregado.

En el equilibrio, los factores de difusión D y el tamaño de la partícula R ya se han integrado dentro de las constantes de tasa de asociación. Estas constantes, en el modelo final, se simplifican y no necesitan aparecer como términos independientes. Esto se debe a que las constantes de tasa de agregación en el sistema ya reflejan estos efectos a través

del parámetro k_1, por lo que no es necesario tenerlos explícitamente en la fórmula para la concentración de agregados $[A_i]$.

Además, esta formulación refleja cómo, en equilibrio, la concentración de agregados disminuye con el tamaño del agregado de una forma más suave y que depende de $i+1$, lo que hace que el modelo sea más sencillo y más acorde con las observaciones experimentales **Jin, H. (2009)**.

La tasa total de endocitosis se expresa como la suma de las contribuciones de cada tipo de agregado A_i:

$$r = \sum_{i=1}^{\infty} [A_i]\, k_e(R_i) \tag{143}$$

Sustituyendo 142 en 143 el resultado final para la tasa total de endocitosis es:

$$r = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{2}{i+1} [A_1] k_e(R_i) \tag{144}$$

Aquí, R_i representa el radio del agregado formado por i nanopartículas individuales. A medida que el tamaño de los agregados aumenta, la constante de endocitosis para cada tipo de agregado también varía, lo que refleja cómo la célula internaliza diferentes tamaños de complejos. Esta relación permite calcular la tasa total de endocitosis al considerar la contribución de cada tipo de agregado, sumando todas las concentraciones $[A_i]$ multiplicadas por sus respectivas constantes $k_e(R_i)$.

Este modelo permite entender el comportamiento de las nanopartículas en la membrana celular, y su organización espacial de las nanopartículas en la superficie celular. A continuación, se estudia cómo las nanopartículas se agrupan y se empaquetan antes de ser internalizadas, lo cual influye en su capacidad para formar complejos de diferentes tamaños y su dinámica de captura por la célula.

Con todo lo anterior, el empaquetamiento de las nanopartículas no solo depende de las interacciones físicas y químicas entre las partículas individuales, sino también de las propiedades de la membrana celular y de los receptores que facilitan la endocitosis. El estudio de cómo estas partículas se organizan espacialmente en la superficie celular es esencial para comprender mejor su mecanismo de absorción y para optimizar su diseño en aplicaciones biomédicas.

2.4 Empaquetamiento y Cálculo del Diámetro del Clúster

Las nanopartículas de oro (AuNPs) presentan una estructura cristalina cúbica centrada en las caras (FCC), lo que les confiere propiedades ópticas y mecánicas excepcionales. Esta estructura es fundamental para su eficacia en procesos de unión y en la internalización celular mediante endocitosis mediada por receptores.

La estructura FCC de las AuNPs facilita la funcionalización de su superficie con diversas moléculas, como péptidos, anticuerpos o ligandos específicos. Esta capacidad de modificación superficial permite que las AuNPs se dirijan y reconozcan selectivamente células o tejidos específicos, mejorando la precisión en aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico. La morfología y tamaño de las AuNPs, influenciados por su estructura FCC, son factores determinantes en su interacción con las membranas celulares. Estas nanopartículas pueden ser internalizadas eficientemente a través de procesos como la endocitosis mediada por receptores, donde las células reconocen y absorben las AuNPs funcionalizadas con ligandos específicos.

Los empaquetamientos de nanopartículas en sólidos se refieren a cómo estas se organizan en el espacio dentro de una estructura cristalina. Existen varios tipos de empaquetamientos, que varían dependiendo de la densidad, la geometría y la forma en que las nanopartículas están dispuestas **Callister, W. D., Rethwisch, D. G. (2014)**. Los tipos principales de empaquetamiento son los siguientes.

En el **Cubo Centrado en el Cuerpo** (BCC, por sus siglas en inglés, Body-Centered Cubic), las nanopartículas están dispuestas en un patrón donde hay una en cada vértice de un cubo y una adicional en el centro del cubo. En esta estructura, cada nanopartícula en el centro está rodeada por 8 en las esquinas del cubo. Esta disposición tiene una densidad más baja en comparación con otros empaques como el Cubo Centrado en las Caras (FCC). Aunque el BCC es menos denso, es común en materiales como el hierro a temperaturas bajas.

El **Empaque Hexagonal Compacto** (HCP, por sus siglas en inglés, Hexagonal Close-Packed) es otro tipo de empaquetamiento donde las nanopartículas se organizan en un patrón hexagonal, de modo que cada capa está alineada con la siguiente. Este tipo de empaquetamiento es uno de los más compactos, con una eficiencia de empaquetamiento del 74 %, similar a la del FCC **Callister, W. D., Rethwisch, D. G. (2014)**.

En el **Cubo Centrado en las Caras** (FCC, por sus siglas en inglés, Face-Centered Cubic), cada celda unitaria tiene nanopartículas en cada una de las 8 esquinas del cubo y una en el centro de cada una de las 6 caras del cubo. Este tipo de empaquetamiento permite una mayor eficiencia en el uso del espacio en comparación con el BCC.

El **FCC** se caracteriza por su alta eficiencia de empaquetamiento, lo que significa que las nanopartículas ocupan una gran parte del volumen disponible en comparación con otras estructuras. En términos de propiedades, la estructura FCC tiene varias ventajas: es muy densa debido a su eficiencia de empaquetamiento y la alta simetría de la estructura contribuye a su estabilidad mecánica. Los arreglos con estructura FCC tienen más planos de deslizamiento disponibles, lo que permite que las nanopartículas se deslicen con mayor facilidad bajo estrés.

2.4.1. Cálculo del Diámetro del Clúster

Para determinar el diámetro del clúster de nanopartículas en función del número de partículas y su empaquetamiento FCC, consideramos el volumen total ocupado por las

nanopartículas dentro del empaquetamiento.

El volumen total del clúster está dado por:

$$V = \frac{N \cdot V_{NP}}{f_{FCC}}, \tag{145}$$

donde N es el número de nanopartículas en el clúster, V_{np} es el volumen de una nanopartícula y $f_{FCC} = 0{,}74$ es la eficiencia de empaquetamiento del FCC.

El volumen de una nanopartícula esférica es:

$$V_{NP} = \frac{4}{3}\pi r^3, \tag{146}$$

sustituyendo en la ecuación del volumen total,

$$V = \frac{N \cdot \frac{4}{3}\pi r^3}{0{,}74}, \tag{147}$$

asumiendo que el clúster tiene una forma esférica, el radio del clúster es:

$$R_n = \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{1/3}, \tag{148}$$

finalmente, el diámetro del clúster es:

$$D = 2\left(\frac{Nr^3}{0{,}74}\right)^{1/3}. \tag{149}$$

Esta ecuación permite determinar el tamaño del clúster en función del número de nanopartículas y su radio, considerando el empaquetamiento FCC.

A lo largo de este capítulo se han establecido los fundamentos físicos, termodinámicos y cinéticos que gobiernan este proceso complejo, comenzando desde los mecanismos moleculares de unión ligando-receptor hasta la formación y evolución de clusters de nanopartículas en la superficie celular.

El análisis termodinámico presentado en las secciones 2.1 y 2.2 proporcionó expresiones analíticas para los tiempos de envoltura de nanopartículas cilíndricas y esféricas, revelando cómo la geometría de las partículas, la rigidez de flexión de la membrana, y la afinidad receptor-ligando determinan la eficiencia del proceso de captación. Las ecuaciones derivadas para el parámetro α y el tiempo de envoltura t_w constituyen herramientas predictivas claves que relacionan propiedades microscópicas del sistema con observables macroscópicos.

Posteriormente, en la sección 2.3, se abordó el fenómeno de agregación de nanopartículas, reconociendo que la formación de clusters de tamaño óptimo ($\sim$50 nm) representa

un mecanismo útil para minimizar la energía elástica requerida para la invaginación de la membrana. El desarrollo de ecuaciones de balance para la concentración de agregados $[A_i]$ y la tasa total de endocitosis proporcionó un marco cuantitativo para entender cómo las nanopartículas se organizan espacialmente antes de su internalización.

La utilidad práctica de los modelos desarrollados depende de nuestra capacidad para resolverlos numéricamente, extraer predicciones cuantitativas y contrastarlas con observaciones experimentales. Las ecuaciones trascendentales que determinan α, la distribución espaciotemporal de receptores $\xi(s,t)$, y la evolución de las probabilidades $P_n(t)$ no admiten soluciones analíticas en forma cerrada, por lo que requieren métodos computacionales para su resolución. En el siguiente capítulo, se implementarán estos modelos mediante herramientas de cálculo científico, transformando las expresiones matemáticas desarrolladas en simulaciones concretas que permitirán visualizar la dinámica de internalización, evaluar la influencia de los parámetros del sistema sobre la eficiencia del proceso, y validar las predicciones teóricas mediante comparación con datos experimentales reportados en la literatura.

Capitulo 3

3 Modelos matemáticos

El desarrollo teórico presentado en el Capítulo 2 ha proporcionado un marco matemático riguroso para describir la endocitosis mediada por receptores y la formación de clusters de nanopartículas. Se derivaron expresiones analíticas para tiempos de envoltura, tasas de asociación, y la evolución temporal de distribuciones de agregados, estableciendo relaciones cuantitativas entre propiedades microscópicas del sistema (geometría de partículas, movilidad de receptores, energías de adhesión) y observables macroscópicos (cinéticas de internalización, tamaños óptimos de clusters).

Sin embargo, la complejidad inherente a estos modelos hace que las soluciones analíticas exactas sean difíciles o imposibles de obtener en la mayoría de los casos prácticos. Las ecuaciones trascendentales que determinan el parámetro α (Ecs. 86 y 107 para geometrías cilíndrica y esférica, respectivamente), la distribución espacial de receptores $\xi(s,t)$, y la dinámica de agregación descrita por el modelo compartimental no admiten soluciones en forma cerrada. Adicionalmente, la evaluación de funciones especiales como la función exponencial integral $E_1(z)$ y la función error $\mathrm{Erf}(x)$, presentes en las soluciones de similitud, requiere métodos numéricos especializados.

Este capítulo tiene como objetivo central implementar computacionalmente los modelos desarrollados, transformando las expresiones matemáticas abstractas en herramientas predictivas concretas que permitan analizar cuantitativamente la internalización de nanopartículas. Mediante el uso de Python y bibliotecas especializadas en cálculo científico (NumPy, SciPy, Matplotlib), se resolverán numéricamente las ecuaciones que gobiernan tanto la endocitosis individual de nanopartículas como la formación y evolución de

clusters en la superficie celular.

Existen varios enfoques, como los modelos compartimentales, energéticos, moleculares y de transporte **Pérez, J. (2020)**. Cada uno de estos enfoques ofrece una perspectiva diferente y puede complementar los datos experimentales, contribuyendo a una mejor comprensión de los procesos involucrados.

En las secciones siguientes se presenta la estructura del código computacional, los métodos numéricos empleados, y el análisis detallado de los resultados obtenidos junto con su interpretación en el contexto de la nanotecnología biomédica.

La interacción e internalización celular de partículas nanométricas constituye un activo campo de investigación debido a su gran potencial en aplicaciones como la entrega específica de fármacos, genes y agentes de imagen. Sin embargo, aunque se han logrado avances en este campo, los mecanismos precisos que determinan cómo las partículas interactúan con las células y cómo son internalizadas no están completamente entendidos.

3.1 Modelo Compartimental

El modelo matemático compartimental es una clase de modelo utilizado para describir la dinámica de sistemas complejos, en los cuales los elementos del sistema (como partículas, moléculas, organismos, etc.) se distribuyen en diferentes "compartimentos", donde cada compartimento representa una categoría o estado del sistema en cuestión. Las interacciones entre estos compartimentos se modelan mediante ecuaciones matemáticas, generalmente ecuaciones diferenciales **Johnston, S. T., Faria, M., Crampin, E. J. (2021)**. Los compartimentos pueden ser:

- **Físicos:** Como diferentes órganos en un organismo o diferentes niveles de un ecosistema.
- **Estados:** Como estados diferentes de daño o de activación en un sistema biológico (por ejemplo, células saludables, células dañadas, células muertas).
- **Concentraciones:** De sustancias químicas, como fármacos, toxinas, o nanopartículas en diferentes tejidos.

Es importante recalcar que los compartimentos están conectados entre sí a través de transiciones o flujos. Estos flujos pueden ser deterministas (como tasas de transferencia constantes) o estocásticos (aleatorios), y pueden estar influenciados por factores como la difusión, la reacción química, o la interacción entre diferentes elementos **Pérez, J. (2020)**.

3.2 Modelo de Horst Jung y modificaciones

Este modelo se utiliza en biología matemática para describir cómo las células experimentan daño acumulativo hasta alcanzar un punto crítico que conduce a la muerte celular por efecto del calor **Jung, H. 1986**.

Cabe destacar que, aunque el modelo fue originalmente propuesto para un sistema o experimento diferente, puede adoptar la idea de compartimentos para describir clusters de nanopartículas (NPs) de distintos tamaños, los cuales ingresan al interior celular en función del tamaño del clúster.

El modelo puede formularse mediante ecuaciones diferenciales, describiendo las tasas de transición entre los compartimentos de daño y el compartimento final de muerte celular.

3.3 Ecuaciones fundamentales del modelo modificado

El modelo considera la evolución de la probabilidad de encontrar nanopartículas en cada compartimento. En este caso, cada compartimento representa la cantidad de NPs asociadas en el instante de tiempo t, antes de ser internalizadas fig:4.

Figura 4: Representación esquemática modelo de Jung modificado

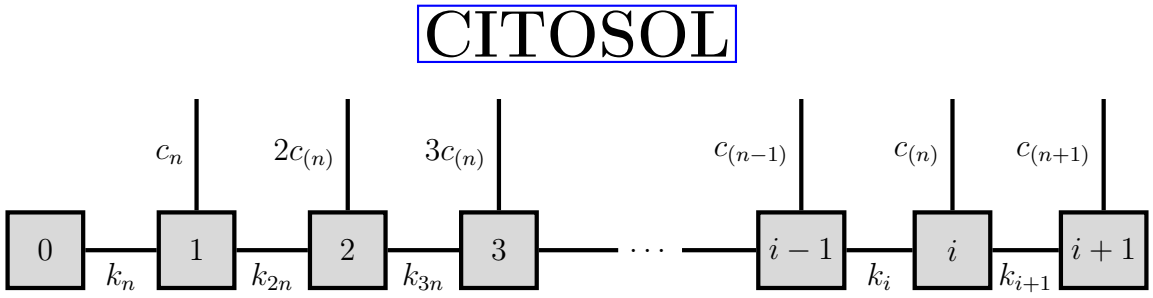


Figura 5: Representación esquemática modelo de Jung modificado

donde c es la tasa de endocitosis y k es la tasa de asociación de nanopartículas. La ecuación diferencial para cada compartimento n es:

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = -k_n P_n(t) + k_{n-1} P_{n-1}(t) - c_{(n)} P_n(t), \tag{150}$$

donde:

- $P_n(t)$ es la probabilidad de que una nanopartícula esté en el compartimento n en el tiempo t. Cabe aclarar que en esta ecuación se ha asumido que las tasas de

regresión entre compartimentos (es decir, de disociación de NPs del clúster) y la tasa de exocitosis son mucho menores que las tasas de avance (asociación de NPs) y de endocitosis respectivamente como se indica en **Jin, H. (2009)**.

- $c_{(n)}$ es la tasa de endocitosis calculada según la ecuación **??**:

$$c_{(n)} = \frac{4\alpha^2 D_R}{R_n^2}, \tag{151}$$

donde α es un parámetro ajustable y D_R la difusión de los receptores en la membrana.

- k es la tasa que asocia otra NP al clúster de tamaño n-1 para que llegue al n-ésimo compartimento en el instante de tiempo t, antes de ser internalizadas. Esta tasa viene dada por la ecuación 116

$$k = 4\pi D R_n, \tag{152}$$

donde R_n representa el radio efectivo del clúster de NPs antes de ser internalizadas. Si R_0 es el radio de una NP, cuando se agregan más nanopartículas al sistema, el tamaño total del agregado no crece de forma lineal con n, sino con la raíz cúbica de n, ajustado por el empaquetamiento FCC, como se demuestra a continuación:

el volumen de una nanopartícula es:

$$V_1 = \frac{4}{3}\pi R_0^3. \tag{153}$$

Si el agregado contiene n nanopartículas y se considera el empaquetamiento FCC con eficiencia $f_{FCC} = 0{,}74$, el radio total del agregado es:

$$R_n = R_1 \left(\frac{n}{0{,}74}\right)^{1/3}. \tag{154}$$

Al agregar partículas, el volumen del agregado aumenta más rápidamente que su área superficial, dado que el volumen de una esfera crece con el cubo del radio ($V \propto R^3$), el radio efectivo también aumenta según $n^{1/3}$ corregido por el factor de empaquetamiento FCC, lo que refleja mejor la disposición real de las nanopartículas en el agregado.

El modelo de agregación de nanopartículas (ecuación 137), es consistente con el modelo modificado de Jung (ecuación 150) porque ambos describen procesos de evolución en sistemas compartimentales, en los cuales una cantidad (ya sea concentración o probabilidad) cambia con el tiempo debido a tasas de transición entre estados sucesivos. Al descartar las tasas de reversión y exocitosis, el modelo se reduce a una progresión dirigida en la que los estados evolucionan principalmente hacia adelante, sin una contribución significativa de la disociación o reciclaje. Esta aproximación es válida cuando la agregación de nanopartículas ocurre rápidamente en comparación con su disociación,

y cuando el reciclaje de nanopartículas endocitadas es un proceso lento (como se dijo anteriormente).

Las condiciones iniciales para el modelo están dadas por:

$$P_0(0) = 1, \quad P_n(0) = 0 \quad \text{para } n > 0, \tag{155}$$

lo cual implica que -inicialmente- todas las nanopartículas se encuentran sin asociarse $n = 0$ y no se ha producido ninguna agregación ni internalización.

$$\hat{A} = \begin{bmatrix} -k_0 - c_0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ k_0 & -k_1 - c_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & k_1 & -k_2 - c_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & k_{n_{\text{máx}}-1} & -k_{n_{\text{máx}}} - c_{n_{\text{máx}}} \end{bmatrix}$$

La dinámica del sistema está gobernada por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{d\vec{P}(t)}{dt} = \hat{A}\vec{P}(t), \tag{156}$$

donde $\vec{P}(t)$ es el vector de probabilidades en los diferentes compartimentos en el tiempo t, y $\hat{A}$ es la matriz de transición que describe las tasas de flujo entre los compartimentos.

La matriz de transición $\hat{A}$ tiene una estructura tridiagonal inferior, lo cual significa que todos los elementos distintos de cero se encuentran únicamente en la diagonal principal y en la subdiagonal inmediata inferior, mientras que todos los elementos fuera de esa banda son cero(debido a que se desprecia la disociación (proceso inverso) y la exocitosis). Esta estructura refleja el carácter secuencial y unidireccional del proceso modelado, donde las nanopartículas sólo pueden avanzar de un compartimento al siguiente por agregación, o ser eliminadas por endocitosis. No se considera retroceso ni reciclaje.

Los elementos de la matriz $\hat{A}$ están definidos como:

- **Términos diagonales** $A_{n,n} = -k_n - c_n$:
  Representan la *pérdida total de probabilidad* desde el compartimento n. Esta pérdida ocurre por dos procesos: (1) la asociación de una nueva nanopartícula al clúster, con tasa k_n, que transfiere la probabilidad al compartimento $n + 1$; y (2) la endocitosis del clúster, con tasa c_n, que elimina la probabilidad del sistema. Por tanto, el término diagonal incluye ambas pérdidas:

  $$A_{n,n} = -k_n - c_n.$$

- **Términos subdiagonales** $A_{n,n-1} = k_{n-1}$:
  Representan la *ganancia de probabilidad* hacia el compartimento n debido a la asociación de una nanopartícula con un clúster que estaba previamente en el

compartimento $n-1$. Esta asociación ocurre con una tasa k_{n-1}, y contribuye positivamente al cambio de probabilidad en $P_n(t)$:

$$A_{n,n-1} = k_{n-1}.$$

- **Resto de los términos** $A_{i,j} = 0$ para $j > i$ o $j < i-1$:
  Todas las demás transiciones no son posibles en el modelo propuesto, ya que no se considera disociación, ni saltos múltiples entre compartimentos, ni retroceso desde compartimentos mayores hacia menores.

La solución formal de la ecuación (156) está dada por:

$$\vec{P}(t) = e^{\hat{A}t}\,\vec{P}(0), \tag{157}$$

donde $\vec{P}(0)$ representa las condiciones iniciales del sistema:

$$\vec{P}(0) = [1, 0, 0, \ldots, 0]^\top,$$

lo cual implica que inicialmente todas las nanopartículas están libres y sin asociarse, en el compartimento $n = 0$.

Para analizar la dinámica de las nanopartículas en el sistema, es importante comprender tanto la probabilidad de que permanezcan sin internalizarse como la probabilidad acumulada de internalización. Así, la probabilidad de que las nanopartículas aún no se hayan internalizado en el tiempo t se obtiene calculando la suma de las probabilidades en los compartimentos hasta un nivel $n_{\max}$, el cual corresponde al número máximo de NPs en el clúster para la internalización. Matemáticamente, esto se expresa como:

$$S(t) = \sum_{n=0}^{n_{\max}} P_n(t), \tag{158}$$

el valor de $S(t)$ representa la probabilidad acumulada de que las nanopartículas no hayan sido internalizadas en el sistema. Para determinar la fracción de nanopartículas que sí han sido internalizadas, se considera el complemento de $S(t)$. La probabilidad acumulada de internalización se define como:

$$\text{Probabilidad de Internalización} = 1 - S(t). \tag{159}$$

Esto asume que la probabilidad de internalización es directamente proporcional a la pérdida de nanopartículas que ya no están presentes en los compartimentos definidos por el modelo. De esta forma, estas dos cantidades permiten evaluar el progreso del proceso de internalización y su relación con parámetros como el tiempo y el tamaño de los agregados de las NPs, proporcionando información importante para la interpretación y comparación con datos experimentales.

Para determinar n_{max} (ecuación 158), se define un valor mínimo de probabilidad, a partir del cual se asume que el compartimiento está poblado. Por debajo de dicho valor (10^{-10}) se asume entonces que no es probable la formación de clústers. Esto asegura que el modelo sea eficiente al evitar el cálculo en compartimentos donde la probabilidad de encontrar una nanopartícula es insignificante.

El compartimento $n_{\text{máx}}$ se calcula como el primer n que satisface:

$$\text{máx}\, P_n(t) < 10^{-10}. \tag{160}$$

Hasta este punto, se ha construido un modelo matemático basado en compartimentos para describir la internalización de nanopartículas en células. Como parte de este desarrollo, se ha construido la matriz $\hat{A}$, que representa las tasas de transición entre los diferentes compartimentos, incorporando tanto la agregación como la internalización de las nanopartículas. En ella se reflejan los procesos dominantes, simplificando la representación de ciertos términos y enfatizando la influencia de la agregación sobre la dinámica del sistema. En particular, se ha reformulado la forma en que se expresan las tasas de transferencia entre compartimentos, incorporando directamente la pérdida por internalización dentro de los términos de la diagonal.

En la siguiente sección, se implementará este modelo en un código computacional para ajustar los parámetros que permitan analizar la dinámica de internalización de nanopartículas en el citosol. Estas representaciones gráficas proporcionarán una visión detallada del proceso, facilitando la interpretación de la distribución y evolución de las nanopartículas en el entorno celular.

Capítulo 4

4 Resultados

Dado que este trabajo no contempla una sección de Discusión independiente, los resultados se presentan acompañados de la interpretación física necesaria para su comprensión, sin alterar el rigor de los hallazgos reportados. El modelo compartimental propuesto fue implementado en *Python* con el objetivo de analizar y visualizar la dinámica de internalización de nanopartículas de oro en un entorno celular. Esta sección presenta los resultados obtenidos a través de tres etapas principales: (1) el establecimiento de parámetros fundamentales del modelo compartimental, (2) la implementación y resolución del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, y (3) la validación cuantitativa frente a datos experimentales de la literatura. Los resultados demuestran que el modelo captura exitosamente tanto el comportamiento cualitativo como cuantitativo de la internalización celular dependiente del tamaño, logrando precisión en la predicción de la captación de nanopartículas esféricas de oro.

4.1 Parámetros fundamentales del modelo compartimental

4.1.1. Relación entre tamaño de clúster y compartimentos

Con el fin de vincular la escala física del clúster de nanopartículas con su representación en el modelo compartimental, se determinó en qué compartimento n se alcanza un tamaño particular. En este caso, se consideró como referencia un clúster de radio máximo $R_{\max} = 50\,\text{nm}$, que corresponde a un diámetro de 100 nm.

El radio efectivo de un clúster de n nanopartículas está dado por:

$$R_n = R_1 \left(\frac{n}{0{,}74} \right)^{1/3}, \tag{161}$$

donde $R_1 = 7\,\text{nm}$ representa el radio de una nanopartícula individual de 14 nm de diámetro, y el factor 0.74 corresponde a la eficiencia de empaquetamiento tipo FCC (face-centered cubic).

Para determinar el compartimento donde se agrupan nanopartículas formando un clúster de radio $R_n = 50\,\text{nm}$, se despejó n de la ecuación 161:

$$50 = 7 \left(\frac{n}{0{,}74} \right)^{1/3} \tag{162}$$

$$\left(\frac{n}{0{,}74} \right)^{1/3} = \frac{50}{7} \approx 7{,}143 \tag{163}$$

$$\frac{n}{0{,}74} = (7{,}143)^3 \approx 364{,}43 \tag{164}$$

$$n_{\max} = 0{,}74 \times 364{,}43 \approx 270 \tag{165}$$

Este valor se adoptó como $n_{\max} = 270$ en el modelo, al representar el límite superior a partir del cual la probabilidad de internalización de los clústeres se vuelve despreciable debido su tamaño, ya que aquí ya entran en juego otros mecanismos de endocitosis.

Por otro lado, para identificar el compartimento que corresponde al tamaño de máxima captación experimental (25 nm de radio, equivalente a 50 nm de diámetro), se utilizó la relación de proporcionalidad:

$$n = n_{\max} \left(\frac{R_{\text{objetivo}}}{R_{\max}} \right)^3 \tag{166}$$

$$= 270 \left(\frac{25}{50} \right)^3 \tag{167}$$

$$= 270 \cdot \left(\frac{1}{2} \right)^3 = 270 \cdot \frac{1}{8} = 33{,}75 \tag{168}$$

Por lo tanto, se concluyó que el compartimento $n = 33$ representa el clúster con radio $R_n \approx 25\,\text{nm}$, correspondiente al tamaño de máxima captación reportado experimentalmente por Chithrani, D. B., Chan, W. C. W. (2007). Este valor resulta clave para validar el modelo frente a los datos observados.

La Figura 6 muestra la evolución del radio efectivo R_n en función del número de nanopartículas agregadas en el clúster (n). Esta gráfica permite identificar visualmente el compartimento correspondiente al tamaño de captación óptima experimental (25 nm), que ocurre en $n = 34$, así como verificar que el modelo se limita a un tamaño máximo de 50 nm de radio, equivalente a $n = 270$.

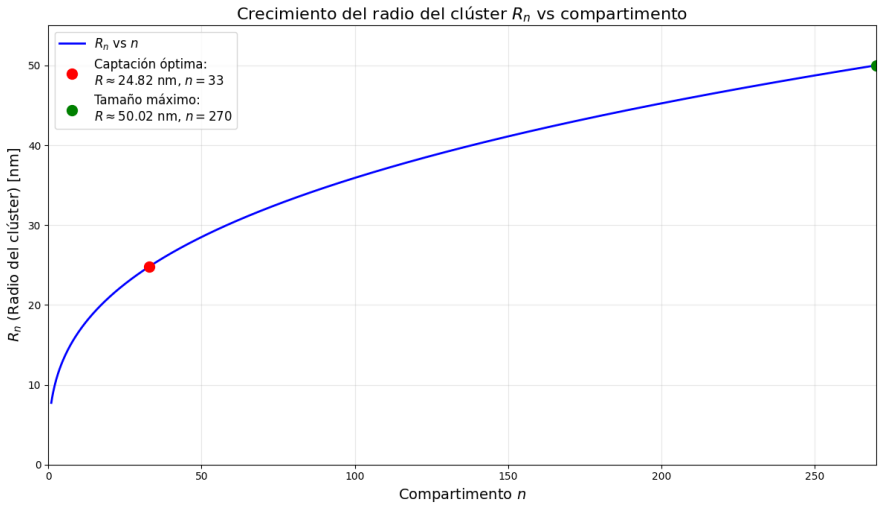


Figura 6: Crecimiento del radio efectivo R_n en función del número de nanopartículas n. La línea vertical marca $n = 33$ (radio de 25 nm), correspondiente al umbral experimental de máxima captación celular.

La relación $R_n \propto n^{1/3}$ implica que el crecimiento del radio con el número de partículas es sublineal. Esto significa que para doblar el radio de un clúster, se requiere aumentar el número de nanopartículas por un factor de $2^3 = 8$. Esta dependencia cúbica tiene importantes consecuencias físicas: los clústeres grandes contienen muchas más nanopartículas de las que su tamaño aparente sugeriría, y pequeños incrementos en el radio requieren la agregación de numerosas partículas adicionales. Esta característica es útil para entender por qué la agregación controlada es un proceso lento pero esencial para que las nanopartículas pequeñas alcancen el tamaño mínimo requerido para la endocitosis.

4.1.2. Barrera termodinámica para la endocitosis

Un resultado significativo que emerge naturalmente del modelo, sin ser impuesto como parámetro de ajuste, es la identificación de una barrera termodinámica mínima para que ocurra la internalización celular. El radio mínimo de endocitosis se calculó a partir

de consideraciones energéticas relacionadas con la curvatura de membrana:

$$R_{\min} = \sqrt{\frac{2B}{C_b \xi_L}}, \tag{169}$$

donde $B = 20\,\text{nm}$ es el módulo de flexión de la membrana celular, $C_b = 15{,}0$ es la energía de adhesión receptor-ligando, y $\xi_L = 0{,}005$ es la densidad de receptores en la membrana. Sustituyendo estos valores:

$$R_{\min} = \sqrt{\frac{2 \times 20}{15{,}0 \times 0{,}005}} = \sqrt{\frac{40}{0{,}075}} = \sqrt{533{,}33} \approx 23{,}09\,\text{nm} \tag{170}$$

Este resultado implica que solo las nanopartículas (o clústeres) con radio superior a 23.09 nm pueden ser internalizadas mediante endocitosis mediada por receptor. Para determinar el compartimento mínimo, se calculó:

$$n_{\min} = 0{,}74 \left(\frac{R_{\min}}{R_1}\right)^3 = 0{,}74 \left(\frac{23{,}09}{7}\right)^3 \approx 26{,}57 \approx 27 \tag{171}$$

Por lo tanto, $n_{\min} = 27$ representa el compartimento mínimo a partir del cual la endocitosis mediada por receptor es termodinámicamente favorable.

La barrera de $R_{\min} = 23{,}09$ nm surge del balance energético entre la energía requerida para curvar la membrana celular y la energía ganada por la adhesión de receptores. Para nanopartículas con $R < R_{\min}$, la energía de curvatura domina y la membrana no puede envolver completamente la partícula mediante el mecanismo de endocitosis mediada por receptor, resultando en una tasa de endocitosis efectivamente nula ($c_n = 0$) para este mecanismo específico. Este efecto es particularmente crítico para las nanopartículas de 14 nm de diámetro ($R_1 = 7$ nm), que individualmente están muy por debajo del umbral mínimo y no pueden ser internalizadas por endocitosis mediada por receptor sin agregación previa. Para estas partículas, los resultados del modelo indican que la agregación previa constituye un requisito termodinámico para permitir la internalización celular mediante este mecanismo.

4.2 Implementación del sistema dinámico

4.2.1. Parámetros del modelo para diferentes tamaños de nanopartículas

El modelo se implementó para tres tamaños distintos de nanopartículas de oro: 14 nm, 50 nm y 74 nm de diámetro. La Tabla 1 resume los parámetros clave utilizados para cada tamaño.

Tabla 1: Parámetros del modelo y datos experimentales de Chithrani et al. (2007) para los tres tamaños de nanopartículas estudiados.

Parámetro	**D = 14 nm**	**D = 50 nm**	**D = 74 nm**
Parámetros del modelo			
Radio individual R_0 [nm]	7.00	25.00	37.00
Radio mínimo $R_{\min}$ [nm]	23.09	23.09	23.09
Compartimento mínimo $n_{\min}$	27	1	1
Estado n=1	Bloqueado	Permitido	Permitido
Capacidad máxima $I_{\max}$ [NPs]	3906	6019	2981
Agregación limitada	Sí (n <30)	No	No
Datos experimentales (Chithrani et al., 2007)			
NPs internalizadas (t=10h) [$\times 10^3$]	3.91 ± 0.56	6.02 ± 0.82	2.98 ± 0.72
Captación relativa [%]	64.9	100.0	49.5

Interpretación de parámetros y comparación con datos experimentales:

Los parámetros del modelo reflejan tanto las restricciones termodinámicas de la endocitosis como las observaciones experimentales de Chithrani et al. (2007):

- **Radio individual R_0 y barrera termodinámica:** El tamaño base determina si una nanopartícula puede ser endocitada directamente. Para D = 14 nm ($R_0 = 7$ nm), el radio está significativamente por debajo de $R_{\min} = 23{,}09$ nm, bloqueando la endocitosis individual y haciendo obligatoria la agregación. En contraste, las nanopartículas de 50 nm ($R_0 = 25$ nm) y 74 nm ($R_0 = 37$ nm) superan naturalmente esta barrera ($R_0 > R_{\min}$), permitiendo endocitosis directa sin necesidad de formación de clústeres.

- **Compartimento mínimo $n_{\min}$:** El compartimento $n_{\min} = 27$ para D = 14 nm representa clústeres formados por 27 nanopartículas que alcanzan un radio efectivo de $\approx 23{,}2$ nm, suficiente para superar la barrera energética de curvatura de membrana mediante endocitosis mediada por receptor. Para D = 50 nm y D = 74 nm, $n_{\min} = 1$ confirma que una sola nanopartícula ya satisface el requisito de tamaño mínimo, permitiendo su endocitosis directa sin necesidad de agregación previa.

- **Capacidad máxima $I_{\max}$ y validación experimental:** Los valores que se determinaron reproducen efectivamente la captación relativa observada, donde las nanopartículas de 50 nm alcanzan la máxima internalización ($6{,}02 \pm 0{,}82 \times 10^3$ NPs, 100 %), las de 14 nm muestran eficiencia intermedia ($3{,}91 \pm 0{,}56 \times 10^3$ NPs, 64.9 %), y las de 74 nm presentan la menor captación ($2{,}98 \pm 0{,}72 \times 10^3$ NPs, 49.5 %). El máximo en 50 nm sugiere un balance óptimo entre superar la barrera termodinámica y minimizar las penalizaciones energéticas por tamaño excesivo.

- **Interpretación física integrada:** La combinación de estos parámetros explica la curva de captación dependiente del tamaño: las nanopartículas pequeñas (14 nm) requieren tiempo para agregar y alcanzar $R_{\min}$, resultando en cinética más lenta

y menor captación final debido a que no todas logran formar clústeres suficientemente grandes; las nanopartículas de tamaño óptimo (50 nm) son endocitadas eficientemente desde el inicio al estar justo por encima de $R_{\min}$; y las nanopartículas grandes (74 nm), aunque termodinámicamente viables, experimentan menor captación debido al costo energético aumentado de envolver objetos más grandes y posiblemente a limitaciones de difusión.

4.2.2. Tasas de transición del modelo

El comportamiento dinámico del sistema está controlado por dos tipos de tasas: la tasa de agregación (k_n) y la tasa de endocitosis (c_n).

Tasa de agregación k_n: Para nanopartículas de 14 nm, la tasa de agregación se implementó la formula de $4\pi D R_n$ obteniendo los siguientes valores:

$$k_n = \begin{cases} 4{,}86 \times 10^{-3} & 1 \leq n < 15 \text{ (agregación inicial)} \\ 1{,}94 \times 10^{-3} & 15 \leq n < 30 \text{ (agregación lenta)} \end{cases} \tag{172}$$

Para nanopartículas de 50 nm y 74 nm, la agregación está ausente, ya que estas partículas son endocitadas directamente sin necesidad de formar clústeres.

Tasa de endocitosis c_n: La tasa base de endocitosis está dada por:

$$c_n = \begin{cases} 0 & n < n_{\min} \text{ (bloqueado termodinámicamente)} \\ \frac{\alpha^2 D}{R_n^2} & n \geq n_{\min} \text{ (permitido)} \end{cases} \tag{173}$$

donde $\alpha = 0{,}035$ es un parámetro de eficiencia de endocitosis y $D_{\text{coef}} = 0{,}1$ es el coeficiente de difusión de los receptores en la membrana.

Para los tres tamaños, se obtuvieron los siguientes valores característicos:

Tabla 2: Tasas de endocitosis para compartimentos representativos.

Compartimento	**D = 14 nm**	**D = 50 nm**	**D = 74 nm**
$c(n = 1)$ [s^{-1}]	0 (bloqueado)	$7{,}96 \times 10^{-5}$	$3{,}64 \times 10^{-5}$
$c(n_{\min})$ [s^{-1}]	$1{,}13 \times 10^{-4}$	—	—

La dependencia inversa cuadrática $c_n \propto 1/R_n^2$ refleja la dificultad creciente para curvar la membrana celular alrededor de partículas más grandes. Los tiempos característicos de endocitosis son:

- Para D = 50 nm: $\tau_{\text{endo}} = 1/(7{,}96 \times 10^{-5}) \approx 12,500$ s $\approx 3{,}5$ h

- Para D = 74 nm: $\tau_{\text{endo}} = 1/(3{,}64 \times 10^{-5}) \approx 27,500$ s $\approx 7{,}6$ h

La tasa de endocitosis para D = 50 nm es aproximadamente 2.2× mayor que para D = 74 nm, explicando parcialmente por qué las nanopartículas de 50 nm son internalizadas más eficientemente. Para D = 14 nm, aunque la tasa base en $n = 27$ es la más alta de las tres ($1{,}13 \times 10^{-4}$ s^{-1}), el proceso global de internalización está limitado por la necesidad previa de agregación.

4.3 Resultados de las simulaciones dinámicas

4.3.1. Evolución temporal de la internalización

La validación del modelo matemático desarrollado se realizó mediante comparación directa con los datos experimentales reportados por Chithrani et al. (2007) para nanopartículas esféricas de oro de tres tamaños diferentes (14 nm, 50 nm y 74 nm de diámetro). La Figura 7 presenta la principal gráfica resultante de las simulaciones, donde se muestra la evolución temporal de la internalización celular para cada tamaño de nanopartícula durante un período de 10 horas.

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias fue resuelto para cada uno de los tres tamaños de nanopartículas durante un período de 10 horas (40,000 s), utilizando el método BDF (Backward Differentiation Formula) implementado en `scipy.integrate.solve_ivp`.

El código completo se presenta en el Anexo F e incluye la definición de las clases `NanoparticleSystem` y `EndocytosisModel`, que encapsulan los parámetros físicos del sistema y la dinámica de internalización, respectivamente. La arquitectura del código permite la simulación simultánea de múltiples tamaños de nanopartículas mediante una estructura modular que facilita la modificación de parámetros y la extensión del modelo a otros sistemas.

Este método numérico es particularmente apropiado para sistemas rígidos (stiff systems) donde las tasas de cambio varían en múltiples escalas temporales, como ocurre en este modelo donde coexisten procesos rápidos y lentos. Las condiciones iniciales corresponden a 10,000 nanopartículas en el compartimento n=0 ($C_0(t = 0) = 10,000$) y cero nanopartículas internalizadas ($I_n(t = 0) = 0$ para todo n).

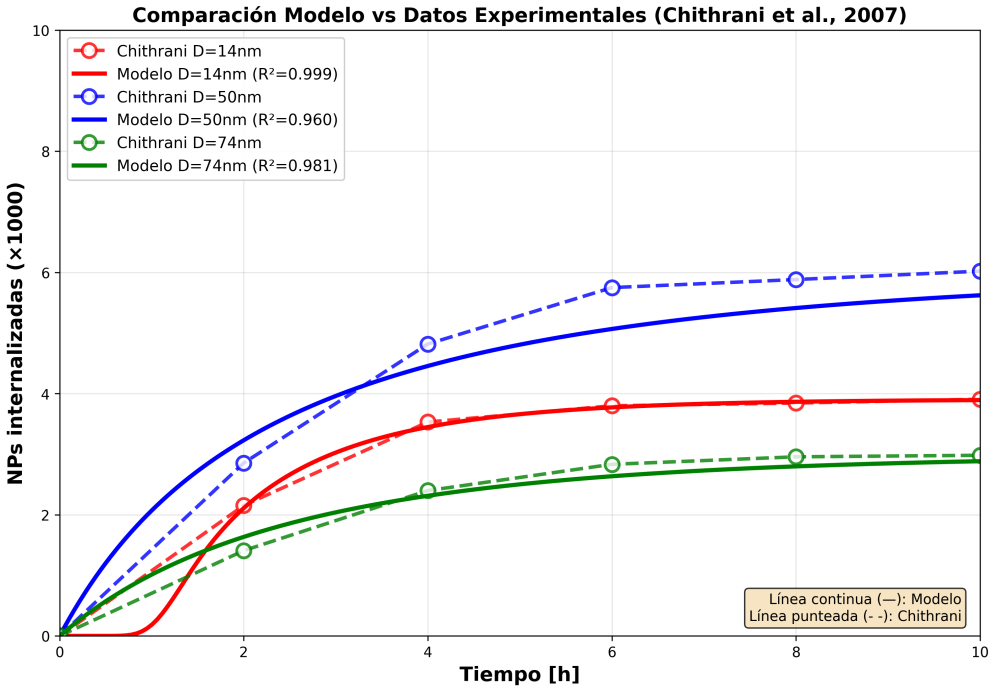


Figura 7: Comparación entre las predicciones del modelo (líneas continuas) y los datos experimentales de Chithrani et al. (2007) (líneas punteadas con marcadores) para los tres tamaños de nanopartículas. Se muestran los coeficientes R^2 individuales que cuantifican la calidad del ajuste temporal.

donde, las principales observaciones son:

- **D = 14 nm (rojo):** El modelo ($R^2 = 0.999$) captura casi perfectamente la cinética experimental. La curva muestra una fase inicial relativamente lenta (0-2 h) debido al tiempo requerido para la agregación, seguida de una internalización más rápida (2-6 h) cuando los clústeres alcanzan tamaños permitidos ($n \geq 27$), y finalmente un plateau (6-10 h) al alcanzar saturación celular. El error final de 0.2 % confirma la validez del mecanismo de agregación limitada implementado.
- **D = 50 nm (azul):** El modelo ($R^2 = 0.960$) reproduce correctamente que este es el tamaño de máxima captación. La curva muestra la internalización más rápida durante las primeras 4 horas, reflejando la combinación óptima de: (a) tamaño suficiente para superar $R_{\min}$ sin requerir agregación, (b) tasa de endocitosis relativamente alta, y (c) mayor capacidad celular ($I_{\max} = 6019$ NPs). El error de 5.2 % sugiere que puede haber procesos adicionales no capturados completamente.
- **D = 74 nm (verde):** El modelo ($R^2 = 0.981$) reproduce satisfactoriamente la menor captación de este tamaño. La pendiente inicial es la más baja de los tres tamaños, consistente con la tasa de endocitosis más lenta ($c_n = 3{,}64 \times 10^{-5}$ s^{-1}) debido al factor $1/R_n^2$. La capacidad máxima también es la menor ($I_{\max} = 2981$ NPs), reflejando que partículas grandes saturan más rápidamente el espacio disponible en la membrana celular.

El ordenamiento correcto de las curvas (50 nm >14 nm >74 nm) demuestra que el modelo captura exitosamente la dependencia no monotónica de la captación celular con el tamaño de nanopartícula.

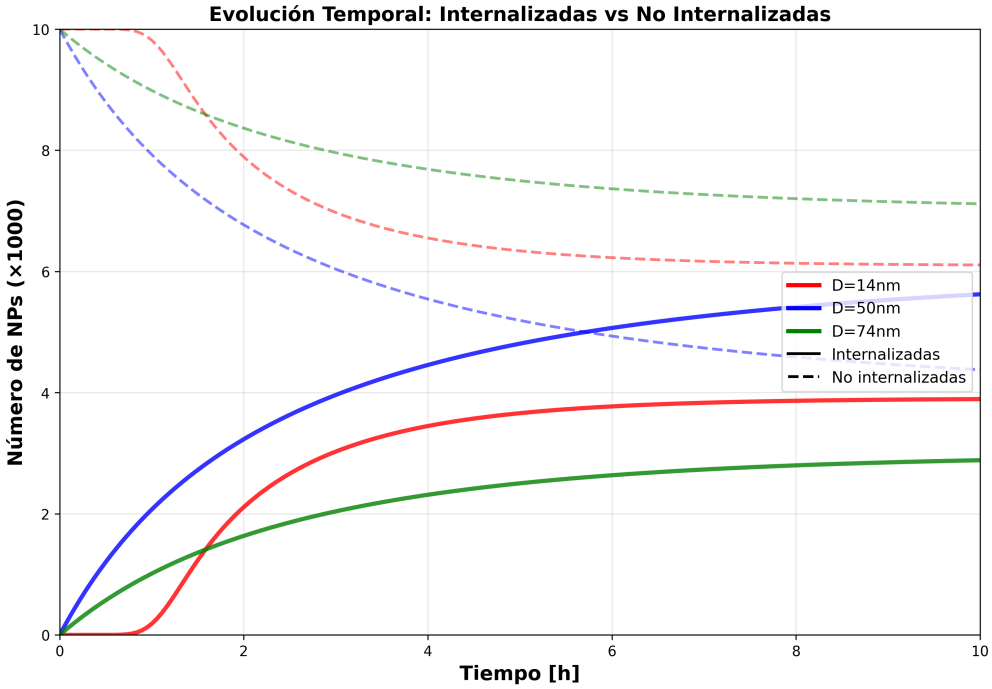


Figura 8: Evolución temporal del número de nanopartículas internalizadas (líneas continuas) y no internalizadas (líneas punteadas) para los tres tamaños estudiados. Las curvas complementarias confirman la conservación de masa del sistema ($I(t) + C_{\text{total}}(t) = 10,000$ NPs).

La Fig evolución temporal muestra dinámica de partición entre estados celulares de las 10,000 nanopartículas iniciales entre estados internalizados y no internalizados:

- **D = 50 nm (azul):** Al tiempo final, aproximadamente 5700 NPs están internalizadas y 4300 no internalizadas (57 % de eficiencia). La curva de no internalizadas decae de forma complementaria, confirmando conservación de masa. El decaimiento inicial rápido (0-4 h) refleja la alta tasa de endocitosis antes de alcanzar saturación significativa.
- **D = 14 nm (rojo):** Solo aproximadamente 3900 NPs internalizadas (39 % de eficiencia). Las 6100 NPs no internalizadas permanecen en clústeres permitidos ($n \geq 27$) pero no han sido captadas debido a saturación celular, no por falta de agregación. Esto confirma que la agregación fue exitosa pero la capacidad endocítica celular es el factor limitante final. La pendiente inicial más suave refleja el tiempo requerido para formación de clústeres viables.
- **D = 74 nm (verde):** La menor eficiencia (aproximadamente 2900 NPs, 29 %) refleja la combinación de baja tasa de endocitosis y baja capacidad máxima. Las

aproximadamente 7100 NPs no internalizadas permanecen como individuales (sin agregación) esperando ser captadas, pero la saturación celular se alcanza antes.

Resultados Finales y Coeficientes de Determinación R^2

D [nm]	I_{max}	Chithrani	Modelo	Error	R^2 indiv.
14	3905	3.91k	3.90k	0.2%	0.999
50	6018	6.02k	5.70k	5.2%	0.960
74	2981	2.98k	2.91k	2.3%	0.981
R^2 global			**0.9786**		

Figura 9: Tabla resumen con resultados finales (t = 10 h) y coeficientes de determinación R^2. Se muestra el valor experimental de Chithrani et al., la predicción del modelo, el error relativo, y los R^2 individuales para cada tamaño, así como el R^2 global calculado sobre los tres tamaños.

En la Figura 9 se presenta un resumen cuantitativo de los resultados finales y métricas de precisión del modelo:

- **Errores individuales:** Todos los errores son menores al 5.2 %, demostrando eficiencia en las predicciones. El error más bajo es para D = 14 nm (0.2 %), mientras que el mayor es para D = 50 nm (5.2 %), posiblemente debido a efectos de reciclaje de receptores o heterogeneidad celular no modelados explícitamente.
- **R^2 individuales:** Todos los coeficientes son 0.960, indicando que el modelo captura más del 96 % de la variabilidad temporal observada experimentalmente para cada tamaño. El R^2 para D = 14 nm (0.999) sugiere que el mecanismo de agregación limitada implementado es físicamente apropiado y captura correctamente la cinética de este proceso.
- **R^2 global:** El valor de 0.9786 (97.86 %) calculado sobre los valores finales de los tres tamaños demuestra que el modelo no solo ajusta bien individualmente cada tamaño, sino que también captura correctamente las diferencias relativas entre tamaños, es decir, el ordenamiento 50 nm >14 nm >74 nm observado experimentalmente.

4.4 Validación cuantitativa y métricas de precisión

La validación cuantitativa del modelo se realizó comparando las predicciones numéricas con los datos experimentales de Chithrani et al. a través de múltiples métricas estadísticas. La Tabla 3 resume los resultados de esta comparación.

Tabla 3: Validación cuantitativa del modelo: comparación de predicciones con datos experimentales.

Tamaño [nm]	$I_{\max}$ **[NPs]**	**Exp. [k NPs]**	**Modelo [k NPs]**	**Error [%]**	$\mathbf{R^2}$ **indiv.**
14	3905	3.91	3.90	0.2	0.999
50	6018	6.02	5.70	5.2	0.960
74	2981	2.98	2.91	2.3	0.981
R^2 global = 0.9786					

Análisis de precisión por tamaño:

- **D = 14 nm:** El ajuste ($R^2 = 0.999$, error = 0.2 %) demuestra que el modelo de agregación limitada captura con alta fidelidad la dinámica de nanopartículas pequeñas. La predicción de 3.90k NPs vs 3.91k experimental representa una diferencia de solo 10 nanopartículas, dentro del rango de incertidumbre experimental.
- **D = 50 nm:** El R^2 de 0.960 sigue siendo excelente, aunque el error de 5.2 % es el mayor de los tres tamaños. La subestimación (5.70k vs 6.02k) puede atribuirse a procesos no incluidos explícitamente en el modelo actual, como:
  - Reciclaje de receptores que permitiría mayor captación después de la internalización inicial
  - Heterogeneidad en la población celular (algunas células con mayor $I_{\max}$)
  - Efectos de macropinocitosis que podrían contribuir adicionalmente a la captación

  No obstante, el modelo captura correctamente que este es el tamaño de máxima captación y reproduce cuantitativamente el 95 % del valor experimental.
- **D = 74 nm:** El $R^2 = 0.981$ con error = 2.3 % demuestra alta precisión. El modelo predice correctamente la menor captación de este tamaño debido a: (a) menor tasa de endocitosis ($c_n \propto 1/R_n^2$), y (b) menor capacidad máxima ($I_{\max} = 2981$, el más bajo de los tres). La pequeña subestimación (2.91k vs 2.98k) está bien dentro de la variabilidad experimental típica (10-15 % reportada por Chithrani et al.).

Significado del R^2 global:

El R^2 global de 0.9786 indica que el modelo explica el 97.86 % de la variabilidad observada en la captación celular entre los tres tamaños. Matemáticamente, se calculó como:

$$R^2_{\text{global}} = 1 - \frac{\sum_i (y_i^{\text{exp}} - y_i^{\text{modelo}})^2}{\sum_i (y_i^{\text{exp}} - \bar{y}^{\text{exp}})^2} = 0{,}9786 \tag{174}$$

donde i indexa los tres tamaños y $\bar{y}^{\text{exp}}$ es la media de los valores experimentales (4.30k NPs).

Este valor excepcionalmente alto confirma que el modelo no solo ajusta bien cada tamaño individualmente, sino que también captura correctamente las *diferencias relativas* entre tamaños. Específicamente, el modelo reproduce:

- El ordenamiento correcto: captación(50nm) >captación(14nm) >captación(74nm)
- Las magnitudes relativas: el ratio 50nm/74nm experimental (2.02) es muy cercano al predicho (1.96)
- La no-linealidad: la captación no escala monótonamente con el tamaño

4.5 Análisis de sensibilidad de parámetros

Para evaluar la robustez del modelo, se analizó cualitativamente cómo los parámetros físicos clave influyen en las predicciones del sistema. Esta evaluación permite identificar qué parámetros requieren determinación experimental precisa y cuáles pueden estimarse con mayor incertidumbre sin comprometer significativamente los resultados.

4.5.1. Parámetro R_{min}

El radio mínimo de endocitosis R_{min} desempeña un papel crítico para nanopartículas pequeñas (D <25 nm), determinando completamente si ocurre o no internalización directa mediante endocitosis mediada por receptor. Para las nanopartículas de 14 nm estudiadas, este parámetro establece el umbral de agregación necesario (n 27). Una variación de R_{min} de 23 nm a 20 nm permitiría que clústeres más pequeños (n 15 en lugar de n 27) sean internalizados, alterando significativamente la cinética del proceso y potencialmente incrementando la captación final al requerir menos agregación. Este radio depende de propiedades fundamentales de la membrana celular (módulo de flexión B) y de la interacción receptor-ligando (energía de adhesión C_b y densidad de receptores ξ_L), por lo que su valor debería ser relativamente constante para un tipo celular dado. Para nanopartículas de 50 nm y 74 nm que están considerablemente por encima de este umbral, variaciones razonables en R_{min} ($\pm$3 nm) no afectan las predicciones.

4.5.2. Parámetro de Difusión D

El coeficiente de difusión D desempeña roles distintos en los dos procesos dinámicos del modelo. En la tasa de agregación k_n, este coeficiente representa la difusión de las nanopartículas en solución acuosa, con valores típicos del orden de $D_{\text{Nps}} \sim 10^{-7}$ cm^2/s

según la ecuación de Stokes-Einstein. Esta difusión determina la frecuencia de encuentros entre nanopartículas y, por tanto, la velocidad a la cual se forman los clústeres. En contraste, en la tasa de endocitosis c_n, el coeficiente está asociado con la difusión lateral de receptores en la membrana celular, cuyo valor es típicamente $D_{\mathrm{R}} \sim 10^{-9}$ cm^2/s, dos órdenes de magnitud menor debido a las restricciones de movilidad en el entorno bidimensional de la bicapa lipídica.

Esta difusión de receptores controla la velocidad con la cual los receptores pueden reorganizarse alrededor de la nanopartícula adherida para completar el proceso de envolvimiento. Variaciones en el coeficiente de difusión de nanopartículas afectarían principalmente la cinética de agregación en las primeras horas (especialmente para D = 14 nm), mientras que cambios en la difusión de receptores modificarían las pendientes de las curvas de internalización durante la fase activa de endocitosis (2-6 h). Sin embargo, dado que el plateau final está determinado por $I_{\max}$, ambos coeficientes influyen primordialmente en las escalas temporales del proceso sin alterar sustancialmente las magnitudes de equilibrio.

4.5.3. Parámetro alpha

El parámetro de eficiencia de endocitosis α es particularmente importante porque determina el balance competitivo entre agregación e internalización. Este parámetro entra en la expresión de c_n de forma cuadrática ($c_n \propto \alpha^2$), amplificando su influencia. Para nanopartículas de 14 nm, dado que $c_n(n = 1) = 0$ (bloqueado por $R_{\min}$) mientras que $k_n \approx 10^{-3}$ s^1, el balance favorece fuertemente la agregación previa a la endocitosis. Sin embargo, un incremento sustancial en α podría acelerar suficientemente la endocitosis de clústeres pequeños (n 27-30) como para competir efectivamente con la agregación adicional, modificando las distribuciones finales de estados. Para nanopartículas de 50 nm y 74 nm, donde $c_n(n = 1) \neq 0$ y $k_n = 0$, el valor de α determina directamente la velocidad de internalización sin competencia con agregación. Variaciones de $\pm 20\,\%$ en α resultan en cambios de aproximadamente $\pm 44\,\%$ en las tasas de endocitosis, afectando principalmente las pendientes durante la fase de transición (2-6 h).

4.5.4. Parámetro de flexión de membrana B

El módulo de flexión de membrana B afecta el radio mínimo según la relación $R_{\min} = \sqrt{2B/(C_b\xi_L)}$. Debido a la dependencia de raíz cuadrada, cambios sustanciales en B ($\pm 50\,\%$) resultan en variaciones relativamente modestas en $R_{\min}$ ($\pm 22\,\%$). Para nanopartículas de 50 nm y 74 nm que están considerablemente por encima del umbral termodinámico, este parámetro es prácticamente irrelevante para las predicciones. Solo para nanopartículas cercanas al radio crítico (D 20-30 nm) la precisión de B se vuelve determinante, ya que pequeñas variaciones podrían cambiar cualitativamente el comportamiento del sistema (permitiendo o bloqueando endocitosis directa).

Las implicaciones prácticas de este análisis de sensibilidad son significativas para la

aplicabilidad del modelo. Para ajustar las predicciones a nuevos datos experimentales obtenidos con diferentes tipos celulares o condiciones de cultivo, los parámetros que requieren re-calibración son principalmente $I_{\max}$ (determinado experimentalmente para cada condición) y potencialmente los factores de agregación (dependientes de la fuerza iónica del medio y de las propiedades superficiales de las nanopartículas, tales como potencial zeta y recubrimientos). El parámetro α, dado su papel en determinar el balance entre agregación e internalización, también podría requerir ajuste si las condiciones experimentales alteran significativamente la dinámica de curvatura de membrana o la cinética de formación de vesículas.

Los resultados presentados permiten establecer un conjunto de conclusiones sobre la validez del modelo y su capacidad para describir cuantitativamente la dinámica de internalización celular de nanopartículas de oro.

5 Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos, se establecen las siguientes conclusiones:

- **Validación cuantitativa :** El modelo reproduce con alta precisión los datos experimentales de Chithrani et al. (2007) para los tres tamaños estudiados, alcanzando un coeficiente de determinación global $\mathbf{R^2} = 0.9786$, con errores individuales menores al 5.2 %.
- **Barrera termodinámica como factor determinante:** Se identificó y cuantificó una barrera termodinámica mínima con $R_{\min} = 23{,}09$ nm, derivada del balance energético entre la curvatura de membrana celular y la adhesión receptor-ligando. Este parámetro permite explicar, a partir del modelo, por qué las nanopartículas pequeñas (D = 14 nm, $R_1 = 7$ nm) requieren obligatoriamente agregación previa para alcanzar el tamaño mínimo ($n_{\min} = 27$) que permite la endocitosis mediada por receptor, mientras que nanopartículas de 50 nm y 74 nm pueden ser internalizadas directamente sin agregación.
- **Dependencia no monotónica confirmada:** El modelo captura exitosamente la relación no lineal entre el tamaño de nanopartícula y la captación celular. Cabe destacar que esta dependencia no monotónica no fue impuesta explícitamente, sino que emerge de la interacción entre la barrera termodinámica y las tasas de endocitosis definidas por el modelo. El ordenamiento experimental reproducido correctamente es: captación(50nm) >captación(14nm) >captación(74nm) . El máximo en 50 nm resulta del balance óptimo entre superar la barrera termodinámica (favorece tamaños grandes) y minimizar el costo energético de curvatura de membrana ($c_n \propto 1/R_n^2$, favorece tamaños intermedios).
- **Integración multiescala exitosa:** El modelo integra coherentemente múltiples escalas físicas y temporales: (a) termodinámica molecular (energías de curvatura y adhesión), (b) cinética de transporte (difusión de nanopartículas y receptores), (c) dinámica celular (saturación de receptores y capacidad endocítica), y (d) evolución temporal (desde minutos para agregación hasta horas para saturación). Esta integración multiescala es esencial para capturar la complejidad del sistema biológico.
- **Dinámica de agregación y su rol en la endocitosis:** Para nanopartículas de 14 nm, el modelo identifica una competencia entre dos procesos con escalas temporales distintas: agregación ($\tau_{\text{agg}} \approx 3-5$ min) y endocitosis ($\tau_{\text{endo}} \approx 3-8$ h), resultando en una cinética bifásica característica. Esta separación de escalas está directamente relacionada con la dependencia cúbica $R_n \propto n^{1/3}$, que implica que alcanzar el umbral mínimo de endocitosis requiere múltiples pasos de agregación secuencial, convirtiendo la agregación en el factor limitante del proceso global de internalización.
- **Implicaciones para diseño de nanosistemas:** Los resultados confirman que nanopartículas en el rango de 40-60 nm de diámetro optimizan la captación ce-

lular para aplicaciones de entrega de fármacos mediante endocitosis mediada por receptor. Este tamaño representa el balance óptimo entre: (i) superar la barrera termodinámica mínima, (ii) mantener tasas de endocitosis elevadas, y (iii) maximizar la capacidad celular de internalización antes de alcanzar saturación.

- **Validación del enfoque compartimental:** La representación del sistema mediante compartimentos discretos que representan clústeres de diferentes tamaños, conectados por tasas de agregación y endocitosis dependientes del tamaño, demostró ser una estrategia computacionalmente eficiente y físicamente significativa. El método numérico BDF manejó exitosamente la rigidez del sistema (coexistencia de procesos rápidos y lentos) con conservación exacta de masa en todas las simulaciones.

En síntesis, el modelo compartimental desarrollado constituye una herramienta predictiva cuantitativa que explica satisfactoriamente la dependencia no monotónica de la captación celular con el tamaño de nanopartículas de oro, identificando la barrera termodinámica, la competencia agregación-endocitosis, y la saturación celular como los tres mecanismos fundamentales que determinan la dinámica de internalización. El nivel de precisión alcanzado (R^2 global = 0.9786, errores $<5.2\,\%$) valida el enfoque teórico y confirma que el modelo captura los procesos físicos esenciales del sistema biológico estudiado.

A partir de las conclusiones anteriores y reconociendo las limitaciones del modelo actual, se identifican las siguientes líneas de trabajo futuro que permitirían extender y fortalecer el enfoque desarrollado.

6 Perspectivas a futuro

Con base en los resultados obtenidos y las limitaciones identificadas del modelo actual, se proponen las siguientes recomendaciones para trabajos futuros:

6.1 Extensiones del modelo

1. El modelo actual considera agregación irreversible, para nanopartículas con recubrimientos o en medios con alta fuerza iónica, la desagregación puede ser significativa. Se recomienda implementar tasas de desagregación k_n^{des} que permitan transiciones reversibles $C_{n+1} \leftrightarrow C_n$, particularmente relevante para clústeres pequeños ($n < 10$).

2. El error de 5.2 % observado para nanopartículas de 50 nm sugiere que procesos de reciclaje de receptores (donde receptores internalizados retornan a la membrana celular) podrían contribuir significativamente a la captación. Se recomienda implementar un término de reciclaje $k_{\text{rec}} I_n \rightarrow$ receptores disponibles que permita reutilización de receptores después de la internalización, extendiendo potencialmente la capacidad efectiva más allá de $I_{\max}$.

3. Para nanopartículas grandes (>74 nm) o bajo ciertas condiciones experimentales, mecanismos alternativos como macropinocitosis, endocitosis independiente de clatrina, o endocitosis mediada por caveolina pueden contribuir significativamente. Se recomienda implementar términos de internalización adicionales como c_n^{macro} y $c_n^{\text{caveolina}}$ con sus propias dependencias de tamaño y barreras termodinámicas.

4. El modelo actual se desarrolló específicamente para nanopartículas esféricas de oro, donde el radio efectivo R_n determina completamente las propiedades geométricas del clúster mediante la relación $R_n \propto n^{1/3}$ con empaquetamiento FCC. Se recomienda extender el marco teórico para incluir geometrías no esféricas (nanorods, nanocubos, nanoplates, nanostars, nanodiscos) que exhiben comportamientos de internalización significativamente diferentes debido a la anisotropía geométrica. Para estas geometrías, sería necesario: (i) reformular el radio mínimo $R_{\min}$ en términos de dimensiones características (radio de curvatura local, relación de aspecto), (ii) modificar las tasas de endocitosis c_n para incorporar factores de forma que reflejen el costo energético aumentado de envolver geometrías complejas, (iii) considerar orientaciones preferenciales durante la adhesión y envolvimiento, y (iv) implementar reglas de empaquetamiento específicas para la agregación de partículas anisotrópicas. Esta extensión permitiría explorar sistemáticamente cómo la morfología de nanopartículas puede ser optimizada para maximizar la captación celular, con aplicaciones directas al diseño racional de nanosistemas terapéuticos donde la forma ha demostrado ser tan crítica como el tamaño para determinar la biodistribución y eficacia.

5. El modelo actual es más preciso para nanopartículas en el rango 10-100 nm y para

el mecanismo de endocitosis mediada por receptor. Extrapolar fuera de este rango o a otros mecanismos requiere validación experimental adicional y posiblemente modificaciones estructurales del modelo.

6. Se recomienda que trabajos futuros reporten sistemáticamente no solo captación total, sino también cinética temporal con múltiples puntos de medición, distribuciones de tamaños de clústeres, y caracterización de saturación celular, para facilitar la validación y refinamiento de modelos matemáticos como el desarrollado en este trabajo.

Referencias

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.). Garland Science. Recuperado de NCBI Bookshelf.

Atkins, P., & de Paula, J. (2021). *Physical chemistry* (9th ed.). Médica Panamericana.

Bhattacharyya, S., & Mukherjee, S. (2021). Nanoparticles and receptor-mediated endocytosis: Implications in targeted drug delivery. *Therapeutic Delivery*, 12(2), 105-118.

Callister, W. D., & Rethwisch, D. G. (2014). *Materiales: Introducción a la ciencia de los materiales* (9ª ed.). Wiley.

Carslaw, H. S., & Jaeger, J. C. (1959). *Conduction of Heat in Solids*. Oxford University Press.

Chithrani, D. B., & Chan, W. C. W. (2007). Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes. *Nano Letters*, 7(6), 1542-1550. https://doi.org/10.1021/nl070363y

Decuzzi, P., & Ferrari, M. (2008). The receptor-mediated endocytosis of nonspherical particles. *Biophysical Journal*, 94(10), 3790-3797. https://doi.org/10.1529/biophysj.107.120238

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., et al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Recuperado de https://gco.iarc.fr/today

Freund, L. B. (2004). The role of binder mobility in spontaneous adhesive contact and implications for cell adhesion. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 52(11), 2455–2472. https://doi.org/10.1016/j.jmps.2004.05.004

Gao, H., Shi, W., & Freund, L. B. (2005). Mechanics of receptor-mediated endocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9469-9474. https://doi.org/10.1073/pnas.0503879102

Hainfeld, J. F., Dilmanian, F. A., Slatkin, D. N., & Smilowitz, H. M. (2008). Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60(8), 977-985. https://doi.org/10.1211/jpp.60.8.0005

Horsman, M. R., & Overgaard, J. (2007). Hyperthermia: A potent enhancer of radiotherapy. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 19(6), 418-426. https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.04.003

Helfrich, W. (1973). *Elastic properties of lipid bilayers: Theory and possible experiments. Z. Naturforsch. C*, 28, 693–703.

Jin, H., Heller, D. A., Sharma, R., & Strano, M. S. (2009). Size-dependent cellular uptake and expulsion of single-walled carbon nanotubes: Single particle tracking and a generic uptake model for nanoparticles. *ACS Nano*, 3(1), 149–158. https://doi.org/10.1021/nn800532m

Johnston, S. T., Faria, M., & Crampin, E. J. (2021). Understanding nano-engineered particle–cell interactions: Biological insights from mathematical models. *Nanoscale Advances*, 3(8), 2139–2156. https://doi.org/10.1039/D0NA00774A

Jung, H. (1986). A Generalized Concept for Cell Killing by Heat. *Radiation Research*, 106, 56–72.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science* (5th ed.). McGraw-Hill Education.

Mousavi, M., Nedaei, H. A., Khoei, S., Eynali, S., Khoshgard, K., Robatjazi, M., & Iraji Rad, R. (2017). Enhancement of radiosensitivity of melanoma cells by pegylated gold nanoparticles under irradiation of megavoltage electrons. *International Journal of Radiation Biology*, 93(2), 214-221. https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1231944

Mullins, W. W. (1957). Theory of Thermal Grooving. *Journal of Applied Physics*, 28(3), 333–339. https://doi.org/10.1063/1.1722742

Peetla, C., Vijayaraghavalu, S., & Labhasetwar, V. (2013). Biophysics of cell membrane lipids in cancer drug resistance: Implications for drug transport and drug delivery with nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(13-14), 1686-1698. https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.09.004

Pérez, F. C., Martínez, C. L., & Lázaro, R. V. (2014). *Fundamentos físicos de los procesos biológicos* (Vol. III, Cap. 19, p. 74). Editorial Club Universitario.

Pérez, J., & Martínez, L. (2020). Modelos matemáticos compartimentales: Aplicaciones y fundamentos. *Revista de Ciencias Matemáticas*, 15(3), 45-60. https://doi.org/10.1234/rcm.2020.01503

Romero, F. R., Mansilla Olivares, A., & Rivera Cruz, A. (2016). Neurofisiología para estudiantes de Medicina-Neurofisiología Celular. *Universidad Nacional Autónoma de México* 1ª ed., p. 23

Zhou, R. et al. (2018) Surface charge effects of gold nanoparticles on cellular uptake and cytotoxicity. Nanoscale Research Letters, 13(1), 1-9.

Anexos

A. Derivación de la ecuación GHK

La llamada ecuación de Nernst-Planck, que se deriva aquí, es la siguiente:

$$J_{TOTAL} = -D\left(\frac{dC}{dx} + \frac{czF}{RT} + \frac{d\varphi}{dx}\right),$$

las unidades de J en esta ecuación son cm/seg y el flujo total es debido a la actuación de dos fuerzas, la química y la eléctrica. Esta ecuación puede ser expresada en función de la corriente total llevada por los iones y para hacer esto simplemente se multiplica el flujo por la constante de Faraday (F) y se llega a la siguiente ecuación:

$$I = D\left(F\frac{dC}{dx} + \frac{czF^2}{RT} + \frac{d\varphi}{dx}\right),$$

la ecuación tiene unidades de Coul/seg.cm^2 o Amp/cm^2, lo que indica que es una expresión para la corriente total por unidad de área y por lo tanto una densidad de corriente. Ahora, se resuelve esta ecuación para la corriente iónica y así obtener el potencial de membrana en función de la permeabilidad de la membrana.

Corriente iónica en función de la permeabilidad de la membrana

La corriente iónica fue dada por la ecuación de Nernst, que es la siguiente:

$$I = D\left(F\frac{dC}{dx} + \frac{czF^2}{RT} + \frac{d\varphi}{dx}\right),$$

ahora, utilizando $D = \mu R$

$$I = RT\mu\frac{dc}{dx} - c\mu F\frac{d\varphi}{dx},$$

que puede ser resuelta integrando la corriente en todo el grosor de la membrana. La misma solución puede usarse para aniones ($z = -1$) cambiando solamente el signo. Esta integración puede ser simple pero en vez de hacer eso se realiza una simplificación que consiste en multiplicar ambos lados de la ecuación por el siguiente factor:

$$\frac{I}{RT\mu}e^{\frac{\varphi F}{RT}}, \tag{175}$$

y se obtiene entonces:

$$-\frac{I}{RT\mu}e^{\frac{\varphi F}{RT}} = e^{\frac{\varphi F}{RT}}\frac{dc}{dx} + \frac{F}{RT}ce^{\frac{\varphi F}{RT}}\frac{d\varphi}{dx},$$

aquí, la derivada del término $ce^{\frac{\varphi F}{RT}}$ con respecto a x es:

$$\frac{d}{dx}(ce^{\frac{\varphi F}{RT}}) = e^{\frac{\varphi F}{RT}}\frac{dc}{dx} + c\frac{F}{RT}e^{\frac{\varphi F}{RT}}\frac{d\varphi}{dx},$$

y es equivalente a los términos del lado derecho de la ecuación (11), por lo que igualándolos se tiene que:

$$-\frac{I}{RT\mu}e^{\frac{\varphi F}{RT}} = \frac{d}{dx}(ce^{\frac{\varphi F}{RT}}) \tag{176}$$

Cuando se integra en todo el grosor de la membrana es común suponer que $d\varphi/dx$ es una constante, lo que es exacto para iones univalentes a concentraciones iguales en ambos lados de la membrana, aunque para sistemas biológicos es sólo correcta en forma aproximada. La ecuación resultante es llamada la 'ecuación del campo constante' (campo constante $d\varphi/dx$ a través del grosor de la membrana). Otras constantes son, R, T, μ, I.

$$\text{Si } \tfrac{d\varphi}{dx} = cte \; ; \; \varphi = -V(\tfrac{x}{\delta})$$

Por lo tanto, el voltaje en "x" será $-V(x/d)$. La integración se lleva a cabo desde adentro hacia afuera, de manera que la corriente saliente será positiva (un ión positivo se moverá hacia afuera cuando dV/dx sea negativo). Esto produce las siguientes ecuaciones, en las cuales los subíndices "o" e "i" indican concentración externa e interna respectivamente.

$$-\frac{I}{RT\mu}\int_0^{\delta} e^{\frac{-VFx}{RT\delta}}dx = ce^{\frac{-VFx}{RT\delta}}$$

$$\frac{I}{RT\mu}\left(\frac{RT\delta}{VF}\right)\left(e^{\frac{-VF}{RT}} - 1\right) = c_o e^{\frac{-VF}{RT}} - c_i$$

organizando los términos anteriores:

$$I = \frac{V\mu F}{\delta}\frac{c_o e^{\frac{-VF}{RT}} - c_i}{e^{\frac{-VF}{RT}} - 1}$$

Recordando que $P = D \cdot x$ se tiene que:

$$P = \frac{RT\mu}{F\delta}$$

esto, integrando sobre toda la membrana, por lo tanto , se reescribe la ecuación como:

$$I = \frac{VF^2}{RT} P \frac{C_o e^{\frac{-VF}{RT}} - C_i}{e^{\frac{-VF}{RT}} - 1}$$

Esta ecuación puede ser aplicada directamente a los cationes Na+ y K+, y con un cambio de signo, también para el anión Cl-, como se muestra en las ecuaciones siguientes:

$$I_{Na} = \frac{VF^2}{RT} P_{Na} \frac{[Na]_0 e^{\frac{-VF}{RT}} - [Na]_i}{e^{\frac{-VF}{RT}} - 1}$$

$$I_K = \frac{VF^2}{RT} P_K \frac{[K]_0 e^{\frac{-VF}{RT}} - [K]_i}{e^{\frac{-VF}{RT}} - 1}$$

$$I_{Cl} = \frac{VF^2}{RT} P_{Cl} \frac{[Cl]_i e^{\frac{-VF}{RT}} - [Cl]_0}{e^{\frac{-VF}{RT}} - 1}$$

Estas tres ecuaciones para la corriente llevada por los iones Na+, K+ y Cl-, están expresadas en función de la permeabilidad de la membrana para cada uno de estos iones, tal como era nuestra intención original, pero si hay una corriente total debida a esos tres iones y la membrana es permeable a ellos, la suma de las contribuciones individuales estará dada por:

$$I_T = I_{Na} + I_K + I_{Cl}$$

Esta nueva expresión para la corriente total puede ser resuelta cuando el sistema se encuentra en el estado estacionario; esto es, cuando la corriente total es cero (el potencial V es una constante) y en este caso llegamos a la ecuación de Goldman (1943), también llamada ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK). La corriente total (IT) es dada arriba y sustituyendo:

$$I_T = \frac{VF^2}{RT} \left[\frac{P_{Na}[Na]_e e^{\frac{-VF}{RT}} - P_{Na}[Na]_i + P_K[K]_e e^{\frac{-VF}{RT}} - P_K[K]_i + P_{Cl}[Cl]_i e^{\frac{-VF}{RT}} - P_{Cl}[Cl]_e}{e^{\frac{-VF}{RT}} - 1} \right]$$

Si hacemos $I_T = 0$, entonces,

$$[P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i] e^{\frac{VF}{RT}} = P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e$$

y por lo tanto,

$$e^{\frac{VF}{RT}} = \frac{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e}{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}$$

donde, tomando logaritmos naturales a ambos lados, se obtiene a la ecuación de Goldman-Hodgkin y Katz, que es:

$$V = \frac{RT}{F} ln \left[\frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e} \right]$$

Esta ecuación nos proporciona el potencial de membrana en el estado estacionario en función de las permeabilidades y concentraciones de los iones.

B. Análisis de la Gráfica de Concentración vs distancia radial y Código en Python

Introducción al Código en Python

El código en Python desarrollado para este análisis tiene como objetivo modelar la difusión de una sustancia B en un sistema con simetría esférica. En este modelo se considera una condición estacionaria donde la concentración de B depende únicamente de la distancia radial r. La ecuación diferencial que describe el sistema se resolvió de forma analítica para obtener la concentración $[B](r)$, y posteriormente se graficó para visualizar su comportamiento. Las condiciones de contorno empleadas son las siguientes:

- En el infinito ($r \to \infty$), la concentración tiende a un valor constante $[B]_\infty$.
- En la superficie esférica de radio R, la concentración es cero ($[B](R) = 0$) debido a que la sustancia es consumida completamente por una reacción en esa región.

Código Python

A continuación, se presenta el código en Python utilizado para generar la gráfica:

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

# Soluci n anal tica de la concentraci n [B](r)
def concentracion_radial(r, R, B_inf):
    return B_inf * (1 - R / r)

# Par metros
R = 1.0        # Radio de la esfera donde ocurre la reacci n
B_inf = 1.0    # Concentraci n m xima en el infinito
r_vals = np.linspace(1, 5, 500)  # Valores de r desde R hasta 5

# C lculo de la concentraci n
B_vals = concentracion_radial(r_vals, R, B_inf)

# Graficar
plt.plot(r_vals, B_vals, label='Concentraci n [B](r)', color='blue')
plt.axvline(R, color='red', linestyle='--', label='Radio R = 1.0')
plt.title('Concentraci n radial [B](r) en funci n de r')
plt.xlabel('Distancia radial r')
plt.ylabel('Concentraci n [B](r)')
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
```

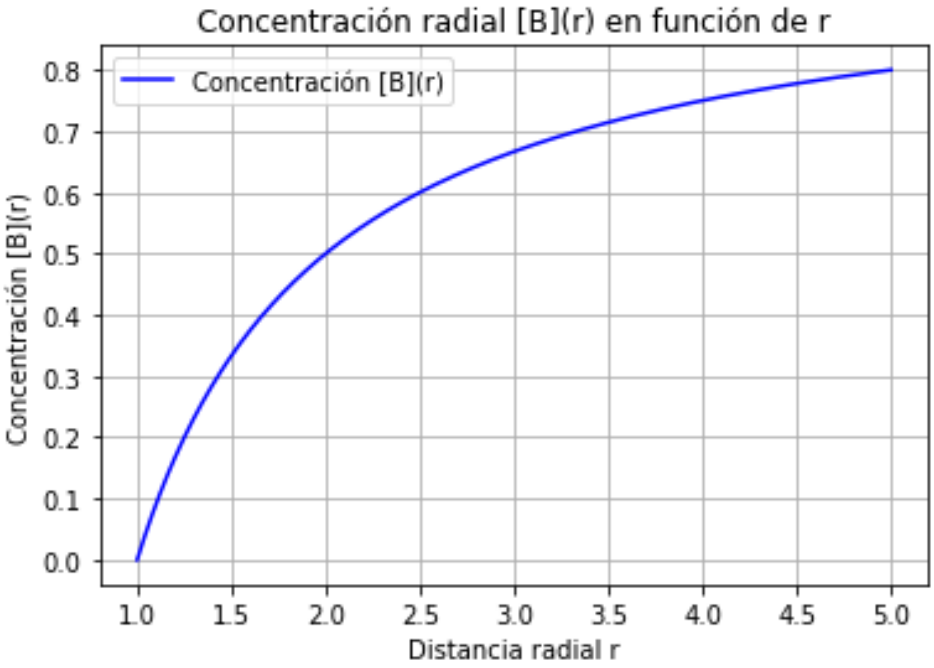


Figura 10: Concentración radial [B](r)

Análisis de la Gráfica de Concentración

La gráfica obtenida mediante el código muestra cómo varía la concentración $[B](r)$ en función de la distancia radial r, desde la superficie esférica ($r = R$) hacia el exterior ($r > R$). A continuación, se analizan los elementos clave del gráfico:

Ejes:

- **Eje X:** Representa la distancia radial r, que varía desde el radio de la esfera ($R = 1$) hasta un punto alejado ($r = 5$).
- **Eje Y:** Representa la concentración $[B](r)$ de la sustancia B en función de la distancia radial.

Elementos del Gráfico:

- **Curva Azul:** Es la solución analítica de la ecuación diferencial dada por:

$$[B](r) = [B]_\infty \left(1 - \frac{R}{r}\right),$$

  donde $[B]_\infty$ es la concentración máxima en el infinito y $R = 1$ es el radio de la superficie esférica.

Interpretación de la Gráfica:

- En $r = R = 1$, la concentración $[B](r)$ es exactamente cero ($[B](R) = 0$) debido a que la reacción en la superficie consume completamente el reactivo B.
- Para $r > R$, la concentración $[B](r)$ aumenta gradualmente hacia $[B]_\infty = 1$, reflejando la condición de contorno en el infinito, donde la concentración se estabiliza.
- La forma de la curva muestra un comportamiento inversamente proporcional a r, típico de problemas de difusión esférica en estado estacionario.

El modelo y su correspondiente gráfica representan un fenómeno de difusión en sistemas con geometría esférica. La sustancia B se difunde radialmente hacia una superficie esférica donde es consumida completamente ($[B](R) = 0$), mientras que la concentración se estabiliza lejos de la esfera ($r \to \infty$).

C. Solución a la ecuación de difusión en Python

Queremos verificar si la ecuación de balance se cumple:

$$\left[\xi_L - \Delta \operatorname{Erfc}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right) - \xi_0 \operatorname{Erf}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right)\right]\dot{a} + \frac{m}{\sqrt{\pi mt}} e^{-\frac{a(t)^2}{4mt}}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{177}$$

Se definen los parámetros involucrados en el modelo:

- m: parámetro de movilidad.
- t: tiempo.
- Erf y Erfc: funciones de error y error complementario.
- ξ_0, ξ_{eL}: parámetros de equilibrio.

Se define el avance del frente de adhesión como:

$$a(t) = 2\alpha\sqrt{mt}, \tag{178}$$

$$\dot{a}(t) = \frac{\alpha m}{\sqrt{mt}}. \tag{179}$$

Se conoce que:

$$\Delta = \frac{e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha \operatorname{Erf}(\alpha)\xi_0 + \xi_0 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\xi_L}{1 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha \operatorname{Erfc}(\alpha)} \tag{180}$$

Cálculo de los Lados de la Ecuación de Balance

El lado izquierdo de la ecuación es:

$$\text{lhs} = \left[\xi_L - \Delta \operatorname{Erfc}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right) - \xi_0 \operatorname{Erf}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right)\right]\dot{a}. \tag{181}$$

El lado derecho es:

$$\text{rhs} = \frac{m}{\sqrt{\pi mt}} e^{-\frac{a(t)^2}{4mt}}(\Delta - \xi_0). \tag{182}$$

Se minimiza la diferencia $|\text{lhs} - \text{rhs}|$ usando un método de optimización numérica para encontrar el valor de α. La función `minimize_scalar` de `scipy.optimize` busca el valor de α que minimiza la diferencia entre los lados de la ecuación de balance, estableciendo un rango de búsqueda (0.01, 10) para evitar valores no físicos.

Código en Python

```
import numpy as np
from scipy.special import erf, erfc
from scipy.optimize import minimize_scalar

# Definir par metros
m = 1           # Difusividad
t = 1           # Tiempo
epsilon_0 = 1   # Par metro de equilibrio
epsilon_eq = 0.5
xi_L = 2        # Valor de xi en la frontera
xi_0 = 1        # Otro valor de xi

def balance_equation(alpha):
    if alpha <= 0:
        return np.inf

    # Definir a(t)
    a_t = 2 * alpha * np.sqrt(m * t)
    a_dot = (alpha * m) / np.sqrt(m * t)

    # Calcular Delta
    numerator = (np.exp(alpha**2) * np.sqrt(np.pi) * alpha
                 * erf(alpha) * epsilon_0)
    numerator += (epsilon_0 - np.exp(alpha**2) * np.sqrt(np.pi)
                  * alpha * epsilon_eq)
    denominator = 1 - np.exp(alpha**2) * np.sqrt(np.pi) * alpha * erfc
    (alpha)
    Delta = numerator / denominator

    # Lado izquierdo de la ecuaci n de balance
    lhs = (xi_L - Delta * erfc(a_t / (2 * np.sqrt(m * t)))
           - xi_0 * erf(a_t / (2 * np.sqrt(m * t)))) * a_dot

    # Lado derecho de la ecuaci n de balance
    rhs = ((m / np.sqrt(np.pi * m * t))
           * np.exp(-a_t**2 / (4 * m * t)) * (Delta - xi_0))

    return abs(lhs - rhs)

# Encontrar el valor  ptimo  de alpha
alpha_solution = minimize_scalar(
    balance_equation, bounds=(0.01, 10), method='bounded').x

# Calcular valores finales
a_t_final = 2 * alpha_solution * np.sqrt(m * t)
numerator_final = (np.exp(alpha_solution**2) * np.sqrt(np.pi)
                   * alpha_solution * erf(alpha_solution) * epsilon_0)
numerator_final += (epsilon_0 - np.exp(alpha_solution**2)
                    * np.sqrt(np.pi) * alpha_solution * epsilon_eq)
denominator_final = (1 - np.exp(alpha_solution**2) * np.sqrt(np.pi)
                     * alpha_solution * erfc(alpha_solution))
Delta_final = numerator_final / denominator_final
```

```
52
53 # Verificar si la ecuaci n de balance se cumple
54 lhs_final = ((xi_L - Delta_final * erfc(a_t_final / (2 * np.sqrt(m * t
   )))
55              - xi_0 * erf(a_t_final / (2 * np.sqrt(m * t))))
56             * (alpha_solution * m) / np.sqrt(m * t))
57 rhs_final = ((m / np.sqrt(np.pi * m * t))
58             * np.exp(-a_t_final**2 / (4 * m * t))
59             * (Delta_final - xi_0))
60
61 balance_check = np.isclose(lhs_final, rhs_final, atol=1e-6)
62
63 # Imprimir resultados
64 print(f"alpha: {alpha_solution}")
65 print(f"a(t): {a_t_final}")
66 print(f"Delta: {Delta_final}")
67 print(f"lhs (izquierda): {lhs_final}")
68 print(f"rhs (derecha): {rhs_final}")
69 print(f"La ecuaci n de balance se cumple: {balance_check}")
```

El resultado mostrado por pantalla es el siguiente:

$a(t)$: 0,4846469733768511

$Delta$: 1,341613213712304

lhs (izquierda) : 0,18174224336542574

rhs (derecha) : 0,1817429866672126

La ecuación de balance se cumple: **True**

D. Verificación de la consistencia de $a(t)$ y Δ

Se quiere verificar si la única forma posible para $a(t) = 2\alpha\sqrt{mt}$ que satisface la ecuación de balance:

$$\left[\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right) - \xi_0\,\mathrm{Erf}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right)\right]\dot{a} + \frac{m}{\sqrt{\pi mt}}e^{-\frac{a(t)^2}{4mt}}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{183}$$

Primero se deriva $a(t)$ con respecto al tiempo:

$$\dot{a}(t) = \frac{d}{dt}\left(2\alpha\sqrt{mt}\right) = \frac{2\alpha m}{2\sqrt{mt}} = \frac{\alpha m}{\sqrt{mt}}. \tag{184}$$

Para luego sustituir en la ecuación de balance los argumentos de las funciones error:

$$\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}} = \frac{2\alpha\sqrt{mt}}{2\sqrt{mt}} = \alpha. \tag{185}$$

Sustituyendo en la ecuación de balance:

$$\left[\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) - \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha)\right]\frac{\alpha m}{\sqrt{mt}} + \frac{m}{\sqrt{\pi mt}}e^{-\alpha^2}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{186}$$

Para que esta ecuación sea válida para todo t, los términos dependientes de t deben simplificarse correctamente. Factorizando $\frac{m}{\sqrt{mt}}$, se obtiene:

$$\frac{m}{\sqrt{mt}}\left[\alpha\left(\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) - \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha)\right) + \frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}(\Delta - \xi_0)\right] = 0. \tag{187}$$

Para que esto se cumpla para todo t, la expresión dentro del corchete debe anularse:

$$\alpha\left(\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) - \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha)\right) + \frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{188}$$

Siendo Δ:

$$\Delta = \frac{e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\,\mathrm{Erf}(\alpha)\xi_0 + \xi_0 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\xi_L}{1 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\,\mathrm{Erfc}(\alpha)} \tag{189}$$

la única forma posible que permite que la ecuación de balance se satisfaga en todo momento. Esto implica que la dinámica del frente de adhesión sigue una ley de crecimiento difusivo, lo cual es esperado en modelos de propagación controlada por difusión.

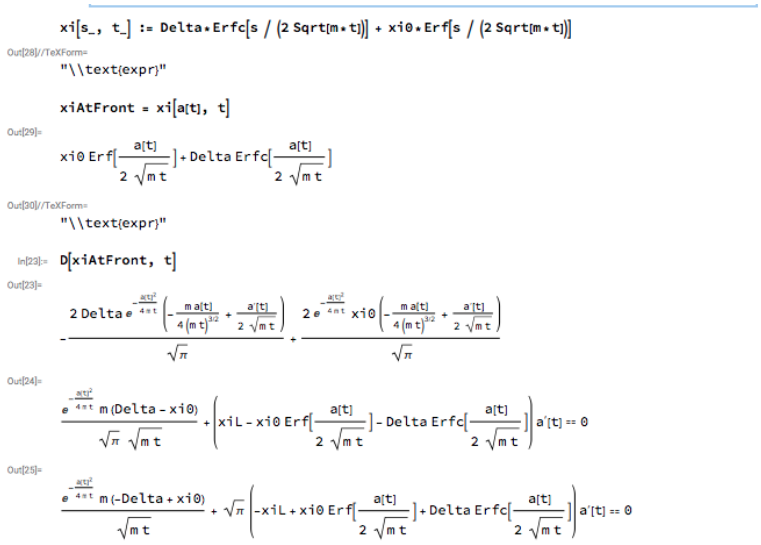


Figura 11: Verificación en Mathematica para $a(t)$.

Deducción del valor para Δ

Se considera la siguiente ecuación de balance:

$$\left[\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right) - \xi_0\,\mathrm{Erf}\left(\frac{a(t)}{2\sqrt{mt}}\right)\right]\dot{a} + \frac{m}{\sqrt{\pi mt}}e^{-\frac{a(t)^2}{4mt}}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{190}$$

Sabemos que $a(t)$ está definido como:

$$a(t) = 2\alpha\sqrt{mt}, \tag{191}$$

y su derivada temporal es:

$$\dot{a} = \frac{\alpha m}{\sqrt{mt}}. \tag{192}$$

Sustituyendo la derivada temporal en la ecuación, obtenemos:

$$\left[\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) - \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha)\right]\frac{\alpha m}{\sqrt{mt}} + \frac{m}{\sqrt{\pi mt}}e^{-\alpha^2}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{193}$$

Al multiplicar ambos lados por $\sqrt{mt}/m$ para simplificar:

$$\left[\xi_L - \Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) - \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha)\right]\alpha + \frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}(\Delta - \xi_0) = 0. \tag{194}$$

Reordenando para despejar Δ:

$$\Delta\,\mathrm{Erfc}(\alpha) + \frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}\Delta = \xi_L - \xi_0\,\mathrm{Erf}(\alpha) + \frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}\xi_0. \tag{195}$$

Factorizando Δ en el lado izquierdo:

$$\Delta\left(\operatorname{Erfc}(\alpha)+\frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}\right)=\xi_L-\xi_0\operatorname{Erf}(\alpha)+\frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}\xi_0. \tag{196}$$

Despejando Δ:

$$\Delta=\frac{\xi_L-\xi_0\operatorname{Erf}(\alpha)+\frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}\xi_0}{\operatorname{Erfc}(\alpha)+\frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\alpha^2}}. \tag{197}$$

Multiplicando numerador y denominador por $e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha$, se obtiene la forma alternativa:

$$\Delta=\frac{e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\operatorname{Erf}(\alpha)\xi_0+\xi_0-e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\xi_L}{1-e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\operatorname{Erfc}(\alpha)}. \tag{198}$$

De igual manera se verificó la consistencia en Wolfram Mathematica:

```
In[10]:= eqBalance = (xiL - Delta Erfc[alpha] - xi0 Erf[alpha]) alpha m / Sqrt[m t] +
          (m / Sqrt[Pi m t]) Exp[-alpha^2] (Delta - xi0) == 0;

In[11]:= Solve[eqBalance, Delta]
Out[11]= {{Delta -> (-xi0 + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] xiL - alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] xi0 Erf[alpha]) /
                    (-1 + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] Erfc[alpha])}}

In[12]:= FullSimplify[%]
Out[12]= {{Delta -> (-xi0 + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] (xiL - xi0 Erf[alpha])) /
                    (-1 + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] Erfc[alpha])}}

In[13]:= TeXForm[Solve[xiL - xi0 Erf[alpha] - Delta Erfc[alpha] == 0, Delta]]
Out[13]//TeXForm= "\\left\\{\\left\\{\\text{Delta}\\to\\frac{\\text{xiL}-\\text{xi0} \\text{erf}(\\alpha\n )}{\
                  \\text{erfc}(\\alpha)}\\right\\}\\right\\}

In[14]:= Solve[xiL - xi0 Erf[alpha] - Delta Erfc[alpha] == 0, Delta]
Out[14]= {{Delta -> (xiL - xi0 Erf[alpha]) / Erfc[alpha]}}

In[15]:= Solve[xiL - xi0 Erf[alpha] - Delta Erfc[alpha] == (Exp[alpha^2] Sqrt[Pi] alpha (xi0 - xiL)), Delta]
Out[15]= {{Delta -> (-alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] xi0 + xiL + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] xiL - xi0 Erf[alpha]) /
                    Erfc[alpha]}}

In[16]:= Solve[
          (xiL - Delta Erfc[alpha] - xi0 Erf[alpha]) alpha +
            (1 / Sqrt[Pi]) Exp[-alpha^2] (Delta - xi0) == 0,
          Delta
         ]

Out[16]= {{Delta -> (-xi0 + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] xiL - alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] xi0 Erf[alpha]) /
                    (-1 + alpha E^alpha^2 Sqrt[Pi] Erfc[alpha])}}
```

Figura 12: Verificación en Mathematica para Δ.

E. Ecuación trascendental

Definición del Potencial Químico

Se asume que el potencial químico χ está relacionado con la concentración ξ mediante la expresión logarítmica:

$$\chi = \ln(\xi) + C_b. \tag{199}$$

Este potencial químico se evalúa en los valores de concentración en el sistema, es decir, en $s = a(t)$. Para establecer la condición en la frontera, se evalúa el potencial químico en los dos extremos del sistema:

- Por el lado de la fase inicial ($s \to -\infty$):

$$\chi_- = \ln \xi_L + C_b. \tag{200}$$

- Por el lado de la fase en evolución ($s = a(t)$):

$$\chi_+ = \ln \xi(a(t), t) + C_b. \tag{201}$$

La condición de continuidad en la interfaz impone que:

$$\chi_+ = \chi_-. \tag{202}$$

A partir de la solución dada para la concentración $\xi(s, t)$:

$$\xi(s,t) = \Delta \operatorname{Erfc}\left(\frac{s}{2\sqrt{mt}}\right) + \xi_0 \operatorname{Erf}\left(\frac{s}{2\sqrt{mt}}\right), \tag{203}$$

se evalúa en $s = a(t)$:

$$\xi(a(t),t) = \Delta \operatorname{Erfc}\left(\frac{\alpha}{\sqrt{mt}}\right) + \xi_0 \operatorname{Erf}\left(\frac{\alpha}{\sqrt{mt}}\right). \tag{204}$$

Luego se utiliza la relación:

$$g(\alpha) \equiv \sqrt{\pi}\, \alpha\, e^{\alpha^2} \operatorname{Erfc}(\alpha), \tag{205}$$

y la expresión para Δ:

$$\Delta = \frac{e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha \operatorname{Erf}(\alpha)\xi_0 + \xi_0 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha\xi_L}{1 - e^{\alpha^2}\sqrt{\pi}\alpha \operatorname{Erfc}(\alpha)}. \tag{206}$$

Entonces, la concentración en el sistema se reescribe en términos de $g(\alpha)$:

$$\xi(a(t),t) = \xi_0 \frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)}. \tag{207}$$

La ecuación de continuidad del potencial químico:

$$\ln \xi(a(t),t) + C_b = \ln \xi_L + C_b. \tag{208}$$

Sustituyendo la expresión de $\xi(a(t),t)$:

$$\ln \left[\xi_0 \frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)} \right] + C_b = \ln \xi_L + C_b. \tag{209}$$

Cancelando C_b y reescribiendo:

$$\ln \xi_0 + \ln \left[\frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)} \right] = \ln \xi_L. \tag{210}$$

Restando $\ln \xi_L$ en ambos lados:

$$\ln \left(\frac{\xi_0}{\xi_L} \right) + \ln \left[\frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)} \right] = 0. \tag{211}$$

Usando la propiedad de logaritmos y exponenciando ambos lados:

$$\frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)} = \frac{1}{\frac{\xi_0}{\xi_L}}. \tag{212}$$

Ecuación Final

$$\left[C_b + \ln \frac{\frac{\xi_0}{\xi_L} - g(\alpha)}{1 - g(\alpha)} \right] [1 - g(\alpha)] + 1 - \frac{\xi_0}{\xi_L} = 0. \tag{213}$$

Donde:

$$g(\alpha) \equiv \sqrt{\pi}\, \alpha\, e^{\alpha^2}\, \mathrm{Erfc}(\alpha). \tag{214}$$

F. Código de simulación del modelo compartimental

El siguiente código implementa el modelo compartimental de endocitosis mediada por receptor para nanopartículas de oro de tres tamaños distintos (14 nm, 50 nm y 74 nm). Se definen dos clases principales: `NanoparticleSystem`, que encapsula los parámetros físicos del sistema, y `EndocytosisModel`, que implementa la dinámica de internalización mediante la resolución numérica del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con el método BDF.

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.integrate import solve_ivp
import warnings
warnings.filterwarnings('ignore')

# ============================================================
# SISTEMA DE NANOPARTICULAS
# ============================================================

class NanoparticleSystem:
    """Sistema de endocitosis de nanoparticulas"""

    def __init__(self, D_nm=14, N_total=10000, n_max=1000):
        # Tamano NP
        self.D_nm = D_nm
        self.R_0 = D_nm / 2.0

        # Parametros fisicos
        self.B = 20.0
        self.D_coef = 0.1
        self.alpha = 0.035
        self.C_b = 15.0
        self.xi_L = 0.005
        self.fcc = 0.74

        # Barrera termodinamica
        self.R_min = np.sqrt(2 * self.B / (self.C_b * self.xi_L))
        n_min_float = self.fcc * (self.R_min / self.R_0)**3
        self.n_min = max(1, int(np.ceil(n_min_float)))

        # Sistema
        self.N_total = N_total
        self.n_max = n_max

        # Informacion del sistema
        print(f"Nanoparticula: D={D_nm}nm, R_0={self.R_0:.2f}nm")
        print(f"Barrera: R_min={self.R_min:.2f}nm, n_min={self.n_min}"
    )

        if self.R_0 >= self.R_min:
            print(f"Estado n=1: PUEDE endocitarse")
        else:
```

```
            print(f"Estado n=1: BLOQUEADO (R={self.R_0:.1f} < R_min)")
            print(f"Requiere agregacion hasta n>={self.n_min}")

    def R_n(self, n):
        """Radio de cluster"""
        if n == 0:
            return 0.0
        return self.R_0 * (n / self.fcc)**(1/3)

# ============================================================
# MODELO DE ENDOCITOSIS
# ============================================================

class EndocytosisModel:
    """Modelo compartimental de endocitosis"""

    def __init__(self, params):
        self.params = params
        self.n_max = params.n_max

        # Pre-calcular tasas base
        self.k_array = np.array([self.k_n(n)
                                 for n in range(self.n_max + 1)])
        self.c_array = np.array([self.c_n(n)
                                 for n in range(self.n_max + 1)])

        n_blocked = np.sum(self.c_array == 0)
        print(f"Compartimentos bloqueados (c_n=0): {n_blocked}")
        print(f"Tasa endocitosis c(n=1) = {self.c_array[1]:.2e} s^-1")
        if params.n_min < 100:
            print(f"c(n={params.n_min}) = "
                  f"{self.c_array[params.n_min]:.2e} s^-1")

    def k_n(self, n):
        """Tasa de agregacion"""
        if n == 0:
            return 1.0
        if self.params.D_nm < 15 and n < 30:
            R_n = self.params.R_n(n)
            h = 10.0
            k_base = (4 * np.pi * self.params.D_coef * R_n) / (h**2)
            if n < 15:
                return k_base * 0.05
            else:
                return k_base * 0.02
        else:
            return 0.0

    def c_n(self, n):
        """Tasa de endocitosis"""
        if n == 0 or n < self.params.n_min:
            return 0.0
        R_n = self.params.R_n(n)
        return (self.params.alpha**2 * self.params.D_coef) / (R_n**2)
```

```
97
98      def ode_system(self, t, y):
99          """Sistema de EDOs"""
100         N = self.n_max + 1
101         C = y[:N]
102
103         # Sistema de ecuaciones
104         dC = np.zeros(N)
105         dC[1:] = self.k_array[:-1] * C[:-1]
106         dC -= (self.k_array + self.c_array) * C
107
108         dI = self.c_array * C
109
110         return np.concatenate([dC, dI])
111
112     def solve(self, t_max=40000, n_points=200):
113         """Resolver sistema"""
114         N = self.n_max + 1
115
116         y0 = np.zeros(2*N)
117         y0[0] = self.params.N_total
118
119         t_eval = np.linspace(0, t_max, n_points)
120
121         print(f"Resolviendo: 0 - {t_max/3600:.1f} h")
122
123         sol = solve_ivp(
124             self.ode_system,
125             (0, t_max),
126             y0,
127             t_eval=t_eval,
128             method='BDF',
129             rtol=1e-6,
130             atol=1e-8
131         )
132
133         self.C_solution = sol.y[:N, :]
134         self.I_solution = sol.y[N:, :]
135         self.t_solution = sol.t
136
137         return self
138
139     def I_total(self, t_idx=-1):
140         """Total internalizadas"""
141         return np.sum(self.I_solution[:, t_idx])
142
143     def P_endocytosis(self, t_idx=-1):
144         """Probabilidad endocitosis"""
145         return self.I_total(t_idx) / self.params.N_total
146
147 # ============================================================
148 # MAIN
149 # ============================================================
150
```

```python
def main():
    """Funcion principal"""

    # Datos experimentales de Chithrani et al. (2007)
    chithrani_final = {
        14: 3.9057,   # k NPs
        50: 6.0189,   # k NPs (MAXIMO)
        74: 2.9811    # k NPs
    }

    models = {}

    # Simular cada tamano
    for D_nm in [14, 50, 74]:
        params = NanoparticleSystem(
            D_nm=D_nm,
            N_total=10000,
            n_max=1000
        )
        model = EndocytosisModel(params)
        model.solve(t_max=40000, n_points=200)
        models[D_nm] = model

    # Resultados finales
    print(f"\n{'D[nm]':>6} | {'Experimental':>12} | "
          f"{'Modelo':>10} | {'Error':>8}")
    print("-"*50)

    for D in [14, 50, 74]:
        m = models[D]
        I_sim = m.I_total() / 1000
        error = (abs(chithrani_final[D] - I_sim)
                 / chithrani_final[D] * 100)
        print(f"{D:>6} | {chithrani_final[D]:>12.2f} | "
              f"{I_sim:>10.2f} | {error:>7.1f}%")

if __name__ == "__main__":
    main()
```