

76  
2ci



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**TRATAMIENTO TEORICO DEL PROCESO  
DE DISOLUCION EN BICAPAS LIPIDICAS**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**B I O L O G O**  
P R E S E N T A  
**JOSE SANTIAGO GONZALEZ GARCIA**

ASESOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO MARTINEZ MEKLER



DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES



México, D. F.

Septiembre 1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION ESCOLAR

265967



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

M. en C. Virginia Abrín Batule  
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Ciencias  
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

TRATAMIENTO TEORICO DEL PROCESO DE DISOLUCION EN BICAPAS LIPIDICAS

realizado por JOSE SANTIAGO GONZALEZ GARCIA

con número de cuenta 7684401-0 , pasante de la carrera de BIOLOGIA

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis  
Propietario

*Gustavo Martínez Mekler*

DR. GUSTAVO MARTINEZ MEKLER

Propietario

*Rosalía Ridaura Sanz*

DRA. ROSALIA RIDAURA SANZ

Propietario

*Jaime García Ruiz*

BIOL. JAIME GARCIA RUIZ

Suplente

*Luis Felipe Jiménez García*

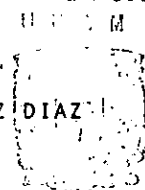
DR. LUIS FELIPE JIMENEZ GARCIA

Suplente

*Argelano Moreno F.T.*

M. en C. LOURDES T. AGREDAO MORENO  
FACULTAD DE CIENCIAS

*Edna María Suárez Díaz*  
Consejo Departamental de Biología  
DRA. EDNA MARIA SUAREZ DIAZ



DEPARTAMENTO  
DE BIOLOGIA

*A mis Padres:*

*José Santiago González Estrada*  
*y*  
*Ma. Graciela García Ruiz de González*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi Director de Tesis, Dr. Gustavo Martínez Mekler, especialmente por su propuesta de renovar el intento por terminarla y presentarla. Igualmente a la Dra. Rosalía Ridaura Sanz, Prof. Jaime García Ruiz, Dr. Luis Felipe Jiménez García y a la M. en C. Lourdes Teresa Agredano Moreno por sus comentarios y sugerencias con los que contribuyeron a mejorar este trabajo.

## RESUMEN

El problema que se busca resolver en esta tesis es: ¿que ocurre en el nivel molecular de una bicapa lipídica cuando se le disuelve con un solvente apolar ?. Específicamente ¿ como se afecta el estado de movimiento molecular de las cadenas lipídicas durante el proceso de disolución ?. La búsqueda de las posibles respuestas se llevó a cabo mediante un procedimiento teórico-deductivo, basado en un modelo mecánico-estadístico de las bicapas lipídicas. Este modelo describe el estado de movimiento del nivel molecular en la bicapa, a partir del cual se obtiene su correspondiente Termodinámica en estado puro. Aplicando entonces la formulación clásica de la Termodinámica de soluciones ideales, se obtienen los nuevos valores de las variables termodinámicas al disolverse el sistema, de donde es posible recalcular los valores de algunos de los parámetros del movimiento molecular en la bicapa, utilizando el formalismo mecánico-estadístico desarrollado. Los resultados obtenidos se comparan con datos experimentales y se discute sobre algunas de las posibles aplicaciones del modelo a la Biología.

## INDICE

RESUMEN.....	iii
<b>CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación.....	1
1.2. Objetivo.....	1
1.3. Método.....	2
<b>CAPÍTULO II ANTECEDENTES DEL MODELO.....</b>	<b>3</b>
II.1. Antecedentes Físicoquímicos.....	3
II.1.1. Especies Moleculares Constitutivas.....	3
II.1.2. Estructura de la Bicapa Lipídica.....	4
II.1.3. Estado del Movimiento Molecular en la Bicapa Lipídica..	4
II.2. Teoría Rotacional Isomérica.....	5
II.2.1. Isomerismo Rotacional.....	6
II.2.2. Suposiciones Teóricas Generales.....	9
II.2.2.1. Énfasis en la Estructura y Dinámica Internas...	9
II.2.2.2. Discretización del Estado Rotacional.....	10
II.2.2.3. La Barrera de Activación y la Energía Térmica.	10
II.3. Modelos de los Componentes y del Sistema.....	10
II.3.1. Modelo de la Molécula de Fosfolípido.....	10
II.3.2. Modelo de la Bicapa Lipídica.....	11
<b>CAPÍTULO III MODELO MECÁNICO ESTADÍSTICO DE LAS BICAPAS LIPÍDICAS.....</b>	<b>13</b>
III.1. Generalidades.....	13
III.2. La Energía Configuracional.....	13
III.3. Peso Estadístico.....	15
III.4. Función de Partición.....	17
III.4.1. Forma Matricial.....	17
III.4.2. Diagonalización de la Matriz de Pesos Estadísticos.....	18
III.4.2.1. Polinomio Característico y Forma Diagonal....	18
III.4.3. La Suma Estadística en Función de la Matriz Diagonalizada...	20
III.4.4. Autovalores y Autovectores.....	21
III.4.5. Matriz Inversa.....	24
III.4.6. Forma Final de la Función de Partición.....	25
III.5. Probabilidades Conformacionales.....	26
III.5.1. Probabilidades Básicas.....	26
III.5.2. Probabilidad Trans <i>a priori</i> .....	27
III.5.2.1. Funciones Generadoras.....	29
III.5.3. Expresión Final y Forma Límite.....	30
III.6. El Parámetro de Orden.....	30
III.6.1. Definición.....	31
III.6.2. Modelo para el Parámetro de Orden.....	31
III.6.2.1. Aproximación de Bernoulli.....	32
III.6.2.2. Expresión para $S_3$ .....	32
III.6.2.3. Fórmula de Aproximación.....	34
III.7. Ancho de la Bicapa Lipídica.....	35
<b>CAPÍTULO IV TERMODINÁMICA DE SOLUCIONES.....</b>	<b>37</b>
IV.1. La Energía Libre.....	37
IV.2. El Cambio de la Energía Libre.....	38
IV.3. La Actividad.....	39
IV.4. Función de Partición y Actividad.....	40

<b>CAPÍTULO V RESULTADOS</b> .....	42
V.1. Referencia Experimental.....	42
V.1.1. Desdoblamiento Cuadrupolar y Parámetro de Orden.....	43
V.2. Procedimiento de Cálculo.....	44
V.3. Resultados Teóricos del Parámetro de Orden.....	45
V.4. Resultados en el Ancho de la Bicapa.....	46
<b>CAPÍTULO VI DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN</b> .....	49
VI.1. De los Resultados.....	49
VI.1.1. Efecto del Carácter Polar.....	49
VI.1.2. Aspectos Cualitativos.....	50
VI.1.3. Ancho de la Bicapa.....	50
VI.1.4. Relación entre Parámetro de Orden y Actividad.....	51
VI.2. De el Modelo.....	51
VI.2.1. Revisión General de Modelos de Bicapa.....	52
VI.2.2. Interpretaciones Teóricas.....	53
VI.2.2.1. ¿ "Cuasipartículas" ?.....	54
VI.3. De las Aplicaciones.....	55
VI.3.1. Anestésicos.....	55
VI.3.2. Permeabilidad.....	56
VI.3.2.1 Paradoja Energética.....	57
VI.3.2.2. Solución Propuesta.....	58
VI.3.2.3. Algunas Consecuencias.....	59
CONCLUSIÓN.....	60
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	61



# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

### I.1. Motivación.

La motivación inicial de este trabajo proviene de un problema de salud pública; la inhalación de solventes industriales. Esta forma de drogadicción se encuentra muy extendida no sólo en nuestro país, sino incluso en países desarrollados, como Japón y los Estados Unidos (1,2,3).

Independientemente de que se trate de inhalación voluntaria -realizada generalmente con el objeto de experimentar los efectos de estas sustancias sobre la psique humana- ó inhalación involuntaria -que ocurre, por ejemplo, como resultado de la falta de medidas de seguridad en el trabajo- se ha demostrado que en cualquier caso y dependiendo de la dosis, causa daño en diversos órganos del cuerpo, como en el hígado, pulmones, sistema nervioso central y periférico, tanto estructural como funcionalmente (4,5,6).

Los solventes industriales más utilizados por los inhaladores son el tñner y el pegamento. En ambos casos se trata de una mezcla de distintas sustancias, por ejemplo el tñner tiene una composición aproximada de (7):

Tolueno	42%	Heptano	5%
Metanol	25%	Octano	5%
Metietilcetona	10%	Otros	4%
Hexano	9%	Total	100%

mientras que una cromatografía de gases realizada a los vapores que se desprenden del pegamento comercial, arrojó una composición en donde predominan tolueno, n-hexano y metietilcetona entre otros (2).

Una característica de todas estas sustancias es que tienen altos coeficientes de partición aceite/agua, es decir que son comparativamente más solubles en medios fuertemente apolares que en agua. De hecho las dos terceras partes de los componentes que forman al tñner son completamente insolubles en agua y totalmente solubles en aceite.

Es entonces razonable suponer que, después de haber sido inhaladas, estas sustancias, una vez dentro del organismo, tenderán a distribuirse mayoritariamente en aquellas estructuras celulares que se encuentran formadas primordialmente por sustancias altamente hidrófobas; típicamente la región apolar de las bicapas lipídicas. Si bien éste sería un blanco muy probable para un solvente apolar, esto no excluye la posibilidad de que estas sustancias accedieran a otros sitios hidrófobos en la célula, por ejemplo a depósitos intracelulares de grasa.

### I.2. Objetivo.

Una cuestión central en la farmacología de una sustancia es el de su mecanismo de acción, es decir la explicación de la manera precisa en la que causa sus efectos en el organismo. Una parte importante de esta explicación se tiene que dar, necesariamente, a nivel molecular, siendo éste el nivel de organización biológica que se estudia en esta tesis.

Pensando entonces en la situación en donde una sustancia, predominantemente apolar, comienza a mezclarse con una bicapa lipídica, disolviéndola, se podrían estudiar, a priori, distintos tipos de interacciones a nivel molecular entre ambos componentes. Sin embargo, en el presente trabajo, sólo se consideran aquellas interacciones propias del proceso de disolución exclusivamente. Concretamente se supondrá que pequeñas partículas de una sustancia hidrófoba (pequeñas en relación con el tamaño de los fosfolípidos de las biomembranas) llegan a una bicapa lipídica ocupando principalmente su región apolar, disolviéndola de esta manera y formando así una mezcla que exhibirá propiedades fisico-químicas distintas en relación con la situación inicial, libre de solvente. Es el propósito de esta tesis calcular algunos de estos cambios y tratar de verificar las predicciones teóricas con resultados experimentales.

El enfoque que se adopta aquí es, como ya se mencionó, teórico, basado en la termodinámica de soluciones y la mecánica estadística de polímeros, por lo que el planteamiento hecho y los resultados que se

presentan rebasan el caso particular de los solventes industriales, para poderse aplicar a la situación más general de la disolución de cualquier substancia, que cumpla con ciertas características, en la matriz apolar de una bicapa lipídica. La idea de desarrollar un modelo matemático de este proceso de disolución, fue la de tener un esquema teórico que sirviera tanto como punto de partida para nuevos experimentos como para interpretar, bajo un punto de vista formal, los diversos y a veces caóticos datos experimentales que emanan de trabajos farmacológicos relacionados con la presencia de substancias en bicapas lipídicas.

Puntualmente el objetivo es:

- 1.- Elaborar un modelo mecánico estadístico del proceso de disolución en una bicapa lipídica.
- 2.- Calcular algunos de los cambios que, a nivel molecular, sufre la bicapa.
- 3.- Comparar los resultados contra evidencia experimental.

### I.3. Método.

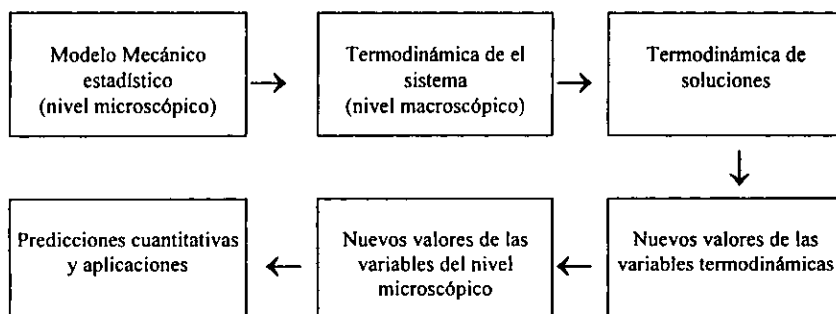
El tratamiento formal básico del proceso de disolución en general lo da la Termodinámica y consiste en conceptos y ecuaciones que establecen la manera en que cambian las variables termodinámicas, tales como la entropía ó la energía libre, al irse disolviendo el sistema, bajo ciertas condiciones, por ejemplo: idealidad.

Sin embargo, quedarse en el nivel de estudio de la Termodinámica, frustraría el objetivo de determinar los cambios que ocurran en el nivel molecular, por la razón de que esta ciencia estudia a los sistemas físicos a nivel "macroscópico", cuando la materia forma cuerpos extensos que corresponden a los estados de agregación conocidos, sólido, líquido, etc., sin considerar el estado del nivel atómico ó molecular.

La Mecánica Estadística es la rama de la Física que, utilizando hipótesis de carácter probabilístico y modelos de la estructura y el movimiento molecular, enlaza a la Termodinámica con el nivel "microscópico". Es a partir de esos modelos que se obtiene una termodinámica del sistema en cuestión, la cual resulta ser una expresión del promedio estadístico de las variables que caracterizan el estado de movimiento del nivel molecular.

El plan general de esta tesis consiste en utilizar, primeramente, un modelo mecánico estadístico de las bicapas lipídicas (8), de manera que se obtenga, por un lado, una imagen del estado de movimiento del nivel molecular y por otro, la termodinámica de este sistema (capítulos 2 y 3). Después se usan algunos resultados de la Termodinámica de soluciones para así obtener la forma en que se modifican ciertas variables termodinámicas al pasar por un proceso de disolución ideal (capítulo 4). Con los nuevos valores de las variables del nivel macroscópico, se recalculan, utilizando el formalismo mecánico estadístico, los nuevos valores que toman, en cada fase del proceso, las variables del nivel microscópico. Al interpretar estos cambios se obtiene un cuadro, a nivel molecular, de la nueva situación que priva en la bicapa lipídica, de acuerdo al modelo, como resultado de su disolución progresiva, además de predicciones cuantitativas de dichos cambios (capítulo 5). En el último capítulo de esta tesis se discuten algunas de las posibles aplicaciones biológicas de el modelo y sus resultados.

Se podría esquematizar el procedimiento completo como sigue:



## CAPÍTULO II

### ANTECEDENTES DEL MODELO

#### II.1. Antecedentes Físicoquímicos.

Es un hecho bien establecido en Biología que las bicapas lipídicas son la unidad estructural de todas las membranas biológicas. Ya sea que se trate de la membrana celular de una bacteria ó de una célula humana ó de cualquiera de las membranas intracelulares, la bicapa lipídica aparece en todos los casos como una matriz que da asiento a otras especies moleculares de importancia para el ser vivo, desarrollando además funciones de contención, delimitación y aislamiento, oponiendo resistencia al paso, de otro modo indiscriminado, de materia y energía.

En el camino de la caracterización físico-química completa de la bicapa lipídica, son fundamentales las siguientes etapas:

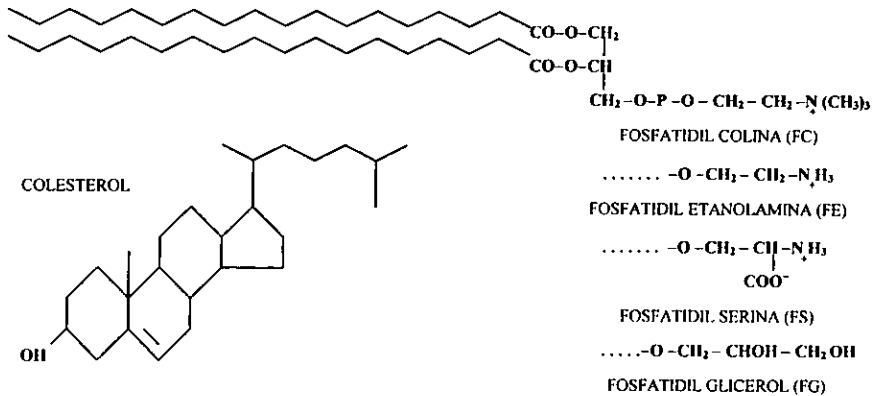
- Determinar químicamente las especies moleculares que la constituyen.
- Determinar la estructura estática del sistema, la manera en que se acomodan las moléculas en el espacio.
- Determinar el estado de movimiento de los componentes moleculares.

En los siguientes apartados se tratan los puntos más relevantes, en relación con el modelo mecánico estadístico, de cada uno de estos tres aspectos.

#### II.1.1. Especies Moleculares Constitutivas.

Las bicapas lipídicas biológicas están formadas por una mezcla de lípidos. Por un lado se trata de lípidos neutros, de los cuales el más abundante es el colesterol y por otro lado de fosfolípidos. Los fosfolípidos son macromoléculas en las que dos moléculas de un mismo tipo de ácido graso se unen, por medio de un enlace éster, a una molécula polar que contiene a un grupo fosfoglicerol. El hecho de estar formados por una "cabeza" polar y dos "colas" apolares es lo que da a los fosfolípidos su carácter anfipático. En la figura 1 se esquematiza la estructura de algunos fosfolípidos típicos, así como una tabla de la composición porcentual de lípidos en algunas membranas celulares (9).

FIGURA 1



	Mielina	Eritrocito	Mitocondria	Microsomas	<i>E.coli</i>	<i>B.megaterium</i>
Colesterol	25	25	5	6	0	0
FC	11	23	48	55	0	0
FE	14	20	28	18	82	45
Esfingomielina	6	18	0	0	0	0
FS	7	11	0	9	0	0
FG	0	0	1	0	7	45
Resto	37	3	18	13	11	10

Los ácidos grasos que entran en la formación de los fosfolípidos son cadenas alquílicas que tienen un número par de átomos de carbono, el cual comúnmente va de 16 (C16) a 20 (C20) y con un grado de insaturación (número de enlaces dobles en la cadena) que puede ir desde cero, como en el caso del ácido palmítico (C16) y esteárico (C18) a cuatro, como en el caso del ácido araquidónico (C20). Su carácter ácido se lo confiere un grupo carboxilo terminal, el cual es propiamente el que reacciona con el fosfoglicerol de la molécula polar para formar un fosfolípido, por lo que estas moléculas son ésteres de fosfoglicerol.

### II.1.2. Estructura de la Bicapa Lipídica.

La demostración experimental de que los lípidos de las membranas biológicas se disponen en forma de bicapa, abarca experimentos tanto físicos como químicos, resistencia eléctrica, viscosidad, microscopía electrónica y especialmente espectroscopía y difracción de rayos X (9,10).

En una bicapa lipídica la cabeza polar de los fosfolípidos se encuentra en contacto con el medio acuoso, tanto intra como extracelular, en tanto que las cadenas apolares de hidrocarburo se orientan hacia el interior de la bicapa, (figura 2).

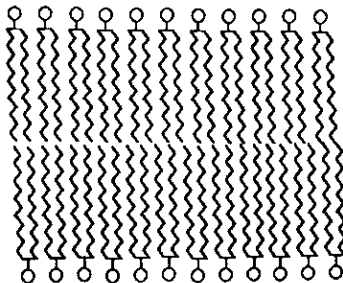


FIGURA 2

Debido al carácter anfipático de los fosfolípidos, esta configuración es la más favorable energéticamente y la que le confiere mayor estabilidad a la bicapa, estabilidad que se logra por la maximización de las interacciones "semejantes" -las que se dan, por un lado, entre la cabeza polar del fosfolípido y el medio acuoso (hidrofílicas) y por otro, entre las cadenas apolares con ellas mismas- y la minimización de las "asemejantes", en donde las cadenas de hidrocarburo se mantienen lo más alejado posible del medio acuoso, manifestando así su carácter hidrófobo (11).

La adopción espontánea de la estructura de bicapa por moléculas de fosfolípidos en solución hidratada, como es la situación biológica en realidad, puede verse incluso como una consecuencia termodinámicamente necesaria, partiendo de la regla de las fases de Gibbs para el potencial químico y el simple hecho de que los fosfolípidos tienen dos "colas" apolares y una sola "cabeza" polar (11).

En las bicapas lipídicas biológicas, las diferentes clases de lípidos que las constituyen no están distribuidas homogéneamente, sino que parecen ocupar regiones específicas. Por ejemplo en membranas celulares de eritrocitos humanos, se ha demostrado que mientras los fosfolípidos esfingomielina y fosfatidilcolina ocupan la mitad externa de la bicapa, la fosfatidilamina y la fosfatidilserina ocupan solamente la mitad interior (12,13).

### II.1.3. Estado del Movimiento Molecular en la Bicapa Lipídica.

A través de estudios espectroscópicos, tales como resonancia de espín electrónica (RSE), resonancia magnética nuclear (RMN) y fluorimetría, se han reconocido cuatro tipos de movimiento importantes realizados por los lípidos en una bicapa (9).

El primero y más rápido es la rotación de los enlaces carbono-carbono (C-C), de las cadenas alquílicas (figura 3a). Este fenómeno, que es la base de la teoría rotacional isomérica que se expone más adelante, ocurre en alrededor de  $10^{-10}$  segundos y es el principal responsable de muchas de las propiedades biofísicas de las bicapas lipídicas, tales como: tamaño, gradientes de flexibilidad y orientación de las moléculas de fosfolípido, fluidez, actividad óptica, permeabilidad, características geométricas y transiciones de fase de la bicapa (14).

A temperaturas compatibles con la vida, se ha demostrado que los fosfolípidos tienen un movimiento lateral de difusión a lo largo de la bicapa (fig. 3b). El coeficiente de difusión de este movimiento es del orden de  $10^{-8}$   $\text{cm}^2/\text{s}$ . En estas condiciones, las moléculas de los fosfolípidos son capaces de moverse a una velocidad de  $\sim 1\mu\text{m}/\text{s}$ , lo que les facultaría, por ejemplo, para recorrer la longitud de una bacteria como *E. coli* en alrededor de 2 seg. (9). A modo de comparación considérese que los coeficientes de difusión en algunos sólidos no rebasan los  $10^{-9}$   $\text{cm}^2/\text{s}$ , mientras que un valores típicos en líquidos estarían entre  $10^{-5}$   $\text{cm}^2/\text{s}$  y  $10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{s}$  (15).

Finalmente, existe un tipo de movimiento conocido como "flip-flop" que consiste en una comparativamente lenta transferencia de fosfolípidos de un lado a otro de la bicapa (fig. 3c). Este movimiento se efectúa en escalas de tiempo que van de minutos a horas (16,17).

En lo que respecta a el colesterol, se ha detectado que se orienta en la bicapa a lo largo de su eje molecular longitudinal y realiza movimientos laterales de difusión, además de una rápida rotación alrededor de dicho eje, el cual, a su vez, tiene un movimiento "pendular" (9) (fig. 3d).

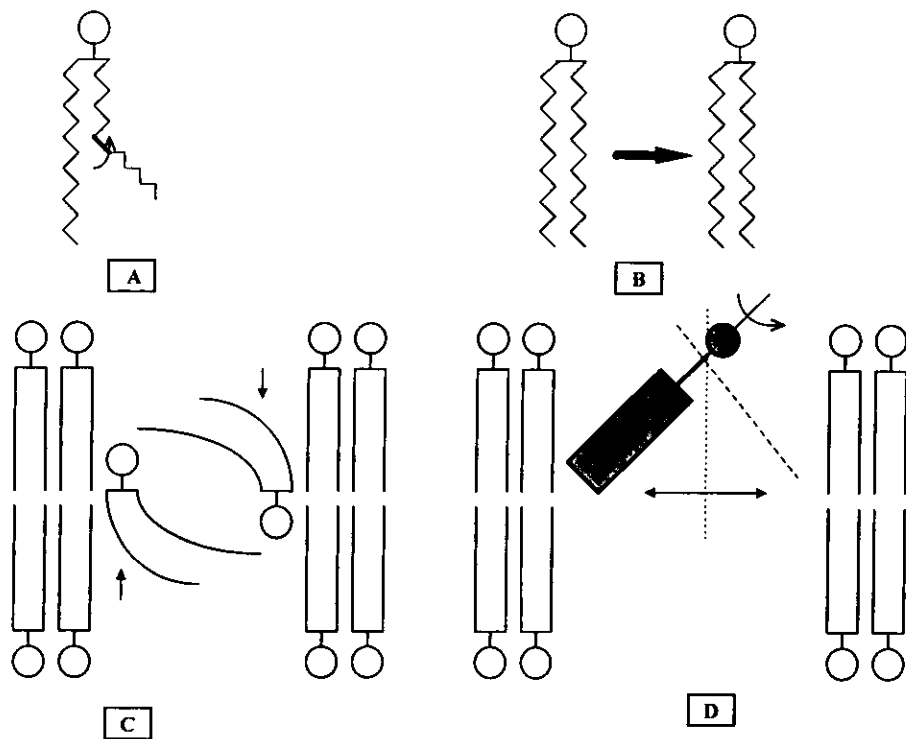


FIGURA 3

## II.2. Teoría Rotacional Isomérica.

La primera exposición completa de la teoría del isomerismo rotacional la dio M.V. Volkenstein en 1951, pero fué hasta 1962 cuando aparece en una forma más sistematizada, aplicándose básicamente al caso de los polímeros sintéticos y derivados del petróleo (18). Un enfoque más moderno, tanto en cuanto a los métodos matemáticos empleados como a la base experimental de la teoría, lo da P.J. Flory en 1969 (19). Posteriormente, al inicio de la década de los años setenta, aparecieron las primeras aplicaciones de la teoría, en su forma más acabada, a la Biología, precisamente al problema de transiciones de fase y estado físico de

agregación de las bicapas lipídicas y biomembranas, para posteriormente extenderse al caso de las proteínas y los ácidos nucleicos (14), si bien se había comenzado a aplicar a los polipéptidos desde 1954 (20).

La teoría descansa, por un lado, en el hecho experimental de la existencia del isomerismo rotacional en los polímeros, que se trata en el siguiente apartado y por otro lado en algunos supuestos teóricos, expuestos en el apartado II.2.2.

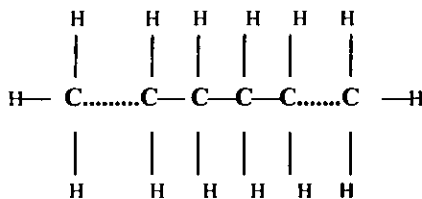
### II.2.1. Isomerismo Rotacional.

Los isómeros rotacionales son configuraciones distintas que adopta una misma molécula como resultado de la rotación de uno o más de sus enlaces. Cada isómero rotacional así obtenido se conoce como rotámero. Debe de hacerse una distinción entre este tipo de isomerismo y el isomerismo verdadero, también conocido como isomerismo estructural. Los isómeros verdaderos son moléculas con la misma fórmula condensada (mismo número y tipo de átomos) pero que difieren en su estructura y, por lo tanto, manifiestan muy distintas propiedades físico-químicas. Es decir que las moléculas que son isómeros sólo pueden transformarse una en otra por medio de la ruptura y formación de enlaces químicos. En cambio los isómeros rotacionales no pueden distinguirse químicamente sino, de manera concluyente, sólo por medio de métodos espectroscópicos avanzados, como resonancia magnética y paramagnética nuclear (RMN, RPN), resonancia espín electrónica (RSE), etc., si bien el fenómeno se manifiesta también en experimentos ópticos y eléctricos más clásicos, a partir de los cuales se puede inferir su existencia (18).

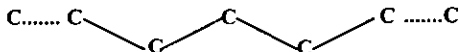
En principio cualquier enlace químico puede manifestar cierta rotación, pero el caso que más interesa analizar aquí es el del enlace carbono-carbono simple, tipo  $\sigma$  y muy particularmente cuando pertenece a la serie homóloga  $C_nH_{2n+2}$  de los n-alcenos ó n-parafinas (o del polietileno), a los que, en este texto, se les hace también referencia como hidrocarburos lineales ó simplemente hidrocarburos.

Los dobles enlaces entre los átomos de carbono (enlace tipo  $\pi$ ) oponen una resistencia tan grande a la rotación de los enlaces que únicamente ocurren en ellos algunas oscilaciones torsionales alrededor de la posición de equilibrio, que es aquella en la que los orbitales atómicos tienen un solapamiento máximo.

La fórmula estructural de un polímero del tipo del polietileno sería, en general, así:



en donde la línea punteada substituye la presencia de un número indeterminado de grupos alquilo. Sin embargo, debido al tipo de hibridización de los orbitales atómicos del carbono, ( $sp_3$ ) los enlaces C-C y C-H no forman ángulos rectos entre sí, como en la figura, sino que hacen ángulos de  $109^\circ$  (ángulo de valencia,  $\theta$ ), de modo que los cuatro enlaces constituyen un tetraedro. Por lo tanto una representación más adecuada sería una cadena en "zig-zag", como acordeón:



en donde se han omitido los símbolos de los átomos de hidrógeno, para mayor claridad. En un n-alceno ésta es la configuración fundamental, en donde todos los átomos de carbono de la cadena se encuentran contenidos en un mismo plano, y se le conoce como configuración "todo trans". Los distintos rotámeros del polímero se obtienen a partir de esta configuración fundamental, haciendo girar algún enlace C-C en particular, de manera que el ángulo de valencia permanezca fijo (fig.4).

Al girar el enlace iría trazando un cono de revolución, cuyo ápice convencionalmente se encontraría en el primer átomo de carbono de dicho enlace y su base la formaría el movimiento de rotación del segundo átomo de carbono. El resto de la molécula, la que queda después del enlace girado, saldría del plano que contiene a la "columna vertebral" de enlaces C-C anteriores a el enlace en cuestión. Por supuesto, en este giro, los átomos de hidrógeno conservan su disposición sobre los vértices restantes del tetraedro en cada átomo de carbono.

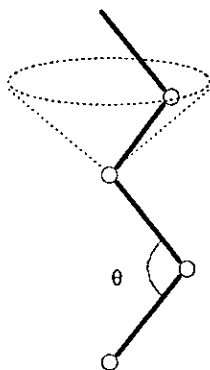


FIGURA 4

Otra forma de visualizar la rotación de un enlace es a través de la proyección de Newman, que es una representación "frontal", en donde ahora se piensa que se ve al eje del enlace C-C, vecino inmediato anterior del que está girando, como si estuviera "a la altura de los ojos", es decir, como si la línea de visión coincidiera con el ápice del cono de revolución, mencionado en el párrafo anterior, mientras que se ve al átomo que gira generando un círculo (fig.5). En esta figura, los enlaces con línea punteada corresponden al segundo átomo de carbono del citado enlace C-C, el cual sería el que estaría más alejado del plano definido por la hoja de papel, mientras que los trazos continuos corresponden a los enlaces de los átomos unidos al primer átomo de carbono, el que estaría en el plano de la hoja. La tilde unida a los grupos CH<sub>2</sub> da cuenta de que se supone que la cadena de polietileno se prolonga indefinidamente en ambos sentidos.

La química orgánica clásica consideraba antes, que la rotación alrededor de los enlaces simples, tipo  $\sigma$  era libre, es decir, que cualquier posición que ocupara el átomo ó molécula que gira en el círculo de la figura 4, era completamente equivalente a cualquier otra. Sin embargo, múltiples resultados

experimentales demostraron que ese no es el caso, que existen posiciones en el círculo de giro con distintos valores de energía. En consecuencia se forzó la conclusión de que la energía total del movimiento de rotación de los enlaces C-C no es exclusivamente cinética, sino que existe un componente debido a la posición del átomo, es decir que se manifiesta en el fenómeno una energía potencial.

En la figura 6 se muestra la gráfica de la función de la energía potencial U del n-butano asociada con algunos de sus rotámeros, cada uno caracterizado por el ángulo de rotación  $\phi$ . Esta curva resulta típica de la rotación de uno solo de los enlaces C-C interiores de la cadena en la serie C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub>, básicamente debido al tipo de simetría que presentan las cadenas del n- polietileno (18,19).

La curva se puede caracterizar por tres parámetros, las dos energías de activación, U<sub>0</sub>, U<sub>1</sub> y la diferencia de energía  $\Delta E$ . El mínimo de energía potencial, U =  $\phi$ , se obtiene cuando el ángulo de rotación es igual a  $2n\pi$ , con n=0,1,2,....., que define a la configuración llamada trans, también conocida como antiperiplanar, que es precisamente aquella en donde ó no ha ocurrido ninguna rotación ó el enlace C-C ha girado una ó más vueltas completas. Los dos mínimos de la curva tienen la misma altura,  $\Delta E$ , y profundidad, U<sub>1</sub> -  $\Delta E$  y corresponden a las configuraciones conocidas como gauché positivo, denotado g<sup>+</sup>, y gauché negativo, ó g<sup>-</sup>, que también son conocidas como configuraciones sinclinales, y que aparecen cuando el ángulo de rotación toma valores de, respectivamente, 120° y 240° (y sus múltiplos de 2 $\pi$ ).

La rotación de un enlace al estado gauché causa que el resto de la cadena del polímero que queda después de el enlace rotado, que se podría denominar la "parte distal" de la cadena, se desvie del plano que contiene al eje longitudinal de la molécula, en un ángulo dihedral  $\alpha = \pm 60^\circ$  aproximadamente, dependiendo de

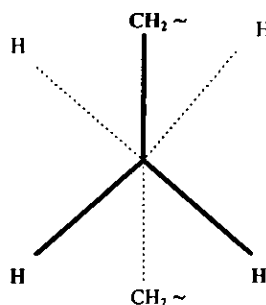


FIGURA 5

si la rotación gauché es positiva ó negativa. En la figura 7 se esquematiza este fenómeno mostrando en primer lugar la proyección de Newman con el ángulo de rotación  $\varphi$  y el ángulo dihedro  $\alpha$  y en seguida se ve una cadena en estado todo trans (todos sus enlaces en trans), junto a otra cadena en la que uno sólo de sus enlaces, marcado por una línea más gruesa, ha rotado al estado gauché positivo, cuya dirección de rotación viene señalada por la flecha.

Las barreras de activación  $U_0$  y  $U_1$  representan la energía que hay que proporcionar, como mínimo, para pasar de una configuración a otra y en general tienen valores comprendidos entre 3-4 Kcal/mol, en el caso de  $U_1$  y de 4-6 Kcal/mol para  $U_0$  (21). En cuanto a  $\Delta E$ , que es la diferencia de energía entre el estado rotacional trans y el gauché, toma un valor de 0.9 Kcal/mol en el caso del n-butano, en el mismo orden de magnitud de los valores de otras n-parafinas (18,19).

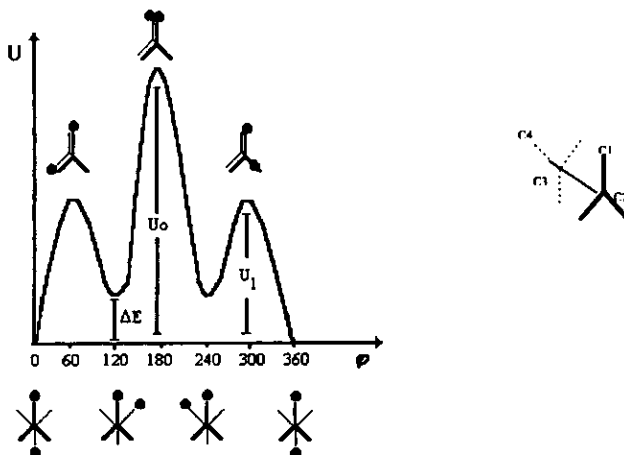


FIGURA 6

Como se ve en la figura 6, los seis rotámeros dibujados se pueden dividir en dos conjuntos con tres elementos cada uno. Uno es el que los átomos unidos al  $C_2$  -el átomo de carbono del enlace inmediato anterior al que está en rotación y que está más cerca de el lector- se sobreponen a los unidos al  $C_3$ , de manera que podría decirse que los eclipsan. Por otro lado están las configuraciones de los rotámeros en los que ningún átomo de los unidos a  $C_2$  ó a  $C_3$  se sobreponen entre sí, como si se escalonaran. Los rotámeros del conjunto "eclipsados" ocupan un nivel energético mayor que cualquiera de los del conjunto "escalonados", y dentro de este, la configuración de menor energía es aquella en donde la distancia entre los grupos más voluminosos es máxima. En el caso del n-butano los grupos más voluminosos son los metilo terminales mientras que para el caso más general del polietileno son los restos de la cadena alquílica a ambos lados del enlace rotado y que se esquematizan en la figura 6 por la bolita negra. Así que cuando se minimiza la interacción entre átomos no ligados químicamente, se obtienen rotámeros de menor energía y por lo tanto configuraciones más estables. De hecho todo el n-butano a temperatura ambiente existe en alguna de las configuraciones escalonadas, 68% en la trans y 32% en la gauché, (21). En consecuencia, puede considerarse que, para la serie del n-polietileno y a temperaturas compatibles con la vida, los rotámeros eclipsados no son más que formas inestables de transición.





FIGURA 7

La naturaleza mecano-cuántica de las barreras a la rotación no está clara del todo, aunque se considera que probablemente las fuerzas de dispersión, también conocidas como de London ó de Van der Walls, tengan un papel preponderante, manifestándose en la repulsión de los átomos no ligados por valencias y en la interacción entre los enlaces contiguos al eje de rotación (14). Que este podría ser el caso se deduce del hecho experimentalmente establecido de que  $\Delta E$  depende tanto del estado de agregación de la substancia, como del solvente en el que se encuentre (18). Esta sensibilidad del isomerismo rotacional a las interacciones intermoleculares, se comprende si se considera que el propio isomerismo rotacional viene, muy probablemente, determinado por la interacción entre átomos no valentes. Debido a que las distancias entre los átomos de una molécula son del mismo orden de magnitud que las distancias entre moléculas vecinas, las interacciones intramoleculares, responsables del isomerismo rotacional, no pueden ser muy diferentes de las intramoleculares. En este sentido, los parámetros de los isómeros rotacionales, tales como  $\Delta E$ ,  $U_0$ ,  $U_1$  y  $\varphi$ , deben considerarse como propios de la substancia como un todo y no de cada molécula en particular (18).

## II.2.2. Suposiciones Teóricas Generales.

El fenómeno del isomerismo rotacional en polímeros es un hecho experimentalmente bien establecido. Sin embargo, es claro que con un mismo fundamento experimental se pueden adoptar distintos enfoques teóricos. Así es que han surgido varios modelos de polímeros que, aún concordando en la existencia de la isomería rotacional, adoptan determinadas hipótesis que redundan en diferencias formales entre ellos y de los que emanan predicciones diferentes en relación a las propiedades físico químicas de los polímeros. Conviene entonces puntualizar, al menos los supuestos más generales que fundamentan el enfoque de la teoría rotacional isomérica y que la distinguen de otras.

### II.2.2.1. Énfasis en la Estructura y Dinámica Internas.

La teoría rotacional isomérica postula que la esencia de la explicación de muchas propiedades macroscópicas de los polímeros radica en las interacciones intramoleculares. Propiedades mecánicas (flexibilidad y resistencia), termodinámicas (transiciones de fase), geométricas (tamaño molecular y dimensiones de sistemas moleculares), ópticas (espectros de emisión y absorción, birrefringencia) y biofísicas (permeabilidad), encuentran una explicación satisfactoria en los modelos que fundamentan sus hipótesis en la estructura y dinámica internas del polímero (18,19,22).

Para explicar esta situación debe considerarse que al hacerse una molécula más y más complicada, aumenta el número de grados de libertad necesarios para caracterizar sus estados internos, de manera que estos aportan progresivamente cada vez más a la energía total del sistema y así participan de modo más determinante en las propiedades macroscópicas de la substancia. Este es en sí mismo un punto de vista diferente a la aproximación tradicional -que históricamente fue la primera y que funciona bien para, por ejemplo, moléculas simples y pequeñas- en donde la energía potencial del sistema se considera siempre como debida únicamente a interacciones intermoleculares (15).

### II.2.2.2. Discretización del Estado Rotacional.

En la teoría rotacional isomérica, cada enlace de un polímero es tratado como si apareciera en uno u otro de entre varios estados rotacionales discretos. Comúnmente se elige a estos estados, ó configuraciones, de manera que coincidan con los mínimos de la curva de energía potencial (fig.6). Es decir que, en lugar de tratar con una curva de potencial continua, que implicaría un continuo de estados rotacionales para cada enlace, se escogen aquellos cuya configuración sea más estable, de modo que pueda confiarse en que, al ser estos estados más permanentes, determinen más efectivamente las propiedades esenciales del polímero. En el caso concreto de los n-alcenos se considera que un enlace C-C particular únicamente puede adoptar uno de tres estados rotacionales, el trans, denotado: t, el gauché positivo ( $g^+$ ) y el gauché negativo ( $g^-$ ).

El fundamento físico de la hipótesis de discretización es que los estados rotacionales más estables de cada enlace, que se corresponden con los mínimos de la curva de energía potencial de interacción, son los que aparecen con mucha mayor frecuencia. Las fluctuaciones alrededor de estos mínimos son despreciadas, lo que no quiere decir que no se tomen en cuenta, sino que, debido a su carácter azaroso, tenderán a cancelarse mutuamente (19).

Matemáticamente se obtiene una cierta simplificación al adoptar las hipótesis de discretización ya que se substituyen integrales -frecuentemente difíciles de evaluar- por sumatorias sobre un conjunto finito de estados, lo que añade simplicidad y economía en los cálculos (18).

### II.2.2.3. La Barrera de Activación y la Energía Térmica.

El enfoque de la teoría rotacional isomérica, en donde la distribución continua de la energía potencial como función del ángulo de rotación, es reemplazada por una distribución sobre un número finito de estados discretos, está bien fundada para aquellos casos en donde los distintos mínimos de energía están separados por barreras substancialmente mayores que el producto  $RT$ , en donde  $R$  es la constante universal de los gases y  $T$  es la temperatura (19). Este producto  $RT$  cuantifica la energía térmica de "agitación" molecular, la cual, en un momento dado, podría hacer saltar a un enlace de un estado rotacional a otro de mayor energía. Así que, si la barrera que separa a dos configuraciones es pequeña en relación a  $RT$ , prácticamente no habría impedimento para que un enlace adoptara una nueva configuración y por lo tanto, no tendría sentido la discretización al no existir configuraciones energéticamente bien separadas. En estas circunstancias, el enfoque de la teoría perdería su base física primaria, aunque quedaría como un método matemático apropiado (19).

En el caso del polietileno y de los fosfolípidos, las barreras rotacionales,  $U_0$ ,  $U_1$  y  $U_1 - \Delta E$ , superan en alrededor de cinco a seis veces a la energía térmica  $RT$  (18), a temperaturas compatibles con la vida, por lo que se puede pensar, con un buen margen de seguridad, que en el caso de estas substancias, las configuraciones de mínima energía se encuentran lo suficientemente bien confinadas como para poder aplicar la teoría.

## II.3. Modelos de los Componentes y del Sistema.

En esta sección se hacen explícitas las hipótesis y supuestos teóricos más relevantes para la elaboración del modelo mecánico estadístico, tanto en el caso de los fosfolípidos como en el de la bicapa lipídica.

### II.3.1. Modelo de la Molécula de Fosfolípido.

Se considerará que los enlaces carbono-carbono simples, tipo  $\sigma$ , de cada cadena alquílica, mantienen longitudes y ángulo de enlace idénticos y fijos en todo momento y circunstancia, así como también las características cuantitativas y cualitativas de la curva de energía potencial en la rotación de cualquier enlace C-C. Para los enlaces dobles  $C=C$ , tipo  $\pi$ , se supone que no efectúan rotación alguna, mientras que el grupo metilo terminal de cada cadena se considera en rotación libre. Cualquier otro enlace C-C puede optar únicamente por tres estados rotacionales, el trans, que es el estado basal de referencia, al cual, por lo tanto, se le asigna una energía de cero, y los dos estados simétricos gauché,  $g^+$  ( $+120^\circ$ ) y  $g^-$  ( $-120^\circ$ ), que tienen una diferencia de energía con el estado rotacional trans idéntica e igual a  $\Delta E$ .

La única forma de interacción intramolecular que se toma en cuenta, es la que se da entre los estados rotacionales de enlaces C-C que son vecinos inmediatos dentro de una misma cadena alquílica. Esto es, que el estado rotacional que adopte un enlace C-C cualquiera, dependerá exclusivamente del estado rotacional del enlace que le precede y del enlace que le sigue en la cadena a la que pertenecen. Se introduce así un efecto cooperativo en el polímero, en donde ya no es posible tratar como independiente a el estado rotacional de cualquiera de los enlaces C-C de la cadena (14).

La hipótesis de independencia de los estados rotacionales de cada enlace, llevó a hacer predicciones teóricas que ó no estaban de acuerdo, cualitativamente, con los resultados experimentales ó presentaban diferencias cuantitativas significativas con ellos, por lo que se hizo indispensable asumir en los modelos un cierto grado de dependencia entre los enlaces C-C (19).

Como ya se mencionó, en esta tesis se considera que dicha dependencia se extiende sólo hasta los vecinos inmediatos de cada enlace, cosa que, por lo demás, es el supuesto usual dentro de la teoría rotacional isomérica. Esto principalmente por consideraciones de economía y simplicidad teóricas y a que, debido a la probable participación de las fuerzas de dispersión en la determinación causal de las barreras rotacionales, se supone que, conforme aumente la distancia entre los enlaces interactuantes, disminuirá la energía de interacción y, por lo tanto, la contribución final de las interacciones más lejanas no será, probablemente, muy importante (19).

Finalmente se supondrá, de acuerdo con la evidencia experimental, que existe un gradiente de flexibilidad a lo largo de la cadena del hidrocarburo, el cual, para los propósitos del modelo, se manifiesta a través de la "rigidez" de un cierto número de enlaces cercanos a la "cabeza" polar de la molécula, mientras que el resto de los enlaces podrá adoptar cualquiera de los tres estados rotacionales que le son accesibles. Esta "rigidez" consiste en que estos enlaces no podrán adoptar otro estado rotacional que no sea el trans.

### II.3.2. Modelo de la Bicapa Lipídica.

Se supondrá una bicapa de fosfolípidos de composición homogénea, estructurada de la manera previamente descrita en la sección II.1.2. y en estado de cristal líquido, libre de colesterol y en donde no se hace distinción alguna entre las cadenas de hidrocarburo que pertenecen a un mismo fosfolípido ó a diferentes. Igualmente se hace la hipótesis de independencia de cada una de las monocapas de fosfolípidos, es decir que se considera que no hay interacción alguna entre ellas, de forma que se puede pensar que la bicapa se trata, en el modelo, como la suma de dos monocapas independientes.

Con respecto a la dinámica molecular en la bicapa, se hace la suposición de que únicamente el isomerismo rotacional contribuye esencialmente a la energía total del sistema. Es decir, que de la variedad de movimientos a los que está sujeto un fosfolípido real, algunos de los cuales fueron descritos en la sección II.1.3., en el modelo sólo se toma en cuenta el debido a la rotación de los enlaces simples C-C de las cadenas alquílicas. Además de esta contribución, puramente intramolecular, de la isomería rotacional a la energía total, solo se considera una única contribución más, ésta de tipo intermolecular; la proveniente del efecto estérico, esto con el objeto de tomar en cuenta las restricciones a las configuraciones moleculares libres que seguramente impone el rígido orden en "empalizada" con el que están empacadas las moléculas de los fosfolípidos en una bicapa que se encuentra en estado de cristal líquido. Para ilustrar mejor este punto, en la figura 8 se esquematizan cuatro configuraciones moleculares por las que podría optar una cadena alquílica libre. La primera (fig.8a), se conoce como 2g1 kink y consiste de una secuencia g<sup>+</sup>tg<sup>-</sup>, en este caso localizada aproximadamente en el primer tercio de la longitud de la cadena. Como se observa, el segmento proximal permanece paralelo al segmento distal, es decir que la secuencia de rotaciones mencionada no provoca desviación angular alguna del segmento de la cadena que le sigue, con respecto del que le antecede. Es plausible pensar que este tipo de configuraciones tienen buenas probabilidades de encajar perfectamente aún en la situación claramente restrictiva que priva en una bicapa.

La conformación ilustrada en la figura 8b, que se produce cuando un solo enlace de la cadena efectúa una rotación gauché +, causa una desviación angular de la parte distal de aproximadamente 60° con respecto al eje longitudinal de la cadena (secc.II.2.1). De este tipo de estructuras (la gauché- es simplemente una imagen especular de la anterior), se diría que pueden existir en una bicapa basándose en tres criterios: (1)Dentro de todos los posibles, tienen el número mínimo de enlaces rotados, (2)Cooperatividad molecular (dos moléculas distintas adoptando simultáneamente configuraciones estéricamente compatibles entre sí) y (3)Localización del enlace rotado (mientras más cerca se encuentre el enlace rotado del grupo metilo terminal,

menor es la longitud del segmento distal desviado y menor el disturbio estérico provocado). En el estado de cristal líquido, el número de rotaciones gauche por cadena alquílica en una bicapa lipídica se ha estimado entre tres y cuatro (8,23) así que es muy probable que se dé este tipo de configuración, dentro de una bicapa.

Las configuraciones ilustradas por las figuras 8c y 8d se producen cuando aparece una secuencia de enlaces rotados  $g^+g^+$  y  $g^+g^-$  respectivamente y causan desviaciones angulares de  $90^\circ$  y  $120^\circ$  respectivamente, son configuraciones moleculares inadmisibles en el modelo, fundamentalmente debido a las dificultades de empaque en la bicapa que presumiblemente causarían, las cuales no son fáciles de apreciar. Por otra parte puede pensarse que si bien el evento en el que una cadena de polietileno tiene dos enlaces rotados no es como ya se mencionó, infrecuente, el hecho de que estas rotaciones se dieran consecutivamente, disminuye su probabilidad de aparición. Además en ambos casos, pero más claramente en las secuencias de los tipos  $g^+g^-$  y  $g^-g^+$  (fig.8d), se producen interacciones intramoleculares nuevas entre los átomos de la parte proximal y distal, y esto independientemente de la posición de la secuencia de rotación a lo largo de la cadena, ya sea más cerca de la cabeza polar ó del metilo terminal. En estas condiciones, seguramente existen más impedimentos energéticos a vencer para adoptar dichas configuraciones.

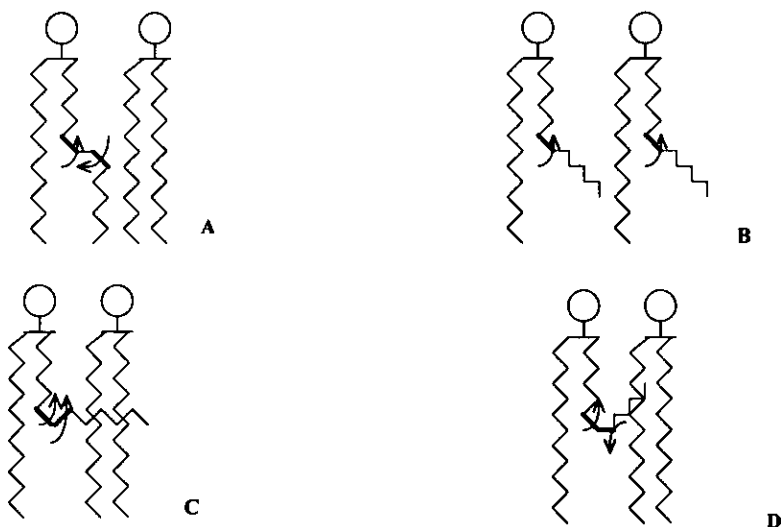


FIGURA 8

## CAPÍTULO III

### MODELO MECÁNICO ESTADÍSTICO DE LAS BICAPAS LIPÍDICAS

#### III.1. Generalidades.

Básicamente el modelo de la bicapa lipídica que se propone consiste en la suposición de independencia de las dos monocapas que la componen más la hipótesis de la indistinguibilidad de las cadenas de hidrocarburo, en donde la cadena alquílica "tipo" es aquella cuyos enlaces C-C pueden adoptar únicamente tres estados rotacionales en función de los estados rotacionales de sus vecinos intramoleculares inmediatos. Las configuraciones que así resulten deben ser además compatibles con las restricciones de empaque impuestas a la cadena por el hecho de suponerse inmersa dentro de una bicapa lipídica.

De manera que, en este modelo, las particularidades de un fosfolípido se manifiestan sólo a través de dos de sus características: el número de enlaces C-C que tengan sus cadenas hidrófobas y la diferencia de energía entre el estado rotacional trans y el estado rotacional gauche que le sea propia, mientras que el hecho de estar en una bicapa se plasma en los impedimentos estéricos a las configuraciones que pueda adoptar. Así, se llega a una situación en donde, en el modelo, se tiene una cadena alquílica "típica" inmersa en una bicapa, que en su dinámica pasará por todas las conformaciones compatibles con las restricciones intra e intermoleculares mencionadas en las secciones anteriores. Partiendo de esta situación, y ya dentro del formalismo de la mecánica estadística, se procede a contabilizar, bajo las condiciones dictadas por el modelo, el número de maneras posibles de obtener cada configuración molecular en particular. La suma total de estas cantidades se conoce como suma estadística ó función de partición y es indispensable para calcular los valores de los observables termodinámicos, es decir, para poder pasar de la descripción "microscópica" -ó del nivel molecular- a la "macroscópica" que, en este caso, correspondería al nivel de estructura celular al que pertenece la bicapa lipídica. Por ejemplo, se podría calcular la función de la energía interna de la cadena alquílica "típica", a partir de la cual se derivarían el resto de las funciones de las variables termodinámicas y, aprovechando el carácter extensivo de, por ejemplo, la función de la energía interna, sería posible obtener las expresiones de las funciones termodinámicas correspondientes al sistema completo, es decir de la bicapa lipídica, simplemente conociendo el número de moles de fosfolípido presentes (24). No es el propósito de esta tesis proporcionar estos cálculos, que definirían el estado termodinámico del sistema, pero el procedimiento esbozado sirve para ilustrar el modo por el cual es posible pasar de la mecánica estadística del nivel molecular a la termodinámica del sistema completo.

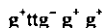
Por supuesto que en todo este procedimiento se estarían asumiendo las hipótesis que dan fundamento a la mecánica estadística clásica, entre las cuales se encuentra la presunción de que el sistema se encuentra aislado de todo intercambio de energía, es decir que tiene una energía total constante, que la dinámica del sistema molecular es Hamiltoniana (lo que implica que la energía total se conserva) y que se alcanzó ya el equilibrio termodinámico, es decir un estado estacionario, independiente de las condiciones iniciales del sistema (25).

En los apartados siguientes de esta sección se sigue el formalismo de la mecánica estadística de los polímeros como está expuesto para el caso general por P.J. Flory (19), introduciendo cuando se requiera las particularidades que tendría una cadena de hidrocarburo en una bicapa lipídica, de acuerdo con D. Marsh (8).

#### III.2. La Energía Configuracional.

En la siguiente exposición se tratará primeramente la formulación matemática más general, que corresponde a la cadena de polietileno libre, para posteriormente introducir los cambios que se requieran en el caso de una cadena de hidrocarburo dentro de una bicapa lipídica.

Existen distintas formas de especificar las diferentes configuraciones del polietileno, una de las cuales es mediante la sucesión de los símbolos del estado rotacional que tiene cada enlace, por ejemplo:



corresponde a una de las posibles configuraciones de una cadena con  $n=7$  enlaces C-C, de los cuales el primero se encuentra en estado *gauché* positivo, el segundo en *trans*, etc. Otra forma equivalente sería dar una sucesión de los ángulos de rotación correspondientes,  $\phi_i$ , en donde  $\phi_i=0$  si el  $i$ -ésimo enlace se encuentra en el estado rotacional *trans*, mientras que  $\phi_i=\pm 120^\circ$  dependiendo de si el enlace está en estado *gauché* + ó *gauché*-. De este modo una sucesión particular de ángulos de rotación  $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$ , especifica una determinada configuración, la cual se denota por  $\{\phi\}$ .

Para el caso del polietileno y las cadenas alquilo de un fosfolípido existen exclusivamente tres estados rotacionales para cada enlace, el *trans* y los *gauché*  $\pm$ , de manera que también se puede especificar la configuración de una cadena por una sucesión de números, los cuales sólo pueden tomar uno de tres valores posibles, por ejemplo el 1 para el *trans* el 2 para el *gauché* positivo y el 3 para el *gauché* negativo. En esta codificación, la cadena del ejemplo quedaría así:

2113122

Como se mencionó en la sección II.3.1., se asume que el estado rotacional del  $i$ -ésimo enlace,  $\phi_i$ , depende exclusivamente del estado rotacional de sus vecinos inmediatos,  $\phi_{i-1}$  y  $\phi_{i+1}$ , despreciando las interacciones de más largo alcance. En estas condiciones la energía total de una configuración,  $E\{\phi\}$ , viene dada por la suma de las energías de interacción entre pares de enlaces vecinos. Para el caso del ejemplo:

$$E\{\phi\} = E_2 + E_{21} + E_{11} + E_{13} + \dots$$

en donde el primer término de la suma depende sólo de una variable debido a la ausencia de un predecesor en la cadena de enlaces. Esta sumatoria para una cadena con  $n$  enlaces, contiene  $n$  términos de los cuales  $n-1$  provienen del número de parejas que se pueden formar con  $n$  elementos, tomando cada vez solamente a los vecinos consecutivos, más un término desapareado. En consecuencia, cada término de la suma lleva como su primer subíndice el último subíndice de su predecesor en el polinomio.

Como en una cadena de polietileno libre existen dos grupo metilo terminales entonces la suma de la expresión anterior debe empezar a partir del segundo enlace de la cadena,  $i=2$ , y llegar hasta el penúltimo,  $n-1$ , esto es que la suma tiene  $n-2$  sumandos. Por lo tanto puede escribirse en general a  $E\{\phi\}$  como:

$$E\{\phi\} = \sum_{i=2}^{n-1} E_i(\phi_{i-1}, \phi_i) = \sum_{i=2}^{n-1} E_{\zeta\eta i} \dots \dots I$$

en donde  $\zeta$  denota el estado del enlace  $i-1$  y  $\eta$  el estado del enlace  $i$ , sobreentendiéndose que el primer término en cada sumatoria es función de un solo ángulo y por lo tanto viene indexado sólo por  $\phi_i$ , en el caso de la primera sumatoria y sólo por  $\eta$  en la siguiente sumatoria. La energía  $E_{\zeta\eta i} = E_i(\phi_{i-1}, \phi_i)$  puede verse como la contribución a  $E\{\phi\}$  asociada con la asignación del estado rotacional  $\eta$  al  $i$ -ésimo enlace dado que el enlace  $i-1$  está en el estado rotacional  $\zeta$ . Al hacer esto no se pasa por alto la dependencia del potencial rotacional del enlace  $i$  con el enlace  $i+1$ , sino que únicamente se reserva para el siguiente término de la suma.

Resta ahora asignar valores numéricos a los distintos términos  $E_{\zeta\eta i}$  para así poder evaluar, en principio, a  $E\{\phi\}$ . Al hacer esto se deben incluir tanto los factores intramoleculares -interacción entre los distintos grupos de la cadena- como intermoleculares, básicamente los debidos al efecto estérico. El procedimiento que se siga para obtener todas las distintas configuraciones moleculares por las que podría optar una cadena polimérica, ayuda a determinar los valores que toma  $E_{\zeta\eta i}$ . Por supuesto, finalmente estos valores son independientes del proceso de asignación elegido.

Supóngase que se parte del estado basal de referencia de la cadena de enlaces C-C, es decir de la configuración todo *trans* y que se procede a asignar sucesivamente un estado rotacional particular a cada enlace, comenzando por el primer enlace a tomar en cuenta y terminando por el considerado como el último. En el término  $E_{\zeta\eta i}$  entran todas las contribuciones energéticas que surjan como resultado de alterar el ángulo  $\phi_i$  del estado  $\zeta$  al estado  $\eta$  asignado, suponiendo que todos los enlaces anteriores,  $(i-1, i-2, \dots)$  permanecen en sus estados previamente determinados, y todos los enlaces restantes,  $(i+1, i+2, \dots)$  se encuentran en el estado rotacional *trans*. Así se da a  $E_{\zeta\eta i}$  el valor energético que resulte de la interacción que surja entre el nuevo estado asignado al  $i$ -ésimo enlace y el de sus vecinos inmediatos, o sea el enlace  $i-1$  con su estado  $\zeta$

previamente asignado y el enlace i+1 en el estado rotacional trans, más las interacciones estéricas producto de la configuración resultante.

Una consecuencia de este procedimiento de asignación es que:

$$E_{\zeta i} = 0 \quad \forall \zeta = t, g^+, g^- \dots \dots \dots 2$$

es decir, que el valor de la energía de interacción entre el enlace i-1 y el i es cero, si se le asigna al i-ésimo enlace el estado rotacional nulo t (trans), independientemente del estado rotacional que haya adoptado el enlace previo, i-1.

Este caso no presenta problemas de interpretación cuando se tiene que  $\zeta=t$ , es decir cuando el enlace i-1 está en trans, ya que, al asignar el estado trans al siguiente enlace, no se promueve ningún tipo de interacción diferente a la del estado basal. En la situación en la que al enlace i-1 se le haya asignado un estado gauché, es claro que todos los átomos de carbono que pertenecen al resto de la cadena alquílica que queda después del enlace rotado, e incluyendo al segundo átomo de carbono de dicho enlace, se encuentran todos participando en enlaces tipo trans, y por lo tanto, están "correctamente alineados", es decir en configuración trans, con el propio enlace i-1. Esto es, el estado gauché del enlace i-1 es sólo con respecto al enlace anterior i-2, pero está en trans con el resto de los enlaces que le siguen en la cadena, ya que esta parte rotó con dicho enlace y se asume, permanece en estado todo trans.

Desde el punto de vista intermolecular las configuraciones de este tipo, que surgen de la rotación de un solo enlace, presentan pocos problemas de empaque en la bicapa lipídica, por lo que son permitidos, (secc. II.3.2.).

Si el enlace i-1 se encuentra en estado trans y al i se le asigna un estado gauché, el valor de:

$$E_{\zeta i} = \Delta E \dots \dots \dots 3$$

o sea que se le asigna el valor de la diferencia de energía entre el estado rotacional trans y el gauché. Desde el punto de vista intermolecular, la situación que se produce es la misma que se comentó en el párrafo anterior.

El resto de las posibles secuencias de pares de enlaces:  $g^+g^+$ ,  $g^-g^-$ ,  $g^+g^-$ ,  $g^-g^+$  quedan prohibidas, básicamente por los problemas de empaque que tendrían en la situación de una bicapa lipídica, debido a las grandes desviaciones angulares que causan en la parte distal de la cadena, como se señaló en la secc. II.3.2. (8). El grupo de secuencias  $g^+g^-$ ,  $g^-g^+$  se prohíbe aún incluso en el caso de los n-alcenos en estado líquido, basándose exclusivamente en el criterio intramolecular, debido a las fuertes interacciones que se provocan entre átomos de los residuos proximal y distal a ambos lados de la secuencia de enlaces rotados (19). En consecuencia:

$$E_{g^+g^+;i} = E_{g^-g^-;i} = E_{g^+g^-;i} = E_{g^-g^+;i} = \infty \dots \dots \dots 3'$$

### III.3. Peso Estadístico.

Para poder contabilizar correctamente el número total de configuraciones de una cadena polimérica, considerando las restricciones energéticas de interacción intra e intermoleculares impuestas, es necesario tomar en cuenta que los distintos niveles de energía  $E_{\zeta i}$  a los que puede acceder una determinada pareja de enlaces consecutivos, no tienen la misma probabilidad de ser ocupados, es decir, no son equivalentes entre sí. Por ejemplo, en el caso concreto de la bicapa lipídica, el estado rotacional trans se ve más favorecido tanto por ser el de menor energía de interacción intramolecular como por el hecho de que la configuración todo trans de la cadena es la que menores dificultades de empaque presenta, y de esta manera, los niveles energéticos que corresponden a parejas de enlaces en donde al menos uno de ellos se encuentra en el estado rotacional trans, se verán más favorecidos.

Así se hace patente la necesidad de introducir una ponderación de los distintos niveles de energía  $E_{\zeta i}$ , de modo que quede de manifiesto la mayor ó menor dificultad que tendría una pareja de enlaces cualquiera en ocuparlos. Esta situación es similar a la que se presenta cuando se juega con un dado "cargado", en donde la frecuencia de aparición de la ó las caras "cargadas" diferirá de la frecuencia "legal" en la misma proporción con la que lo hacen los pesos de cada cara.

De acuerdo con los resultados de la mecánica estadística clásica general y aplicada a el caso de los polímeros, los pesos estadísticos de los distintos niveles energéticos,  $u_{c\eta}$ , vienen dados por la función:

$$u_{c\eta} = \exp(-E_{c\eta} / RT) \dots\dots\dots 4$$

en donde se ha eliminado el subíndice  $i$  porque los enlaces de la cadena de polietileno son todos del mismo tipo, (C-C).

Dado que se existen nueve posibles secuencias distintas para una pareja de enlaces, en donde cada enlace puede optar por tres estados rotacionales, entonces hay nueve pesos estadísticos diferentes, los cuales quedan convenientemente arreglados en una matriz:

$$U = [u_{c\eta}] = \begin{vmatrix} u_{\eta\eta} & u_{\eta\eta'} & u_{\eta\eta''} \\ u_{\eta'\eta} & u_{\eta'\eta'} & u_{\eta'\eta''} \\ u_{\eta''\eta} & u_{\eta''\eta'} & u_{\eta''\eta''} \end{vmatrix}$$

con estados  $\zeta$  para el enlace  $i-1$ , indexando a las filas y estados  $\eta$  para el  $i$ -ésimo enlace, indexando a las columnas.

Introduciendo las igualdades 2, 3 y 3' en la ecuación 4, para cada caso, se obtienen:

$$u_{\eta\eta} = u_{\eta'\eta} = u_{\eta''\eta} = \exp(-E_{\eta\eta} / RT) = \exp(0 / RT) = 1$$

$$u_{\eta\eta'} = u_{\eta\eta''} = \exp(-E_{\eta\eta'} / RT) = \exp(-\Delta E / RT)$$

$$u_{\eta'\eta'} = u_{\eta'\eta''} = u_{\eta''\eta'} = u_{\eta''\eta''} = \exp(-\infty / RT) = 0$$

Por lo tanto la matriz U de pesos estadísticos queda así:

$$U = [u_{c\eta}] = \begin{vmatrix} 1 & \sigma & \sigma \\ \sigma & 0 & 0 \\ \sigma & 0 & 0 \end{vmatrix} \dots\dots\dots 5$$

con  $\sigma = \exp(-\Delta E / RT)$ . Esta es la forma final de la matriz U de pesos estadísticos y en ella se resumen, de acuerdo a la teoría rotacional isomérica, todas las restricciones intra e intermoleculares impuestas a la rotación de los enlaces C-C de una cadena de polietileno que se asume está inmersa en una bicapa lipídica.

De la ecuación 4 se obtiene, despejando  $E_{c\eta}$  :

$$E_{c\eta} = -RT \ln u_{c\eta}$$

que al sustituirla en 1 resulta en:

$$E\{\phi\} = \sum_{i=2}^{n-1} E_{c\eta,i} = -RT \sum_{i=2}^{n-1} \ln u_{c\eta,i}$$

dividiendo entre -RT y componiendo con la función exponencial a ambos lados de esta igualdad se llega a:

$$\exp(-E\{\phi\}/RT) = \exp\left(\sum_{i=2}^{n-1} \ln u_{c\eta,i}\right)$$



que por las propiedades de la función exponencial resulta en:

$$\exp(-E\{\phi\}/RT) = \prod_{i=2}^{n-1} \exp(\ln u_{\zeta_{\eta,i}}) = \prod_{i=2}^{n-1} u_{\zeta_{\eta,i}}$$

Pero por la definición de peso estadístico dada en la ecuación 4, se tiene que la expresión  $\exp(-E\{\phi\}/RT)$  es precisamente el peso estadístico total,  $\Omega_{\{\phi\}}$ , correspondiente a una configuración particular,  $\{\phi\}$ , de la cadena polimérica, y en consecuencia:

$$\Omega_{\{\phi\}} = \prod_{i=2}^{n-1} u_{\zeta_{\eta,i}} \dots\dots\dots 6$$

### III.4. Función de Partición.

En la aplicación de la mecánica estadística clásica a los polímeros, la función de partición, Z, se define sin ambigüedad como la suma de los pesos estadísticos totales de todas y cada una de las configuraciones por las que el polímero en cuestión puede optar, de acuerdo a las restricciones impuestas en el modelo. Es decir:

$$Z = \sum_{\{\phi\}} \Omega_{\{\phi\}}$$

Substituyendo a 6 en esta última ecuación se obtiene:

$$Z = \sum_{\{\phi\}} \prod_{i=2}^{n-1} u_{\zeta_{\eta,i}} \dots\dots\dots 7$$

Esta definición de la función de partición no resulta muy práctica, puesto que para evaluarla numéricamente se requiere de una gran cantidad de operaciones, especialmente cuando el orden de polimerización, #P, es relativamente grande. De hecho, aún en el caso en el que #P=20, se requiere de tiempos de procesamiento en computadora significativamente altos, así que se buscaron mejores métodos para resolver la ecuación 7.

#### III.4.1. Forma Matricial.

La suma de productos especificada en esta ecuación, en donde el primer subíndice de un término, en el producto sucesivo, es igual al último subíndice de su predecesor, recuerda a las operaciones con matrices, y de hecho existe una formulación de la función de partición Z en términos del álgebra de matrices.

Supóngase que se tiene un polímero constituido por la repetición de un mismo tipo de enlace, el cual deja fijo el ángulo de valencia al girar, esto es, que se tiene un polímero simple. Además supóngase que cada enlace puede adoptar uno de tres estados rotacionales energéticamente distintos y que la curva de la energía potencial de interacción en la rotación de un enlace es simétrica a ambos lados de la máxima energía de activación,  $U_0$ . En estas condiciones la función de partición Z puede escribirse como:

$$Z = J^* U^{n-2} J$$

en donde n es, como antes, el número total de enlaces en el polímero, n-2 da cuenta del número de enlaces "internos" de la cadena, es decir todos menos los de los dos grupos metilo extremos,  $J^*$  es el vector fila:

$$J^* = (1, 0, 0)$$

J es el vector columna:

$$J = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

y U es la matriz 3 x 3 de pesos estadísticos. Claramente la cadena de polietileno del modelo de bicapa lipídica satisface las condiciones mencionadas, por lo que en este caso en particular, puede aplicarse la expresión anterior para evaluar a Z.

Se puede introducir en este punto el hecho de que el número de enlaces C-C que se van a contar en el caso de una cadena alquilo en una bicapa lipídica, no es n-2 como en el caso de una cadena libre, sino  $m = n - q - 1$ , en donde q es el número de enlaces que, por encontrarse cerca de la cabeza polar del fosfolípido, se consideran fijos en el estado rotacional trans, mientras que el -1 da cuenta de que el grupo metilo terminal se considera en libre rotación y por lo tanto debe de excluirse de la contabilización. Así la expresión para la función de partición queda así:

$$Z = J \cdot U^m \cdot J \dots \dots \dots 8$$

De hecho la ecuación 8 no es más que una redefinición de la suma de productos dada por la ecuación 7, bajo las condiciones mencionadas, ya que esta suma de productos se encuentra en la suma de los elementos  $u_{1j}$  ( $j=1,2,3$ ) de la matriz  $U^m$ , es decir en la suma de los componentes de la primera fila de esta matriz. Para extraer esta fila y convertirla en un número es que se requiere de premultiplicar a dicha matriz por el vector fila  $J^*$ , lo que da como resultado un vector fila que tiene como primer componente a  $u_{11}$ , como segundo componente a  $u_{12}$ , y como tercer componente a  $u_{13}$ . El número que es igual a la suma de estos tres componentes se obtiene al multiplicar el antedicho vector por el vector columna unitario J.

### III.4.2. Diagonalización de la Matriz de Pesos Estadísticos.

Ciertamente que se habría avanzado muy poco en la simplificación de cálculo buscada si las cosas se quedaran hasta aquí, puesto que el multiplicar a la matriz U por sí misma m veces requiere también de un buen número de operaciones. Sin embargo, gracias a el método de cambio de base de un operador lineal, será posible encontrar una forma más simple para la matriz de pesos estadísticos de manera que, la evaluación de su potencia,  $U^m$ , resulte más sencilla.

#### III.4.2.1. Polinomio Característico y Forma Diagonal.

Para darse una idea de cual podría ser la forma más simple que podría adoptar la matriz U, es útil calcular su polinomio característico,  $p(\lambda)$ , el cual viene dado por:

$$p(\lambda) = \det(U - \lambda I) = |U - \lambda I|$$

en donde det es el determinante de la matriz  $U - \lambda I$ , siendo  $\lambda$  una variable numérica e I es la matriz unitaria. Substituyendo la ecuación 5 en esta última expresión se tiene:

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} 1 & \sigma & \sigma \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{vmatrix} - \lambda \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{vmatrix}$$

$$\begin{aligned}
&= \begin{vmatrix} 1 & \sigma & \sigma \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{vmatrix} \\
&= \begin{vmatrix} 1-\lambda & \sigma & \sigma \\ 1 & -\lambda & 0 \\ 1 & 0 & -\lambda \end{vmatrix} = (1-\lambda) \begin{vmatrix} -\lambda & 0 \\ 0 & -\lambda \end{vmatrix} - \sigma \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ 1 & -\lambda \end{vmatrix} + \sigma \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ 1 & -\lambda \end{vmatrix} \\
&= (1-\lambda)\lambda^2 + \sigma\lambda + \sigma\lambda = -\lambda^3 + \lambda^2 + 2\sigma\lambda
\end{aligned}$$

$$p(\lambda) = -\lambda(\lambda^2 - \lambda - 2\sigma)$$

La mayor parte de la información requerida para conocer la forma más simple posible para la matriz  $U$ , se encuentra en las raíces de este polinomio  $p(\lambda)$ , es decir en aquellos valores de  $\lambda$  para los cuales  $p(\lambda)=0$ . Claramente una de estas raíces es igual a cero y la denoto  $\lambda_3 = 0$ . Las otras dos raíces pertenecen al polinomio factor  $\lambda^2 - \lambda - 2\sigma$  y se pueden encontrar utilizando la fórmula general para una ecuación de segundo grado. Por lo tanto:

$$\lambda_1 = \frac{1 + \sqrt{1 - 4(1)(-2\sigma)}}{2} = \frac{1 + \sqrt{1 + 8\sigma}}{2}$$

y:

$$\lambda_2 = \frac{1 - \sqrt{1 + 8\sigma}}{2}$$

Puesto que el factor  $\sigma$  es un número positivo entonces se tienen tres raíces reales y distintas para el polinomio  $p(\lambda)$ , el cual es de tercer grado y en consecuencia éste se puede factorizar como un producto de factores lineales de multiplicidad igual a uno:

$$p(\lambda) = (\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2)(\lambda - \lambda_3)$$

Por lo tanto, en base a un teorema del álgebra lineal, se concluye que la matriz  $U$  es diagonalizable, esto es que se puede poner en la forma:

$$\begin{vmatrix} x & 0 & 0 \\ 0 & y & 0 \\ 0 & 0 & z \end{vmatrix}$$

en donde, para este caso,  $x = \lambda_1$ ,  $y = \lambda_2$ ,  $z = \lambda_3$  (26).

### III.4.3. La Suma Estadística en Función de la Matriz Diagonalizada.

Sea  $\Lambda$  la matriz U diagonalizada:

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

entonces existen matrices A y B tales que  $AB=BA=I$  y:

$$\Lambda = B U A$$

de donde:

$$U = A \Lambda B$$

A las matrices A y B, en donde  $B = A^{-1}$ , se les conoce como matrices de similaridad. De esta última igualdad se tiene que:

$$U^m = (A \Lambda B)^m = \underbrace{(A \Lambda B)(A \Lambda B) \dots (A \Lambda B)}_{m \text{ términos}}$$

Asociando:

$$U^m = A (\Lambda B A) (\Lambda B A) \dots (\Lambda B A) \Lambda B$$

← m-1 paréntesis →

y puesto que  $BA = I$  se tiene que:

$$U^m = A \Lambda \Lambda \dots \Lambda B = A \Lambda^m B$$

Substituyendo esta última igualdad en la ecuación 8, se tiene:

$$Z = J^* A \Lambda^m B J \dots \dots \dots 9$$

Sean  $A = [A_{c\eta}]$  y  $B = [B_{c\eta}]$  los elementos de las matrices de similaridad, entonces dado que  $J^* = (1,0,0)$ , el producto  $J^*A$  resulta en el vector fila:

$$(A_{11}, A_{12}, A_{13})$$

mientras que el producto de la matriz B y el vector J es igual al vector columna:

$$\begin{pmatrix} B_{11} & B_{12} & B_{13} \\ B_{21} & B_{22} & B_{23} \\ B_{31} & B_{32} & B_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B_{11} + B_{12} + B_{13} \\ B_{21} + B_{22} + B_{23} \\ B_{31} + B_{32} + B_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{\eta=1}^3 B_{1\eta} \\ \sum_{\eta=1}^3 B_{2\eta} \\ \sum_{\eta=1}^3 B_{3\eta} \end{pmatrix}$$

Ahora bien, puesto que:

$$\Lambda^m = \begin{vmatrix} \lambda_1^m & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^m & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^m \end{vmatrix}$$

entonces, substituyendo en la ecuación 9 se tiene:

$$Z = (A_{11}, A_{12}, A_{13}) \begin{vmatrix} \lambda_1^m & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^m & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^m \end{vmatrix} \begin{vmatrix} \sum_{\eta=1}^3 B_{1\eta} \\ \sum_{\eta=1}^3 B_{2\eta} \\ \sum_{\eta=1}^3 B_{3\eta} \end{vmatrix}$$

$$= (A_{11}\lambda_1^m, A_{12}\lambda_2^m, A_{13}\lambda_3^m) \begin{vmatrix} \sum_{\eta=1}^3 B_{1\eta} \\ \sum_{\eta=1}^3 B_{2\eta} \\ \sum_{\eta=1}^3 B_{3\eta} \end{vmatrix}$$

Es decir:

$$Z = A_{11}\lambda_1^m \sum_{\eta=1}^3 B_{1\eta} + A_{12}\lambda_2^m \sum_{\eta=1}^3 B_{2\eta} + A_{13}\lambda_3^m \sum_{\eta=1}^3 B_{3\eta}$$

ó de forma más compacta:

$$Z = \sum_{\zeta=1}^3 \Gamma_{\zeta} \lambda_{\zeta}^m \dots\dots\dots 10$$

en donde:

$$\Gamma_{\zeta} = A_{1\zeta} \sum_{\eta=1}^3 B_{\zeta\eta} \quad (\zeta = 1,2,3)$$

### III.4.4. Autovalores y Autovectores.

Resta ahora determinar los valores numéricos de los componentes de las matrices de similitud  $[A_{\zeta\eta}]$  y  $[B_{\zeta\eta}]$  para poder así calcular el valor numérico de la función de partición, de acuerdo con la ecuación 10. Para lograr esto se requiere de conocer los vectores propios asociados a los valores propios de la matriz U, es decir a las raíces de su polinomio característico, las cuales ya fueron previamente calculadas. Estos vectores

propios forman la base del espacio vectorial en donde el operador  $U$  puede escribirse como una matriz diagonal y constituyen las columnas de la matriz de similitud  $\Lambda$ .

Entonces hay que buscar, para cada valor propio  $\lambda = \lambda_i$ , un vector,  $v$ , distinto de cero, tal que:

$$Uv = \lambda v$$

Cuando  $\lambda = \lambda_1 = \frac{1 + \sqrt{1 + 8\sigma}}{2}$  se tiene que:

$$\begin{pmatrix} 1 & \sigma & \sigma \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} = \lambda_1 \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 v_1 \\ \lambda_1 v_2 \\ \lambda_1 v_3 \end{pmatrix}$$

de donde se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones:

$$I \begin{cases} v_1 + \sigma v_2 + \sigma v_3 = \lambda_1 v_1 & \dots L1 \\ v_1 = \lambda_1 v_2 & \dots L2 \\ v_1 = \lambda_1 v_3 & \dots L3 \end{cases}$$

De  $L2$  y  $L3$  se tiene:

$$\lambda_1 v_2 = \lambda_1 v_3$$

$$\therefore v_2 = v_3$$

por ejemplo, se puede escoger a  $v_2 = 1$  y entonces, substituyendo en  $L2$  se obtiene que:

$$v_1 = \lambda_1$$

Por lo tanto, el vector propio asociado a  $\lambda_1$  es:

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

En el caso de:  $\lambda_2 = \frac{1 - \sqrt{1 + 8\sigma}}{2}$

se tiene exactamente el mismo sistema de ecuaciones  $I$  que para el valor propio  $\lambda_1$ , solamente hay que hacer la substitución de  $\lambda_1$  por  $\lambda_2$ , por lo que se tiene de nuevo que:

$$v_2 = v_3$$

e igualando  $v_2 = 1$  se obtiene:

$$v_1 = \lambda_2$$

así que, el vector propio asociado a  $\lambda_2$  es:

$$\begin{pmatrix} \lambda_2 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Finalmente para  $\lambda_3 = 0$ , se tiene que resolver la ecuación:

$$Uv = 0$$

que equivale a resolver el sistema:

$$II \quad \begin{cases} v_1 + \sigma v_2 + \sigma v_3 = 0 & \dots\dots II.1 \\ v_1 & = 0 & \dots\dots II.2 \\ v_1 & = 0 & \dots\dots II.3 \end{cases}$$

de las ecuaciones redundantes *II.2* y *II.3* se tiene que:

$$v_1 = 0$$

y substituyendo este valor en *II.1* resulta:

$$\sigma v_2 + \sigma v_3 = 0$$

$$\therefore \sigma v_2 = -\sigma v_3$$

$$\therefore v_2 = -v_3$$

De nuevo, haciendo  $v_2 = 1$ , se tiene que el vector propio asociado a  $\lambda_3$  es :

$$\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix}$$

En consecuencia la matriz de similitud A, que contiene como columnas a estos vectores propios, es:

$$A = \begin{pmatrix} \lambda_1 & \lambda_2 & 0 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & -1 \end{pmatrix} \dots\dots II$$

que es la forma en que D. Marsh (8) la presenta. Haciendo uso de la igualdad  $\lambda_1 = 1 - \lambda_2$  y el hecho de que se puede escoger indistintamente a  $v_2$  ó a  $v_3$  como igual a uno, en la obtención del vector propio asociado a  $\lambda_1$ , P.J. Flory (19) prefiere la presentación:

$$A = \begin{vmatrix} 1-\lambda_2 & -(\lambda_1-1) & 0 \\ 1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & 1 \end{vmatrix}$$

pero por supuesto, ambas son completamente equivalentes.

### III.4.5. Matriz Inversa.

Conociendo ya la expresión final de la matriz A, se puede calcular ahora a  $B = A^{-1}$ , mediante la fórmula:

$$A^{-1} = \text{adj } A / |A|$$

en donde adj A es la matriz de adjuntos, ó menores complementarios, de A, (27). Cada elemento de adj A es igual al determinante del menor asociado con el elemento  $a_{ij}$  de la matriz A, afectado por el signo  $(-1)^{ij}$  y colocado en orden traspuesto con respecto a él. Entonces:

$$\text{adj } A = \begin{vmatrix} \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{vmatrix} & -\begin{vmatrix} \lambda_2 & 0 \\ 1 & -1 \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} \lambda_2 & 0 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} \\ -\begin{vmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 1 & -1 \end{vmatrix} & -\begin{vmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} \\ \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} & -\begin{vmatrix} \lambda_1 & \lambda_2 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} \lambda_1 & \lambda_2 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} \end{vmatrix}$$

$$\text{adj } A = \begin{vmatrix} -2 & \lambda_2 & \lambda_2 \\ 2 & -\lambda_1 & -\lambda_1 \\ 0 & \lambda_2 - \lambda_1 & \lambda_1 - \lambda_2 \end{vmatrix}$$

Como el determinante de la matriz A es:

$$|A| = \lambda_1 \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{vmatrix} - \lambda_2 \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{vmatrix}$$

$$|A| = \lambda_1(-1-1) - \lambda_2(-1-1) = -2\lambda_1 + 2\lambda_2 = 2(-\lambda_1 + \lambda_2)$$

entonces:



$$A^{-1} = B = \frac{1}{2(-\lambda_1 + \lambda_2)} \begin{pmatrix} -2 & \lambda_2 & \lambda_2 \\ 2 & -\lambda_1 & -\lambda_1 \\ 0 & \lambda_2 - \lambda_1 & \lambda_1 - \lambda_2 \end{pmatrix} \dots\dots\dots 12$$

**III.4.6. Forma Final de la Función de Partición.**

Con esta última expresión se tienen ya todos los elementos para determinar la fórmula de la función de partición partiendo de la ecuación 10.

De la definición de  $\Gamma_1$  se tiene que:

$$\Gamma_1 = A_{11} \sum_{n=1}^3 B_{1n}$$

y substituyendo los valores correspondientes a los elementos de las matrices de similitud se tiene que:

$$\begin{aligned} \Gamma_1 &= \lambda_1 \frac{(-2 + \lambda_2 + \lambda_2)}{2(-\lambda_1 + \lambda_2)} = \lambda_1 [(-2 + 2\lambda_2)/2(-\lambda_1 + \lambda_2)] = \lambda_1 [2(-1 + \lambda_2)/2(-\lambda_1 + \lambda_2)] = \lambda_1 [(-1 + \lambda_2)/(-\lambda_1 + \lambda_2)] \\ &= \lambda_1 [(1 - \lambda_2)/(\lambda_1 - \lambda_2)] = \lambda_1^2 / (\lambda_1 - \lambda_2) \end{aligned}$$

y ya que  $\lambda_1 = 1 - \lambda_2$  entonces  $\lambda_1 - \lambda_2 = 2\lambda_1 - 1$ , por lo que:

$$\Gamma_1 = \lambda_1^2 / (2\lambda_1 - 1)$$

Para el caso de  $\Gamma_2$ :

$$\Gamma_2 = A_{12} \sum_{n=1}^3 B_{2n} = \lambda_2 [(-2 - \lambda_1 - \lambda_1)/2(-\lambda_1 + \lambda_2)] = \lambda_2 [(2 - 2\lambda_1)/2(-\lambda_1 + \lambda_2)] = \lambda_2 [(1 - \lambda_1)/(-\lambda_1 + \lambda_2)]$$

Puesto que  $\lambda_2 = 1 - \lambda_1$  entonces:

$$\Gamma_2 = -(1 - \lambda_1)^2 / (2\lambda_1 - 1)$$

Finalmente, como  $A_{13} = 0$  entonces  $\Gamma_3 = 0$ .

Substituyendo las correspondientes expresiones para  $\Gamma_1$  y  $\Gamma_2$  en la ecuación 10 se tiene que:

$$\begin{aligned} Z &= [\lambda_1^2 / (2\lambda_1 - 1)] \lambda_1^m + [(1 - \lambda_1)^2 / (2\lambda_1 - 1)] \lambda_2^m = [\lambda_1^{m+2} / (2\lambda_1 - 1)] + [(1 - \lambda_1)^2 (1 - \lambda_1)^m / (2\lambda_1 - 1)] \\ Z &= [\lambda_1^{m+2} / (2\lambda_1 - 1)] + [(1 - \lambda_1)^{m+2} / (2\lambda_1 - 1)] \end{aligned}$$

De donde:

$$Z = \frac{1}{2\lambda_1 - 1} [\lambda_1^{m+2} + (1 - \lambda_1)^{m+2}] \dots\dots\dots 13$$

Es interesante obtener también la expresión para Z cuando se supone que el número de enlaces tiende a infinito. Por las propiedades de la función exponencial se tiene que, en todos los casos:

$$\sigma > 0$$

y, por lo tanto, la matriz de pesos estadísticos U es no negativa. En consecuencia posee un valor propio máximo,  $\lambda_{\max}$ , conocido como la raíz de Perron, el cual satisface:

$$\lambda_{\max} \geq |\lambda_i| \quad i=1,2,\dots,n$$

es decir  $\lambda_{\max}$  es una raíz no negativa (26). Entonces el término dominante en la ecuación 10 es el correspondiente a la m-ésima potencia de  $\lambda_{\max}$ . Por lo tanto, si se supone que  $\lambda_{\max} = \lambda_1$ , se tiene:

$$Z \cong \Gamma_1 \lambda_1^m$$

En el caso de cadenas poliméricas muy grandes se puede incluso asumir que  $\Gamma_1 = 1$  y así finalmente:

$$Z \cong \lambda_1^m \dots I3'$$

cuando n tiende a infinito (19).

### III.5. Probabilidades Conformacionales.

Supóngase que las cadenas alquílicas de los fosfolípidos de una bicapa lipídica se encuentran en equilibrio termodinámico, es decir que las variables extensivas del sistema -tales como, presión, temperatura, volumen y en el caso particular de los polímeros, el número de enlaces de la cadena- ya no cambian con el tiempo y además, que el estado al que ha llegado el sistema no depende de las condiciones iniciales de las cuales partió. En esta situación queda definido un valor único para la energía libre total del sistema y la cadena alquílica adoptará todas las configuraciones compatibles con las restricciones del equilibrio termodinámico y las impuestas por el modelo, tanto intra como intermoleculares. Sin embargo las distintas configuraciones posibles no son igualmente probables, ya que las más favorecidas energéticamente tenderán a aparecer con mayor frecuencia. La probabilidad P de que la cadena polietilénica adopte una configuración particular  $\{\phi\}$ , se define como el cociente del peso estadístico de la configuración  $\Omega_{\{\phi\}}$ , entre el peso estadístico total ó función de partición, Z:

$$P_{\{\phi\}} = \Omega_{\{\phi\}}/Z$$

#### III.5.1. Probabilidades Básicas.

De manera análoga se definen las probabilidades de otros eventos de entre los cuales el más elemental, ó básico, es el que corresponde a el estado rotacional de un sólo enlace. A este evento le corresponde una probabilidad, denotada por  $p_{\eta,i}$ , que viene dada por la suma de los pesos estadísticos de las configuraciones en las cuales el i-ésimo enlace en cuestión, se encuentra en el estado rotacional  $\eta$ , dividido entre el peso estadístico total Z. Es decir en el caso de un polímero simple libre con n-2 enlaces internos (19):

$$p_{\eta,i} = Z^{-1} J^* \left[ \prod_{j=2}^{i-1} U_j \right] U'_{\eta,i} \left[ \prod_{k=i+1}^{n-1} U_k \right] J \dots\dots\dots 14$$

en donde  $U_j, U_k$ , son matrices idénticas a la matriz de pesos estadísticos U, mientras que  $U'_{\eta,i}$  se obtiene de U igualando a cero todos los elementos que no se encuentren en la columna número  $\eta$ . Mediante este artificio se consigue retener precisamente a aquellos términos para los cuales se cumple  $\phi_i = \phi_{\eta,i}$ , es decir aquellos que corresponden al i-ésimo enlace en estado rotacional  $\eta$  en la suma de pesos estadísticos  $\Omega_{\{\phi\}}$ , sobre todas las configuraciones posibles de la cadena.

A la probabilidad  $p_{\eta,i}$  se le conoce en la jerga de la mecánica estadística de polímeros, como una probabilidad a priori de primer orden. El adjetivo a priori se aplica para distinguir a este tipo de probabilidad de las distintas probabilidades condicionales que sería posible definir. Es decir que se trata de una probabilidad incondicional, en donde únicamente se quiere reflejar la frecuencia simple del evento. Se dice de primer orden porque trata de una secuencia de un solo enlace de la cadena.

### III.5.2. Probabilidad Trans *a priori*

Para efectos de la comparación experimental que se hace en el capítulo de resultados, es importante determinar la fórmula de la probabilidad *a priori* del estado rotacional trans  $P_t$ , que se define como el cociente del número de enlaces de la cadena que se encuentran en trans, promediado sobre todas las configuraciones  $\langle n_t \rangle$ , entre el número total de enlaces internos, que para el caso de un polímero en estado líquido es igual a  $n-2$  (19):

$$P_t = \langle n_t \rangle / n-2$$

es decir que  $P_t$  expresa la probabilidad promedio de encontrar a un enlace C-C del polímero, en el estado rotacional trans. A su vez  $\langle n_t \rangle$  se define en función de las probabilidades básicas  $p_{\eta_i}$  mediante la siguiente igualdad (19):

$$\langle n_t \rangle = \sum_{i=2}^{n-1} p_{\eta_i}$$

que al sustituirla en la ecuación anterior resulta en:

$$P_t = \{1/(n-2)\} \sum_{i=2}^{n-1} p_{\eta_i}$$

En el caso de una cadena de polietileno en una bicapa lipídica se tienen  $m = n-q-1$  enlaces internos, los cuales se cuentan a partir del enlace  $q+1$  y hasta el  $n-1$ , en donde  $q$  es el número de enlaces fijos al principio de la cadena. Así que para este caso la expresión anterior queda así:

$$P_t = (1/m) \sum_{i=q+1}^{n-1} p_{\eta_i}$$

es decir que  $P_t$  es la fracción de enlaces de la cadena polimérica que se encuentran en estado rotacional trans.

Al substituir la expresión para  $p_{\eta_i}$ , dada por la ecuación 14, en esta última igualdad se obtiene:

$$P_t = 1/mZ \left[ \sum_{i=q+1}^{n-1} J^* \left[ \prod_{j=q+1}^{i-1} U_j \right] U'_{\eta_i} \left[ \prod_{k=i+1}^{n-1} U_k \right] J \right] \dots \dots \dots 14$$

en donde:

$$U'_{\eta_i} = \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{vmatrix}$$

y  $U_j = U_k$  vienen dados por la ecuación 5. Ahora bien, puesto que:

$$JJ^* = U'_{\eta_i}$$

entonces, substituyendo en 14:

$$P_t = 1/mZ \left[ \sum_{i=q+1}^{n-1} J^* \left[ \prod_{j=q+1}^{i-1} U_j \right] JJ^* \left[ \prod_{k=i+1}^{n-1} U_k \right] J \right]$$

y puesto que  $U_j = U_k = U$ , en donde  $U$  viene dado por la ecuación 5, entonces utilizando la definición de función de partición dada por la ecuación 8, se tiene que:

$$Z_{i-(q+1)} = J^* \left[ \prod_{j=q+1}^{i-1} U_j \right] J = J^* U^{i-(q+1)} J$$

$$Z_{n-i-1} = J^* \left[ \prod_{k=i+1}^{n-1} U_k \right] J = J^* U^{n-i-1} J$$

de donde, substituyendo estas dos expresiones en la última ecuación para  $P_i$ , se obtiene:

$$P_i = \frac{1}{mZ} \sum_{i=q+1}^{n-1} Z_{i-(q+1)} Z_{n-i-1} \dots \dots \dots 15$$

Es decir que la probabilidad del enlace trans en el polímero depende de las funciones de partición de las subcadenas de la cadena principal. Para cada una de estas  $m-1$  funciones de partición de subcadenas se tiene que, de acuerdo con la ecuación 10, es válido expresarlas como sigue:

$$Z_h = \Gamma_1 \lambda_1^h + \Gamma_2 \lambda_2^h + \Gamma_3 \lambda_3^h$$

en donde  $h$  toma cualquier valor entre  $q+1$  y  $n-1$  inclusive. Cuando la matriz de pesos estadísticos  $U$  tiene la forma dada por la ecuación 5, se tiene que  $\lambda_3$  y  $\Gamma_3$  valen cero y entonces, substituyendo esta última igualdad en la fórmula 15, se obtiene:

$$P_i = (1/\{mZ\}) \sum_{i=q+1}^{n-1} (\Gamma_1 \lambda_1^{i-(q+1)} + \Gamma_2 \lambda_2^{i-(q+1)}) (\Gamma_1 \lambda_1^{n-i-1} + \Gamma_2 \lambda_2^{n-i-1})$$

$$P_i = (1/\{mZ\}) \sum_{i=q+1}^{n-1} (\Gamma_1^2 \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_1^{n-i-1} + \Gamma_1 \Gamma_2 \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1} + \Gamma_2 \Gamma_1 \lambda_2^{i-(q+1)} \lambda_1^{n-i-1} + \Gamma_2^2 \lambda_2^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1})$$

$$P_i = (1/\{mZ\}) \sum_{i=q+1}^{n-1} (\Gamma_1^2 \lambda_1^{n-q-2} + \Gamma_1 \Gamma_2 \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1} + \Gamma_1 \Gamma_2 \lambda_1^{n-i-1} \lambda_2^{i-(q+1)} + \Gamma_2^2 \lambda_2^{n-q-2})$$

$$P_i = (1/\{mZ\}) \left[ \sum_{i=q+1}^{n-1} \Gamma_1^2 \lambda_1^{n-q-2} + \sum_{i=q+1}^{n-1} \Gamma_1 \Gamma_2 \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1} + \sum_{i=q+1}^{n-1} \Gamma_1 \Gamma_2 \lambda_1^{n-i-1} \lambda_2^{i-(q+1)} + \sum_{i=q+1}^{n-1} \Gamma_2^2 \lambda_2^{n-q-2} \right]$$

Puesto que el número total de términos en cada una de estas sumatorias es de :

$$n-1-(q+1)+1 = n-q-1$$

que por definición es igual a  $m$ , entonces se tiene que:

$$P_i = (1/\{mZ\}) \left[ m \Gamma_1^2 \lambda_1^{m-1} + m \Gamma_2^2 \lambda_2^{m-1} + \Gamma_1 \Gamma_2 \sum_{i=q+1}^{n-1} \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1} + \Gamma_1 \Gamma_2 \sum_{i=q+1}^{n-1} \lambda_1^{n-i-1} \lambda_2^{i-(q+1)} \right]$$

y ya que ambas sumatorias de los productos de las potencias de  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son idénticas, excepto por el orden en el que se están sumando dichos productos, resulta que:

$$P_i = (1/(mZ)) \left[ m\Gamma_1^2 \lambda_1^{m-1} + m\Gamma_2^2 \lambda_2^{m-1} + 2\Gamma_1 \Gamma_2 \sum_{r=q+1}^{n-1} \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1} \right] \dots\dots 16$$

### III.5.2.1. Funciones Generadoras.

Para evaluar la sumatoria restante se utiliza en seguida el método de las funciones generadoras, (28). Sea  $r = n-q-2$  y  $k = i-(q+1)$ , entonces:

$$\sum_{i=q+1}^{n-1} \lambda_1^{i-(q+1)} \lambda_2^{n-i-1} = \sum_{k=0}^r \lambda_1^k \lambda_2^{r-k}$$

Sean  $\mathbf{a} = \{\lambda_1^0, \lambda_1^1, \lambda_1^2, \dots, \dots\}$  y  $\mathbf{b} = \{\lambda_2^0, \lambda_2^1, \lambda_2^2, \dots, \dots\}$  sucesiones numéricas cuyos términos generales son  $a_r = \lambda_1^r$  y  $b_r = \lambda_2^r$  respectivamente. Entonces la convolución,  $*$ , de las sucesiones  $\mathbf{a}$  y  $\mathbf{b}$  da por resultado una sucesión  $\mathbf{c} = \mathbf{a} * \mathbf{b}$ , cuyo  $r$ -ésimo componente  $c_r$ , es:

$$c_r = \sum_{k=0}^r a_k b_{r-k}$$

que es precisamente la sumatoria que se quiere evaluar.

La función generadora de la sucesión  $\mathbf{a}$  es:

$$A(x) = 1/(1-\lambda_1 x)$$

y la de la serie  $\mathbf{b}$  es:

$$B(x) = 1/(1-\lambda_2 x)$$

La función generadora de una convolución se define como el producto de las funciones generadoras respectivas:

$$\begin{aligned} C(x) &= A(x)B(x) \\ &= [1/(1-\lambda_1 x)][1/(1-\lambda_2 x)] \\ &= \frac{(1-\lambda_2 x) \lambda_1 - (1-\lambda_1 x) \lambda_2}{(1-\lambda_1 x)(1-\lambda_2 x)} \cdot \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} \\ &= \left\{ \frac{\lambda_1}{(1-\lambda_1 x)} - \frac{\lambda_2}{(1-\lambda_2 x)} \right\} \left\{ 1/(\lambda_1 - \lambda_2) \right\} \end{aligned}$$

$$\therefore C(x) = [\lambda_1 A(x) - \lambda_2 B(x)] \{ 1/(\lambda_1 - \lambda_2) \}$$

Como  $A(x)$  genera la sucesión de término general  $\lambda_1^r$  y  $B(x)$  genera a la sucesión  $\lambda_2^r$  entonces el  $r$ -ésimo término de la sucesión convolución,  $c_r$ , es:

$$\begin{aligned} c_r &= [\lambda_1 \lambda_1^r - \lambda_2 \lambda_2^r] \{ 1/(\lambda_1 - \lambda_2) \} \\ c_r &= \frac{\lambda_1^{r+1} - \lambda_2^{r+1}}{\lambda_1 - \lambda_2} \end{aligned}$$

como  $\lambda_2 = 1 - \lambda_1$  entonces  $\lambda_1 - \lambda_2 = 2\lambda_1 - 1$  y puesto que  $r = n - q - 2 = m - 1$ , se tiene:

$$c_r = \frac{\lambda_1^m - \lambda_2^m}{2\lambda_1 - 1}$$

### III.5.3. Expresión Final y Forma Límite.

Substituyendo esta última expresión en la ecuación 16 resulta en:

$$P_i = (1/\{mZ\}) \left[ m\Gamma_1^2 \lambda_1^{m-1} + m\Gamma_2^2 \lambda_2^{m-1} + 2\Gamma_1 \Gamma_2 \{(\lambda_1^m - \lambda_2^m)/(2\lambda_1 - 1)\} \right]$$

Puesto que:

$$\Gamma_1 = \lambda_1^2 / (2\lambda_1 - 1) \quad \text{y} \quad \Gamma_2 = 1 - \Gamma_1$$

entonces, al substituir estas dos igualdades en la expresión anterior y simplificando, se obtiene finalmente:

$$P_i = (1/\{mZ\}) \left[ m(\Gamma_1^2 \lambda_1^{m-1} + \Gamma_2^2 \lambda_2^{m-1}) + 2\Gamma_1 \Gamma_2 (\Gamma_1 \lambda_1^{m-2} + \Gamma_2 \lambda_2^{m-2}) \right] \dots\dots\dots 17$$

Hay que hacer notar que tanto la ecuación para la función de partición dada por la fórmula número 13 como esta ecuación 17 para  $P_i$ , son expresiones exactas dentro del marco de la teoría rotacional isomérica, para la situación de una bicapa lipídica cuyas restricciones energéticas vienen dictadas por una matriz de pesos estadísticos U que tiene una forma como la especificada por la ecuación 5.

En el caso cuando el número de enlaces n del polímero tiende a infinito se obtiene una expresión muy simple para  $P_i$ , la cual es función únicamente de dos de los elementos de las matrices de similitud A y B (19):

$$P_i = A_{i1} B_{1i}$$

substituyendo los valores correspondientes a estos elementos de acuerdo con las ecuaciones 11 y 12 se obtiene:

$$P_i = \lambda_1 / (2\lambda_1 - 1) \dots\dots\dots 17'$$

### III.6. El Parámetro de Orden.

Debajo de la temperatura de transición y en el estado sólido, los fosfolípidos de una bicapa lipídica mantienen un rígido orden, en donde su eje molecular longitudinal, es paralelo a la dirección perpendicular a la superficie de la bicapa. En esta situación todos los enlaces C-C de las cadenas alquilo se encuentran en estado rotacional trans -salvo por saltos azarosos ocasionales al estado rotacional gauche- y el polímero despliega su extensión máxima. Claramente, en estas condiciones, la probabilidad de localizar a un enlace de la cadena en estado rotacional trans,  $P_t \approx 1$  mientras que  $P_g \approx 0$ .

Si la temperatura se aumenta lo suficiente, hasta elevarla por encima de la temperatura de transición, la bicapa lipídica alcanzará el estado de cristal líquido y en él los enlaces C-C adoptarán con mayor frecuencia el estado rotacional gauche, provocándose la aparición de configuraciones moleculares distintas a la "todo trans". En estas condiciones, la cadena polimérica exhibe un gradiente de "flexibilidad" en donde los enlaces más cercanos a la superficie de la bicapa permanecen más "rígidos", debido a la interacción del medio acuoso con las cadenas alquílicas a través de la influencia de la cabeza polar del fosfolípido. Conforme se avanza en la dirección del centro de la bicapa aumenta el desorden, es decir, aumenta la probabilidad de que los enlaces C-C adopten el estado rotacional gauche. Siendo ésta la situación se tendría que  $P_t < 1$  y  $P_g > 0$ , de manera

significativa, por lo que aparecerían entonces configuraciones moleculares más plegadas, como ovillos, en donde la longitud de la molécula es ya sólo una fracción de la longitud de la configuración "todo trans".

### III.6.1. Definición.

Es patente entonces que hay una relación entre el orden intramolecular y la probabilidad del estado rotacional trans en la cadena polimérica, así como también entre este orden y el espesor de la bicapa. En principio se puede decir que conforme disminuya  $P_t$  disminuirá el orden intramolecular del hidrocarburo lineal y, al mismo tiempo, disminuirá también el espesor de la bicapa lipídica.

Para poder establecer una relación matemática entre  $P_t$  y el orden intramolecular se requiere de una definición precisa de este último. De hecho existe una definición matemática de orden, basada en la conducta que exhiben los sistemas de espines al ser magnetizados (29) y que se aplica directamente al caso de los polímeros:

$$S_i = (1/2)[3\langle \cos^2 \theta \rangle - 1] \dots\dots 18$$

en donde  $S_i$  es el parámetro de orden del  $i$ -ésimo enlace C-C y  $\theta$  es el ángulo instantáneo que hace el eje del enlace con el eje molecular longitudinal, el cual es paralelo a la dirección de la normal de la superficie de la bicapa lipídica. El corchete (...) se utiliza aquí para indicar la existencia de un promedio sobre el tiempo. Como se puede observar,  $S_i = 1$  en el caso de que el  $i$ -ésimo enlace se encuentre en estado rotacional trans todo el tiempo ( $\theta = 0^\circ$ ) y disminuye hasta  $S_i = -1/2$  cuando  $\theta = 90^\circ$ .

Es posible definir el parámetro de orden de una configuración molecular particular completa, de la misma manera que en la ecuación 18, pero ahora el ángulo  $\theta$  haría referencia a el ángulo que hace el segmento de la cadena inmediato posterior a el último enlace rotado, con la dirección molecular longitudinal. Por ejemplo, cuando existe una sola rotación gauche+, el segmento distal de la cadena se desvía  $60^\circ$  con respecto a el eje longitudinal (fig. 7b) y el parámetro de orden de esta configuración coincide con el del enlace rotado. Sin embargo, en situaciones más complicadas como la del 2g1 kink de la figura 7a, el parámetro de orden molecular difiere del de los enlaces rotados. En el caso del 2g1 kink el orden molecular es igual a uno, puesto que el segmento distal permanece paralelo al eje normal y en cambio la cadena contiene dos enlaces, los que se encuentran en gauche, con parámetro de orden menor a uno. Es decir que el polímero completo puede tener un orden máximo aún cuando algunos de sus enlaces no lo tengan.

### III.6.2. Modelo para el Parámetro de Orden.

Las líneas siguientes tratan de la obtención de una expresión matemática del parámetro de orden intramolecular medido en una posición determinada de la cadena, denotado como  $S_n$ , siguiendo el trabajo de Hubbel y Mc Connell (30).

El orden de una cadena lineal de polietileno, que se mida en una posición determinada  $n$ , puede considerarse como el orden promedio obtenido de todas las configuraciones que adopte la subcadena comprendida entre el primer enlace que no se considera fijo por la interacción medio acuoso-medio apolar, y el  $n$ -ésimo enlace en cuestión. Este promedio debe a su vez de ir ponderado por la probabilidad de cada configuración considerada  $P(\{\phi\})$ , para así asignarle un "peso" correcto a cada valor promedio del parámetro de orden de la subcadena en cuestión (el cual se denota por  $D_{\{\phi\}}$ ), correspondiente a cada una de las configuraciones posibles  $\{\phi\}$ . Esto es decir:

$$S_n = \sum_{\{\phi\}} D_{\{\phi\}} P(\{\phi\}) \dots\dots 19$$

en donde  $\{\phi\}$  designa ahora al conjunto de todas las configuraciones permisibles de la subcadena de longitud  $n$ , de acuerdo con las restricciones energéticas impuestas.

### III.6.2.1. Aproximación de Bernoulli.

Las probabilidades configuracionales  $P(\{\phi\})$  se evalúan de acuerdo al modelo de experimento aleatorio de Bernoulli, haciendo la hipótesis de que  $P_t$  es apreciablemente mayor que  $P_g$ . De la teoría rotacional isomérica se tiene que:

$$P_t + P_g = 1$$

y ya que se asume que  $P_t \gg P_g$  entonces la obtención de las distintas configuraciones puede modelarse por un proceso de ensayos independientes de Bernoulli. Cada uno de los  $n$  ensayos independientes del experimento aleatorio podría titularse: " el estado rotacional del enlace  $i$ ", el cual tiene sólo dos resultados posibles: "trans", con probabilidad de ocurrencia  $P_t$ , y "gauché" con probabilidad de ocurrencia  $P_g$ . Denominando como éxito la obtención de un enlace en estado rotacional gauché, la probabilidad de tener  $k$  éxitos y  $n-k$  fracasos en  $n$  ensayos de Bernoulli repetidos es  $P_k$  (31):

$$P_k = \binom{n}{k} P_t^{n-k} P_g^k$$

en donde el término del paréntesis designa al coeficiente binomial. Esta expresión define entonces a la probabilidad  $P_k = P(\{\phi\})$  de obtener una configuración particular con  $n-k$  enlaces en trans y  $k$  enlaces gauché en una cadena de longitud  $n$ . Sustituyendo en 19 se tiene:

$$S_n = \sum_{k=0}^n D_{(k)} P_k = \sum_{k=0}^n D_k \binom{n}{k} P_t^{n-k} P_g^k$$

Aquí el coeficiente binomial se interpreta como el número de configuraciones posibles que puede adoptar una cadena de longitud  $n$  con  $k$  enlaces gauché incluidos.

### III.6.2.2. Expresión para $S_3$ .

Para efectos de la comparación experimental que se hace en el capítulo de resultados, es importante obtener la expresión para  $S_3$ , incorporando las particulares restricciones de empaques consideradas en el modelo de las bicapas lipídicas (secc. III.1.). De acuerdo a la ecuación anterior se tiene que:

$$S_3 = \sum_{k=0}^3 D_k \binom{3}{k} P_t^{3-k} P_g^k = D_0 \binom{3}{0} P_t^3 P_g^0 + D_1 \binom{3}{1} P_t^2 P_g^1 + D_2 \binom{3}{2} P_t^1 P_g^2 + D_3 \binom{3}{3} P_t^0 P_g^3$$

Como se indica en la ecuación 5 de la matriz de pesos estadísticos, en el modelo de bicapas están prohibidas las secuencias de pares de enlaces:  $g^+ g^+$ ,  $g^- g^-$ ,  $g^+ g^-$  y  $g^- g^+$  por lo que en una subcadena con tres enlaces de longitud no existen secuencias que contengan tres enlaces gauchés, por lo tanto el último sumando de la igualdad anterior desaparece, quedando ésta como sigue:

$$S_3 = D_0 \binom{3}{0} P_t^3 P_g^0 + D_1 \binom{3}{1} P_t^2 P_g^1 + D_2 \binom{3}{2} P_t^1 P_g^2 \dots \dots \dots 19$$

El término  $D_0$ , que representa el parámetro de orden promedio de las configuraciones que tienen todos sus tres enlaces en estado trans y de las cuales sólo hay:

$$\binom{3}{0} = 1$$



configuración dada por la secuencia ttt y es igual a:

$$D_0 = (1/2)[3(\cos^2 0^\circ) - 1] = 1$$

El término  $D_1$  es el orden promedio de las:

$$\binom{3}{1} = 3$$

configuraciones diferentes que tienen a uno solo de sus tres enlaces en estado rotacional gauché. Estas configuraciones son:

$$g^+ t t, t g^+ t, t t g^+$$

Si se supone que la mitad del tiempo el enlace gauché está en gauché + y la mitad restante en gauché - , se tiene en el caso de la configuración gtt:

Secuencia	$\theta$	$\cos \theta$	$\cos^2 \theta$
$g^+ t t$	$60^\circ$	$1/2$	$1/4$
$g^- t t$	$-60^\circ$	$-1/2$	$1/4$

Como los dos casos restantes,  $t g^+ t$  y  $t t g^+$ , son idénticos a éste, en cuanto al cálculo de las cantidades mostradas, se tiene un total de seis casos distintos, por lo que el valor promedio del  $\cos^2 \theta$  es:

$$\langle \cos^2 \theta \rangle = \{6 \times (1/4)\}/6 = 1/4$$

De donde se tiene que:

$$D_1 = (1/2)[3(\cos^2 \theta) - 1] = (1/2)[3(1/4) - 1]$$

$$D_1 = -1/8$$

El término  $D_2$  representa el orden configuracional promedio de las:

$$\binom{3}{2} = 3$$

configuraciones distintas posibles que contienen dos enlaces gauché, las cuales son:

$$t g g, g^+ t g, g g^+$$

Por las restricciones impuestas en el modelo de bicapas a las configuraciones, no se permiten secuencias que contengan dos enlaces gauché consecutivos, por lo que sólo hay que considerar a una secuencia en este caso, la:

$$g^+ t g$$

la cual presenta cuatro subcasos:

$$g^+ t g^+, g^- t g^-, g^+ t g^- \text{ y } g^- t g^+$$

las dos últimas secuencias corresponden a la situación de un  $2g^+$  kink simple y por lo tanto  $\theta = 0^\circ$ , en consecuencia se tiene  $\cos \theta = \cos^2 \theta = 1$ , para ambas secuencias. En cuanto a los dos primeros subcasos se tiene que se produce una desviación del segmento distal de  $\theta=60^\circ$ , por lo que:

$$\cos \theta = 1/2 \text{ y } \cos^2 \theta = 1/4$$

también para ambos casos. Así, se tiene que para los cuatro subcasos tratados:

$$\langle \cos^2 \theta \rangle = \{1 + 1 + (1/4) + (1/4)\} / 4 = 10/16$$

De modo que:

$$D_2 = (1/2)[3\langle \cos^2 \theta \rangle - 1] = (1/2)[3(10/16) - 1]$$

$$D_2 = 7/16$$

Substituyendo los valores obtenidos para  $D_0$ ,  $D_1$  y  $D_2$  en la ecuación 19 y evaluando los coeficientes binomiales se tiene:

$$S_3 = (1) P_1^3 + (3)(-1/8) P_1^2 P_g + (1)(7/16) P_1 P_g^2$$

$$S_3 = P_1^3 - (3/8) P_1^2 P_g + (7/16) P_1 P_g^2 \dots\dots 20$$

### III.6.2.3. Fórmula de Aproximación.

Es de hacerse notar que los coeficientes  $D_n$  de la expansión binomial del parámetro de orden, se van haciendo más pequeños conforme  $n$  aumenta. Con esto es posible obtener una fórmula de aproximación para  $S_n$  como función de  $P_1$ , que de hecho resulta en una relación exponencial entre ambas variables, como ha sido reportado en distintos trabajos experimentales (30).

Si se divide entre  $P_1^n$  a la sumatoria:

$$S_n = \sum_{k=0}^n D_k \binom{n}{k} P_1^{n-k} P_g^k$$

se obtiene:

$$\begin{aligned} S_n / P_1^n &= (D_0 P_1^n / P_1^n) + (n D_1 P_1^{n-1} P_g / P_1^n) + \{ (n(n-1)/2! \} D_2 P_1^{n-2} P_g^2 / P_1^n + \dots\dots\dots \\ &= D_0 + (n D_1 P_g / P_1) + \{ (n(n-1)/2! \} D_2 P_g^2 / P_1^2 + \dots\dots\dots \end{aligned}$$

aplicando la función logaritmo a ambos lados se tiene:

$$\log (S_n / P_1^n) = \log [D_0 + (n D_1 P_g / P_1) + \{ (n(n-1)/2! \} D_2 P_g^2 / P_1^2 + \dots\dots\dots ]$$

$$\log S_n - n \log P_1 = C$$

$$\log S_n = C + n \log P_1 \dots\dots\dots 21$$

en donde:

$$C = \log [D_0 + (n D_1 P_g / P_1) + \{ (n(n-1)/2! \} D_2 P_g^2 / P_1^2 + \dots\dots\dots ]$$

y por lo tanto:

$$S_n = P_1^n C' \quad \text{con } C' = 10^C$$

que es propiamente la expresión de la dependencia exponencial del parámetro de orden con respecto a la probabilidad del enlace trans. La aproximación en el cálculo consiste en tomar en cuenta sólo los términos numéricamente más importantes en la serie que define a C, cosa que es válida debido a que cuando n tiende a infinito, como  $P_t > P_g$ , entonces el cociente  $P_g / P_t$  tiende a cero y por otro lado  $D_n$  también tiende a cero en estas condiciones.

### III.7. Ancho de la Bicapa Lipídica.

Como se comentó en la sección anterior, el aumento en el desorden intramolecular conlleva una disminución en la longitud de la cadena del hidrocarburo, de manera que la configuración con la longitud máxima es la "todo trans" y la presencia de enlaces gauche a lo largo de ella provocará la aparición de configuraciones con menor longitud efectiva y, en consecuencia, una disminución en el ancho de la bicapa lipídica. El propósito de este apartado es mostrar el desarrollo de la derivación de una fórmula, conveniente para los propósitos de cálculo del presente trabajo, que relaciona al orden de cada enlace del polímero con su longitud total, de acuerdo con (36).

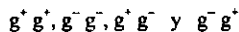
En general se puede definir a la longitud total L, de una cadena polimérica lineal de enlaces C-C, como la suma de las proyecciones  $l_i$ , de cada uno de los enlaces sobre el eje molecular longitudinal. Se debe de tomar en cuenta a las proyecciones de los enlaces en lugar de a la longitud de enlace misma, porque existe un ángulo de enlace no nulo, por lo que la proyección es numéricamente menor que dicha longitud. El eje molecular longitudinal, en el caso de los fosfolípidos, coincide con la normal a la superficie de la bicapa que los contiene (36). Se tiene entonces que:

$$L = \sum_{i=1}^n l_i$$

En el estado de cristal líquido, cada uno de los enlaces interiores del hidrocarburo lineal, adoptará tanto el estado rotacional trans como el gauche, saltando entre ambos con una frecuencia que es mucho mayor que la resolución de los instrumentos de resonancia, los cuales son los más sensibles a estos cambios (36). En consecuencia la  $l_i$  medida será en realidad un promedio temporal,  $\langle l_i \rangle$ , de acuerdo con la frecuencia con la que cada enlace adopte un estado rotacional en particular. Así que la igualdad anterior es más justamente:

$$\langle L \rangle = \sum_{i=1}^n \langle l_i \rangle$$

Bajo los supuestos de que un enlace en particular sólo puede adoptar los tres estados rotacionales trans y gauche± y la prohibición de que pares de enlaces consecutivos adopten las secuencias:



en la bicapa lipídica, entonces una subcadena o segmento cualquiera del hidrocarburo lineal sólo puede estar en dos posiciones con respecto a la normal: es paralelo a ella, en cuyo caso se le designa como de tipo A, ó hace un ángulo de 60° con ella, y entonces se le llama de tipo B. Sean  $P_{Ai}$  y  $P_{Bi}$  las probabilidades de que el i-ésimo enlace se encuentre en un segmento de tipo A ó B, respectivamente. En las condiciones mencionadas, claramente se tiene que:

$$P_{Ai} + P_{Bi} = 1$$

Hay que hacer notar que estas probabilidades no coinciden con  $P_t$  y  $P_g$  definidas anteriormente a partir de la ecuación 17. Por ejemplo un enlace puede pertenecer a un segmento tipo B estando en estado trans.

Ahora bien, un enlace C-C que toma parte de un segmento tipo A, tiene una proyección de su longitud sobre el eje longitudinal del segmento que vale:

$$l = 1.25 \text{ \AA}$$

que en este caso es el valor máximo que puede tomar dicha proyección. Para un enlace que se encuentra en un segmento tipo B su proyección vale:

$$l \cos 60^\circ$$

En consecuencia, el promedio temporal de la proyección de la longitud de enlace en la normal de la bicapa lipídica es:

$$\begin{aligned} \langle l_i \rangle &= P_{A_i} l + P_{B_i} l \cos 60^\circ \\ &= (1 - P_{B_i})l + (1/2) P_{B_i} l \\ &= l(1 - P_{B_i} + (1/2) P_{B_i}) \\ \langle l_i \rangle &= l(1 - (1/2) P_{B_i}) \end{aligned}$$

Por otro lado, un razonamiento completamente análogo puede aplicarse para el caso del parámetro de orden de cada enlace  $S_i$ , de manera que quede también expresado como un promedio de los parámetros de orden correspondientes a cada tipo de segmento (A ó B), ponderado por la probabilidad de que el enlace pertenezca a un segmento del tipo correspondiente. Es decir, de acuerdo a la definición de  $S_i$  de la ecuación 18 :

$$\begin{aligned} \langle S_i \rangle &= P_{A_i} (1/2)[3(\cos^2 0^\circ) - 1] + P_{B_i} (1/2)[3(\cos^2 60^\circ) - 1] \\ &= (1 - P_{B_i})(1) + P_{B_i}(-1/8) = 1 - P_{B_i} - (P_{B_i}/8) = 1 - (9/8)P_{B_i} \end{aligned}$$

por lo que:

$$\begin{aligned} 1 - \langle S_i \rangle &= (9/8)P_{B_i} \\ \therefore P_{B_i} &= (8/9)[1 - \langle S_i \rangle] \end{aligned}$$

como:

$$\langle l_i \rangle = l(1 - (1/2) P_{B_i})$$

entonces:

$$\begin{aligned} \langle l_i \rangle &= l \{ 1 - (1/2) (8/9)[1 - \langle S_i \rangle] \} \\ \langle l_i \rangle &= l \{ 1 - (8/18)[1 - \langle S_i \rangle] \} \\ \langle l_i \rangle &= l \{ 1 - (4/9)[1 - \langle S_i \rangle] \} \end{aligned}$$

en consecuencia:

$$\langle L \rangle = \sum_{i=1}^n \langle l_i \rangle = \sum_{i=1}^n l \{ 1 - (4/9)[1 - \langle S_i \rangle] \} \dots\dots\dots 22$$

que es la expresión buscada.

## CAPÍTULO IV

### TERMODINÁMICA DE SOLUCIONES

El propósito del presente capítulo es mostrar el marco teórico de la Termodinámica elemental de soluciones ideales, de manera que queden explícitas las hipótesis que la fundamentan, así como también los supuestos de este nivel que corresponden al modelo de disolución de una bicapa lipídica.

#### IV.1. La Energía Libre.

Supóngase que el sistema formado por las cadenas de polietileno de una bicapa lipídica se encuentra en equilibrio termodinámico, es decir que el flujo de materia y energía ha cesado, los valores que toman las variables termodinámicas ya no cambian con el tiempo y que el estado al que ha llegado el sistema no depende de las condiciones iniciales de las cuales partió. En esta situación es posible aplicar con certeza el formalismo de la mecánica estadística clásica, lo cual da como resultado la obtención de las ecuaciones que gobiernan a las variables termodinámicas extensivas dependientes, también conocidas como potenciales termodinámicos (tales como la energía interna, la entropía etc.), en función de la descripción del nivel "microscópico" del movimiento molecular.

Para los propósitos del presente trabajo, es suficiente contar con la función que define a la energía libre,  $F$ , la cual viene dada por (25):

$$F = -RT \ln Z \dots\dots\dots 23$$

en donde  $R$  es la constante universal de los gases,  $T$  la temperatura y  $Z$  la función de partición del sistema, que para el caso del modelo desarrollado en el capítulo anterior, queda definida por la ecuación 13. La energía libre así obtenida representa entonces a la energía libre del sistema de cadenas alquilo en estado puro, libre de solvente.

La ecuación 23 es interesante, entre otras cosas, porque pone de manifiesto la relación existente entre el nivel microscópico, cuya particular dinámica busca resumir la función de partición  $Z$  y el nivel macroscópico de la descripción termodinámica.

Una de las hipótesis del presente trabajo es que la energía total de la región hidrófoba de la bicapa lipídica proviene de la isomería rotacional de los enlaces C-C de la cadena de hidrocarburo (secc. II.3.2). Al considerar la energía total de la bicapa, se tendría que tomar en cuenta también a la dinámica del movimiento molecular de la cabeza polar del fosfolípido. Bajo la hipótesis de independencia del estado de movimiento molecular de la región hidrófoba con respecto a la de la cabeza polar del fosfolípido (secc. II.3.2), la función de partición total  $Z_L$  de la molécula de fosfolípido completa, se expresaría como un producto de las funciones de partición de cada región:

$$Z_L = Z_{HC} Z_{CP}$$

en donde  $Z_{HC}$  es la función de partición de la cadena de hidrocarburo, dada en este modelo por la ecuación 13 y  $Z_{CP}$  sería la función de partición correspondiente a la cabeza polar. Al substituir esta expresión en la ecuación 23 se obtiene:

$$F_L = -RT \ln Z_L = -RT \ln (Z_{HC} Z_{CP}) = -RT(\ln Z_{HC} + \ln Z_{CP}) = -RT \ln Z_{HC} - RT \ln Z_{CP}$$

$$F_L = F_{HC} + F_{CP}$$

en donde  $F_L = F_{HC} + F_{CP}$  son las respectivas energías libres del fosfolípido completo, de la cadena alquílica y de la cabeza polar. Es decir que cada parte de la molécula, la porción apolar y la polar, hacen contribuciones independientes a la energía libre molecular total, lo que permite estudiar por separado la contribución de cada una.

## IV.2. El Cambio de la Energía Libre.

Como resultado del proceso de disolución de la bicapa lipídica, que se puede pensar consiste en la adición progresiva de pequeñas cantidades de un solvente, la energía libre del sistema de cadenas hidrófobas variará alcanzando en cada paso del proceso un nuevo valor de equilibrio. Es el propósito de las siguientes líneas mostrar como se encuentran estos nuevos valores (33).

Al encontrar una formulación que resolviera el problema de las discrepancias entre los valores de la energía libre de los gases, calculados a partir de la ecuación de gases ideales y los determinados experimentalmente, G.N. Lewis propuso la siguiente expresión general para la energía libre por mol de una substancia:

$$F = RT \ln f + B$$

en donde B es una constante que depende de la temperatura y naturaleza de la substancia, y f es su fugacidad, la cual mide la tendencia ó fuerza de un determinado material a cambiar de estado. Entonces, para el estado puro de la substancia se tiene:

$$F_0 = RT \ln f_0 + B$$

y para el estado en donde ya se han añadido una cierta fracción de moles de un solvente, a temperatura constante, el nuevo valor de la energía libre de la substancia en cuestión es:

$$F_1 = RT \ln f_1 + B$$

Restando esta última igualdad de la anterior se tiene:

$$F_1 - F_0 = (RT \ln f_1 + B) - (RT \ln f_0 + B)$$

$$\Delta F = RT \ln f_1 - RT \ln f_0$$

$$\Delta F = RT (\ln f_1 - \ln f_0)$$

$$\Delta F = RT \ln (f_1 / f_0)$$

y puesto que la actividad  $a$ , de una substancia se define como el cociente de las fugacidades de los dos estados.  $a = f_1 / f_0$ , entonces:

$$\Delta F = RT \ln a \dots\dots 24$$

expresión ésta que hace posible el cálculo del cambio en la energía libre sin tener que evaluar a la constante B. La manera de ir encontrando sucesivamente los nuevos valores de la energía del sistema de cadenas apolares al irse éste disolviendo, consiste en partir del valor inicial definido por la ecuación 23, al que se consideraría como el valor de la energía libre del sistema en estado puro y posteriormente se aplica la ecuación 24 para obtener el nuevo valor de la energía libre del sistema:

$$F_1 = F_0 + \Delta F$$

ó, en general para el i-ésimo paso del proceso de disolución:

$$F_i = F_{i-1} + \Delta F_{i-1}$$

Desde luego, un punto crucial que aún queda por definir es la manera en la que se va a calcular la actividad  $a$ .

### IV.3. La Actividad.

Ciertamente que al hablar de la disolución de una bicapa lipídica se está presuponiendo que el solvente en cuestión puede efectivamente disolverse en ese medio, el cual es, por volumen y peso, mayoritariamente apolar. En consecuencia se estaría pensando en un solvente que tiene la misma naturaleza, si bien no necesariamente totalmente hidrófobo, si con un coeficiente de partición aceite/agua elevado.

Las soluciones de sustancias primordialmente hidrófobas tienden a ser relativamente atérmicas, especialmente cuando su carácter apolar es similar (34). Esto es debido a que las interacciones soluto-soluto por un lado y solvente-solvente por otro, son de la misma naturaleza, gobernadas por fuerzas de Van der Waals, y de una magnitud semejante a la de la interacción soluto-solvente. Como consecuencia, no se absorben o desprenden grandes cantidades de energía al formarse la solución, esto es que la entalpía de formación de la mezcla,  $\Delta H$ , es igual a cero ó toma un valor comparativamente pequeño.

Es precisamente bajo la hipótesis de que  $\Delta H = 0$ , que se puede confiar razonablemente en que una solución polimérica se comporte como una solución ideal, al menos dentro de un rango amplio de concentraciones (22). Si además se supone que las moléculas del solvente son pequeñas en comparación con el polímero disuelto, entonces se puede pensar que el cambio de volumen que sufra el sistema total será pequeño ó nulo, al menos durante cierta parte del proceso de disolución. Esto con más razón en el caso de cadenas de polietileno de una bicapa en estado de cristal líquido, puesto que en esas condiciones, las cadenas alquilo de los fosfolípidos adoptan configuraciones que dejan volúmenes libres entre polímeros adyacentes y aún entre ambas monocapas de la bicapa lipídica, volúmenes que, por su tamaño, son lo suficientemente grandes como para alojar algunas moléculas monoméricas (23). Por lo tanto, es plausible esperar que en cierto rango de concentraciones, la solución polimérica formada por las cadenas hidrófobas de los fosfolípidos y un solvente apolar comparativamente pequeño, exhiba las dos características propias de una solución ideal (33): acórica (cambio de volumen igual a cero) y atérmica. De hecho, aún en el caso de que no se cumplan las hipótesis de idealidad, las soluciones poliméricas se comportan idealmente en un rango pequeño de concentraciones, medido como fracción molar del solvente, el cual frecuentemente va hasta alrededor de 0.2 no observándose grandes desviaciones hasta valores de 0.5 y mayores (22).

La argumentación anterior tiene por objeto sustentar la adopción de la hipótesis de idealidad en el presente trabajo, para el tratamiento de la disolución de la región hidrófoba de las cadenas alquilo de una bicapa lipídica, cuando el solvente es una molécula apolar comparativamente pequeña. Bajo el supuesto de idealidad, la actividad de los componentes de una solución es igual a sus respectivas fracciones molares (33). Esto es, si  $a_p$  designa a la actividad del sistema de polímeros y  $N_p$  es su fracción molar en la solución entonces:

$$a_p = N_p$$

que es propiamente la condición que define a las soluciones ideales.

Trabajar *a priori* bajo el supuesto de idealidad implica reconocer una situación que, conceptualmente, está muy alejada de la realidad. Una partícula ideal es un ente meramente geométrico, definido como un punto que no ocupa espacio y en donde se supone está concentrada toda la masa de la partícula (35). Nada más alejado de este ideal que una molécula de fosfolípido. Y sin embargo al adoptar la hipótesis de idealidad se obtienen innegables ventajas, como lo es la simplificación de los cálculos y del marco teórico completo. De otro modo tendría que incluirse un modelo más complicado solamente para el proceso de disolución, además en condiciones ideales se tiene la igualdad de las energías libres de Gibbs y de Helmholtz, que es la razón por la cual es posible aplicar la ecuación 23 indistintamente a cualquiera de ellas.

Por otra parte, metodológicamente es mejor ensayar primero las hipótesis más sencillas, porque puede ocurrir que, pese a que parezcan manifiestamente incongruentes con la situación real, proporcionen aún así un buen acuerdo entre las predicciones teóricas y los datos experimentales, revalando con esto características posiblemente inesperadas en la situación real ó que, a pesar de su sencillez, verdaderamente capturen la esencia del fenómeno, haciendo inútil, en principio, el adoptar hipótesis más complicadas.

Como se comentó anteriormente, es la conducta termodinámica de la región hidrófoba de la bicapa lipídica y sus aportaciones a la variación total del sistema completo lo que interesa determinar aquí, es decir calcular  $\Delta F_{HC}$  y concomitantemente a  $a_{HC}$  (ó  $a_p$ ). En el estado puro del sistema se tiene:

$$F^{\circ}_L = F^{\circ}_{HC} + F^{\circ}_{CP}$$

y en un cierto estado de disolución cualquiera:

$$F^1_L = F^1_{HC} + F^1_{CP}$$

siempre bajo la hipótesis de independencia. Por lo tanto:

$$\Delta F_L = F^1_L - F^0_L = (F^1_{HC} + F^1_{CP}) - (F^0_{HC} + F^0_{CP}) = (F^1_{HC} - F^0_{HC}) + (F^1_{CP} - F^0_{CP})$$

$$\Delta F_L = \Delta F_{HC} + \Delta F_{CP}$$

Es decir que la variación de la energía libre del sistema completo es la suma de las variaciones de sus componentes moleculares. Aplicando la ecuación 24 a ambos lados de esta igualdad se obtiene:

$$\Delta F_L = RT \ln a_L = RT \ln a_{HC} + RT \ln a_{CP}$$

$$= RT(\ln a_{HC} + \ln a_{CP})$$

$$= RT \ln(a_{HC} a_{CP})$$

De donde se tiene que:

$$a_L = a_{HC} a_{CP}$$

Ahora bien, como se presupone que el proceso de disolución se está llevando a cabo en el interior de la bicapa lipídica, en su región apolar exclusivamente, resulta que el único componente de la actividad total del fosfolípido, denotada  $a_L$ , que va a variar en el proceso de disolución es la actividad de las cadenas de hidrocarburo,  $a_{HC}$ , mientras que la correspondiente a la cabeza polar  $a_{CP}$ , permanecería fija en su valor inicial de el estado puro, libre de solvente. Como en el caso de las soluciones ideales, la actividad de un componente es igual a su fracción molar, entonces:

$$a_{CP} = 1$$

y en consecuencia:

$$\Delta F_{CP} = 0$$

durante todo el proceso de disolución. Así se tiene que:

$$a_L = a_{HC} \quad \text{y} \quad \Delta F_L = \Delta F_{HC}$$

Por lo tanto, en estas condiciones, sólo la región hidrófoba aporta al cambio en las propiedades termodinámicas de la bicapa lipídica completa, durante el proceso de disolución.

#### IV.4. Función de Partición y Actividad.

De acuerdo con la ecuación 23, el valor de la energía libre del sistema de cadenas de polietileno en el estado puro  $F^0_{HC}$ , es:

$$F^0_{HC} = -RT \ln Z_0$$

e igualmente para el estado del sistema en donde ya se ha añadido una pequeña cantidad de solvente sería:

$$F^1_{HC} = -RT \ln Z_1$$

de donde resulta:



$$\Delta F = F_{\text{HC}}^1 - F_{\text{HC}}^0 = -RT \ln Z_1 - (-RT \ln Z_0) = -RT \ln Z_1 + RT \ln Z_0 = -RT(\ln Z_1 - \ln Z_0)$$

$$\therefore \Delta F = -RT[\ln(Z_1 / Z_0)]$$

Por otra parte, de acuerdo con la ecuación 24:

$$\Delta F = RT \ln a_L$$

en donde  $a_L$  es la actividad de los fosfolípidos y que por lo expuesto en la sección anterior es igual a la actividad de las cadenas de hidrocarburo,  $a_{\text{HC}}$ . Por lo tanto, al igualar estas dos últimas ecuaciones para  $\Delta F$  se tiene:

$$-RT[\ln(Z_1 / Z_0)] = RT \ln a_L$$

$$\ln(Z_1 / Z_0) = -\ln a_L$$

$$\exp[\ln(Z_1 / Z_0)] = \exp(-\ln a_L)$$

$$Z_1 / Z_0 = a_L^{-1}$$

$$Z_1 = Z_0 / a_L \dots\dots\dots 25$$

Es decir que la función de partición del sistema de cadenas de polietileno de la bicapa lipídica en todos los estados de disolución sucesivos, depende inversamente de la fracción molar de el fosfolípido, ó para el caso de la de las cadenas alquilo, siendo la constante de proporcionalidad el valor de la función de partición del sistema en el estado puro  $Z_0$ .

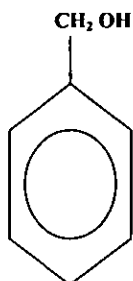
## I. CAPÍTULO V

### RESULTADOS

#### V.1. Referencia Experimental.

En 1979 Turner, G.L. y Oldfield, E. (36) reportaron los resultados de distintos experimentos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear, realizados en bicapas lipídicas formadas por moléculas de la lecitina conocida como dimiristoil fosfatidilcolina. Este fosfolípido tiene como grupo polar a una molécula de fosfatidilcolina y la región apolar la constituyen dos cadenas de ácido mirístico (nombre sistemático: ácido n-tetradecanoico), el cual es un ácido graso saturado con catorce átomos de carbono.

En sus experimentos buscaban determinar el efecto de la presencia del anestésico local llamado alcohol bencílico en las bicapas lipídicas.



En uno de sus experimentos, realizado a una temperatura de 38°C, se añadió esta substancia en distintas concentraciones a bicapas de dimiristoil fosfatidilcolina deuterada en el sexto átomo de carbono de la segunda cadena de ácido mirístico, de manera que los dos hidrógenos de este átomo fueron substituidos por un átomo de deuterio cada uno. O sea que el grupo -CH<sub>2</sub> - quedó substituido por el -CD<sub>2</sub> - en la sexta posición de la cadena. Las bicapas fueron hechas por sonicación de suspensiones hidratadas del fosfolípido.

A partir de los resultados de este experimento se obtienen los siguientes valores, expresados en kilohertz, del desdoblamiento cuadrupolar de las señales de RMN, denotado  $\Delta\nu$ , para las distintas concentraciones de alcohol bencílico utilizadas, las cuales son reportadas como relación molar  $R_B = n_B / n_L$ , en donde  $n_B$  es el número de moles de alcohol bencílico y  $n_L$  el número de moles del fosfolípido.

$R_B$	$\Delta\nu$
0	26.2
0.1	26.2
0.2	26.2
1	25.4
2	24.1
3	23.2

La incertidumbre de medida reportada para  $\Delta\nu$  es de  $\pm 0.5$  KHz.

Se requiere de reexpresar estos datos en función de la fracción molar del fosfolípido, la cual de acuerdo a lo dicho en el capítulo anterior, será igual a su actividad. Sea  $N_L$  la fracción molar del fosfolípido:

$$N_L = n_L / (n_L + n_B)$$

Se tiene entonces que:

$$N_L^{-1} = (n_L + n_B) / n_L = 1 + (n_B / n_L) = 1 + R_B$$

por lo que:

$$N_L = (1 + R_B)^{-1}$$

con lo que, substituyendo los valores de  $R_B$  en esta fórmula, los resultados de la tabla anterior quedan así en función de  $N_L$ :

$N_L$	$\Delta\nu$
1	26.2
0.91	26.2
0.83	26.2
0.5	25.4
0.33	24.1
0.25	23.2

### V.1.1. Desdoblamiento Cuadrupolar y Parámetro de Orden.

De acuerdo a las referencias (32,37) la relación entre  $\Delta\nu$  y el parámetro de orden del enlace carbono-deuterio  $S_{CD}$ , en el caso de átomos de carbono bi-deuterados, es:

$$\Delta\nu = (3/4) \{ (e^2 q Q) / h \} S_{CD}$$

en donde  $h$  es la constante de Planck,  $Q$  es el momento cuadrupolar eléctrico del deuterio,  $q$  es el valor del gradiente del campo eléctrico debido a los electrones de valencia del enlace C-C de la cadena de polietileno y  $e$  es la constante de carga elemental electrónica. Al factor:  $(e^2 q Q / h)$  se le conoce como la constante de desdoblamiento cuadrupolar del deuterio y tiene un valor de 170 Khz en el caso de las n-parafinas (32). Por otra parte, la relación entre el parámetro de orden del  $i$ -ésimo enlace C-C de la cadena polimérica, denotado por  $S_i$ , y  $S_{CD}$ , viene dada por (32,37):

$$S_i = -2 S_{CD}$$

en donde se ha adoptado la convención de considerar a  $S_{CD}$  como negativo, como consecuencia de la definición de parámetro de orden (ec. 18) y debido a que la orientación promedio del enlace C-D es perpendicular a la normal de la superficie de la bicapa (37). Substituyendo en la igualdad anterior y despejando para  $S_i$ , se obtiene:

$$S_i = (8/3) (h / e^2 q Q) \Delta\nu$$

En la obtención de esta fórmula se ha supuesto que el enlace C-C en cuestión rota isotrópicamente alrededor de la normal a la superficie de la bicapa (32).

Mediante esta última fórmula es posible determinar el valor experimental del parámetro de orden correspondiente a la sexta posición en la cadena  $S_6$ , en función de la fracción molar del fosfolípido  $N_L$ , utilizando los valores de  $\Delta\nu$  presentados en la tabla anterior. Finalmente, la tabla de resultados experimentales queda como sigue:

$N_L$	$S_6$
1	0.411
0.91	0.412
0.83	0.412
0.5	0.399
0.33	0.378
0.25	0.363

El procedimiento de cálculo seguido para obtener el valor de un parámetro de orden de un enlace a partir de  $\Delta v$  es estándar y el valor de  $S_6$  correspondiente a  $N_L=1$  es similar a los reportados en la bibliografía (37,41,46,59).

## V.2. Procedimiento de Cálculo.

A una temperatura de  $38^\circ\text{C} = 311^\circ\text{K}$  y con un valor para la diferencia energética  $\Delta E$ , entre el estado rotacional trans y el gauché de  $750 \text{ cal/mol}$ , (8), el peso estadístico  $\sigma$  vale:

$$\sigma = \exp(-\Delta E/RT) = \exp(-750 \text{ cal mol}^{-1}/1.9858 \times 10^3 \text{ cal } ^\circ\text{K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 311^\circ\text{K}) = 0.297$$

substituyendo este valor en la ecuación para el valor propio máximo  $\lambda_1$  resulta en:

$$\lambda_1 = (1/2)\sqrt{1+8\sigma} = (1/2)\sqrt{1+8 \times 0.297} = 1.419$$

De acuerdo con D. Marsh (8), se considerará también que los  $q=3$  primeros enlaces de la cadena de polietileno permanecen fijos en el estado rotacional trans, por lo que el número de enlaces internos de la cadena de ácido mirfístico, la cual tiene  $n=13$  enlaces C-C es:

$$m = n - q - 1 = 13 - 3 - 1 = 9$$

Al substituir los valores de  $m$  y  $\lambda_1$  en la ecuación de aproximación 13' para el cálculo de la función de partición  $Z$  resulta un valor de:

$$Z = \lambda_1^m = (1.419)^9 = 23.28$$

Aplicando la ecuación 17' para calcular  $P_1$  se obtiene:

$$P_1 = \lambda_1 / (2\lambda_1 - 1) = 1.419 / (2 \times 1.419 - 1) = 0.77$$

Se emplearon las fórmulas de aproximación para el cálculo de  $Z$  y  $P_1$ , en lugar de sus fórmulas exactas 13 y 17 respectivamente, por consistencia con los cálculos posteriores, como se explica más adelante.

Puesto que se está considerando a los tres primeros enlaces de la cadena como fijos en el estado rotacional trans, entonces el parámetro de orden de la sexta posición corresponde al de una secuencia de tres enlaces rotables, el cual, de acuerdo al modelo, viene dado por la ecuación 20 (secc. III.5.). Por lo tanto, al substituir el valor de  $P_1$  recién obtenido en esa ecuación y recordando que  $P_8 = 1 - P_1$ , resulta en que  $S_6$  vale:

$$S_6 = P_1^3 - (3/8) P_1^2 P_8 + (7/16) P_1 P_8^2 = (0.77)^3 - (3/8) (0.77)^2 (0.23) + (7/16) (0.77)(0.23)^2$$

$$S_6 = 0.427$$

Este conjunto de valores así obtenido, corresponde a la estimación teórica del modelo que corresponden a el estado puro de la bicapa.

Para los subsiguientes i estados de dilución, se calcula primero el nuevo valor de la función de partición mediante la ecuación 25:

$$Z_i = Z_0/a_L$$

para cada uno de los valores de la actividad del polímero,  $a_L = N_L$ , de acuerdo con la tabla anterior y partiendo del valor inicial de la función de partición, previamente determinado, correspondiente a el estado puro  $Z_0$ . Despejando a  $\lambda_i$  de la ecuación 13', considerando que  $m=9$ , se obtiene:

$$\lambda_{1i} = \sqrt[9]{Z_i}$$

con lo que se obtiene la nueva cifra del valor propio máximo, correspondiente al i-ésimo estado de disolución, al substituir en esta ecuación el resultado del cálculo de  $Z_i$ .

En seguida se recalcula el nuevo valor de  $P_i$ , de acuerdo con la ecuación 17':

$$P_{ii} = \lambda_{ii} / (2\lambda_{ii} - 1)$$

para finalmente poder calcular el nuevo valor del parámetro de orden  $S_{6i}$ , correspondiente al i-ésimo estado de disolución, de acuerdo con la fórmula 20.

Las fórmulas de aproximación 13' y 17' para la función de partición Z y la probabilidad promedio del enlace trans,  $P_i$ , respectivamente, se obtienen a partir de las expresiones exactas llevando al límite infinito el número de enlaces interiores del polímero (secs.III.4 y III.5) y tienen la virtud de simplificar al máximo el procedimiento de cálculo sin que se pierda gran exactitud (8). Por ejemplo, la diferencia en el valor obtenido para  $P_i$ , en el estado puro con  $m=9$ , es del orden de las milésimas.

### V.3. Resultados Teóricos del Parámetro de Orden.

En seguida se muestra la tabla con los resultados de estos cálculos, incluyendo a la columna de los resultados experimentales.

$a_L = N_L$	$P_i$	$\lambda_i$	Z	$S_6$ TEORICO	$S_6$ EXPERIMENTAL
1	0.772	1.419	23.281	0.427	0.411
0.91	0.768	1.434	25.609	0.419	0.412
0.83	0.764	1.448	27.937	0.412	0.412
0.5	0.742	1.532	46.562	0.377	0.399
0.33	0.727	1.603	69.843	0.353	0.378
0.25	0.716	1.655	93.124	0.338	0.363

En la gráfica 1 se encuentran los datos de la serie experimental y la teórica junto con la incertidumbre experimental reportada, la cual, dado que es de  $\pm 0.5$  Khz para  $\Delta v$ , entonces es de  $\pm 0.008$  para el parámetro de orden, de acuerdo con la ecuación que los relaciona a ambos (secc. V.1.1.).

También se grafican las rectas de ajuste por mínimos cuadrados para ambas series de datos. En el caso experimental se tiene la ecuación de ajuste:

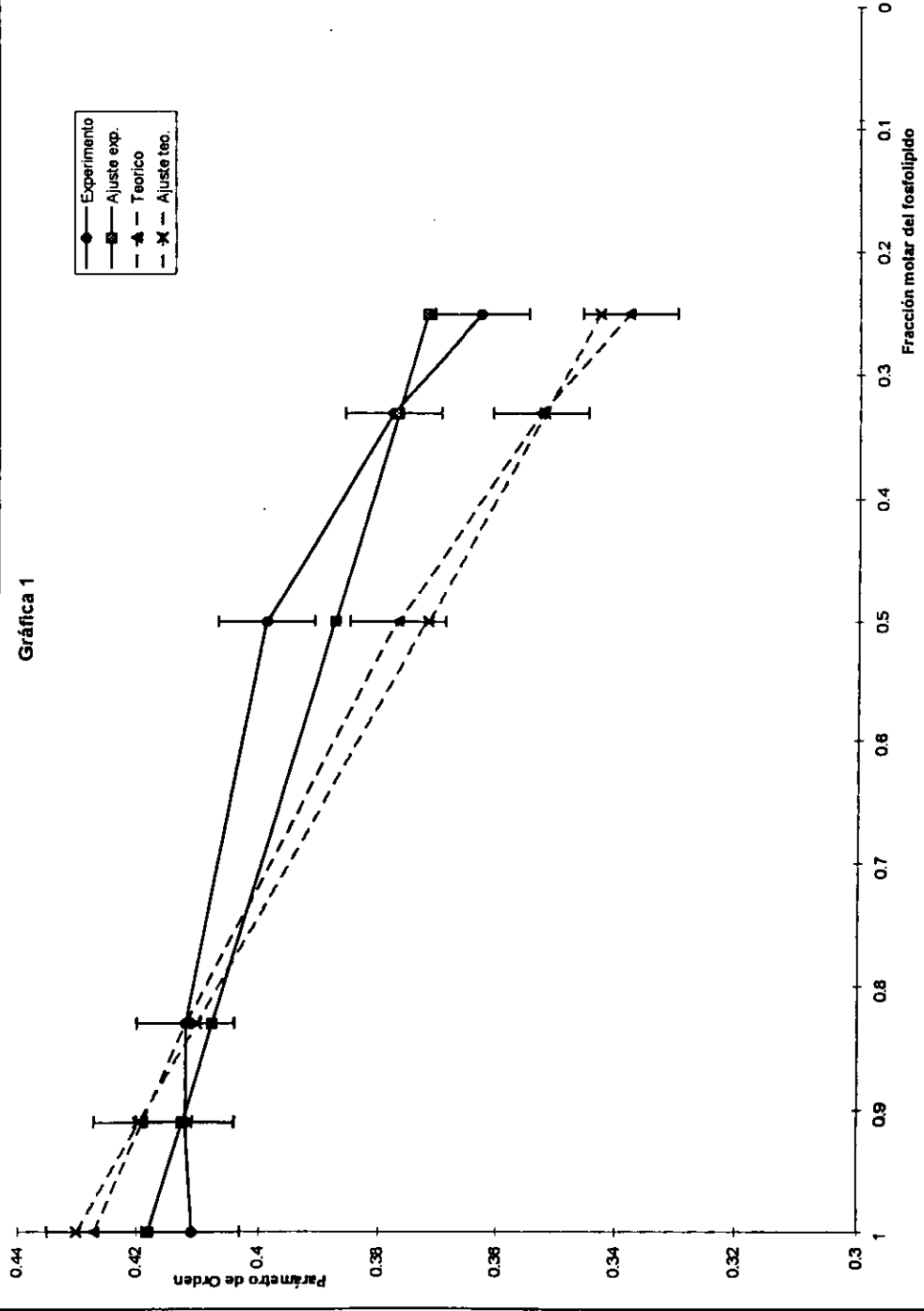
$$Y_e = 0.061 X + 0.357 \quad \text{corr} = 0.931$$

y en el caso teórico:

$$Y_t = 0.116 X + 0.314 \quad \text{corr} = 0.995$$

Si se toma en cuenta la incertidumbre de medida, de manera que dentro de ella se considere a la recta con pendiente mínima, para el caso de los datos teóricos y la de pendiente máxima en el caso de los datos experimentales, entonces resulta que la pendiente de la primera es de:

Gráfica 1



$$M_1 = 0.098$$

y para la segunda de:

$$M_2 = 0.085$$

#### V.4. Resultados en el Ancho de la Bicapa.

Utilizando la fórmula 22, Turner y Oldfield calcularon, con sus datos experimentales, la variación en el ancho de la bicapa lipídica que ocurre como resultado de disolver en ella una cierta cantidad de alcohol bencílico. Comparando el ancho medido de la bicapa en estado puro con el correspondiente a una dilución molar de 3:1 de alcohol bencílico/fosfolípido, obtuvieron que el ancho de la bicapa disminuye, a esta concentración, entre 1 y 2 angstroms, lo cual está de acuerdo con otros resultados de difracción de rayos X y de neutrones (38). Una relación molar de 3:1 corresponde a un valor de la fracción molar del fosfolípido de  $N_L = 0.25$ , por lo que, utilizando el valor teórico de  $P_i$  obtenido a esa concentración, es posible calcular el parámetro de orden de cada uno de los enlaces del hidrocarburo mediante la fórmula 21, los cuales al ser incluidos en la fórmula 22 proporcionarán la longitud media esperada de las cadenas hidrófobas y de ahí el ancho de esta región en la bicapa. De igual forma se sigue el mismo procedimiento en el caso libre de solvente y la diferencia entre ambos resultados dará la magnitud y dirección esperada del cambio, de acuerdo con el modelo teórico. El procedimiento que se siguió fue calcular primero el valor del parámetro C de la ecuación 21, de manera que satisficiera los valores correspondientes de  $S_6$  y  $P_i$  que aparecen en la tabla de resultados teóricos. Una vez hecho esto se calcula el parámetro de orden, con la ecuación 21, de cada uno de los 12 enlaces interiores de la cadena hidrófoba de ácido mirístico, asignando un valor de cero al último enlace y un valor de  $l = 1.25$  angstroms a los tres primeros enlaces de la cadena (secc. III.6.). Este procedimiento de cálculo se llevó a cabo por separado, tanto para el caso  $N_L = 1$ , ausencia de disolvente, como para cuando se tiene  $N_L = 0.25$ . La diferencia de ambos resultados proporciona el cambio en el espesor de la bicapa lipídica completa, puesto que se está presuponiendo que sólo su región hidrófoba se ve afectada por el proceso de disolución. De la tabla de resultados se tiene que, para  $N_L = 1$ ,  $S_6 = 0.427$  y  $P_i = 0.772$ , por lo que de:

$$\log S_6 = 6 \log P_i + C$$

se tiene que:

$$C = \log (0.427) - 6 \log (0.772)$$

$$C = 0.304$$

de aquí que:

n	$S_n = 10^{(n \log P_i + C)}$
4	0.715
5	0.552
6	0.426
7	0.329
8	0.254
9	0.196
10	0.151
11	0.117
12	0.09
13	0
Tot:	2.83

Aplicando la ecuación 22 con  $l = 1.25$  angstroms y utilizando los resultados de esta tabla se tiene que la longitud promedio de la cadena cuando la bicapa no ha sido disuelta, denotada  $\langle L \rangle_0$  es de:

$$\langle L \rangle_0 = \sum_{i=1}^{12} 1.25 \{1 - (4/9)[1 - \langle S_i \rangle]\}$$

$$\langle L \rangle_0 = \sum_{i=1}^{12} 1.25 - \sum_{i=1}^{12} \{1.25 (4/9)\} + \{1.25 (4/9)\} \sum_{i=1}^{12} \langle S_i \rangle$$

$$\langle L \rangle_0 = 15 - (20/3) + (5/9)(2.83 + 3(1.25))$$

$$\langle L \rangle_0 = 12 \text{ angstroms}$$

En el estado de disolución que corresponde a  $N_L = 0.25$  se tiene  $S_6 = 0.338$  y  $P_1 = 0.716$ , por lo que:

$$C = \log(0.338) - 6 \log(0.716)$$

$$C = 0.4$$

entonces:

n	$S_n = 10^{(n \log P_1 + C)}$
4	0.660
5	0.473
6	0.338
7	0.242
8	0.173
9	0.124
10	0.089
11	0.064
12	0.046
13	0
Tot:	2.209

en consecuencia, la longitud promedio de la cadena hidrófoba en este estado de dilución  $\langle L \rangle_F$ , es:

$$\langle L \rangle_F = 15 - (20/3) + (5/9)(2.209 + 3(1.25))$$

$$\langle L \rangle_F = 11.64 \text{ angstroms}$$

Es decir que en el estado inicial puro, a la región hidrófoba de la bicapa de dimiristoil fosfatidilcolina se le calcula un espesor de:

$$2\langle L \rangle_0 = 24 \text{ angstroms}$$

mientras que en el estado de disolución correspondiente a  $N_L = 0.25$  es de:

$$2\langle L \rangle_F = 23.28 \text{ angstroms}$$

En consecuencia, la variación en el espesor de la bicapa, de acuerdo el modelo teórico,  $\Delta_T$ , es una disminución de:

$$\Delta_T = 0.72 \text{ angstroms}$$



Y como la incertidumbre en la medición del parámetro de orden es de 0.008, entonces, de acuerdo con la fórmula 22, la incertidumbre en  $\langle L \rangle$  es de  $12 \times 0.008 \cong 0.1$ , por lo tanto:

$$\Delta_T = 0.72 \text{ angstroms} \pm 0.2$$

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

#### VI.1. De los Resultados.

El trabajo de Turner y Oldfield (36), en el que se basa la comparación experimental de las predicciones teóricas de esta tesis, presenta algunas características idóneas a este respecto puesto que satisface determinados supuestos que soportan al modelo mecánico estadístico. Algunas de ellas son que se trabajó con bicapas lipídicas de una composición química homogénea, basada en un sólo tipo de fosfolípido y libres de colesterol. Por otra parte, se utilizó una técnica espectroscópica de alta sensibilidad, considerada como la más poderosa para determinar la estructura química de un compuesto y su microambiente (21). Además los resultados que reportan, en lo que se refiere a la medición de el parámetro de orden correspondiente a la sexta posición y a la variación en el ancho de la bicapa, están corroborados por otros resultados experimentales, incluso utilizando distintas técnicas espectroscópicas, como se cita en el capítulo anterior.

#### VI.1.1. Efecto del Carácter Polar.

Sin embargo, más de acuerdo con las hipótesis hechas en la elaboración del modelo, hubiera sido que el solvente con el que se trabajó fuese una molécula del tipo del benceno ó el tolueno, cuyo carácter apolar es completo.

El alcohol bencílico es una molécula relativamente pequeña en relación con los fosfolípidos que forman a las biomembranas, lo que satisface una de las precondiciones de aplicabilidad del modelo teórico. Por otro lado tiene un coeficiente de partición elevado, puesto que es aproximadamente 14 veces más soluble en bicapas de dimiristoil fosfatidilcolina que en agua (36). Pero el grupo etílico,  $\text{CH}_2\text{OH}$  que está unido al anillo bencénico, le proporciona un cierto carácter polar, debido a que la mayor electronegatividad del átomo de oxígeno, en relación con la de el carbono ó el hidrógeno, provocará distribuciones de carga asimétricas que inducirán la presencia de dipolos instantáneos, a la manera de lo que ocurre con cualquier alcohol (21). Dichos dipolos interaccionarían con cierta fuerza, por ejemplo, con la cabeza polar del fosfolípido.

Así, se tendría la posibilidad de que el alcohol bencílico no se distribuyera del todo homogéneamente dentro de la bicapa, como se asume en las fórmulas de la Termodinámica de soluciones (cap. IV), sino que por el contrario, como afirman algunos resultados experimentales, presente un gradiente de distribución. En este gradiente la mayor parte del tiempo las moléculas de alcohol bencílico permanecen cerca de la superficie de la bicapa, orientadas de manera que el grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  mantenga frecuente contacto con la región polar, mientras que el anillo bencénico penetra hacia la zona apolar de la bicapa. En consecuencia, la presencia de las moléculas de este anestésico será mayor en la interfase polar-apolar que en el centro de la bicapa (39).

Una distribución inhomogénea como la anteriormente citada fue utilizada por Reyes, J y Latorre, R. (40), para poder explicar el posible mecanismo molecular de la alteraciones que la presencia de alcohol bencílico causa en el potencial dipolar y la capacitancia de bicapas de fosfatidil etanolamina. De la misma manera ayudaría a explicar aquí las diferencias cuantitativas entre los valores calculados y los experimentales en el caso de  $S_6$ .

El acuerdo entre los valores calculados y los experimentales es bueno en general, tanto cualitativamente -el modelo predice correctamente una disminución del orden intramolecular al irse disolviendo la bicapa- como cuantitativamente, especialmente en lo que se refiere a los estadios de poca disolución, en donde las predicciones teóricas son indistinguibles de los resultados experimentales, dentro de la incertidumbre de medida reportada. Es a partir de fracciones molares de 0.5 y menores que las discrepancias aumentan, aunque ambas series de datos se mantienen razonablemente cerca. Por ejemplo, la diferencia más grande entre estas cifras, tomando en cuenta la incertidumbre, es de 0.009 (correspondiente a  $N_L = 0.25$ ), prácticamente igual a la incertidumbre de medida, la cual es a su vez, aproximadamente de el 2% de las magnitudes reportadas. Si efectivamente se da un gradiente de distribución de la concentración de alcohol bencílico en la bicapa, entonces la cantidad de solvente que se introduce a la zona media de la región apolar es menor a la que se supone que ocurre bajo la hipótesis de una distribución homogénea. De manera

que el efecto calculado sobre el orden intramolecular en esta región de la cadena hidrófoba,  $S_6$ , será consecuentemente mayor y de esta forma es que se llega a predecir un desorden también mayor en esta región del que realmente está ocurriendo, efecto que sería más notorio conforme aumenta la concentración del solvente en la bicapa.

### VI.1.2. Aspectos Cualitativos.

No puede subestimarse el acuerdo cualitativo logrado entre las predicciones del modelo y los resultados experimentales, es decir que el orden intramolecular disminuye conforme se diluye el sistema. Si bien es posible esperar, quizá en base a cierta intuición de la fisicoquímica de soluciones, que la disolución de una bicapa lipídica traiga aparejada consigo una disminución en el orden intramolecular (un aumento de la fluidización), ocurre que esto no es necesariamente así. De hecho se ha determinado experimentalmente que el efecto de la disolución de el alcohol bencílico depende del sistema experimental adoptado como modelo de biomembrana, provocando efectos contrarios en cuanto al orden de los fosfolípidos según el sistema de que se trate (53). Por otro lado, al mezclar cantidades progresivamente mayores de colesterol en una bicapa lipídica, se tiene el efecto de aumentar el orden intramolecular (46). Es decir que no por el hecho de añadir un solvente a una bicapa lipídica, cualquiera que sea su naturaleza, se tiene siempre como resultado un aumento del desorden intramolecular.

Otro hecho que llama la atención es la "lentitud" con que disminuye el parámetro de orden al irse disolviendo la bicapa lipídica, hecho que se refleja numéricamente en el pequeño valor de la pendiente de las rectas de ajuste, tanto de los datos experimentales como de los teóricos. Aún habiéndose alcanzado concentraciones de solvente que se pueden considerar como elevadas, ya que llegan hasta una relación molar de 3:1, la bicapa permanece estructuralmente estable como tal y el orden que impone a las configuraciones moleculares de las cadenas alquilo de los fosfolípidos dista aún de haberse relajado. Ciertamente que puede pensarse entonces que la fuerza del efecto hidrofóbico, el principal responsable de la estructuración en forma de una bicapa de los fosfolípidos biológicos, supera al desorden introducido por el proceso de disolución, aún a estos niveles. Por otra parte, se ha estimado que el desorden molecular que existe en las bicapas lipídicas que se encuentran por encima de la temperatura de transición principal, es similar al que hay en los n-alcános del tamaño correspondiente en estado líquido puro (46), y por lo tanto el desorden adicional creado por la disolución del sistema no puede ir ya muy lejos, puesto que ciertamente que el existente en el estado líquido pone un límite inferior a este proceso.

### VI.1.3. Ancho de la Bicapa.

De acuerdo con la teoría rotacional isomérica, una consecuencia inmediata del aumento del desorden en la cadena de polietileno es la disminución en el espesor de la bicapa. Dentro del marco de esta teoría, la disminución de la probabilidad del enlace trans ocurre en favor del aumento de la probabilidad de aparición del estado rotacional gauche en los enlaces internos de la cadena, lo que causa una disminución en el parámetro de orden de los enlaces C-C y provoca la aparición de configuraciones moleculares más plegadas, cuya longitud efectiva es menor que la máxima alcanzable (secs. II.4.5. y II.4.6.). A pesar de que el cálculo de la variación en el espesor de la bicapa, (-0.72 angstroms), subestima los valores experimentales reportados (de -1 a -2 angstroms), ambos se intersectan al considerar la incertidumbre experimental, que es de ( $\pm 0.2$ ), por lo que puede decirse que el acuerdo entre ambos valores es bueno. Este acuerdo puede mejorarse si se hace la suposición, razonable, de no considerar como  $q=3$  el número de los enlaces fijos en el estado rotacional trans al principio de la cadena cuando el estado de disolución es el máximo que ocurre ( $N_t = 0.25$ ). En esta situación es plausible suponer que cierta flexibilidad se ha podido introducir en esta parte del polímero, permitiendo que el tercer enlace ó inclusive quizá también el segundo, puedan adoptar el estado rotacional gauche. De cualquier modo, el resultado obtenido está de acuerdo con lo que actualmente puede considerarse en base a abundante evidencia experimental como un hecho: a concentraciones en las que provoca su efecto anestésico y aún a mayores, el alcohol bencílico causa un cambio muy pequeño en el espesor de la bicapa.

#### VI.1.4. Relación entre Parámetro de Orden y Actividad.

Si bien los coeficientes de correlación de las rectas de ajuste son altos, especialmente en el caso de los datos teóricos, se puede afirmar en el caso de estos últimos, que ciertamente la función que los genera no es la correspondiente a una línea recta, ni siquiera a una función lineal, ya que la serie de cálculos involucrados en la estimación teórica de  $S_6$  consiste en una secuencia de funciones tanto algebraicas como trascendentes, cuya composición final daría como resultado muy probablemente a una función de expresión complicada. Con el objeto de estimar la forma aproximada de dicha función, considérese la ecuación que relaciona a la actividad con la suma estadística:

$$Z_i = Z_0/a_L$$

para el  $i$ -ésimo estado de disolución. Como:

$$\lambda_{ii} = \sqrt[9]{Z_i}$$

entonces:

$$\lambda_{ii} \approx a_L^{-1/9}$$

Y, de la ecuación 17' se tiene que:

$$P_{ii} \approx \lambda_{ii}^{-1}$$

entonces:

$$P_{ii} \approx a_L^{1/9}$$

Finalmente, como:

$$S_n = P_i^n C'$$

entonces:

$$S_n \approx a_L^{n/9}$$

ó en general,  $S_n$  va con  $a_L$  como sigue:

$$S_n \approx a_L^{n/m}$$

en donde  $m$  es el número de enlaces internos de la cadena y  $n$  el número del enlace correspondiente, por ejemplo en el presente caso de  $S_6$  :

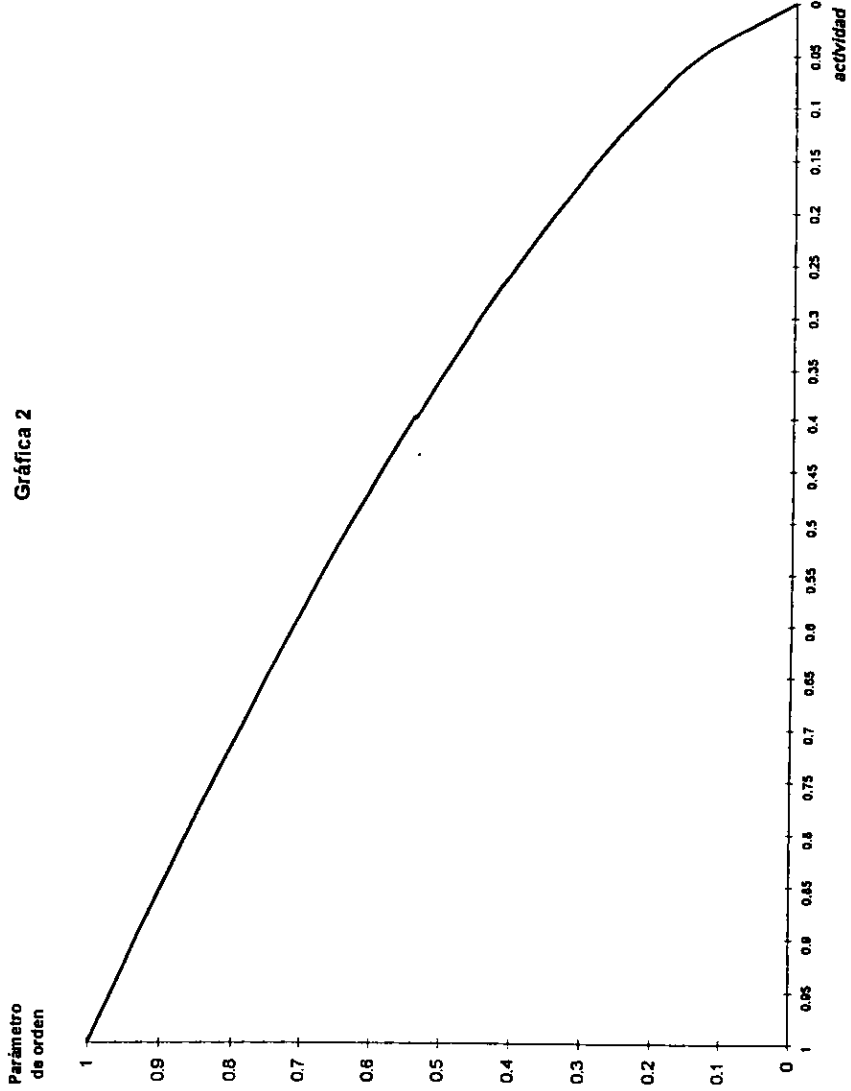
$$S_6 \approx a_L^{2/3}$$

esta función que pasa por los puntos (0,0) y (1,1) es tangente en el origen al eje de las ordenadas y simétrica con respecto a él y no contiene asíntotas. En la gráfica 2 puede verse esta función para los valores de la actividad entre cero y uno. Nótese como a pesar de que su pendiente no es constante, la función desciende suavemente sin mucha curvatura para un rango amplio de valores de la actividad, por lo tanto semejando cercanamente a la pendiente negativa de una línea recta y no es sino hasta la vecindad de  $a_L = 0.05$  que la curva tiene un fuerte declive hacia  $a_L = 0$ .

#### VI.2. De el Modelo.

En seguida se discute un poco la situación general de la teoría rotacional isomérica en relación con los diversos modelos teóricos de las bicapas lipídicas y en seguida se trata de las posibles interpretaciones de los resultados dentro del marco de esta teoría.

Gráfica 2



### VI.2.1. Revisión General de Modelos de Bicapa.

Sin tratar de ser exhaustivo y definitivamente no muy preciso, los tratamientos teóricos aplicados a la estructura de las bicapas lipídicas, tanto para explicar su estado libre de solventes como en presencia de ellos, pueden dividirse arbitrariamente en los tipo campo promedio y los tipo configuracional. En los primeros alguno de los términos de la energía total del sistema es planteado exactamente mientras que los demás son tratados bajo la aproximación de campo promedio. Por ejemplo en (47), el término correspondiente a el efecto estérico es el que es tratado como debido a un campo promedio mientras que en (48), lo son las interacciones de largo alcance de Van der Waals entre las cadenas alquílicas. Básicamente el enfoque del campo promedio consiste en substituir la complejidad del detalle de las múltiples interacciones que ocurren en un sistema con muchas partículas por una interacción promedio. En el caso que nos ocupa, a una sola cadena alquílica se le supondría embebida en un campo medio ó autoconsistente, el cual modela la conducta promedio de las otras cadenas. En estos modelos usualmente ocurre que resultan formalmente complejos y son difíciles de resolver analíticamente, ya que contienen un buen número de parámetros libres que hay que evaluar de alguna manera. Esto último se hace de forma aproximada, ó recurriendo a los valores que mejor acuerdo tengan con la evidencia experimental disponible, lo que le da al modelo un cierto carácter *ad hoc*. De otro modo se recurre a hipótesis simplificadoras que, si bien hacen al modelo más simple y tratable matemáticamente, con un número pequeño de parámetros desconocidos e incluso resoluble exactamente, son frecuentemente supuestos drásticos y en consecuencia llegan a tener poca semejanza con la situación real. Todo en aras de lograr capturar la esencia del fenómeno y conseguir, al menos, suficiente "calidad" cualitativa en el modelo, es decir tener acuerdo cualitativo con los experimentos y lograr una buena comprensión del fenómeno como para proponer nuevas hipótesis, (45,48). Otro tipo de trabajos que se inscribe dentro de las aproximaciones numéricas a los modelos de campo promedio y que está cercanos a lo que hoy se conoce como dinámica molecular, es (49).

Los modelos configuracionales se pueden dividir entre los tipo láctico y tipo Flory. En los primeros se asume la existencia de un enrejado, bi ó tridimensional, cuyas aristas son ocupadas sucesivamente por los enlaces del polímero, de modo que cada enlace tiene a su disposición un número de configuraciones que como máximo es igual al número de aristas que concurren en un vértice de la red, de este modo se van contabilizando las distintas configuraciones del polímero conforme se va llenando el láctico. Si bien este tipo de teorías a producido éxitos en el tratamiento de líquidos y sus mezclas y también como modelo de bicapas lipídicas, (50), ha recibido críticas por "cierta artificialidad física inherente" y por no poder predecir algunas transiciones de fase sin hacer hipótesis ajenas al modelo (51).

Un modelo tipo Flory es el que se presentó aquí en el capítulo II y tienen como característica tratar explícitamente sólo a las interacciones rotaméricas y a las estéricas, mientras que cualquier otro tipo de contribución a la energía total debe de incorporarse implícitamente en el modelo a través de las dos interacciones consideradas, es decir sólo en la medida en que las afecten de algún modo. Por otra parte el modelo proporciona soluciones exactas, como lo son las expresiones 13 y 17, con únicamente un parámetro libre,  $\Delta E$ , por lo que tienen un carácter más *a priori* que algunos de los enfoques teóricos ya comentados, con la diferencia adicional de que los cálculos finales pueden fácilmente realizarse en corto tiempo con una calculadora de mano; aunque también se han llevado a cabo simulaciones numéricas del tipo de la dinámica molecular, utilizando las hipótesis de este modelo como en el trabajo de Gruen, D.W.R. (46).

En la sección II.3. se señalaron algunos de los supuestos principales que fundamentan el enfoque de la aplicación de la teoría rotacional isomérica a las bicapas lipídicas, de los cuales existe, para algunos de ellos, evidencia experimental en favor y en contra. Por ejemplo, en el caso de la equivalencia entre las dos cadenas de hidrocarburo que pertenecen a un mismo fosfolípido, existen ciertos datos (42,43), que parecen indicar que hay alguna diferencia entre las configuraciones más frecuentes que ellas adoptan. En Gaber, P.B. et.al. (42), basados en resultados de espectroscopía Raman, se sugiere que la primera mitad de la cadena 1 se encuentra con enlaces que adoptan más frecuentemente el estado trans que los enlaces correspondientes de la cadena 2 y en cambio en la mitad distal, la cadena 2 presenta enlaces con más estados trans en relación a los mismos enlaces pero de la cadena 1. Esto permite que el grupo metileno terminal de la cadena 1 frecuentemente quede a un nivel inferior a el de la cadena 2, hecho que ha sido medido por medio de difracción de rayos X en bicapas del fosfolípido fosfatidil etanolamina (43).

En relación con la equivalencia propuesta entre las cadenas que pertenecen a un mismo fosfolípido y las de otros, existen datos experimentales que sugieren que la cabeza polar tiene la suficiente flexibilidad para

permitir con un gasto mínimo de energía, que la distancia promedio que adoptan entre sí las cadenas de un mismo fosfolípido sea muy similar a la que existe entre cadenas que pertenecen a distintos fosfolípidos, lo que habla en favor de la equivalencia propuesta, puesto que entonces los "microambiente" moleculares serían iguales en promedio (44).

Con respecto a tratar a la bicapa lipídica como dos monocapas independientes, la conclusión de (45) es que es básicamente correcta, en cuanto a que son mínimas las posibles interacciones energéticas de importancia entre ambas. Esto debido en parte a que la alta rotabilidad del grupo metilo terminal proporciona un espacio suficiente como para evitar la "interdigitación" de conformaciones, especialmente de la "todo trans", entre fosfolípidos pertenecientes a diferentes monocapas y, por lo tanto, la necesidad de cooperatividad molecular, ó interacciones de volumen excluido, entre ambas monocapas.

## VI.2.2. Interpretaciones Teóricas.

Todos y cada uno de los enfoques teóricos citados han logrado cierto tipo de acuerdo experimental satisfactorio con sus propias predicciones en cuanto a algún aspecto de las bicapas lipídicas se refiere y en determinados casos también en cuanto a su disolución, situación que viene, entre otras cosas, a complicar la validez única de una interpretación directa de los resultados en base a una sola de las teorías.

Por ejemplo a la pregunta de sí el acuerdo cuantitativo y cualitativo logrado en este trabajo entre los resultados experimentales y las predicciones teóricas, valida el conjunto completo de hipótesis que se asumió en el desarrollo del modelo, sólo puede contestarse con certeza que, al menos, no lo rechaza.

Dentro de el propio cuerpo formal de la teoría rotacional isomérica existe la posibilidad de que no se pueda dar una interpretación única a los resultados, básicamente debido a la continuidad del operador U de pesos estadísticos, como se explica enseguida. Para el caso de cadenas del tipo del polietileno la forma más general de este operador es (19):

$$\begin{vmatrix} 1 & \sigma & \sigma \\ 1 & \sigma\psi & \sigma\omega \\ 1 & \sigma\omega & \sigma\psi \end{vmatrix}$$

en donde  $\psi$  y  $\omega$  ponderan la importancia de los pares de estados rotacionales  $g^+g^+$ ,  $g^+g^-$ ,  $g^-g^+$ ,  $g^-g^-$ .

Entonces, en la vecindad de el operador dado por la ecuación 5, para el cual se tiene que:

$$\psi = \omega = 0$$

existen una infinidad de operadores cercanos a él pero con entradas  $u_{g^+g^+}$ ,  $u_{g^+g^-}$ ,  $u_{g^-g^+}$  y  $u_{g^-g^-}$  distintas de cero, es decir con valores para  $\psi$  y  $\omega$  mayores que cero. Esto equivale a permitir la presencia, si bien débil, de pares de enlaces prohibidos inicialmente en la elaboración de U. Y sin embargo los cálculos emanados de estos operadores vecinos darían resultados numéricamente muy parecidos a los obtenidos a partir de esta ecuación. De hecho sería posible encontrar un par de valores ( $\psi$ ,  $\omega$ ) de modo que se minimizaran las diferencias entre los datos experimentales y los teóricos, y quizás estos valores no fueran ambos iguales a cero. Una posible interpretación de este procedimiento, sería que se están "aflojando" en cada paso del proceso de disolución, las restricciones inicialmente impuestas a la aparición de las secuencias de pares de enlaces inicialmente prohibidas. Sin embargo, este enfoque, más *ad hoc*, no fué el que implícitamente se siguió en el algoritmo de cálculo realizado en la sección IV.2. En él, partiendo de la matriz de estructura U, se obtienen sus valores propios de los cuales se escoge únicamente a la raíz máxima porque es la que hace, con mucho, la principal contribución numérica al valor de la función de partición. A partir de este punto los nuevos valores de esta función se obtiene a partir de la ecuación:

$$Z_i = Z_0/a_L$$

de donde se siguen el resto de los valores para los otros parámetros, siempre dentro de la aproximación de la cadena de longitud infinita. Por lo tanto, en ningún caso se hace explícito un cambio de las condiciones iniciales de estructura definidas por la ecuación 5, de las cuales se partió.

En consecuencia la interpretación de los resultados que es más consistente con el propio procedimiento de cálculo seguido, es que el constante aumento que durante el proceso de disolución sufre la función de partición, significa necesariamente que la cadena polimérica adopta cada vez más nuevas configuraciones distintas, las cuales permanecen compatibles con las condiciones de empaque previamente impuestas. Esto implica el aumento de la probabilidad de localizar a un enlace en el estado rotacional *gauché*  $P_g$ , cosa que necesariamente ocurre a costa de la disminución de la probabilidad de localizar a un enlace en el estado *trans*  $P_t$  con la consecuente disminución en el parámetro de orden. Es decir, que ocurre un mayor desorden ó flexibilización de la cadena, la cual, como ya fue dicho, se supone permanece bajo las mismas restricciones estéricas plasmadas en la matriz de estructura inicial  $U$ , dada por la ecuación 5.

Es posible pensar que el problema de interpretación que aquí se presenta y que consiste en elegir entre dos explicaciones que transcurren paralelas, la *ad hoc* y la consistente, es provocado en parte por la aproximación adoptada de la cadena infinita. Cuando se hace esta suposición simplificadora, desaparecen los detalles de las ecuaciones que determinan a unas variables en función de otras, quedando como única huella de su origen, durante el proceso de disolución, los valores iniciales provenientes de la matriz de estructura. Es decir, cuando se hace tender el número de enlaces  $n$ , al infinito la función que relaciona  $a$ , por ejemplo,  $P_t$  con  $\lambda_1$ , es igual para todos los casos dentro de la situación de una cadena polimérica simple, independientemente de la forma de la matriz  $U$  de estructura adoptada. De otro modo, el cálculo con las ecuaciones exactas durante todo el proceso, aunque sólo pueda hacerse mediante métodos numéricos aproximativos de cualquier forma, implica inmediatamente que se está procediendo bajo el supuesto explícito del mantenimiento de la misma estructura original  $U$ , de la cual les viene su forma final.

Sin embargo, la dicotomía interpretativa permanecería intacta, puesto que, aunque se hubiera hecho explícito dentro del procedimiento el mantenimiento de la estructura original durante todo el proceso, no se elimina la posibilidad de al menos simular numéricamente los resultados obtenidos mediante el método *ad hoc* ya señalado y de esta forma obtener, de nuevo, la explicación paralela. Haría falta más trabajo teórico y/o experimental para distinguir claramente entre ambas posibilidades.

#### VI.2.2.1. ¿ "Cuasipartículas" ?

Desde los inicios de la aplicación de la mecánica estadística a el caso de los polímeros quedó de manifiesto la necesidad de dar un tratamiento teórico satisfactorio al problema de las soluciones de polímeros, ya que existía suficiente evidencia experimental en la que se confirmaban las grandes desviaciones de la conducta ideal que estas soluciones tenían (18,19,22). En esta tesis se muestran resultados que, por el contrario, apoyan la idea de que la disolución con alcohol bencílico de el sistema de polímeros hidrófobos que forman una bicapa lipídica sigue, con buena aproximación, una conducta ideal. Como se comentó en la sección IV.3., una de las condiciones que debe de satisfacer una solución polimérica para que se ajuste a la conducta de una solución ideal es que ocurra sin absorción o desprendimiento de calor significativos, es decir que la entalpía de formación de la solución sea igual a cero. Esto ocurre si las interacciones soluto-soluto y solvente-solvente son similares a las que se dan entre soluto-solvente. Lo anterior pasa cuando las especies mezcladas tienen un carácter apolar similar, lo que se cumple aproximadamente en el caso del alcohol bencílico y la cadena alquílica. Además, la generación de espacios libres entre las cadenas poliméricas, debido a la adopción de configuraciones más plegadas en el estado de cristal-líquido de la bicapa, proporcionaría el espacio necesario que puede ser ocupado por las moléculas del solvente, con lo que la solución así formada sería acórica, al menos durante una buena parte del proceso total, de acuerdo también con una de las características de las soluciones ideales. Por lo tanto, es manifiesto que por lo menos algunas de las condiciones más esenciales para la manifestación de una conducta ideal son satisfechas por el sistema soluto-solvente formado por las cadenas alquílicas de los fosfolípidos y el alcohol bencílico. Aunque quizás esto no sea suficiente para garantizar necesariamente la conducta de soluciones ideales.

En la realidad, durante el proceso de disolución, el número de interacciones a las que está sometido un enlace de una cadena polimérica, en particular dentro de la bicapa, es muy grande y además de tipos diferentes. Esto situación remite de inmediato al problema de muchos cuerpos tratado en Física Teórica. En él, inicialmente se tiene un sistema complejo de partículas reales que pueden interactuar entre sí de varias



maneras y con distinta intensidad. Este problema puede ser tratado bajo el enfoque de la "cuasi-partícula", en el que el conjunto inicial de partículas reales fuertemente interactivas es substituido por un conjunto de "cuasi-partículas", ficticias de cierto modo, que interactúan más débilmente entre sí (52). La cuasi-partícula estaría formada por la partícula real más una "nube" de partículas a su alrededor la cual tiene el efecto de "apantallarla" de modo que queda resguardada efectivamente de muchas de las interacciones presentes en el sistema, tanto en cuanto a tipo como en cuanto a intensidad. En nuestra situación es posible que algunas de las partículas e interacciones que participan, interacciones lejanas entre enlaces del mismo ó de diferentes polímeros, el juego de interacciones que se da entre la cabeza polar, las moléculas de agua y las de el grupo — OH del alcohol benéfico y sus implicaciones en la rigidez de la cadena, la posible influencia de este grupo hidroxilo en la barrera energética a la rotación,  $\Delta E$ , etc., "conspiren" de alguna manera, compensándose ó anulándose entre sí, de modo que la realmente complicada situación real termine por comportarse como una simple solución ideal. Por supuesto que habría que precisar mucho más este cuadro para que tuviera alguna validez explicativa. Lo que mueve a traerlo a consideración aquí es el éxito de este enfoque en situaciones similares en otros campos de la Física. En principio podría pensarse que la cuasi-partícula que corresponde a cada enlace del polímero es el propio polímero completo, de modo que el resultado es un sistema de cadenas prácticamente independientes entre sí, excepto por efectos estéricos. Es de este modo como de hecho es tratado dentro de la teoría rotacional isomérica. Esta situación de cuasi partículas independientes ó débilmente interactuantes es a su vez, consistente con un tratamiento ideal del proceso de disolución.

### VI.3. De las Aplicaciones.

Se discute en seguida algunas aplicaciones e interpretaciones de otros resultados experimentales, básicamente concernientes con el mecanismo molecular de la anestesia y la permeabilidad de bicapas lipídicas.

#### VI.3.1. Anestésicos.

La elucidación de el mecanismo molecular por el cual producen sus efectos los anestésicos, ha generado bastante trabajo, tanto teórico como experimental. Específicamente existen dos problemas que se han avocado a resolver: uno, en donde actúa el anestésico, a nivel de estructuras celulares y dos, como produce sus efectos. La situación es complicada porque los modelos experimentales varían entre sí, tanto en cuanto al modelo de biomembrana adoptado, ya sean vesículas lipídicas, monocapas ó películas negras de lípidos con y sin colesterol, así como en cuanto a la substancia empleada, las cuales muestran una gran variedad de estructuras químicas (n-alcanos, cloroformo, alcohol benéfico, halotano, pentobarbital, procaína, etc.). A pesar de estas variaciones se ha determinado una correlación alta entre la hidrofobicidad de la substancia y su potencia anestésica (54), de acuerdo con la hipótesis de Meyer-Overton. Pero esto sólo ocurre mientras el tamaño de la molécula solvente permanezca razonablemente pequeño en relación con los fosfolípidos de la bicapa, como lo atestigua el hecho de que la potencia anestésica disminuye en los n-alcanos conforme aumenta su número de átomos de carbono, en contradicción con la mencionada hipótesis de Meyer-Overton. En el trabajo de Haydon, D.A.(55) esto se atribuye a la menor absorción de estas moléculas en la bicapa.

Admitiendo que el sitio de acción de los anestésicos generales es de naturaleza hidrofóbica, hecho con el que no todos coinciden (38,56), lo que está por dirimirse es si el sitio hidrofóbico pertenece a la región apolar de la bicapa ó a las zonas hidrofobas de proteínas de membrana, ó a ambas (56).

En el caso específico del alcohol benéfico los resultados de las investigaciones reportadas en (40) y (53), señalan que la presencia de este anestésico en bicapas lipídicas, libres de los solventes que se usan en su preparación y a concentraciones en que se produce la anestesia: (1) No cambia apreciablemente el espesor de la bicapa; (2) Aumenta su permeabilidad a iones hidrofobos y (3) Aumenta también la tasa de translocación de estos iones através de la bicapa. Para explicar estos resultados concluyen, entre otras cosas, que el alcohol benéfico y el cloroformo podrían incrementar la "fluidéz" de la bicapa. Los resultados del modelo presentados en el capítulo anterior apoyan esta conclusión, si se retringe el término "fluidéz" a la aparición de nuevas configuraciones intramoleculares de la cadena alquílica.

En el trabajo de Haydon, D.A. (55) se reporta el hecho de que la presencia de n-alcanos aumenta el espesor de películas negras de lípidos con colesterol al mismo tiempo que se ha encontrado que bloquean la

transmisión del impulso nervioso en el axón nervioso gigante del calamar. No existe garantía alguna de que los efectos observados en bicapas sintéticas puedan ser extrapolados a membranas biológicas, pero los autores concluyen que el aumento en el espesor de la bicapa lipídica podría explicar el bloqueo de la transmisión nerviosa al desestabilizar sus canales iónicos de tipo proteínico. En lo que aquí concierne es interesante tratar de explicar el efecto del aumento en el espesor de la bicapa al añadirse los n-alcanos, hecho que ha sido corroborado también por modelos teóricos (57,58).

Las explicaciones que se dan a continuación se hacen con la intención de lograr al menos un cuadro cualitativo del fenómeno en base a una interpretación de la teoría rotacional isomérica y carecen de la pretensión de rigor.

Los n-alcanos en estado líquido pueden adoptar una gran cantidad de configuraciones debido a que la probabilidad de los enlaces gauche es apreciable en ese estado de agregación. De entre ellas, algunas configuraciones son muy plegadas y hacen que la molécula adopte frecuentemente las formas de un ovillo, así que la molécula oscilará con cierta frecuencia entre configuraciones más y menos plegadas. Este movimiento, como el de un acordeón, seguramente aporta parte de la energía necesaria para penetrar en la fuertemente ordenada bicapa lipídica. Por un lado los n-alcanos con un número pequeño de enlaces formarían ovillos más pequeños y con mayor frecuencia que alcanos con cadenas muy largas, los cuales presentan conformaciones plegadas con un radio mayor. Por lo tanto la capacidad para penetrar en una bicapa de fosfolípidos y colesterol disminuye conforme este ovillo se hace más voluminoso, es decir cuando la cadena del n-alcano se alarga. Sobre todo tomando en cuenta que las moléculas de colesterol aumentan la rigidez de las cadenas poliméricas dentro de la bicapa (posiblemente debido a que su gran volumen molecular hace que las restricciones estéricas dentro de la bicapa sean más severas). En consecuencia la adsorción de los n-alcanos en la bicapa disminuirá y su efecto será menor conforme aumenta la longitud de su cadena.

Una vez que el alcano ha penetrado en la bicapa, se encuentra en una situación de fuertes restricciones estéricas a las configuraciones, de modo que el mismo tenderá a adoptar las configuraciones que minimicen las interacciones inter e intramoleculares, lo que a su vez refuerza el empaque máximo de la bicapa completa, al permitir que otras moléculas tuvieran aún espacio para ser adsorbidas. El resultado sería un aumento de la rigidez tanto de las cadenas de los fosfolípidos como de los n-alcanos, una disminución de  $P_g$  en favor de  $P_t$  en todo el sistema y, como consecuencia, abundarán las configuraciones con pocos o ningún enlace gauche, de modo que las cadenas tenderán a desplegar más frecuentemente su longitud máxima, haciendo que el ancho de la bicapa completa aumente en esta situación con respecto a cuando están libres del alcano.

En el trabajo de Gruen y Haydon (58), utilizando sus propios términos teóricos, que pertenecen a la dinámica molecular de un modelo de campo promedio, se da una descripción del mismo fenómeno que es análoga a la anterior en algunos aspectos cualitativos.

La explicación anterior también se aplica a los resultados presentados por Reyes y Latorre en (40), en donde se mide el efecto de la disolución del alcohol bencílico sobre el espesor de distintos sistemas de bicapa (monocapas, bicapas vesiculares, películas). En todos los casos allí tratados, la solubilización del sistema lipídico aumenta el espesor de la bicapa, ó no lo modifica, si ésta contiene n-alcanos tanto abajo como arriba de la temperatura de transición principal y disminuye ó no modifica el espesor del sistema lipídico cuando este está libre de n-alcanos.

Se diría entonces que las bicapas preparadas en presencia de n-alcanos se encuentran en una situación de empaque crítica, de manera que la adición de más moléculas sólo fortalece las restricciones de empaque y lleva al sistema de cadenas alquilo a extenderse al máximo en esas circunstancias. Mientras que en los sistemas que fueron preparados libres de n-alcanos, la presencia de un solvente de pequeño tamaño molecular efectivamente fluidiza aún más al sistema, el cual tiene suficiente espacio para ello y así es que resultaría una disminución del ancho de la bicapa.

### VI.3.2. Permeabilidad.

Dado el carácter hidrófobo y aislante de las bicapas lipídicas, el cual queda de manifiesto por su alta resistencia eléctrica (del orden de  $10^6$ - $10^8$  ohms/cm<sup>2</sup> (60)), lleva a preguntar como es posible que moléculas como los iones atómicos y el agua puedan atravesarlas. Es posible medir flujos iónicos a través de estos sistemas lipídicos sintéticos y son de el orden de  $0.4 \times 10^{-12}$  moles/cm<sup>2</sup> seg para el ion sodio y de  $90 \times 10^{-12}$  moles/cm<sup>2</sup> seg en el caso del ion potasio (60).

El caso del agua, que tiene una permeabilidad a través de bicapas sintéticas de  $\approx 10^{-3}$  cm/seg (23), es verdaderamente crítico porque no se puede admitir, como se hace a veces en el caso de los iones atómicos y otras sustancias, que el agua atraviesa las bicapas lipídicas sintéticas "solubilizándose" primero en la región apolar.

El caso de los iones atómicos es también muy claro, las barreras energéticas que existen a la difusión de estos iones a través de un medio de baja constante dieléctrica ( $\kappa \approx 2-3$  para polímeros orgánicos en estado de cristal líquido), es de alrededor de las decenas de kilocalorías por mol, en el mismo orden de magnitud que las energías de enlace de algunas moléculas (61).

### VI.3.2.1 Paradoja Energética.

Para apreciar mejor este punto, considerese la energía de carga de Born, ó autoenergía,  $E_p$ , que es el término más importante de la energía de una carga puesta en un medio determinado y que depende de la magnitud de la carga, el tamaño de la partícula y de la estructura y polarizabilidad del medio que la rodea (61). En el caso de un ion monovalente  $E_p$ , viene dada por (62):

$$E_p = (1/2)(e^2 / 4\pi \kappa \epsilon_0 R)$$

en donde  $e$  es la unidad de carga elemental,  $\kappa$  es la constante dieléctrica del medio en el que está inmerso el ion,  $R$  su radio hidratado y  $\epsilon_0$  es la constante de permitividad del vacío.

En el caso del ion potasio, el cual tiene un radio hidratado de 1.33 angstroms, colocado en agua ( $\kappa \approx 80$ ),  $E_p$  toma un valor de 1.56 Kcal/mol, mientras que con  $\kappa \approx 2$   $E_p$  vale 62.3 Kcal/mol a temperatura ambiente. La diferencia entre estas dos energías, que representa la cantidad de energía que se necesita para llevar al ion del medio acuoso al hidrófobo, es de aproximadamente 61 Kcal/mol. Esta energía es  $\approx 100$  veces mayor, a temperatura ambiente, que  $kT$ , con  $k$  como la constante de Boltzmann, que es la energía térmica de agitación molecular. Además es ligeramente menor que la energía del enlace C-C de los hidrocarburos saturados (79.3 Kcal/mol) y casi dos veces mayor que la energía del enlace O-O en el peróxido de hidrógeno (33.3 Kcal/mol). Literalmente, la magnitud de la barrera energética a la transferencia de iones atómicos monovalentes de un medio de alta constante dieléctrica a uno de baja, es tan estable y fuerte como el "esqueleto" molecular de un hidrocarburo.

Se puede ir un poco más lejos en la visualización de la magnitud de esta barrera. El proceso de disolución de un ion en un medio acuoso a uno hidrófobo puede verse como compuesto por el equilibrio de dos procesos: uno que disuelve al ion en la fase lipídica y otro que hace que los iones en esta fase pasen al medio acuoso. Cuando el sistema llegue al mínimo de energía libre, se alcanzará un equilibrio entre ambos procesos, de manera que la cantidad de iones que pasan de una fase a otra es igual por unidad de tiempo. Así se define a la constante de equilibrio  $K$  de este sistema como el cociente de las concentraciones del "producto"  $[P]$ , el ion disuelto en la bicapa, entre el producto de las concentraciones de los "reactivos", la propia bicapa  $[B]$  y el ion en el medio acuoso  $[A]$  :

$$K = [P]/[B][A]$$

El cambio en la energía libre de Gibbs durante este proceso, en condiciones estándar  $\Delta G^0$ , se define como:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

Sólo con el propósito de hacer una estimación numérica gruesa, supóngase que el único componente del cambio en la energía libre es la diferencia en la autoenergía del ion en ambos medios. Entonces  $K$  vale:

$$K = \exp(-\Delta G^0 / RT) = \exp(-61 \times 10^3 \text{ cal mol}^{-1} / 1.987 \text{ cal mol}^{-1} \text{ }^\circ\text{K}^{-1} \times 298 \text{ }^\circ\text{K})$$

$$K = [P]/[B][A] = 1.82 \times 10^{-45}$$

Suponiendo que la concentración de la bicapa es uno molar entonces, como esta sufre un cambio pequeño durante el proceso, resulta que la concentración del ion en la fase apolar es astronómicamente pequeña en relación con su concentración en el medio acuoso.

En la teoría de los coeficientes de partición se supone que una sustancia atraviesa a la bicapa lipídica solubilizándose primero en ella y pasando posteriormente al medio acuoso intracelular en cantidades dictadas por su coeficiente de partición. Las evidencias numéricas mostradas anteriormente, previenen al menos de la adopción precipitada de esta teoría para explicar la permeabilidad de las bicapas lipídicas sintéticas a los iones atómicos, como de hecho lo hicieron en un principio algunos autores, por ejemplo Eisenman, G. (63). Y sin embargo, a pesar de la gran barrera energética que indudablemente hay que vencer, la permeabilidad de las bicapas lipídicas es un hecho.

### VI.3.2.2. Solución Propuesta.

Tratando de resolver esta paradoja, A. Parsegian (61), consideró cuatro situaciones que podrían hacer descender esta barrera energética en una situación real. Primeramente retiró el supuesto de un medio infinito sobre el cual está basada la fórmula para  $E_p$ , y al igual que en el caso en donde consideró que posiblemente los iones de un signo podrían aparearse con iones de signo contrario para atravesar la bicapa como "cuasi-partículas" neutras, obtuvo una reducción muy pequeña de esta barrera energética a la difusión, que en el primer caso fue de 3.8% y en el segundo no hubo ninguna reducción. Considerando la existencia de acarreadores liposolubles que pudieran llevar en su interior un ion obtuvo una disminución del 60% mientras que la máxima reducción, 84%, la obtuvo cuando supuso la presencia de poros que atravesaran la bicapa, suposición que equivale a retirar la hipótesis de continuidad del medio en la que también se basa la expresión matemática de  $E_p$ . Esta última reducción es muy significativa, y en el caso de el ejemplo, resulta en que la constante de equilibrio  $K \approx 7 \times 10^{-8}$ , asumiendo de nuevo que  $\Delta G^0 \sim \Delta E_p$ .

Pero, en la situación de una bicapa lipídica sintética pura, ¿que clase de poros ó acarreadores podrían existir?. La teoría de la difusión desarrollada por H. Trauble (23), la cual está completamente basada en la teoría rotacional isomérica, propone la existencia de cierto tipo de "poros", si bien de naturaleza dinámica, en la región apolar de la bicapa. Estos poros se forman por el movimiento a lo largo de la cadena polimérica de el volumen libre que dejan, en el espacio intermolecular, las cadenas atilquo que adoptan configuraciones plegadas, en especial las del tipo  $2gn$  kink (en donde  $n$  es el número de enlaces trans que media entre dos rotaciones de tipo gauché de sentido contrario).

Como se mencionó en el capítulo III, estos defectos estructurales de la cadena de hidrocarburo no generan grandes problemas de empaque en una bicapa, en tanto  $n$  sea un número impar. El esquema de un  $2g1$  kink aparece en la figura 8a junto a una configuración todo trans, de modo que se puede observar que se genera un espacio libre extra entre ambas moléculas en comparación con la situación en la que ambas cadenas se encuentran en todo trans. Este espacio puede ser mayor aún asumiendo cierta cooperatividad molecular, por ejemplo si la molécula vecina tiene una configuración  $2gn$  kink con las rotaciones gauché correspondientes, en sentido contrario a las de la molécula vecina. Los volúmenes libres generados son lo suficientemente grandes como para alojar iones hidratados ó moléculas de agua (23). Debido a que los enlaces C-C del polímero oscilan con cierta frecuencia entre el estado rotacional trans y el gauché (frecuencia que depende de la barrera energética que los separa), la formación de configuraciones  $2gn$  kink se da, con más ó menos frecuencia, a todo lo largo de la cadena. Estos "defectos estructurales" aparecen en uno u otro de los segmentos del polímero, de modo el volumen libre creado por estas configuraciones efectivamente "viaja" a lo largo de la cadena, generando en un cierto lapso de tiempo (bastante más grande que la escala en la que ocurren las rotaciones de enlace), una discontinuidad a todo lo largo de la bicapa, discontinuidad esta que se podría concebir como un un poro dinámico.

Calculando bajo los supuestos de la teoría rotacional isomérica, H. Trauble obtiene una fórmula para la permeabilidad de la bicapa la cual proporciona valores, que para el caso del agua, están en el mismo orden de magnitud de la mayoría de los reportados experimentalmente.

En conclusión, se puede afirmar que es la propia dinámica interna de las configuraciones de las cadenas hidrófobas de la bicapa, la que genera el mecanismo para el transporte a través de ella de iones atómicos, agua y en general de pequeñas moléculas apolares. Este mecanismo, un poro dinámicamente constituido, es además el más eficiente energéticamente de entre las interesantes posibilidades analizadas en (64).

### VI.3.2.3. Algunas Consecuencias.

El aumento en la probabilidad del enlace gauché, que ocurre como resultado de la disolución de la bicapa lipídica por un solvente hidrófobo de tamaño relativamente pequeño, provocará necesariamente un aumento de la probabilidad de la aparición de configuraciones del tipo 2g<sub>1</sub> kink. Esta probabilidad para el caso del 2g<sub>1</sub> kink,  $P_{g_1}$ , se expresa, dentro de la aproximación de la cadena infinita y asumiendo que la matriz de pesos estadísticos viene dada por la ecuación 5, como (8):

$$P_{g_1} = (\sigma/2)[1 - 1/(1 + 8\sigma)^{1/2}] \times [1/(1 + 4\sigma + (1 + 8\sigma)^{1/2})]$$

que en términos de  $P_t$  quedaría así:

$$P_{g_1} = (1 - P_t) \{2\sigma/(1 + 4\sigma + (1 + 8\sigma)^{1/2})\}$$

y a 38 ° C con  $\Delta E = 750$  cal/mol, se reduce a:

$$P_{g_1} = (1 - P_t) \times 0.1476$$

Cuando no se ha agregado alcohol bencílico a la bicapa se tiene que  $P_t = 0.772$ , por lo que  $P_{g_1} = 0.0336$ , y cuando  $N_L = 0.25$  se tiene que  $P_t = 0.716$  y entonces  $P_{g_1} = 0.042$ . Es decir que como resultado de la disolución de la bicapa ocurre un aumento del 25% en la probabilidad de localizar a un 2g<sub>1</sub> kink en la cadena alquílica.

Entonces, en una primera aproximación se puede hacer la hipótesis (de la que se carece de confrontación experimental por el momento), de que cuando un solvente apolar relativamente pequeño se disuelva en una bicapa lipídica sintética pura, libre de colesterol, aumentará la permeabilidad de ésta tanto a los iones como al agua, en una proporción que está en relación directa con la tasa con que aumenta la probabilidad de la configuración 2g<sub>1</sub> kink.

En el caso de las membranas biológicas, las bombas iónicas enzimáticas mantienen la constancia de los gradientes electroquímicos, los cuales son constantemente amenazados entre otras cosas por el "goteo" iónico que ocurre a través de la aislante bicapa lipídica. La disolución de la bicapa en estas condiciones conduciría a un aumento de la permeabilidad de la membrana a los, fisiológicamente importantes, iones atómicos, tales como el sodio y el potasio. Se esperaría entonces una mayor actividad de las bombas enzimáticas correspondientes, actividad que se vería reflejada en un aumento del consumo de ATP. De hecho se han reportado notables incrementos de la actividad de las ATPasas de la membrana plasmática de células del hígado de rata a las que se les ha añadido alcohol bencílico en distintas concentraciones (64). Sin embargo en sus conclusiones, estos investigadores optaron por otra explicación para este efecto, basada en posibles cambios conformacionales de las enzimas, debidos a la fluidización causada por la disolución con alcohol bencílico de la región de los fosfolípidos que las rodean.

## CONCLUSIÓN

En el capítulo introductorio se planteó el objetivo de esta tesis:

- 1.- Elaborar un modelo mecánico estadístico del proceso de disolución de una bicapa lipídica.
- 2.- Calcular algunos de los cambios que, a nivel molecular, sufre la bicapa.
- 3.- Comparar los resultados contra evidencia experimental.

Con el desarrollo del modelo mecánico estadístico de la disolución de una bicapa lipídica mostrado en el capítulo III y IV, los resultados obtenidos en el capítulo V y la discusión de algunas de las más inmediatas aplicaciones de estos resultados, se cumplen con el objetivos de esta tesis.

El problema de distinguir entre las hipótesis de los distintos modelos teóricos que se aplican a la estructura de las bicapas lipídicas y concretamente al proceso de disolución (todos los cuales muestran coincidencia con determinados experimentos en relación con algunos aspectos de la estructura y estado de movimiento molecular de las bicapas lipídicas), de manera que se puedan distinguir las hipótesis iguales, análogas ó contradictorias entre ellos, permanece por resolverse. También queda por dirimirse entre las dos posibles interpretaciones que caben dentro del modelo teórico aplicado a la disolución de la bicapa.

En la conclusión de su trabajo, D. Marsh propone que la Mecánica Estadística de la teoría rotacional isomérica después de haber sido aplicada con éxito tanto a el caso de los polímeros sintéticos, en estado líquido principalmente y posteriormente a las transiciones de fase y permeabilidad de las bicapas lipídicas, quedaba como un modelo que valía la pena seguir probando en la explicación de otros procesos de esta estructura celular. Creo que la extensión de las aplicaciones de esta teoría al problema de la disolución de una bicapa lipídica, proporciona resultados alentadores en esa misma dirección, resultados que si bien tendrían que someterse a una confrontación experimental mayor, de alguna manera validan hasta el momento, en el sentido de que no las rechazan, las hipótesis que la conforman y también el cuadro intuitivo de la estructura y estado del movimiento molecular que de ellas emana.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Natera, G. (1977). "Estudio sobre la incidencia y consumo de disolventes volátiles, en 27 centros de la República Mexicana." en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:329-351.
- (2) Ikeda, M. (1977). "Supresión mutua de la oxidación en el metabolismo de los componentes del tñer." en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:23-37.
- (3) Comstock, B.S. (1977). "Mediciones psicológicas en abusadores crónicos de inhalantes." en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:248-261.
- (4) de la Garza, F. et.al. (1977). "Estudio biomédico de treinta pacientes inhaladores." en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:235-248.
- (5) Prockop, L.D. (1977). "Daño al sistema nervioso secundario a la inhalación de disolventes industriales." en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:186-199.
- (6) Comstock, B.S. et.al. (1977). "Efectos médicos del abuso de inhalantes." en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:203-211.
- (7) Rodríguez, R. et.al. (1977). "Algunos efectos conductuales producidos por la inhalación aguda y crónica de tñer en ratas de distintas edades" en Contreras Pérez C.M. ed. (1977). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*, Ed. Trillas, México. pp:61-74.
- (8) Marsh, D. (1974). "Statistical Mechanics of the Fluidity of Phospholipid Bilayers and Membranes" *J. Membrane Biol.* **18**, pp:145-162.
- (9) Marsh, D. (1975). "Spectroscopic Studies of Membrane Structure." en Campbell, P.N. and Aldridge, W.N.eds. (1975). *Essays in Biochemistry*. Academic Press, London. **11** pp:139-180.
- (10) Wilkins, M.H.F. et.al. (1971). "Bilayer Structure in Membranes." *Nature New Biol.* **230**, pp:72-76.
- (11) Tanford, Ch. (1978). "The Hydrophobic Effect and the Organization of Living Matter." *Science.* **200**: 2 pp:1012-1018.
- (12) Bretscher, M.S. (1973). "Membrane Structure: Some General Principles" *Science.* **181**, pp:622-629.
- (13) Zwaal, R.A. et.al. (1973). "Localization of Red Cell Membrane Constituents." *Biochim. Biophys. Acta* **300**, pp:159-182.
- (14) Volkenshtein, M.V. (1985). "Biofísica." Ed. Mir. Moscú. 1ª ed. pp:71.
- (15) Croxton, C. (1975). "Introduction to Liquid State Physics". John Wiley & Sons. London. pp:206-241.
- (16) Kornberg, R.D. and Mc Connell, H.M. (1971). "Inside -Outside Transitions of Phospholipids in Vesicle Membranes." *Biochemistry.* **10**, pp:1111-1120.
- (17) McNamee, M.G. and Mc Connell, H.M. (1973). "Transmembrane Potentials and Phospholipid Flip-Flop in Excitable Membrane Vesicles." *Biochemistry.* **12**, pp:2951-2958.

- (18) Volkenshtein, M.V. (1962). "Configurational Statistics of Polymeric Chains." Interscience Publishers. New York.
- (19) Flory, P.J. (1975). "Statistical Mechanics of Chain Molecules." Wiley-Interscience. New York. 2<sup>a</sup> ed.
- (20) Mizushima, S. (1954). "Structure of Molecules and Internal Rotation". Academic Press. New York.
- (21) Gustche, C.D. and Pasto, D.J. (1975). "Principles of Organic Chemistry." Prentice-Hall. New Jersey.
- (22) Flory, P.J. (1978). "Principles of Polymer Chemistry." Cornell University Press. Ithaca. 10<sup>a</sup> ed.
- (23) Trauble, H. (1971). "The Movement of Molecules across Lipid Membranes: A Molecular Theory" *J. Membrane Biol.* 4, pp:193-208.
- (24) Callen, H.B. (1960). "Thermodynamics." J.Wiley & Sons. New York.
- (25) Tolman, R.C. (1965). "The Principles of Statistical Mechanics", Dover Pub. Inc. New York.
- (26) Lipschutz, S. (1970). "Algebra Lineal." Mc Graw-Hill. México.
- (27) Ayres, F. (1969). "Matrices." Mc Graw-Hill. México.
- (28) Liu, C.H. (1970). "Elements of Discret Mathematics." Mc Graw-Hill. Inc. New York. 2<sup>a</sup> ed. pp:289-295.
- (29) Gelbart, W.M. (1982). "The Molecular Theory of Nematic Liquid Crystals." *J. Chem Phys.* 86, pp:4298-4307.
- (30) Hubbell, W.L. and Mc Connell, H.M. (1971). "Molecular Motion in Spin-Labeled Phospholipids and Membranes." *J. Amer. Chem Soc.* 93:2, pp:314-326.
- (31) Parzen, E. (1979). "Teoría Moderna de Probabilidades y sus Aplicaciones". Ed. Limusa. México. pp:121-129.
- (32) Seelig, A. and Seelig, J. (1974). "The Dynamic Structure of Fatty Acyl Chains in a Phospholipid Bilayer Measured by Deuterium magnetic Resonance." *Biochemistry.* 13:23, pp:4839-4845.
- (33) Maron, S.H. y Prutton, C.F. (1975). "Fundamentos de Fisicoquímica". Ed. Limusa. México.
- (34) Guerasimov, Ya. et.al. (1977). "Curso de Química-Física". Ed. Mir. Moscú. Vol.1
- (35) Peusner, L. (1974). "Concepts in Bioenergetics". Prentice-Hall, New Jersey. pp: 66-69.
- (36) Turner G.L. and Oldfield E. (1979). "Effect of a local anaesthetic on hydrocarbon chain order in membranes." *Nature.* 277:22, pp:669-670.
- (37) Stockton, G.W. et.al. (1976). "Molecular Motion and Order in Single Bilayer Vesicles and Multilamellar Dispersions of Egg Lecithin and Lecithin Cholesterol Mixtures. A Deuterium Nuclear Magnetic Resonance Study of Specific Labeled Lipids." *Biochemistry.* 15:5, pp:954-966.
- (38) Franks, N.P. and Lieb, W.R. (1978). "Where do general anaesthetics act ? ". *Nature.* 274. pp:339-342.
- (39) Colley, C.M. and Metcalfe, J.C. (1972). "The Localization of Small Molecules in Lipid Bilayers". *FEBS Lett.* 24 . pp:241



- (40) Reyes, J. and Latorre, R. (1979). "Effect of the Anesthetic Benzyl Alcohol and Chloroform on Bilayers made from monolayers". *Biophys. J.* **28** . pp:259-280.
- (41) Seelig, J. and Seelig, A. (1980). "Lipid Conformation in Model Membranes and Biological Membranes". *Quart. Rev. Biophys. J.* **13**:1 . pp:19-61.
- (42) Gaber, B.P. et.al.. (1978). *Biophys.J.* **24** . pp:677-688.
- (43) Hitchcock, P.B. et.al. (1974), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **71**. pp:3036-3040.
- (44) Kreissler, M. and Bothorel, P. (1978). *Chem. Phys. Lipids.* **22**. pp: 261-277.
- (45) Nagle, J.F. (1980). "Theory of the Main Lipid Phase Transition". *Ann. Rev. Phys. Chem* **31**. pp: 157-195.
- (46) Gruen, D.W.R. (1982). "Statistical Thermodynamics of Alkyl Chain Conformations in Lipid Bilayers". *Chem. and Phys. of Lipids* **30**. pp: 105-120.
- (47) Nagle, J.F. (1973). "Theory of Biomembrane Phase Transition". *J.Chem.Phys.* **58**:1. pp: 252-264.
- (48) Nagle, J.F. and Scott, H.L. (1978). "Biomembrane Phase Transitions". *Phys Today*. February. pp: 38-47.
- (49) Gruen, D.W.R. (1980). "A Statistical Mechanical Model of the Lipid Bilayer above its Phase Transition". *Biochim. et Biophys. Acta* **595**. pp: 161-183.
- (50) Lccrmakers, F.A. M. et.al. (1983), "On the Statistical Thermodynamics of Membrane Formation". *Biophys. Chem.* **18**. pp:353-360.
- (51) Flory, P.J. (1982), "Treatment of disordered and ordered systems of polymer chains by lattice methods.". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **79**. pp:4510-4514.
- (52) Mattuck, R.D. (1976). "A Guide to Feynmann Diagrams in the Many Body Problem". MacGraw-Hill. New York. 2ª edición.
- (53) Reyes, J. and Latorre, R. (1979). "Effect of benzyl alcohol on lipid bilayers". *Biophys. J.* **28** . pp:185-196.
- (54) Barker, J.L. (1974). "Activity of CNS depressants related to hidrophobicity ". *Nature.* **252**. pp:52-54.
- (55) Haydon, D.A. et.al. (1977). "The molecular mechanism of anesthesia ". *Nature.* **268**. pp:356-358.
- (56) O' Leary, T.J. (1983). " A Model for the Interaction of Anesthetics with the Phospholipid Membrane Headgroup-Interface Region.". *Biochim. et Biophys. Acta* **595**. pp: 161-183.
- (57) Gruen, D.W.R. and Haydon, D.A. (1981). " A Mean Field Model of the Alkane Saturated Lipid Bilayer above its Phase Transition. I Development of the model". *Biophys. J.* **33**. pp: 149-166.
- (58) Gruen, D.W.R. and Haydon, D.A. (1981). " A Mean Field Model of the Alkane Saturated Lipid Bilayer above its Phase Transition. II Results and comparision with experiment". *Biophys. J.* **33**. pp: 167-188.
- (59) Dill, K.A. and Flory, P.J. (1980), "Interphases of chain molecules: Monolayers and lipid bilayer membranes.". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **77**. pp:3115-3119.
- (60) Henn, F.A. and Thompson, T.E. (1969), "Synthetic lipid bilayer membranes.". *Ann. Rev. Biochem.* Annual Reviews Inc. Palo Alto, CA. USA. pp:253.

(61) Parsegian, A.P. (1969). "Energy of a Ion Crossing a Low Dielectric Membrane: Solutions to Four Relevante Electrostatic Problems". *Nature*. **221**. pp:844-846.

(62) Benedek, G.B. and Villars, F.M.H. (1979), "Physics.". Addison-Wesley Pub. Co. Mass. USA. Vol.3.

(63) Eisenman, G. (1968). "Ion Permeation of Cell Membranes and its Models ". *Fed. Proc.* **27**. pp:1249-1251.

(64) Gordon, M.L. et.al. (1980). "The Increase in Bilayer Fluidity of Rat Liver Plasma Membranes Achieved by the Local Anesthetic Benzyl Alcohol Affects the Activity of Intrinsic Membrane Enzymes." *J. Biol. Chem.* **255**:10 pp:4519-4527.