



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA FÍSICA

**COMPORTAMIENTO TERMOTRÓPICO DE LOS
FOSFOLÍPIDOS, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOFÍSICO

AUTOR: DAMIAN MIJAIL BONILLA LÓPEZ

DIRECTORA: Biof. MARÍA FERNANDA HEREDIA MOYANO MSc.

Riobamba – Ecuador

2022

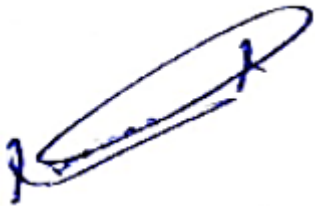
© 2022, **Damian Mijail Bonilla López**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho del Autor.

Yo, DAMIAN MIJAIL BONILLA LÓPEZ, declaro que el presente trabajo de integración curricular es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de integración curricular. El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 10 de febrero de 2022

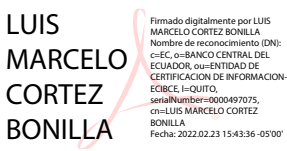

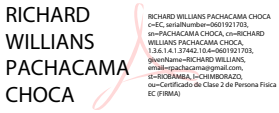


Damian Mijail Bonilla López

180468874-3

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA FÍSICA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: el Trabajo de Integración Curricular: Tipo: Proyecto de Investigación: “**COMPORTAMIENTO TERMOTRÓPICO DE LOS FOSFOLÍPIDOS, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**”, realizado por el señor **DAMIAN MIJAIL BONILLA LÓPEZ**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Mat. Luis Marcelo Cortez Bonilla MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 <p>Firmado digitalmente por LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA Nombre de reconocimiento (DN): c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL ECUADOR, ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO, serialNumber=0000497075, cn=LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA Fecha: 2022.02.23 15:43:36 -05'00'</p>	2022-02-10
Biof. María Fernanda Heredia Moyano MSc. DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	 <p>Firmado electrónicamente por: MARIA FERNANDA HEREDIA MOYANO</p>	2022-02-10
Fís. Richard Willians Pachacama Choca Dr. MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 <p>RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA c=EC, serialNumber=0601901703, dn=PACHACAMA CHOCA, cn=RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA, 3.6.1.4.1.3742.10.4=0601901703, ou=banco=BANCO CENTRAL DEL ECUADOR, ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO, serialNumber=0000497075, cn=RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA Fecha: 2022.02.23 15:43:36 -05'00'</p>	2022-02-10

DEDICATORIA

A mi familia que siempre me han brindado el apoyo, en especial a mis padres que con su esfuerzo he podido llegar a estas instancias y a mis amigos los “Chapulines” con quienes hemos compartido tantas experiencias.

Damian

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento a mis padres por el apoyo recibido, a mis hermanas por su cariño y aprecio. De igual manera agradezco a mis profesores por su tiempo y dedicación invertidos en mi educación. A mi tutora Fernanda Heredia quien me ha ayudado en la culminación de la presente investigación. Agradezco a Noemi por ser una gran persona y motivarme a culminar mis metas. Finalmente, agradezco a la ESPOCH por haberme permitido pasar por sus aulas y nutrirme de conocimientos para ser un excelente profesional.

Damian

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xi
ABREVIATURAS.....	xii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	2
1.1. Antecedentes.....	2
1.2. Planteamiento del problema.....	3
1.2.1. <i>Enunciado del problema</i>	3
1.2.2. <i>Formulación (Incógnita)</i>	3
1.3. Justificación.....	3
1.4. Objetivos.....	4
1.4.1. <i>Objetivo General</i>	4
1.4.2. <i>Objetivos Específicos</i>	4
1.5. Marco Teórico.....	5
1.5.1. <i>Arquitectura de la membrana plasmática celular</i>	5
1.5.1.1. <i>Propiedades de la bicapa lipídica</i>	5
1.5.2. <i>Lípidos de la membrana</i>	9
1.5.2.1. <i>Fosfolípidos</i>	9
1.5.2.2. <i>Glucolípidos</i>	10
1.5.2.3. <i>Colesterol</i>	11
1.5.2.4. <i>DPPC (Dipalmitoilfosfatidilcolina)</i>	12
1.5.3. <i>Dominios</i>	13
1.5.3.1. <i>Clasificación de los dominios</i>	13
1.5.4. <i>Comportamiento termotrópico</i>	14
1.5.4.1. <i>Transiciones de fase de membrana</i>	14
1.5.4.2. <i>Factores que afectan las transiciones de la fase lipídica</i>	17
1.5.4.3. <i>Resultado de la transición de fase lipídica</i>	19
1.5.4.4. <i>Técnicas para detectar y medir transiciones de fases</i>	19

1.5.4.5.	<i>Termodinámica de la membrana</i>	20
1.6.	Bases conceptuales	21
1.6.1.	<i>Bicapa lipídica</i>	21
1.6.2.	<i>Fosfolípidos</i>	21
1.6.3.	<i>Colesterol</i>	21
1.6.5.	<i>Liposomas</i>	21
1.6.6.	<i>Comportamiento termotrópico</i>	22
1.6.7.	<i>Entalpía</i>	22
1.6.8.	<i>Temperatura de transición</i>	22
1.6.9.	<i>Temperatura de pre transición</i>	22
1.6.10.	<i>Calorimetría</i>	22
1.6.11.	<i>Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)</i>	22
1.6.12.	<i>Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)</i>	23

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	24
2.1.	Tipo de Investigación	24
2.2.	Diseño de la Investigación	24
2.3.	Operacionalización de los objetivos	25
2.4.	Localización del estudio	26
2.5.	Técnicas de recolección de datos	26

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	27
3.1.	Membranas lipídicas modelo	27
3.2.	Mecanismo de transición de fase de la bicapa lipídica-Comportamiento termotrópico	29
3.3.	DSC y FTIR en el estudio del comportamiento termotrópico	32
3.4.	Aplicaciones del comportamiento termotrópico	44

	CONCLUSIONES	47
--	---------------------	----

	RECOMENDACIONES	48
--	------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Datos termodinámicos para pases de transición termotrópica de una serie de lípidos.....	17
Tabla 1-2: Operacionalización de los objetivos.....	25
Tabla 1-3: Resultados bibliográficos actuales del comportamiento termotrópico	32
Tabla 2-3: Entalpía de transición para las membranas DeTMA-TS y DTMA-DS	40
Tabla 3-3: Resultados bibliográficos actuales del comportamiento termotrópico	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1. Estructura general de la membrana plasmática	5
Figura 2-1. Cierre espontáneo de una bicapa de fosfolípidos para formar un compartimento sellado	6
Figura 3-1. (A) y (B) liposoma esférico, (C) bicapas planas	7
Figura 4-1. Estructura del colesterol (A) por una fórmula, (B) por un dibujo esquemático y (C) como un modelo de llenado de espacio	8
Figura 5-1. Colesterol en una bicapa lipídica	8
Figura 6-1. Estructura de la molécula de fosfolípido (A) esquemáticamente, (B) por fórmula (C) modelo espacial y (D) como símbolo	10
Figura 7-1. Glucolípidos de la bicapa plasmática	10
Figura 8-1. Efectos del colesterol sobre la bicapa lipídica	12
Figura 9-1. Estructura molecular del DPPC	12
Figura 10-1. Fase líquida desordenada (L_a).....	14
Figura 11-1. Fase de gel ($L_{\beta'}$)	15
Figura 12-1. Fase líquida ordenada (L_o).....	15
Figura 13-1. Fase ondulatoria (P_{β})	16
Figura 14-1. Fase pseudocristalina (L_c)	17
Figura 15-1. Concentración proteica en la membrana	18
Figura 1-3. Interdigitación de PEtOH en membrana modelo de DPPC	37
Figura 2-3. Interacción de liposoma esférico con PINO.....	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-3: Base de Datos	27
Gráfico 2-3. (a) Resultados de la simulación para A_1 en función de T para cuatro modelos diferentes. (b) Desplazamientos de los lípidos en fase líquida y gel	29
Gráfico 3-3. (a) SOPC+10% Chol. (b) SOPC +30% Chol. (c) SOPC puro. (d) SOPC +50% Chol.	31
Gráfico 4-3. Termograma de membranas modelo DPPC con sacarosa. (a) calentamiento (b) enfriamiento	36
Gráfico 5-3. Termograma de membranas modelo DPPC con GTHCC.....	36
Gráfico 6-3. (a) Termograma de membranas modelo DPPC con PEtOH, (b) Temperatura vs %PEtOH y (c) Entalpía vs concentración PEtOH.	37
Gráfico 7-3. Termograma de membranas modelo DMPC con Liquenisina	38
Gráfico 8-3. Termograma de membranas modelo DMPC con PINO	39
Gráfico 9-3. Termograma de membranas modelo HTMA-DS con aditivos: (a) Chol, (b) α -T y (c) α -TA	40
Gráfico 10-3. Termograma de membranas modelo DHPC.....	41
Gráfico 11-3. Termograma de membranas modelo MLVs, SMA 2:1 y SMA 3:1.	42
Gráfico 12-3. Termograma de membranas modelo DPPC más a) TBTA y b) TPhTA	43
Gráfico 13-3. Termograma de membranas modelo con FFA y nisina.	44

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: BASE DE DATOS DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS EN EXCEL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CHOL	Colesterol
CHOLS	Tiocolesterol
DLPE	dilauroilfosfatidiletanolamina
DMPC	1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
ESR	Espectroscopia de Espín Electrónico
FTIR	Espectroscopía de Infrarrojos por transformada de Fourier
GTHCC	Glucosa Triazol Hidrogenado
L_o	Fase Líquida Ordenada
L_β'	Fase de Gel
PEtOH	Fenietanol
P_β	Fase Líquida Ondulatoria
tCHOL	Sulfato de Colesterol
T_m	Temperatura de Transición

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar el estado del arte del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos al cambiar la temperatura. La metodología se basó en una búsqueda sistemática del tema en cuatro bases de datos de editoriales globales de divulgación científica de alto impacto: SPRINGER, PUBMED, ELSEVIER y ACS PUBLICATIONS; luego se procedió a crear una propia base de datos en Excel, en la cual se colocaron los temas seleccionados para su posterior estudio y análisis, cuyos resultados fueron reflejados en tablas y gráficos. En total se obtuvieron un total 53 documentos científicos, los cuales proporcionaron importante información para comprender el comportamiento termotrópico de los lípidos. Los resultados de esos estudios señalaron que los fosfolípidos, principales componentes de las bicapas lipídicas de células procariontas y eucariotas, presentan cambios de transición de fase al someterlos a cierta temperatura conocida como temperatura de transición, la cual es propia de cada fosfolípido; además, al añadir otros componentes a la bicapa como carbohidratos o proteínas afectan su comportamiento termotrópico porque al ubicarse entre la cabeza y cola de los fosfolípidos conllevan a una disminución de las fuerzas de Van der Waals, alterando la temperatura de transición. En conclusión, este estudio de revisión bibliográfica ayuda a identificar el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos. Se recomienda hacer estudios experimentales para corroborar resultados.

Palabras clave: <BIOFÍSICA>, <MEMBRANA LIPÍDICA>, <MEMBRANA MODELO>, <COMPORTAMIENTO TERMOTRÓPICO>, <TEMPERATURA DE TRANSICIÓN>, <TEMPERATURA DE PRE TRANSICIÓN>, <CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)>.

LEONARDO
FABIO
MEDINA
NUSTE

Firmado digitalmente por
LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN):
c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL
ECUADOR, ou=ENTIDAD DE
CERTIFICACION DE
INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA
NUSTE
Fecha: 2022.02.17 17:35:05 -05'00'



0324-DBRA-UTP-2022

ABSTRACT

The aim of this study was to identify the state of the art of the thermotropic behaviour of phospholipids upon temperature change. The methodology was based on a systematic search of the topic in four databases of high-impact global popular science publishers: SPRINGER, PUBMED, ELSEVIER and ACS PUBLICATIONS; then it was proceeded to create our own database in Excel, in which the selected topics were placed for further study and analysis, the results of which were reflected in tables and graphs. A total of 53 scientific papers were obtained, which provided important information for understanding the thermotropic behaviour of lipids. The results of these studies indicated that phospholipids, the main components of the lipid bilayers of prokaryotic and eukaryotic cells, present phase transition changes when subjected to a certain temperature known as transition temperature, which is specific to each phospholipid; besides, the addition of other components to the bilayer such as carbohydrates or proteins affects their thermotropic behaviour because when they are located between the head and tail of the phospholipids they lead to a decrease in the Van der Waals forces, altering the transition temperature. In conclusion, this literature review study helps to identify the thermotropic behaviour of phospholipids. Experimental studies are recommended to corroborate the results.

Keywords: <BIOPHYSICS>, <LIPIDIC MEMBRANE>, <MEMBRANE MODEL>, <THERMOTROPIC BEHAVIOUR>, <TRANSITION TEMPERATURE>, <PRE-TRANSITION TEMPERATURE>, <SCANNING DIFFERENTIAL CALORIMETRY (DSC)>.

CARMITA
EULALIA
ROJAS
CASTRO

Digitally signed by
CARMITA EULALIA
ROJAS CASTRO
Date: 2022.03.02
15:00:47 -05'00'

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son componentes esenciales de todos los seres vivos, son compuestos orgánicos de naturaleza anfifílica, dentro del vasto grupo de lípidos se estudian los fosfolípidos que constan de una cabeza polar y una cola hidrofóbica, forman parte de las membranas lipídicas de los eucariotas y procariotas.

El estudio de la membrana lipídica ha sido un tema de interés puesto que mediante ella se realizan procesos de vital importancia para la célula como la transducción de señales, alimentación, eliminación de desechos, etc.

Por ello mediante membranas sintéticas conocidas como membranas modelo se han realizado un sinnúmero de estudios. Dentro de estos estudios se encuentra el comportamiento termotrópico, que permite estudiar el mecanismo molecular por el cual los fosfolípidos a cierta temperatura de transición de fase conocida como T_m , cambian de fase gel a fase líquida cristalina.

En numerosos estudios con membranas modelo se muestran la existencia de una temperatura de pre transición que da lugar a una fase ondulada, sin embargo, al añadir otros componentes como el colesterol en diferentes concentraciones, esta fase puede ser abolida. Las técnicas para caracterizar el comportamiento termotrópico que se han empleado en numerosos estudios es el DSC y el FTIR, proporcionando datos sobre la temperatura de transición y pre transición, así como valores de entalpía, se emplean también termogramas en el caso del DSC y el espectro electromagnético en el caso del FTIR.

Este trabajo de titulación estudia el comportamiento termotrópico de la bicapa mediante una revisión bibliográfica, y está enmarcada en tres capítulos:

Capítulo I, referente al marco teórico referencial en el cual están los antecedentes, justificación y objetivos de investigación; también se encuentra el marco y las bases teóricas que sirven de cimientos para el desarrollo de este trabajo de titulación.

Capítulo II, refiere al marco metodológico, en el cual se explica detalladamente la metodología a utilizarse en esta presente investigación.

Capítulo III, este capítulo está enfocado en los resultados y discusión obtenidos sobre el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

El estudio biofísico de la bicapa lipídica durante muchos años ha sido fundamental para comprender ciertas características primordiales para su existencia como la capacidad de auto ensamblarse, auto repararse, permeabilidad, fluidez y asimetría. La membrana lipídica consta de una estructura muy compleja, así que se han creado membranas modelo (Hall et al., 2020, p.273) o también llamadas sintéticas que permiten estudiar y caracterizar diferentes fenómenos de interés científico.

Las membranas modelo hechas a partir de fosfolípidos cobran un papel protagónico, pues son de fundamental importancia al ser un componente estructural básico de todas las membranas celulares tanto para eucariotas como procariontes (Balleza et al., 2020, p.402). Por ello, los resultados de los estudios hechos en base a estas membranas sintéticas permiten extrapolar a las membranas naturales (Navarro et al., 2018, p.5).

El estudio del comportamiento termotrópico de la bicapa lipídica es de gran importancia porque revela el mecanismo molecular por el cual los lípidos de la membrana al someterla a calor presentan una transición de fase, la cual se ve afectada por la adición de otros componentes lipídicos como el colesterol influyendo en el comportamiento termotrópico.

Estudios hechos en liposomas esféricos (Kowalska et al., 2021, p.2), un tipo de membrana modelo, de DPPC señalan que esta membrana a presión ambiental, presenta dos tipos de transición: una pre transición (fase gel a fase ondulada) a 35°C temperatura y la transición principal (fase ondulada a fase líquido cristalino) a una temperatura de transición de 41°C (Bornemann et al., 2020, p.9778; Reddy et al., 2018, p.23). Sin embargo, estas transiciones se ven afectadas al añadir colesterol u otro componente que interactúe con la membrana. El colesterol influye en la fase de pre transición o fase ondulada pues la elimina a una cierta concentración en moles; también la fase principal se suprime luego de incrementarle 50% de colesterol (Tamai et al., 2018, p.698).

Otros estudios sobre el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos de la membrana modelo, señalan que al igual que al añadirle colesterol, otros componentes como copolímeros (Dominguez et al., 2017, p.58) y surfactantes (Coronel et al., 2017, p.10001), también abolían la fase de pre transición y fase principal.

El empleo de técnicas como el DSC y el FTIR han sido indispensables para el estudio del comportamiento termotrópico de las bicapas lipídicas, puesto que mediante los termogramas se

visualizan los picos de transición de la membrana, así como su comportamiento a medida que se incrementa el número de moles de otro componente que interactúa con la membrana.

Los resultados obtenidos a partir de estos estudios empleando las técnicas de DSC y FTIR son sustanciales para describir la mecánica molecular de la bicapa (Coronel et al., 2017, p.9998; Tamai et al., 2018, p.698; Saitta et al., 2020, p.13536), así poder entender por qué se ven afectadas las transiciones de fase, en sí, el comportamiento termotrópico.

1.2. Planteamiento del problema

1.2.1. Enunciado del problema

Los fosfolípidos presentes en las membranas son componentes con carácter anfifílico que puede formar agregados dependiendo de su conformación, los lípidos son sustancias organizadas que junto con las proteínas y otras sustancias forman la membrana.

Los fosfolípidos forman bicapas que al someterse a cambios de temperatura cambian de fase por lo tanto la membrana fosfolipídica tiene un comportamiento termotrópico el cual se pretende estudiar y caracterizar, no existe estudio de este comportamiento realizado por parte de la carrera de Biofísica de la ESPOCH.

1.2.2. Formulación (Incógnita)

¿Por qué es importante estudiar el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos?

1.3. Justificación

Este proyecto de investigación que se desarrollará como una revisión bibliográfica de los fosfolípidos y su comportamiento termotrópico, es de interés conocer y estudiar para comprender las diferentes fases que sostiene al someterse bajo acción de cambios de temperatura, su estudio se basa en la importancia del funcionamiento de los fosfolípidos a nivel molecular ya sea en la participación de estructura de membranas celulares o en funciones específicas dentro de la bioquímica.

La presente investigación es viable mediante la selección de fuentes bibliográficas específicas y especializadas.

Por otro lado, este trabajo de titulación se sustenta en artículos publicados por la LOES y la Constitución de la República del Ecuador, así la LOES resuelve en el Art 12 : El Sistema de Educación Superior se regirá principios como: autonomía de forma responsable, cogobierno, las

mismas oportunidades, etc. para fomentar un pensamiento y conocimiento en el ámbito del diálogo de saberes, y producción científica tecnológica global que contribuya con el crecimiento del país (LOES, 2020, p.11). Además, el Art.350 de la Constitución de la República del Ecuador refiere que el Sistema de Educación Superior tiene el propósito de formación con visión científica y humanista; la investigación científica y tecnológica; la innovación, promoción, desarrollo y difusión de los saberes; la capacidad de plantear soluciones para los problemas del país con fines de desarrollo (Asamblea Constituyente del Ecuador, 2020, p.223).

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

- Identificar el estado del arte del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos, para entender el cambio que se genera al variar la temperatura.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Estudiar los fosfolípidos para comprender sus características, funciones y propiedades a través de la revisión bibliográfica de publicaciones.
- Seleccionar fuente bibliográfica especializada del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos.
- Comprender los cambios de fase de la bicapa lipídica mediante la revisión de publicaciones.
- Describir las técnicas de caracterización DSC y FTIR para reconocer el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos.

1.5. Marco Teórico

1.5.1. Arquitectura de la membrana plasmática celular

La membrana plasmática tiene una estructura general, formada por agrupaciones de moléculas lipídicas y proteicas, unidas por interacciones no covalentes (Arrazola, 1994, p.420) como se observa en la Figura 1-1:

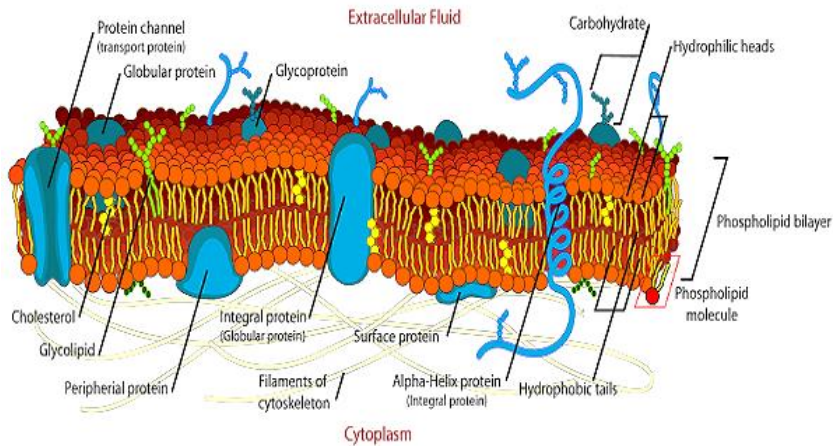


Figura 1-1. Estructura general de la membrana plasmática

Fuente: (Arrazola, 1994, p.420).

1.5.1.1. Propiedades de la bicapa lipídica

Las bicapas lipídicas son estructuras laminares con una serie de propiedades:

- Autoensamble, son estructuras no covalentes que se auto ensamblan espontáneamente y pueden crecer sin limitación. Al tener estructuras cilíndricas, los fosfolípidos forman naturalmente bicapas en un medio acuoso. En esta disposición energéticamente más favorable, el hidrófilo, las cabezas miran hacia el agua en cada superficie de la bicapa, y las colas hidrofóbicas están protegidas del agua en el interior (Arrazola, 1994, p.419).
- Autoreparación, la bicapa tiende a cerrarse sobre sí mismo luego de haber sido rota, formando compartimientos cerrados y eliminando así los bordes libres en que las colas hidrofóbicas podrían estar en contacto con el agua (Arrazola, 1994, p.420). Las mismas fuerzas que impulsan a los fosfolípidos a formar bicapas también proporcionan una propiedad de autocuración o reparación. Un pequeño desgarro en la bicapa crea un borde libre con agua; debido a que esto es energéticamente desfavorable, los lípidos se reordenan espontáneamente para eliminar el borde libre. (En las membranas plasmáticas eucarióticas, los desgarros más grandes se reparan mediante la fusión de vesículas intracelulares.) La

prohibición de los bordes libres tiene una consecuencia profunda: la única manera que evite tener aberturas, es sellándose sobre sí misma y formando un compartimento cerrado (Figura 2-1). Este comportamiento notable, fundamental para la creación de una célula viva, se deriva directamente de la forma y naturaleza anfipática de la molécula de fosfolípido (Alberts et al., 2002, p.1002).

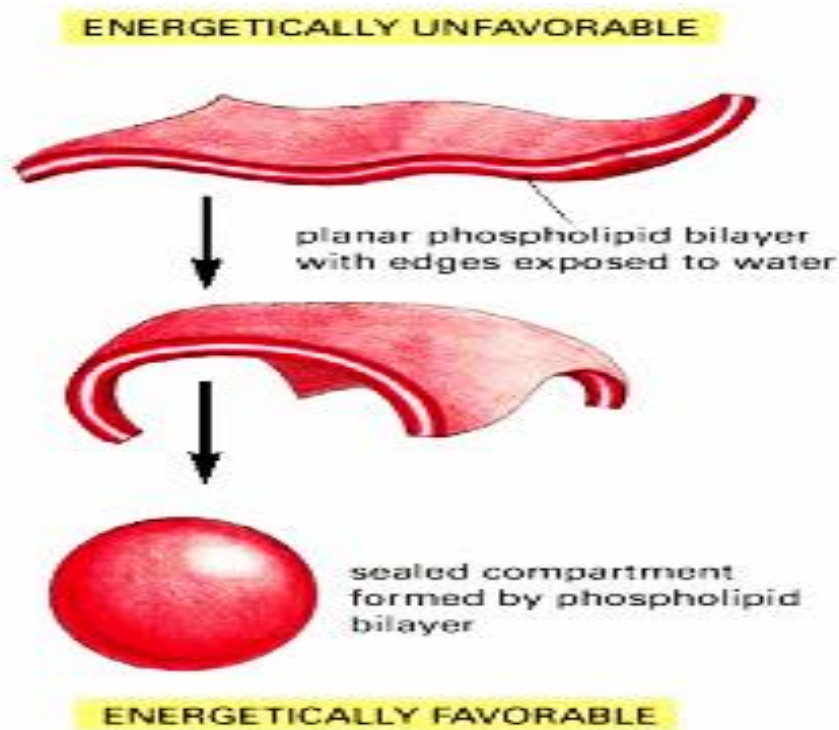


Figura 2-1. Cierre espontáneo de una bicapa de fosfolípidos para formar un compartimento sellado

Fuente: (Alberts et al., 2002, p.1003).

- Fluidez, la bicapa presenta estructura estable, pero al mismo tiempo fluidas. Las uniones que puedan establecerse entre moléculas contiguas impiden que éstas se muevan con relativa libertad en el plano de la bicapa, la cual se comporta como un líquido ordenado (cristal líquido) en lugar de un “sólido” (Arrazola, 1994, p.428). Fue solo alrededor de 1970 cuando los investigadores reconocieron por primera vez que las moléculas de lípidos individuales pueden difundirse libremente dentro de las bicapas. La demostración inicial provino de estudios de bicapas lipídicas sintéticas.

Dos tipos de preparaciones han sido muy útiles en tales estudios: (1) bicapas hechas en forma de vesículas esféricas, llamadas liposomas, que pueden variar en tamaño desde aproximadamente 25 nm hasta 1 μ m de diámetro dependiendo de cómo se produzcan (Figura 3-1 A, B); y (2) bicapas planas, llamadas membranas negras, formadas a través de

un agujero en un tabique entre dos compartimentos acuosos (Figura 3-1 C) (Alberts et al., 2002, p.1005).

La Figura 3-1 muestra (A) Una micrografía electrónica de vesículas de fosfolípidos no fijadas ni teñidas (liposomas) en agua congelada rápidamente a la temperatura de nitrógeno líquido; la estructura bicapa de los liposomas es fácilmente evidente. (B) Un dibujo de un pequeño liposoma esférico. (C) Una vista en sección transversal de una membrana negra, una bicapa lipídica sintética; esta bicapa plana aparece negra cuando se forma a través de un pequeño orificio en un tabique que separa dos compartimentos acuosos. Las membranas negras se utilizan para medir las propiedades de permeabilidad.

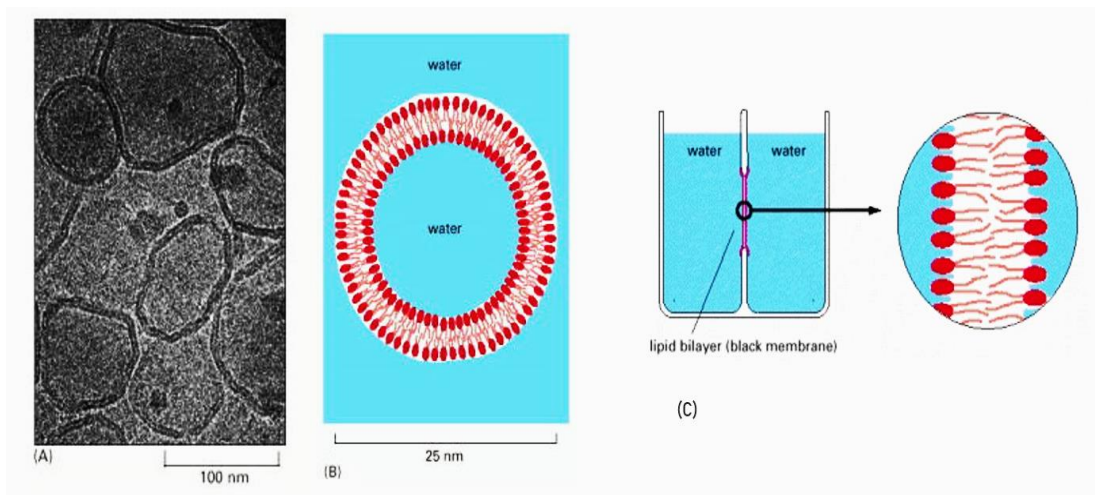


Figura 3-1. (A) y (B) liposoma esférico, (C) bicapas planas

Fuente: (Alberts et al., 2002, p.1006).

- Permeabilidad, las bicapas lipídicas funcionan como eficaces barreras de permeabilidad para los solutos polares, siendo capaces de mantener diferencias de concentración de estos solutos entre distintos compartimientos (Arrazola, 1994, p.429). Las membranas plasmáticas eucarióticas contienen cantidades especialmente grandes de colesterol (Figura 4-1), hasta una molécula por cada molécula de fosfolípido. Las moléculas de colesterol mejoran las propiedades de barrera de permeabilidad de la bicapa lipídica. Se orientan en la bicapa con sus grupos hidroxilo cerca de los grupos de cabeza polar de las moléculas de fosfolípidos. En esta posición, sus anillos de esteroides rígidos, parecidos a placas, interactúan con las regiones de las cadenas de hidrocarburos más cercanas a los grupos de cabezas polares, y las inmovilizan en parte (Figura 5-1). Al disminuir la movilidad de los primeros grupos CH₂ de las cadenas de hidrocarburos de las moléculas de fosfolípidos, el colesterol hace que la bicapa lipídica sea menos deformable en esta región y por lo tanto, disminuye la permeabilidad de la bicapa a moléculas pequeñas solubles en agua (Alberts et al., 2002, p.1003).

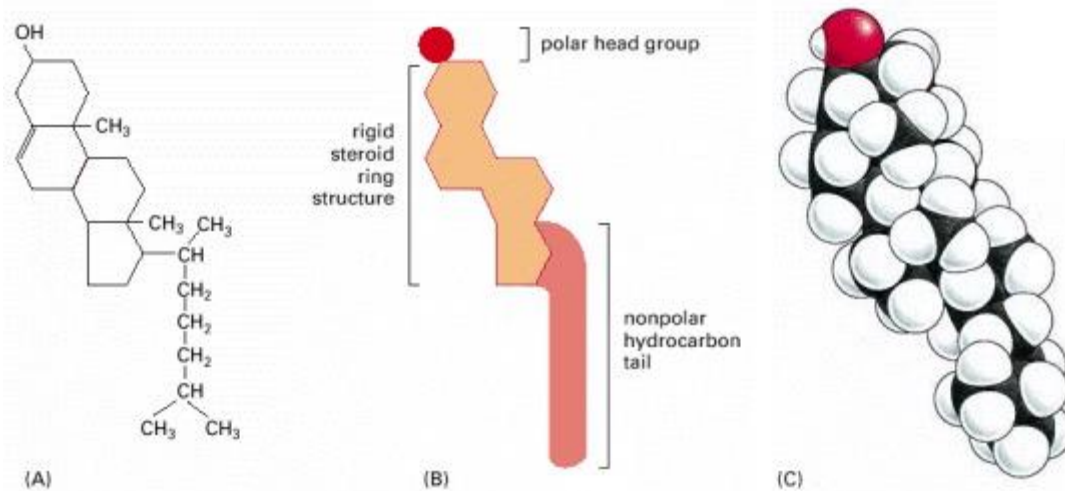


Figura 4-1. Estructura del colesterol (A) por una fórmula, (B) por un dibujo esquemático y (C) como un modelo de llenado de espacio

Fuente: (Alberts et al., 2002, p.1005).

La Figura 5-1 muestra dibujo esquemático de una molécula de colesterol que interactúa con dos moléculas de fosfolípidos en una monocapa de una bicapa lipídica.

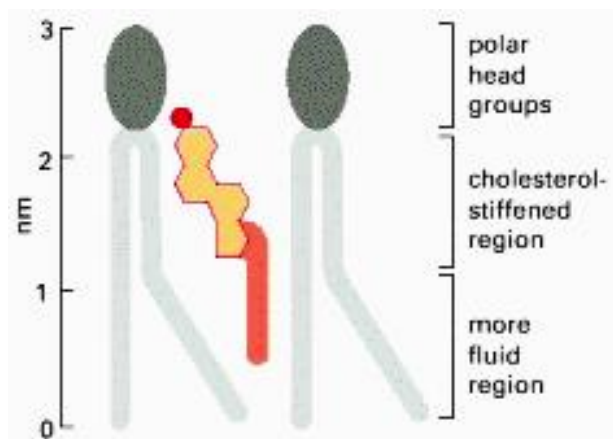


Figura 5-1. Colesterol en una bicapa lipídica

Fuente: (Alberts et al., 2002, p.1007).

Aunque el colesterol tiende a hacer que las bicapas lipídicas sean menos fluidas, en las altas concentraciones que se encuentran en la mayoría de las membranas plasmáticas eucarióticas, también evita que las cadenas de hidrocarburos se junten y cristalicen. De esta forma, inhibe posibles transiciones de fase (Alberts et al., 2002, p.1008).

A temperaturas fisiológicas, las bicapas lipídicas de las membranas celulares tienen carácter fluido que proporciona la flexibilidad que requiere la membrana para diversos procesos (cambios de forma, endocitosis, exocitosis), puede ser crítica para la función de muchas proteínas ya sea

por la dependencia de su difusión en el plano de la membrana o bien debido a que su funcionamiento implica cambios de conformación dentro de la bicapa (Arrazola, 1994, p.425).

Los factores responsables de la fluidez de las membranas biológicas son la longitud y el grado de insaturación de las cadenas de los ácidos grasos que constituyen la bicapa lipídica. Pues una menor longitud en las cadenas hidrocarbonadas reduce la tendencia a interaccionar entre ellas, incrementando la fluidez en la bicapa. También, los dobles enlaces cis producen inclinaciones en las cadenas hidrocarbonadas haciendo difícil el empaquetamiento, obteniendo el mismo resultado. Es así que se mantiene en las células una composición de lípidos para que se preserve el estado fluido a temperaturas a que generalmente son exhibidas (Arrazola, 1994, p.426).

Existe otro factor que determina la fluidez de la membrana y es el colesterol, el cual, insertando su anillo esteroideal rígido entre las cadenas de ácidos grasos, se presenta una función amortiguadora evitando transformaciones en la fluidez de la membrana. Además, el colesterol tiene la propiedad de estabilizar la membrana, incrementando su resistencia a la destrucción mecánica u osmótica (Arrazola, 1994, p.427).

- Asimetría, Las composiciones lipídicas de las dos monocapas lipídicas son sorprendentemente diferentes. La asimetría de lípidos es funcionalmente importante. Muchas proteínas citosólicas se unen a grupos específicos de lípidos que se encuentran en la monocapa citosólica (Alberts et al., 2002, p.1004).

1.5.2. Lípidos de la membrana

Existen principalmente tres tipos de lípidos: fosfolípidos (los más abundantes), colesterol y glucolípidos; los cuales son anfipáticos, presentan una cabeza hidrofílica (polar o que se siente atraído por el agua) y una cola hidrofóbica (no polar o que no tiene afinidad con el agua) (Arrazola, 1994, p.423).

En gran parte, los fosfolípidos junto con los glucolípidos forman naturalmente bicapas en un medio acuoso; no así con el colesterol, ya que no puede formarlas por sí solo, pero se une fácilmente a bicapas ya formadas (Arrazola, 1994, p.425).

1.5.2.1. Fosfolípidos

Estos se componen de ácido graso, glicerol u otro alcohol, ácido fosfórico y una amina. En sí, están divididos en cabeza de grupo fosfato (polar) y dos colas de hidrocarburos hidrófobos (Figura 6-1). Las colas suelen ser ácidos grasos y pueden diferir en longitud (normalmente contienen entre 14 y 24 átomos de carbono). Una cola generalmente tiene uno o más enlaces dobles cis (es decir, está insaturada), mientras que la otra cola no (es decir, está saturada). Estas dos partes de los

fosfolípidos están unidos mediante una tercera molécula: el glicerol.

Las diferencias en la longitud y la saturación de las colas de ácidos grasos son importantes porque influyen en la capacidad de las moléculas de fosfolípidos se compactan entre sí, lo que afecta la fluidez de la membrana.

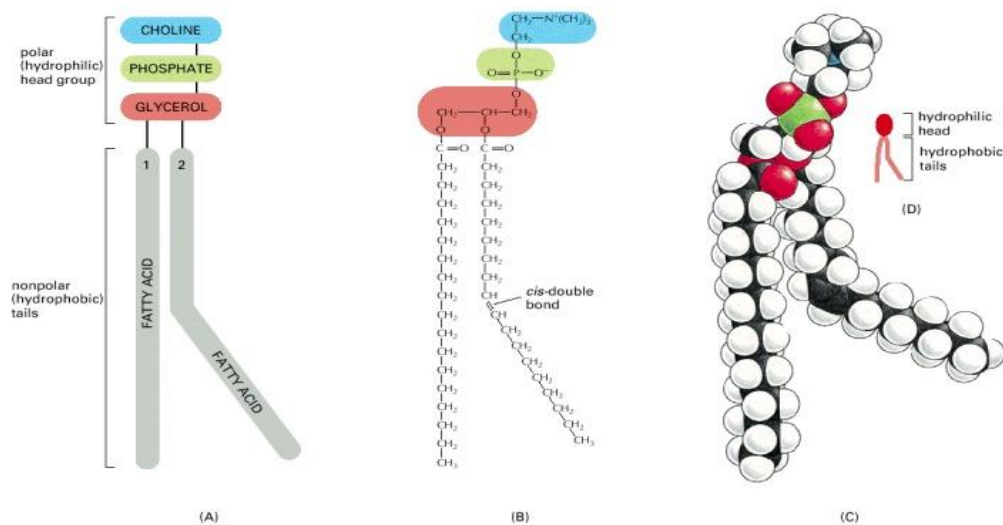


Figura 6-1. Estructura de la molécula de fosfolípido (A) esquemáticamente, (B) por fórmula (C) modelo espacial y (D) como símbolo

Fuente: (Alberts et al., 2002, p.1005).

1.5.2.2. Glucolípidos

Un glicolípido es un carbohidrato que está unido covalentemente a un lípido. Los glicolípidos son estructuras biomoleculares en la bicapa de fosfolípidos de la membrana celular cuyo componente carbohidrato se extiende al exterior de la célula (Ishak et al., 2019, p.22).

Los glicolípidos son esenciales para proporcionar estabilidad a la membrana plasmática. Además, también están asociados con interacciones de célula a célula, adhesión celular para formar un tejido. También facilitan el reconocimiento celular, que es importante en las funciones inmunológicas (Biology, 2021, párr.5).

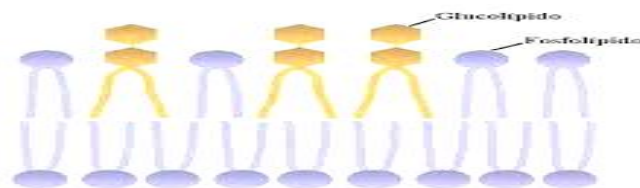


Figura 7-1. Glucolípidos de la bicapa plasmática

Fuente: (Merino, 2005, p.30).

1.5.2.3. *Colesterol*

El colesterol tiene una estructura única de cuatro anillos de hidrocarburos fusionados con un grupo hidroxilo polar en un extremo y una cola alifática ramificada de ocho carbonos en el otro extremo. La estructura del anillo es rígida mientras que la cola es flexible. El pequeño grupo hidroxilo es el único grupo polar de la molécula; el resto es muy apolar y, por lo tanto, está profundamente sumergido en la bicapa lipídica (Yang et al., 2016, pp.136-143).

El grupo hidroxilo polar se alinea aproximadamente con los grupos éster carbonilo de los fosfolípidos en los que está incrustado perpendicularmente. La estructura rígida del anillo reduce su dinámica y fluidez. Por lo tanto, esta fase mixta de fosfolípidos / colesterol se ha denominado fase líquida ordenada (Lo), en contraste con la fase líquida desordenada (Ld) de las bicapas de fosfolípidos en la ausencia de colesterol. El efecto de ordenamiento del colesterol sobre las bicapas lipídicas fluidas no solo reduce la dinámica de los lípidos individuales, sino que también altera las propiedades continuas de la bicapa lipídica, como los módulos de flexión y compresibilidad (Yang et al., 2016, pp.136-143).

El aumento de la viscosidad de las membranas que contienen colesterol ralentiza la difusión lateral y rotacional de lípidos y proteínas de membrana incrustadas. En la Figura 8-1 se muestra un resumen de los efectos múltiple que el colesterol puede ejercer sobre las membranas y las proteínas de membrana. El colesterol (a) cambia la fluidez (b), el ancho (c), la compresibilidad (d), la penetración de agua (e) y la curvatura intrínseca (f) de las bicapas lipídicas. El colesterol también induce separaciones de fases en mezclas de lípidos multicomponente (g), se reparte selectivamente entre diferentes fases lipídicas coexistentes (h) y hace que las proteínas integrales de la membrana respondan cambiando la distribución (i) o la redistribución (j) en la membrana (Yang et al., 2016, pp.136-143).

fase gel a líquido a 41 ° C (Yatvin et al., 1978, p.1292).

1.5.3. *Dominios*

Las bicapas lipídicas son sistemas heterogéneos que muestran una enorme variedad de moléculas en su estructura. La forma en que estas moléculas se encuentran asociadas determina la presencia de regiones más ordenadas y estables que otras.

1.5.3.1. *Clasificación de los dominios*

- **Microdominios.**- Los microdominios lipídicos también conocidos como rafts o balsas lipídicas, se forman mediante la agrupación dinámica de esfingolípidos y colesterol, y funcionan como plataformas para la transducción de señales y la clasificación de proteínas (Motohiro et al., 2007, p.230).

Una propiedad biofísica importante de las membranas en forma de balsa se caracterizó en estudios sobre membranas modelo que presentan dos fases fluidas coexistentes; la fase de membrana líquida ordenada (L_o) y líquida desordenada (L_α). Esta observación condujo al modelo de balsas celulares como fases de membrana ordenadas que flotan en un entorno desordenado de membranas que no son de balsas (Gaus et al., 2009, p.42).

La resistencia a la extracción por detergentes (DRM), principalmente Triton X100 a 4 ° C, ha sido un criterio definitorio para las balsas y la asociación de balsas de proteínas y lípidos celulares. Si bien el análisis de asociación con membranas resistentes a detergentes (DRM) ha sido un punto de entrada valioso para el área de investigación en balsa. A partir de estudios en membranas modelo y membranas celulares aisladas ha quedado claro que el tratamiento con detergente en sí mismo puede inducir la formación de dominios lipídicos que no existen en las membranas antes de la extracción con detergente (Gaus et al., 2009, p.45).

- **Nanodominios.** - Los nanodominios son más pequeños, y a menudo más efímeros o difusos, que los tipos de dominios bien establecidos (>100nm con vida de segundos o más). Los nanodominios contribuyen a la función de la membrana de formas no menos importantes que las de los dominios más grandes. Sin embargo, en la actualidad, tanto por razones técnicas como a veces conceptuales, caracterizar los orígenes, la diversidad y las funciones biológicas de los nanodominios de membranas sigue siendo una de las áreas de frontera de la biología de membranas (Silvius, 2013, p.20).
- **Macrodominios.** - La compartimentación de las funciones celulares se basa en la partición de dominios de diversos tamaños dentro de la membrana plasmática (MP). Los macrodominios miden varios micrómetros y contienen proteínas específicas concentradas en

lados específicos (apical, basal y lateral) de la MP que confieren polaridad a la célula. La polaridad celular es una de las fuerzas impulsoras de los patrones de crecimiento y tejidos. Para mantener los macrodominios dentro de la MP, las células eucariotas ejercen diversos mecanismos para contrarrestar la difusión lateral libre de proteínas (Boutté y Moreau, 2014, p.1).

1.5.4. Comportamiento termotrópico

La bicapa lipídica al tener la propiedad de fluidez, con la temperatura la movilidad relativa de las moléculas individuales de lípidos cambia, dando lugar a transiciones de fase. Esto es conocido como comportamiento termotrópico de fase (Moraga, 2020, p.37).

1.5.4.1. Transiciones de fase de membrana

A) Fase líquida desordenada (L_α)

La fase líquida desordenada, como su nombre lo indica, es un estado muy fluido en el que los lípidos individuales pueden moverse lateralmente a través de la superficie de la membrana relativamente sin obstáculos. Las bicapas de fase líquida desordenada a menudo se caracterizan por un empaquetamiento irregular de moléculas de lípidos individuales, así como por la presencia de torceduras en los ácidos grasos insaturados. Estos dobleces reducen eficazmente el área de superficie accesible a otras cadenas de ácidos grasos, lo que debilita las interacciones de Van der Waals (Davis, 2021, párr.3).

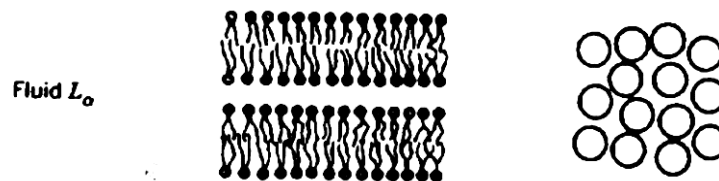


Figura 10-1. Fase líquida desordenada (L_α)

Fuente: (Davis, 2021, párr.4).

B) Fase de gel (L_β)

A temperaturas por debajo de T_m (temperatura de fusión), las bicapas lipídicas entran en una fase de tipo sólido conocida como fase de gel (Davis, 2021, párr.5). Los ácidos grasos con dobleces a menudo se someten a isomerización trans, lo que permite que las cadenas se extiendan por completo y fortalezcan las interacciones de Van der Waals. Las interacciones de Van der Waals más fuertes conducen a un empaquetamiento de lípidos más apretado y ordenado, lo que impide

el movimiento lateral a través de la superficie de la membrana.



Figura 11-1. Fase de gel (L_{β}')

Fuente: (Davis, 2021, párr.6).

La fase gel L_{β}' es una variación de la fase cristalina debido al aumento de temperatura; las cadenas de fosfolípidos siguen completamente extendidas pero esta vez presentando cierta inclinación con respecto a la normal de la bicapa que depende de la cabeza del grupo del ácido graso. En la fosfatidilcolina, se encuentra que la inclinación de las bicapas es de 32° respecto a la normal de la bicapa (Moraga, 2020, párr.7).

C) Fase líquida ordenada (L_o)

La fase líquida ordenada representa una especie de híbrido de las fases líquida desordenada y de gel. Una concentración de esteroides de membrana suficientemente alta combinada con su rigidez conduce a un empaquetamiento más apretado de las membranas en fase líquida desordenada, mientras se separan los lípidos en fase de gel. El resultado es una “fase líquida ordenada” con cualidades sólidas similares a la fase de gel sin sacrificar la alta tasa de difusión lateral que se puede lograr en la fase líquida desordenada (Davis, 2021, párr.8).

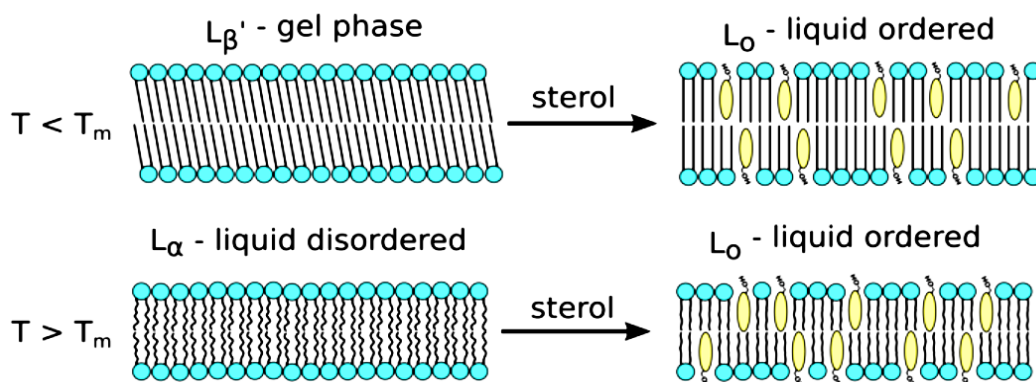


Figura 12-1. Fase líquida ordenada (L_o)

Fuente: (Davis, 2021, párr.9).

D) Fase ondulatoria (P_{β})

Se observa una fase de ondulación esméctica P_{β} en las bicapas lipídicas en medio acuoso entre L_{β} y L_{α} fase. Esta fase se caracteriza por ondulaciones de la superficie de la membrana con una periodicidad bien definida con un eje paralelo al plano medio de la bicapa. El origen molecular de la formación de la fase de ondulación se ha asociado tradicionalmente con la región del grupo de cabeza de lípidos y, por lo tanto, los lípidos se pueden clasificar en lípidos formadores de ondulaciones y no formadores de ondulaciones en función de sus grupos de cabezas. Una de las familias de lípidos pertenecientes a la clase de formación de ondas son las fosfatidilcolinas y se ha estudiado con gran detalle (Davis, 2021, párr.10).

En general, al aumentar la temperatura la bicapa lipídica entra en la fase ondulatoria P_{β} , que recibe este nombre por presentar ondulaciones en la superficie de la membrana.

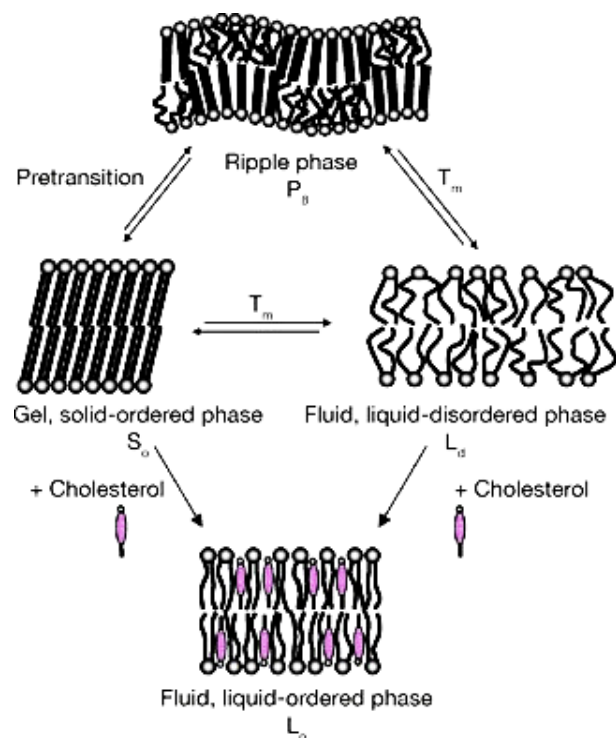


Figura 13-1. Fase ondulatoria (P_{β})

Fuente: (Davis, 2021, párr.12).

E) Fase pseudocristalina (L_c)

En la fase pseudocristalina L_c los fosfolípidos están completamente extendidas y se ordenan de forma paralela a la normal de la bicapa lipídica presentado un bajo grado de fluidez, similar a la fase gel.

Esta fase se observa a bajas temperaturas, donde las cabezas de los lípidos interaccionan que promueven el empaquetamiento de los lípidos de la membrana en una super rejilla muy ordenada (Gauri, 2017, p.175).

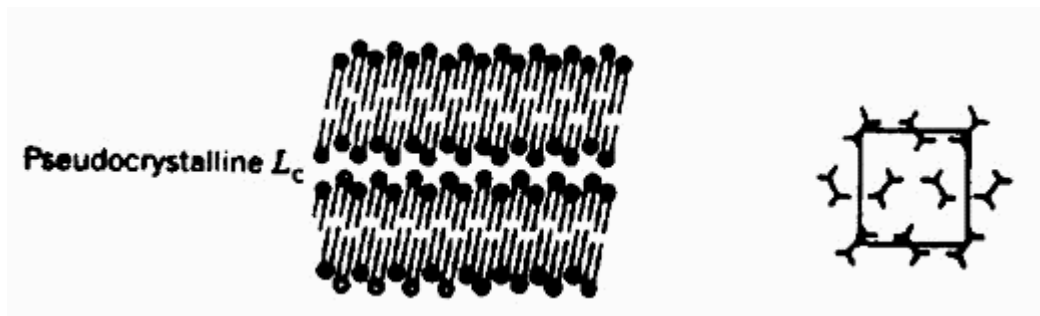


Figura 14-1. Fase pseudocristalina (L_c)

Fuente: (Davis, 2021, párr.19).

1.5.4.2. Factores que afectan las transiciones de la fase lipídica

- Temperatura: El factor principal que impulsa la mayoría de las transiciones de fase es la temperatura del ambiente. Las temperaturas por encima de la T_m (temperatura de transición) de un lípido harán que los lípidos pasen a una fase líquida, mientras que las temperaturas más frías provocarán una transición a una fase similar a la cristalina. Sin embargo, la T_m puede variar entre los lípidos debido a las diferentes propiedades estructurales (Davis, 2021, párr.30-33).
- Longitud de la cadena: Las cadenas de ácidos grasos más largas tienen áreas de superficie más altas que las más pequeñas, lo que resulta en interacciones de Van der Waals más fuertes entre las cadenas de lípidos largas. Esto conduce a un aumento de T_m al aumentar la longitud de la cadena como se observa en la Tabla 1-1. Además, el aumento de la longitud de una cadena de hidrocarburos aumenta simultáneamente el número de grados de libertad, lo que aumenta la capacidad calorífica del lípido, lo que también aumenta la entalpía de fusión (Davis, 2021, párr.36-40).

Tabla 1-1: Datos termodinámicos para fases de transición termotrópica de una serie de lípidos.

Lipid	T_{m_1} (°C)	T_{m_2} (°C)	ΔH_1 (kcal/mol)	ΔH_2 (kcal/mol)	ΔS_2 (cal/°K mol)
DMPC (C_{14})	15.3	24.0	1.3	6.5	21.9
DPPC (C_{16})	35.5	41.5	1.6	8.7	27.7
DSPC (C_{18})	51.0	54.3	1.8	10.4	33.3
DAPC (C_{20})	62.1	64.1	1.7	12.3	37.6

'From ref. 112. Abbreviations: DMPC, dimyristoyl phosphatidylcholine; DPPC, dipalmitoyl phosphatidylcholine; DSPC, distearoyl phosphatidylcholine; DAPC, diarachidoyl phosphatidylcholine. The subscripts (1, 2) refer to the pretransition (1) and main transition (2).

Fuente: (Davis, 2021, párr.45).

- **Insaturación:** La insaturación de lípidos, la presencia de uno o más dobles enlaces en las colas de los ácidos grasos de los lípidos, también afecta a la T_m al alterar la fuerza de las interacciones de Van der Waals entre las colas de los lípidos. Sin embargo, a diferencia de la longitud de la cadena, el aumento de la insaturación reduce la T_m del lípido al reducir el área de superficie accesible de la cola de ácido graso formando pliegues que evitan que las colas cercanas se compacten con tanta fuerza. Esto debilita las interacciones inter lipídicas de Van der Waals y reduce la T_m del lípido (Davis, 2021, párr.50-53). La posición de los dobles enlaces en la cadena de ácidos grasos influye en el grado en que se reduce la T_m ; los dobles enlaces más cercanos a la mitad de la cadena producen torceduras más grandes, lo que reduce la T_m más que los dobles enlaces ubicados más cerca de cada extremo de la cadena.
- **Esteroles:** Los esteroides, como el colesterol, juegan un papel importante en la modulación de la fluidez de las membranas (Sivaramakrishna et al., 2019, p.505). Los esteroides son, en comparación con los fosfolípidos vecinos, moléculas pequeñas y rígidas que son en gran parte hidrófobas, con la excepción de un solo grupo hidroxilo. La acumulación de esteroides en una bicapa lipídica provoca un empaquetamiento más apretado de las colas de ácidos grasos en los lípidos en fase líquida y separa los lípidos en la fase de gel. El resultado es una “fase líquida ordenada” con cualidades sólidas similares a la fase de gel sin sacrificar la alta tasa de difusión lateral que se puede lograr en la fase líquida desordenada (Davis, 2021, párr.60).
- **Concentración de proteínas en las membranas:** Las altas concentraciones locales de proteínas asociadas a la membrana pueden disminuir la T_m de secciones de membrana a través de interacciones estéricas entre proteínas apiñadas. Aunque las concentraciones elevadas de proteínas locales pueden ser críticas para facilitar ciertos procesos celulares, las colisiones entre proteínas apiñadas crean una presión lateral que hace que la separación del dominio lipídico sea más termodinámicamente favorable, lo que posiblemente lleve a transiciones de fase (Davis, 2021, párr.62-67).

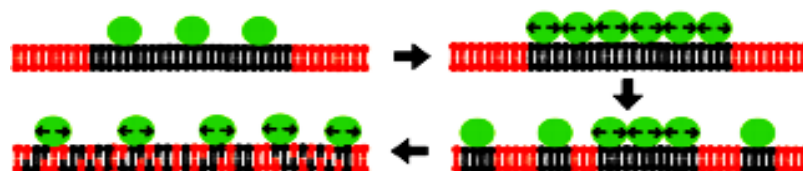


Figura 15-1. Concentración proteica en la membrana

Fuente: (Davis, 2021, párr.70).

La Figura 15-1 ilustra cómo las interacciones estéricas entre proteínas de membrana apiñadas pueden resultar en la separación de dominios ordenados de la membrana. Las proteínas están representadas por esferas verdes, los dominios ordenados de lípidos están coloreados de negro y

otros lípidos de la membrana en rojo.

1.5.4.3. Resultado de la transición de fase lipídica

Las membranas a menudo contienen una mezcla de lípidos de diferentes longitudes y grados de insaturación, lo que da como resultado T_m diferentes. Si dicho sistema de membranas se enfría, los lípidos más saturados y más largos experimentarán la transición a la fase de gel antes que otros lípidos más cortos y menos saturados (Davis, 2021, párr.75). El enderezamiento resultante de las cadenas de ácidos grasos hace que parte de las cadenas de lípidos de la fase de gel se expongan al agua, lo que da como resultado una agregación impulsada por un efecto hidrófobo de los lípidos largos. Esto da como resultado la formación de parches de lípidos largos, saturados, en fase de gel en la membrana.

1.5.4.4. Técnicas para detectar y medir transiciones de fases

- La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) es una técnica que se puede utilizar para medir las transiciones de fase en muestras de lípidos e incluso en células simples como bacterias intactas. DSC funciona midiendo la cantidad de energía térmica necesaria para elevar la temperatura de la muestra. Al aumentar lentamente la temperatura de la muestra y medir con precisión el cambio de temperatura, DSC puede determinar las fases de transición (Davis, 2021). Al realizar una exploración DSC en ambas direcciones, se puede identificar la histéresis. Los resultados son representados en termogramas que son representaciones gráficas de los datos calorimétricos a estudiarse como la entalpía y temperatura (Youssefian et al., 2017, pp.1-3).
- La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica poderosa que puede proporcionar una gran cantidad de información sobre la estructura lipídica, la organización de la membrana y el comportamiento de las fases. FTIR detecta la absorbancia de la emisión de luz de tipo IR, que a determinadas longitudes de onda es absorbida por diferentes enlaces carbono-carbono. A partir de los espectros de absorbancia de FTIR, se puede extrapolar información sobre la conformación de lípidos. Por ejemplo, la transición de fase de gel a fase líquida representa un cambio de un estado más ordenado a uno más desordenado; el estado desordenado proporciona una mayor libertad de rotación y vibración de las moléculas de lípidos, lo que se acompaña de un ensanchamiento de la absorbancia de IR de la molécula de mayor energía. Se ha utilizado para encontrar T_m de células intactas, incluidas las plaquetas humanas (Davis, 2021, párr.90).

1.5.4.5. Termodinámica de la membrana

- Energía interna de la membrana:

Las características fisicoquímicas de los compuestos biológicos de las membranas son la base para su entendimiento. Desde una perspectiva termodinámica, la energía interna de la membrana está dada por:

$$dU = dQ + dW \quad (1)$$

En donde dU es la energía interna de la membrana, dQ es el cambio en la energía del sistema debido al calor y dW es la energía producto del trabajo realizado por o sobre el sistema (Perez, 2018, pp.4-8).

Considerando que el trabajo en la membrana plasmática es debido al trabajo como consecuencia del cambio en el volumen (PdV), el trabajo dado por un potencial electrostático (ψdq), un cambio en la longitud ($f dl$), un cambio en el área (πdA) y el trabajo debido al contenido de moléculas, potencial químico $\sum_i u_i dn_i$, entonces la expresión para el trabajo queda definida:

$$dW = -PdV - \psi dq - \pi dA - f dl + \sum_i u_i dn_i \quad (2)$$

De la segunda ley de la termodinámica la entropía es la función de estado que relaciona los cambios en el calor con la temperatura:

$$dQ = T dS \quad (3)$$

Así la energía interna de la membrana es:

$$dU = T ds - PdV - \psi dq - \pi dA - f dl + \sum_i u_i dn_i \quad (4)$$

Otra variable termodinámica a medir es la capacidad calorífica, a presión constante:

$$C_p = \left(\frac{dH}{dT} \right)_p \quad (5)$$

Y también de la ecuación 3:

$$C_p = T \left(\frac{dS}{dT} \right)_p \quad (6)$$

Integrando con respecto a T, se determina los cambios en la entalpía ΔH y entropía ΔS en términos de la capacidad calorífica.

$$\Delta H = \int_{T_0}^{T_1} C_p dT \quad (7)$$

Y

$$\Delta S = \int_{T_0}^{T_1} \frac{C_p}{T} dT \quad (8)$$

Durante la transición de fase de las membranas, una gran cantidad de entalpía es absorbida durante un intervalo de temperatura muy corto. Estas transiciones se describen por su T_m y los cambios que ocurren durante este proceso son de gran interés al estar posiblemente vinculados con la actividad biológica de la membrana (Perez, 2018, p.67).

1.6. Bases conceptuales

1.6.1. Bicapa lipídica

Es la estructura central de las membranas, conformada por fosfolípidos que tiene un carácter anfifílico, los cuales poseen una cabeza polar hidrofílica y una cola hidrofóbica formada por dos cadenas de ácidos grasos (Lenz y Schmid, 2007, p.1490); también la bicapa posee glucolípidos, proteínas y colesterol.

1.6.2. Fosfolípidos

Son estructuras anfipáticas, presentan una cabeza polar y una cola hidrofóbica formada por dos cadenas de ácidos grasos (Yanagi et al., 2019, p.397).

1.6.3. Colesterol

Es un tipo de esterol, componente de las bicapas lipídicas eucariotas y procariontas, consta de un anillo rígido y una cola hidrofóbica, altera las propiedades físico-químico de las membranas proporcionando mayor rigidez y orden (Lopez et al., 2018, p.23).

1.6.4. DPPC (Dipalmitoilfosfatidilcolina)

La dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) es un fosfolípido sintético utilizado en liposomas y bicapas lipídicas para estudiar membranas biológicas. También es un componente importante de tensioactivos pulmonares (Biblioteca Nacional de Medicina, 2021, párr.1).

1.6.5. Liposomas

Los liposomas son vesículas esféricas compuestas por bicapa lipídica con núcleo acuoso, en las

que es posible albergar moléculas hidrófobas, hidrófilas y anfifílicas (Uria y Perez, 2019, p.400).

1.6.6. Comportamiento termotrópico

Comportamiento de las fases de los fosfolípidos al cambiar la temperatura (Perez, 2018, p.2). Cambio de las fases de la bicapa lipídica al cambiar la temperatura.

1.6.7. Entalpía

La entalpía depende del estado inicial y final del sistema por tanto es una función del estado. En otras palabras, el cambio de entalpía se da por la transferencia de calor en un proceso de cuasi equilibrio a presión constante, que incluye tanto el cambio en la energía interna como el trabajo del sistema o sobre el sistema (Trigo, 2018, p.12).

1.6.8. Temperatura de transición

La temperatura de transición conocida como T_m es aquella en la cual sucede la transición de fase principal o líquida cristalina (Efimova y Ostroumova, 2020, p.90)

1.6.9. Temperatura de pre transición

Temperatura que caracteriza la transición de fase gel a fase ondulada (Corvalán y Perillo, 2020, p.1084).

1.6.10. Calorimetría

La calorimetría es la medida de la transferencia de calor dentro o fuera de un sistema durante una reacción química o un proceso físico (Jiménez, 2000, p.22).

La calorimetría es una técnica primaria para medir las propiedades térmicas de los materiales para establecer una conexión entre la temperatura y las propiedades físicas específicas de las sustancias y es el único método para la determinación directa de la entalpía asociada con el proceso de interés (Gill et al., 2010, p.167).

1.6.11. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Es un aparato de análisis térmico que mide cómo cambian las propiedades físicas de una muestra, junto con la temperatura en función del tiempo (Gill et al., 2010, p.167).

1.6.12. Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

Es una técnica basada en la determinación de la interacción entre una radiación IR y una muestra que puede ser sólida, líquida o gaseosa. Mide las frecuencias a las que absorbe la muestra (Simonescu, 2012, p.49) y arroja el espectro electromagnético para estudiar la entalpía y temperatura de sistemas moleculares simples y complejos (Ricci et al., 2016, p.3026).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de Investigación

El presente trabajo de titulación es de carácter cualitativo, el cual consta de un objetivo teórico que permitirá describir el comportamiento termotrópico de la bicapa lipídica. Se efectuarán los métodos exploratorio y descriptivo para el estudio y la comprensión de este comportamiento. Además, este estudio es tipo no experimental porque no interviene la manipulación de variables para su propósito, sino esencialmente una revisión bibliográfica que permita llegar a los objetivos planteados.

2.2. Diseño de la Investigación

El trabajo de investigación será desarrollado en dos etapas:

Primera etapa: en esta etapa se examinará y seleccionará publicaciones académicas bajo los siguientes parámetros:

- ✓ Publicaciones recientes, de los últimos años.
- ✓ Publicaciones en base de datos de editoriales de revistas de alto impacto como SPRINGER, ELSEVIER, PUBMED y ACS PUBLICATIONS.
- ✓ Publicaciones que estén acorde al tema a analizar, es decir todas las publicaciones que hablen del comportamiento termotrópico en la bicapa lipídica celular.

Segunda etapa: se analizará las publicaciones seleccionadas, mediante tablas y gráficos se organizará la información recopilada acerca del comportamiento termotrópico.

2.3. Operacionalización de los objetivos

Tabla 1-2: Operacionalización de los objetivos.

OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECIFICOS	CONCEPTO	INDICADOR	INSTRUMENTO
Identificar el estado del arte del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos, para entender el cambio que se genera al variar la temperatura.	Estudiar los fosfolípidos para comprender sus características, funciones y propiedades a través de la revisión bibliográfica de publicaciones.	Refiere al estudio de las características, propiedades físico-químicas, y las diversas funciones que desempeñan los fosfolípidos.	Propiedades físicas de los fosfolípidos. Propiedades químicas de los fosfolípidos. Funciones de los fosfolípidos.	Artículos científicos. Libros
	Seleccionar fuentes bibliográficas especializada del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos.	Corresponde a la investigación bibliográfica del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos.	Documentos académicos que incluyan información útil, además de ser actual y publicada en revistas de alto impacto.	
	Comprender los cambios de fase de la bicapa lipídica mediante la revisión de publicaciones.	Demanda la investigación en los textos seleccionados sobre los cambios de fase que sufre la bicapa lipídica.	Cambios de fase de la bicapa lipídica.	
	Describir las técnicas de caracterización DSC y FTIR para reconocer el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos.	Refiere al estudio del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos de la bicapa lipídica al aumentar o disminuir la temperatura.	Cambios físico-químicos en los fosfolípidos. Cambios de fase en la bicapa al variar la temperatura.	

Realizado por: Bonilla, Damián. 2022.

2.4. Localización del estudio

El trabajo de titulación se realizará en la ciudad de Ambato, ciudad de residencia del autor del presente trabajo de titulación.

2.5. Técnicas de recolección de datos

Los datos se los recogerá mediante el uso de la base de datos de revistas electrónicas de alto impacto se los almacenará y organizará en una hoja de cálculo de Excel.

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 53 documentos científicos de las bases datos: 19 de ELSEVIER, 16 de SPRINGER, 11 de PUBMED y 7 de ACS PUBLICATIONS, como se observa en el Gráfico 1-3. Estos documentos fueron el resultado de un análisis sistemático en los que se valorizó los parámetros como: publicaciones de los últimos años y publicaciones acordes al tema a investigar.

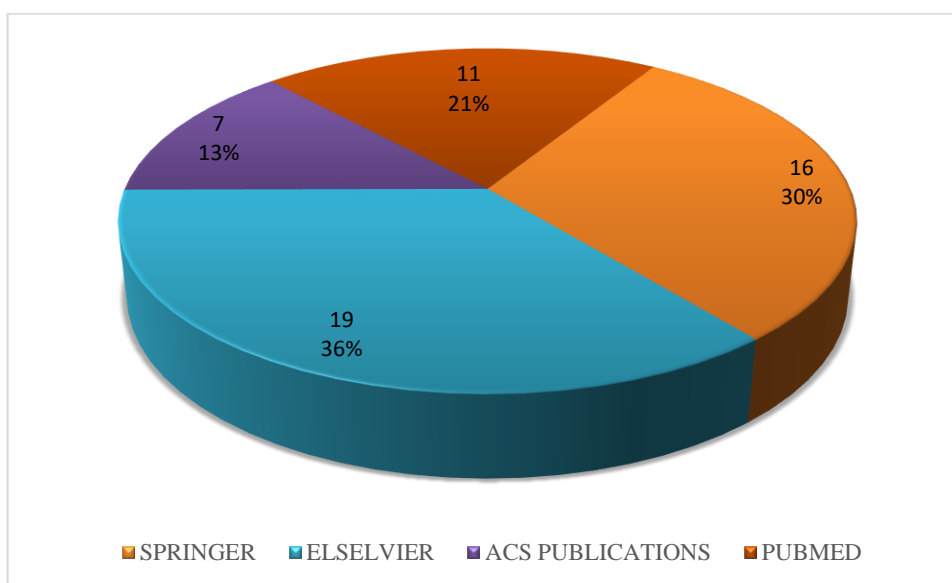


Gráfico 1-3: Base de Datos

Realizado por: Bonilla, Damian. 2022.

3.1. Membranas lipídicas modelo

A lo largo de la historia se han hecho investigaciones sobre la membrana lipídica, la comprensión cuantitativa de los procesos biológicos representa uno de los objetivos principales dentro del campo investigativo de la biofísica. Para lograr esta premisa, a menudo resulta eficiente reducir el nivel de complejidad biológica que presenta las membranas lipídicas naturales (Balleza et al., 2020, p.401). Por ello se han creado membranas lipídicas modelo también conocidas como membranas sintéticas que facilitan el estudio de su estructura y comportamiento (Navarro et al., 2018, p.8).

Los fosfolípidos tienen a auto ensamblarse, las cabezas polares de los fosfolípidos en un entorno acuoso se orientan hacia su entorno polar, por otro lado, las colas tienden a disminuir el contacto con el agua por su carácter hidrofóbico. Es así que se auto ensamblan micelas, vesículas o cualquier otra membrana modelo (Uria y Perez, 2019, p.406).

Las biomembranas presentan una distribución asimétrica de lípidos y proteínas (González et al., 2021, p.90).

Aproximadamente 50 años de modelado de bicapas lipídicas han dado lugar a un conjunto de herramientas que permiten al investigador actual estudiar tanto su estructura hasta nivel nanométrico así como sus mecanismos (Rappolt, 2019, p.2). La complejidad de estos sistemas modelo sigue aumentando constantemente, abarcando desde mezclas de lípidos formadores de dominios hasta bicapas lipídicas asimétricas (Stahlberg et al., 2017, p.9211); los dominios lipídicos enriquecidos con esfingolípidos y colesterol fueron denominados balsas lipídicas que en 1997 comprobaron su resistencia a solubilizarse frente a compuestos iónicos como Tritón X-100 (Heberle y Pabst, 2017, p.355).

Lo cierto es que, mediante estos estudios, coloca a las membranas biológicas en el centro de investigación de fármacos y terapias para interferir con su mal funcionamiento fisiológico o protegerlas de toxinas, así como de ataques patógenos (Dominguez et al., 2017, p.60; Sivaramakrishna et al., 2019, p.508; Reddy et al., 2018, p.20).

La extrapolación directa de los resultados de estudios de las membranas modelo a las membranas biológicas pareciera ser un camino difícil de seguir. Sin embargo, mediante estos sistemas modelo, las propiedades fundamentales de las membranas se pueden estudiar en condiciones químicas y experimentalmente bien definidas utilizando un vasto número de técnicas con el fin explorar su estructura y dinámica.

El gran repertorio de fosfolípidos de membrana es desconcertante, pero solo unas pocas moléculas de lípidos saturados como el DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina), DMPC (1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina), DLPE (dilauroilfosfatidiletanolamina) y una molécula lipídica de cadena mixta insaturada, POPC (1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina) han servido para conformar membranas modelo a lo largo de estos años (Jovanović et al., 2018, p.2; Khakbaz y Klauda, 2018, p.1491; Yanagi et al., 2019, p.400).

Un ejemplo de esto son las vesículas de DPPC, que sometidas a cambios de temperatura, se evidencia el movimiento de las moléculas lipídicas de una monocapa a otra, también conocido como flip-flop, este evento ocurre en la fase fluida a temperatura mayor o igual a 50 °C, mientras que en la fase gel con temperaturas menor o igual a 37 °C (Marquardt et al., 2017, p.3732).

La formación de vesículas lipídicas preparadas en suspensión de fosfolípidos como el DPPC y DMPC, aseguradas en estado líquido cristalino a temperatura de 45 y 30 °C, respectivamente, muestra que las vesículas tenían diámetros de (160 ± 10) nm y (0.10 ± 0.02) nm para DPPC, (150 ± 10) nm y (0.08 ± 0.02) nm para DMPC (Oluwole et al., 2017, p.60). La formación de estas vesículas lipídicas son el resultado de las propiedades de los fosfolípidos como la auto asociación (Corvalán y Perillo, 2020, p.1084), ser anfifílico y las fuerzas moleculares.

Las membranas modelo representan una importante herramienta en el estudio de los cambios que sufren al someterlas a diferentes temperaturas (Efimova y Ostroumova, 2020a, p.1). Es así que valiéndose de técnicas como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) se obtienen resultados sobre las transiciones de fase que experimentan muestras de membranas modelo, así como membranas biológicas.

3.2. Mecanismo de transición de fase de la bicapa lipídica-Comportamiento termotrópico

Para las bicapas lipídicas de un solo componente lipídico, hay una transición de fase fluida a una fase gel a medida que disminuye la temperatura. El comportamiento dinámico de los lípidos en la fase de gel es interesante: algunos modelos lipídicos muestran heterogeneidad dinámica con una gran disparidad en las escalas de tiempo entre moléculas rápidas y lentas, una segregación espacial de las moléculas lentas (Oh et al., 2016, p.2).

Las simulaciones de dinámica molecular de membranas lipídicas modelo también aportan con el estudio del comportamiento termotrópico de las mismas. La temperatura de transición (T_m) de fase fluida a fase gel depende en gran medida del modelo empleado (Oliveira et al., 2019, p.3848). A medida que la dinámica se vuelve lenta, es decir, cuando baja la temperatura, la distribución de desplazamientos de las moléculas lipídicas se vuelven más lentas (fase gel) como se aprecia en el Grafico 2-3 b. La transición de fase fluida a gel se produce a una temperatura de transición, en el caso del DPPC el valor experimental es alrededor de 41 °C a 1 atm (presión ambiental), junto con una alta disminución en el área por lípido (A_l) de 0,6 a 0,45 nm² (Oh et al., 2016, p.7) como se observa en la Grafico 2-3 a.

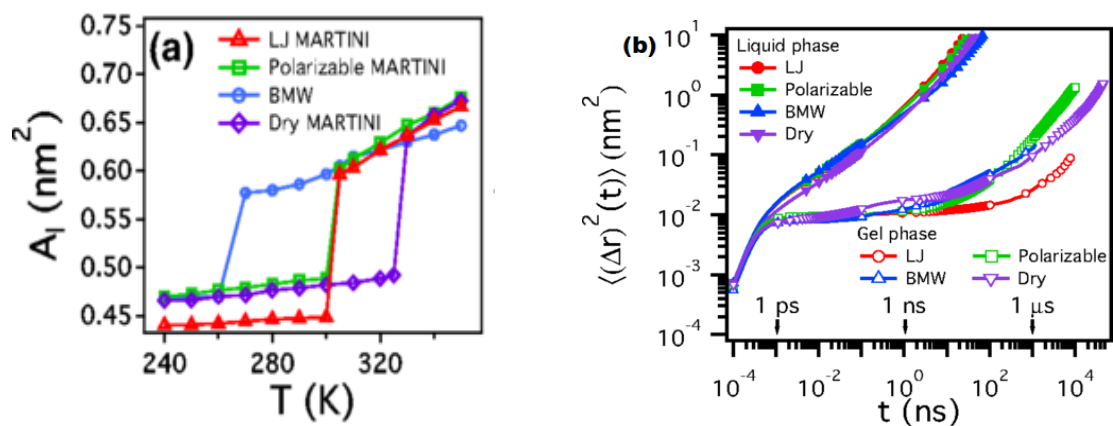


Gráfico 2-3. (a) Resultados de la simulación para A_l en función de T para cuatro modelos diferentes. (b) Desplazamientos de los lípidos en fase líquida y gel

Fuente: (Oh et al., 2016, p.5).

De la misma manera, la transición de fase gel a líquida, representa un mayor grado de entropía y entalpía, los fosfolípidos de la bicapa experimentan estas transiciones dependiendo de la temperatura de fusión o transición, esta va a depender del tipo de fosfolípido que se esté analizando (Saari et al., 2018, p.3850; Sáenz, 2020, pp.9211-9221).

La transición de fase gel a fase líquida es conocida como transición de fase principal, sin embargo, existe, una pretransición llamada fase ondulatoria pudiendo ser eliminada por la presencia de ciertas moléculas lipídicas como el colesterol (Chol) a cierta concentración (Gráfico 3-3 a,b). El Chol es un componente importante de las membranas biológicas y es conocido por su fuerte influencia en las características físicas de las bicapas lipídicas (Kováčik et al., 2017, p.2892). Generalmente, la incorporación de cantidades crecientes de Chol en bicapas puras de fosfolípidos produce la formación de una fase líquida ordenada, pero, si el contenido de Chol es suficientemente alto, más del 50% en moles, la transición de fase está completamente abolida (Gráfico 3-3 d). La T_m en presencia de Chol se ve disminuida en la transición de fase gel a líquida (Efimova et al., 2020, p.90). Estos efectos son dominantes para los lípidos que contienen cadenas de ácido graso completamente saturadas y disminuyen progresivamente con el grado de insaturación, desapareciendo así en fosfolípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Genova et al., 2019, pp.1229-1233).

El Gráfico 3-3 muestra la existencia de una fase intermedia, representada por la asimetría de picos, P_β . El estado gel en la temperatura más baja, los fosfolípidos están empaquetados estrechamente por las fuertes fuerzas de Van der Waals. Dentro del proceso de transición de fase, a una temperatura T_m , el fosfolípido tiende a perder asociación, como resultado de la relajación de las fuerzas de Van der Waals, que relaciona tanto la interacción entre las cadenas de acilo como la reducción de las interacciones polares de las cabezas de los fosfolípidos.

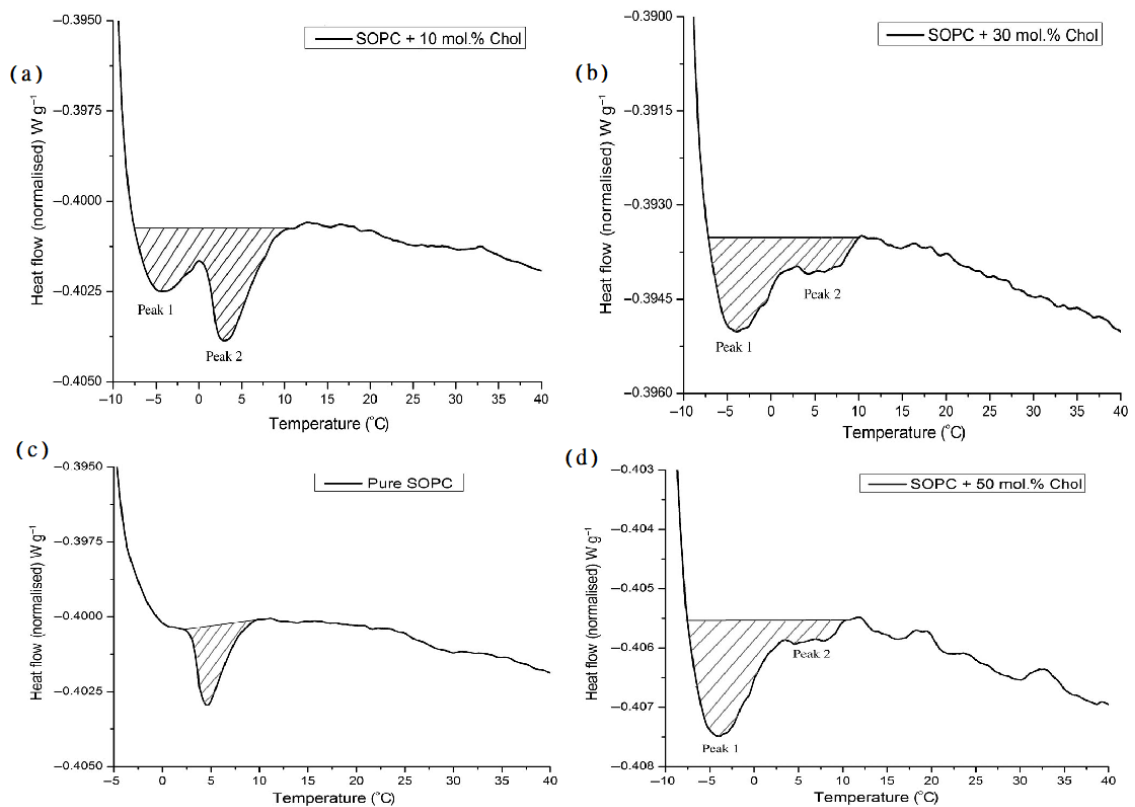


Gráfico 3-3. (a) SOPC+10% Chol. (b) SOPC +30% Chol. (c) SOPC puro. (d) SOPC +50% Chol.

Fuente: (Genova et al., 2019, p.232).

De la misma manera, otros componentes secundarios a los fosfolípidos que conforman la membrana modelo afectan el comportamiento termotrópico, en general, cuando se añaden estos componentes secundarios la T_m suele cambiar y la entalpía disminuye (Oseliero Filho et al., 2020, p.14515; Saitta et al., 2020, p.13557). Con cierto bajo grado de concentración de estos componentes secundarios la fase de pre transición es abolida, si el grado de concentración es mayor la fase principal también puede ser abolida, esto debido a que los componentes interactúan con la membrana modelo, produciendo dominios heterogéneos u homogéneos (Pruchnik, et al., 2018, p.695; Reddy et al., 2018, p.25), dependiendo de la temperatura a la que se realice el análisis.

En el siguiente punto, se dan los resultados de algunos estudios en los cuales se analizaron otros componentes a parte del colesterol, como estos influyen en el comportamiento termotrópico de las membranas lipídicas.

3.3. DSC y FTIR en el estudio del comportamiento termotrópico

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica que determina los efectos térmicos en procesos físicos, químicos y biológicos, mediante el escaneo de la temperatura y a una presión atmosférica mide los flujos de calor que entran o son liberados por la muestra, es muy utilizada para el estudio del comportamiento termotrópico de las bicapas de fosfolípidos, ayuda a establecer los cambios de entalpía durante el proceso de transición de fase (Leonis et al., 2019, p.31). Estos cambios de entalpía corresponden a cambios de la capacidad calorífica ($C_{p\max}$) de fosfolípidos durante el proceso de transición del gel a la fase líquida cristalina (Demetzos, 2008, pp.160-161).

El pico de temperatura más alto en un termograma de DSC que es a menudo la transición de fase. La fase de transición es un pico endotérmico que requiere cierta cantidad de calor. Para moléculas pequeñas, el pico es muy agudo, mientras que, para moléculas más grandes, como polímeros o bicapas lipídicas, la transición de fusión es amplia. El área bajo una curva de transición de fase es la cantidad total de calor absorbido durante el proceso de transición. Otros picos se pueden atribuir a la pérdida de moléculas de disolvente (evaporación, en su mayoría endotérmica) y a reacciones químicas (endo - o exotérmicas) (Demetzos, 2008, pp.160-161).

La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica muy utilizada para llegar a un análisis cualitativo o cuantitativo y es importante para adquirir información de las estructuras lipídicas, la organización de la membrana y el comportamiento de las fases. FTIR detecta la absorbancia de la emisión de luz de tipo IR, que a determinadas longitudes de onda es absorbida por diferentes enlaces carbono-carbono. A partir de los espectros de absorbancia de FTIR, se puede extrapolar información sobre la conformación de lípidos (Leonis et al., 2019, p.131). Los resultados de los últimos años del estudio del comportamiento termotrópico usando estas técnicas se detallan en la siguiente Tabla 1-3.

Tabla 1-3: Resultados bibliográficos actuales del comportamiento termotrópico

Fosfolípido	Otros componentes	Temperatura de pre transición (°C)	Temperatura de transición, T_m (°C)	Técnica empleada	Fuente
DPPC	-	35	41,5	DSC	(Pennington et al., 2016, pp.2611-2617)
	Sacarosa (17%)	-	41,6		
	Sacarosa (87%)	-	41,7		
	Sucralosa (50%)	-	39,6		
	Sucralosa	-	41,1		

	(87%)				
DPPC	GTHCC (0%)	35	41	DSC	(Swain et al., 2016, pp.124-127)
	GTHCC (10%)	-	39		
DMPC	-	12,5	24,3	DSC/FTIR	(Coronel et al., 2017, pp.9997- 10005)
	Liquenisina (1%)	-	21		
	Liquenisina (20%)	-	-		
DMPC / DSPC	-	-	31,2		
	Liquenisina (30%)	-	20,3		
HTMA/DS (IPA)	-	29	53	DSC	(Chang et al., 2017, pp.295-302)
	Chol (20%)	29	53		
	Chol (43%)	-	53		
	α -TA (5%)	28	52		
	α -TA (20%)	28	52		
	α -TA (5%)	28	52		
	α -TA (20%)	28	52		
di-16: 0 PC	MLVs	-	41	DSC	(Dominguez et al., 2017, pp.58-64)
	SMA 2:1	-	37		
	SMA 3:1	-	29		
12: 0-PE	-	-	31	DSC	(Matsuki et al., 2017, pp.1222- 1232)
14: 0-PE	-	-	50		
16: 0-PE	-	-	64		
18: 0-PE	-	-	74		
DeTMA-TS	-	-	24,67	DSC	(Wen et al., 2017, pp.295-302)
	Chol (1 mM)	-	24,50		
	Chol (6 mM)	-	-		
	Chol (10 mM)	-	-		
DTMA-DS	-	-	35,50		
	Chol (1 mM)	-	34,08		
	Chol (6 mM)	-	33,92		
	Chol (10 mM)	-	33,67		
DPPC	TBTA (0%)	35,8	41,4	DSC	(Pruchnik et al., 2018, pp.691-700)
	TBTA (1,1%)	34,8	41,2		

	TBTA (1,4%)	35,2	41,2		
	TBTA (2,0%)	34,9	41,2		
	TBTA (3,3%)	34,4	41,2		
	TPhTA (0%)	35,8	41,4		
	TPhTA (1,1%)	34,8	41,2		
	TPhTA (1,4%)	-	41,2		
	TPhTA (2,0%)	-	41,4		
	TPhTA (3,3%)	-	41,4		
DHPC	Chol (0%)	34	44	DSC/FTIR	(Tamai et al., 2018, pp.697-711)
	Chol (5%)	-	42		
	Chol (20%)	-	42		
	Chol (50%)	-	-		
DPPC	PEtOH (0 %)	35,5	41,3	DSC	(Reddy et al., 2018, pp.22-27)
	PEtOH (0,25 %)	-	36,8		
	PEtOH (0,75 %)	-	33,8		
	PEtOH (2 %)	-	26,0		
DMPC	PINO (0mg/mL)	-	23,3	DSC	(Uria y Perez, 2019, pp.399-409)
	PINO (0,133 mg/mL)	-	22,3		
	PINO (0, 224mg/mL)	-	21,0		
	PINO (0,276 mg/mL)	-	19,9		
	PINO (0,436 mg/mL)	-	15,9		

	PINO (0,504 mg/mL)	-	19,1		
	PINO (860 mg/mL)	-	17,5		
DMPC/DPPC	Nisina (30 uM)	-	34	FTIR/DSC	(Saitta et al., 2020, pp.13535- 13544)
	FFA (20%)	-	30		
	Nisina (30 uM) FFA (20%)	-	28		
DPPC	-	35	41	DSC/ FTIR	(Bornemann et al., 2020, pp.9775- 9788)

Realizado por: Bonilla, Damián. 2022.

La supervivencia de algunos organismos que están expuestos a condiciones extremas como la congelación, la deshidratación y la privación de oxígeno está directamente asociada con la síntesis y acumulación de cantidades excesivas de azúcar que previenen el daño de las membranas biológicas en condiciones extremas, lo que lleva a estudios similares que indican que los carbohidratos (mono y disacáridos) tienen un efecto estabilizador sobre las propiedades físicas de las membranas de fosfolípidos. La adición de sacarosa en la bicapa de fosfolípido sintético, el estudio de DSC descrita en la Tabla 1-3 indica que la transición de fase principal para DPPC cambia muy poco tanto para el primer calentamiento (Gráfico 4-3 a) y ciclos de enfriamiento (Gráfico 4-3 b), esto revela que la sacarosa no ejerce un efecto desestabilizador o estabilizador sustancial sobre el gel o la fase cristalina líquida de los liposomas DPPC (Pennington et al., 2016, pp.2611-2617).

El ancho de pico a la mitad de la altura puede usarse para determinar la cooperatividad del proceso de fusión y un aumento en esto induce a creer que se ha perturbado el entorno alrededor de las cadenas de ácidos grasos de las moléculas de lípidos hasta tal punto que ahora están sustancialmente más desordenados, lo que da como resultado que la transición de fase principal se produzca en un rango de temperatura más amplio. La perturbación inducida puede deberse a la reorganización de las moléculas de lípidos dentro de la bicapa como resultado de la presencia del azúcar cerca del grupo de lípidos. La probabilidad de que una molécula hidrófila de este tipo tenga un efecto más localizado en las cadenas de ácidos grasos es muy pequeña.

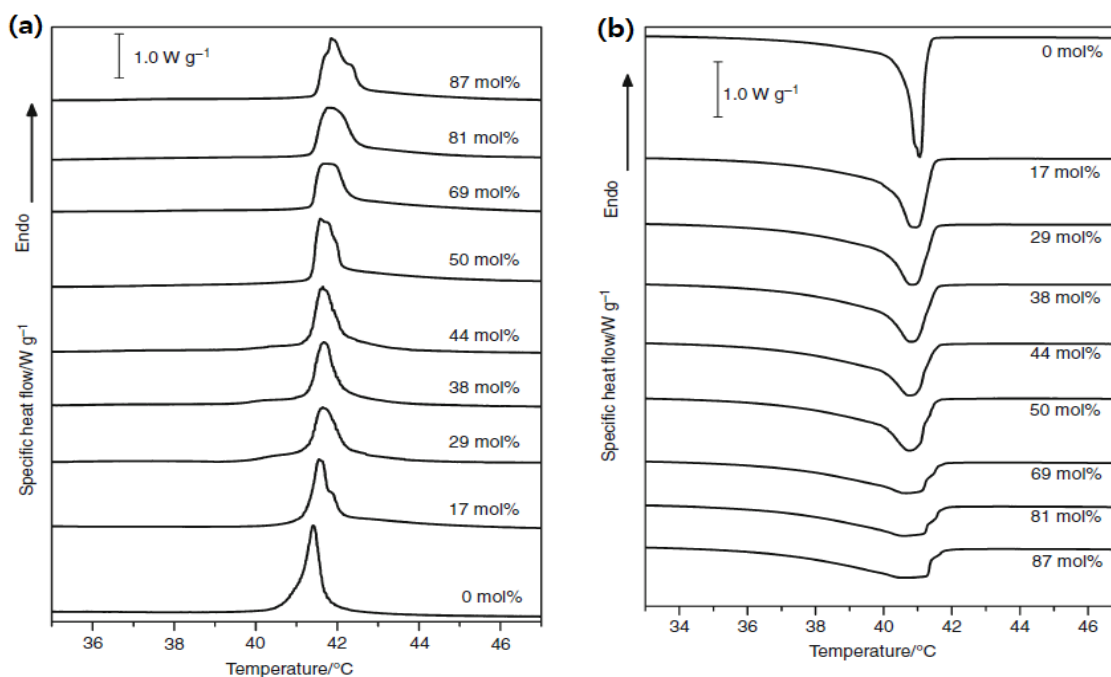


Gráfico 4-3. Termograma de membranas modelo DPPC con sacarosa. (a) calentamiento
(b) enfriamiento

Fuente: (Pennington et al., 2016, p.2614).

Los sistemas lipídicos que contienen más de un elemento presentan cambios en su comportamiento termotrópico. Un estudio sobre vesículas multilaminares (MLV) de DPPC, señalan que al añadirle un conjugado de glucosa-triazol-cardanol hidrogenado (GTHCC), este provoca cambios en el comportamiento termotrópico del mismo (Swain et al., 2016, pp.124-127). El GTHCC es un azúcar no tóxico y biodegradable, el cual se sintetiza fácilmente a partir de recursos económicos. Los resultados de este estudio señalan que por debajo del 30% en moles de concentración de este azúcar, disminuye la T_m de la membrana, la entalpía de transición asociada con la transición de fase principal de DPPC disminuye significativamente en presencia de GTHCC (Gráfico 5-3).

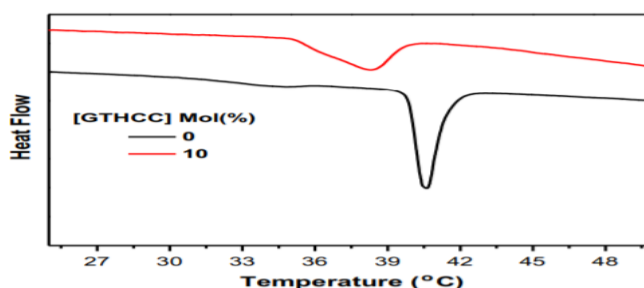


Gráfico 5-3. Termograma de membranas modelo DPPC con GTHCC.

Fuente: (Swain et al., 2016, p.125).

Otro estudio sobre la bicapa de DPPC muestran que los resultados del estudio del comportamiento termotrópico de la bicapa DPPC al incorporarla un tipo de anestésico local (Figura 1-3) denominado fenietanol (PEtOH) que a nivel de membranas biológicas modula el orden de la membrana cambiando el empaquetamiento de lípidos (Reddy et al., 2018, pp.22-27), indican que a medida que el PEtOH incrementa, disminuye la temperatura de transición de fase (Tabla 1-3). La fase de pretransición se elimina desde 0,25% de concentración e PEtOH (Gráfico 6-3 a). La disminución en la intensidad del pico indica mayor desestabilización debido a un mayor desorden en la región de la cadena de acilo, indicativo de menor grado de cooperatividad. También presenta un grado máximo de histéresis (comportamiento bifásico en la temperatura T_m) al 1% de PEtOH formándose una fase interdigitada, sin embargo, desde el 1-2% de concentración, la fase interdigitada se estabiliza (Gráfico 6-3 c).

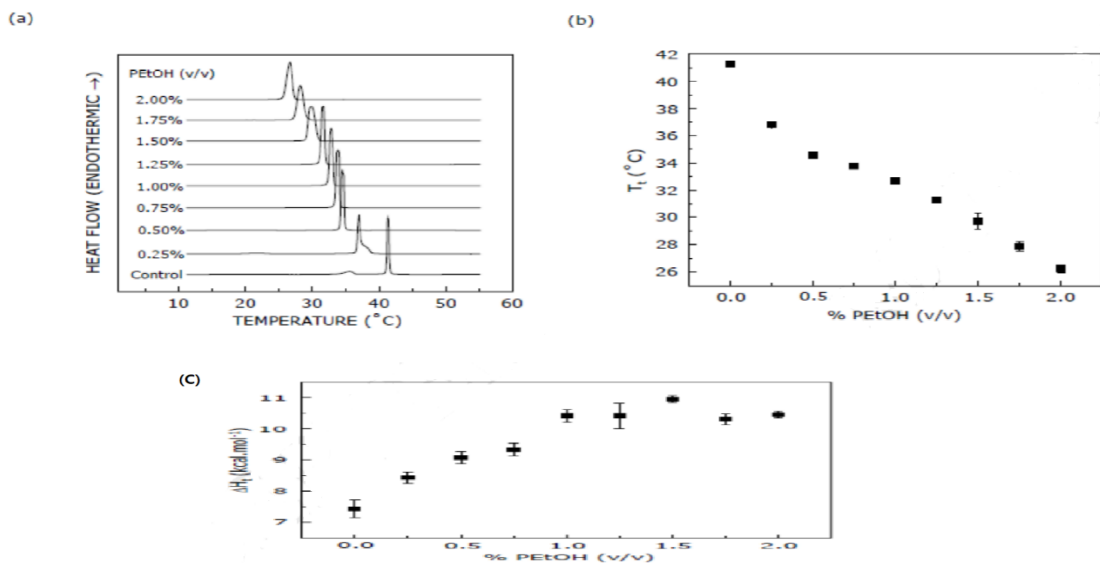


Gráfico 6-3. (a) Termograma de membranas modelo DPPC con PEtOH, (b) Temperatura vs %PEtOH y (c) Entalpía vs concentración PEtOH

Fuente: (Reddy et al., 2018, p.25).



Figura 1-3. Interdigitación de PEtOH en membrana modelo de DPPC

Fuente: (Reddy et al., 2018, p.26).

Los estudios hechos por Coronel (2017, pp.9997-10005), ver Tabla 1-3, sobre la Liquenisina (un surfactante que aumenta la permeabilidad de las moléculas hidrófilas) en varios fosfolípidos develan como afecta la temperatura de pre transición ($L_B \rightarrow P_B$) y la temperatura de transición principal T_m ($P_B \rightarrow L_o$) de estos. Se observa que 1% en moles de Liquenisina en dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) abolía por completo la fase de pretransición, y con una concentración del 20% en moles la fase de transición principal también queda abolida (Gráfico 7-3), dejando en claro que la presencia de Liquenisina afecta el comportamiento termotrópico, a medida que aumenta la concentración del mismo debido que la Liquenisina al interactuar con la parte hidrofóbica disminuye las interacciones de Van der Waals entre las cadenas de acilo, reduciendo la cooperatividad por lo tanto, cambiando las temperaturas de transición a valores más bajos.

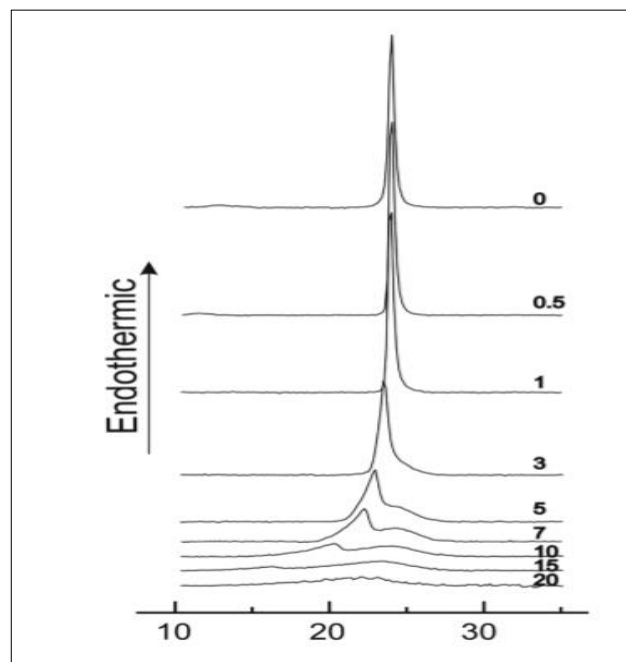


Gráfico 7-3. Termograma de membranas modelo DMPC con Liquenisina

Fuente: (Coronel et al., 2017, p.9998).

Otro estudio sobre membranas modelo de DMPC hecho por Uria Canseco et al (2019, pp.399-409) estudian las interacciones físico-químico de la pinocembrina (PINO), un flavonoide anticancerígeno, con liposomas de DMPC. El PINO se incorporó al liposoma esférico con una alta eficiencia, es así que este flavonoide se encuentra ubicado entre el glicerol y las cadenas de los grupos de acilo del DMPC. Los resultados termodinámicos (Tabla 1-3) muestran una transición de la fase de gel a cristalino líquido reversible y una estabilidad térmica de 10 - 75 ° C. La incorporación de pinocembrina a diferentes concentraciones fluidifica la membrana lipídica,

disminuyendo las interacciones hidrofóbicas entre fosfolípidos; en consecuencia, disminuye la entalpía de fusión de las cadenas de acilo (Gráfico 8-3). La pinocembrina no se distribuye uniformemente en la bicapa, y se forman regiones con diferentes concentraciones (dominios) provocando la transición de fase de liposomas esféricos a tubulares (Figura 2-3).

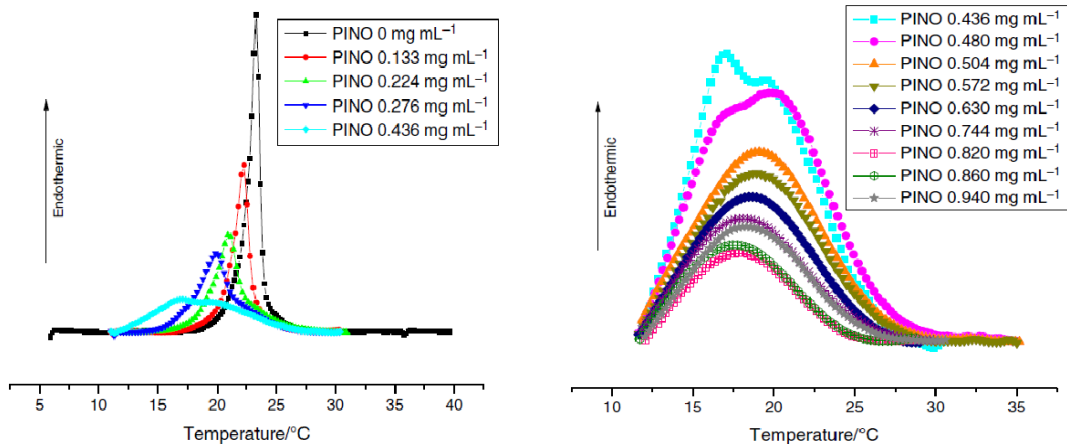


Gráfico 8-3. Termograma de membranas modelo DMPC con PINO

Fuente: (Uria y Perez, 2019, p.405).

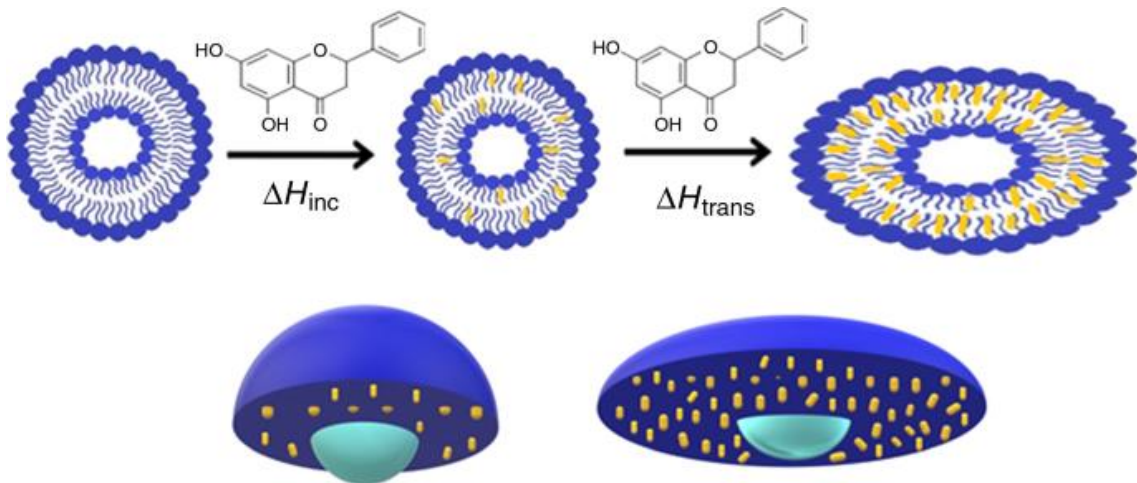


Figura 2-3. Interacción de liposoma esférico con PINO

Fuente: (Uria y Perez, 2019, p.406).

Chang, et al. (2017, pp.1229-1238), estudiaron como el comportamiento termotrópico de las bicapas modelo IPA (conocidos como tensioactivos catiónicos) de Dodecilsulfato de deciltrimetilamonio (HTMA) se ven afectadas al adicionarlas colesterol, acetato de dl- α -tocoferilo (α -TA) y α -tocoferol (α -T) (Tabla 1-3). En todos los casos resultados experimentales muestran que las temperaturas de transición de fase no se ven afectadas con el aumento de la concentración del aditivo. Sin embargo, la entalpía y la entropía correspondiente de la transición de fase

disminuyeron en consecuencia. Cuando la adición de aditivo excedió un porcentaje crítico, la transición de fase desaparece como se observa en el Gráfico 9-3. Un argumento racional para estos resultados es que los aditivos (Chol, α -T, α -TA) generan efectos similares en bicapas IPA, así como en bicapas lipídicas modelos usuales (DPPC); las cadenas de alquilo y las moléculas de aditivos se empaquetan de forma compacta, restringiendo el movimiento de las cadenas de alquilo a través de los anillos rígidos (Chol) y/o enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo de aditivo y grupo fosfato de IPA.

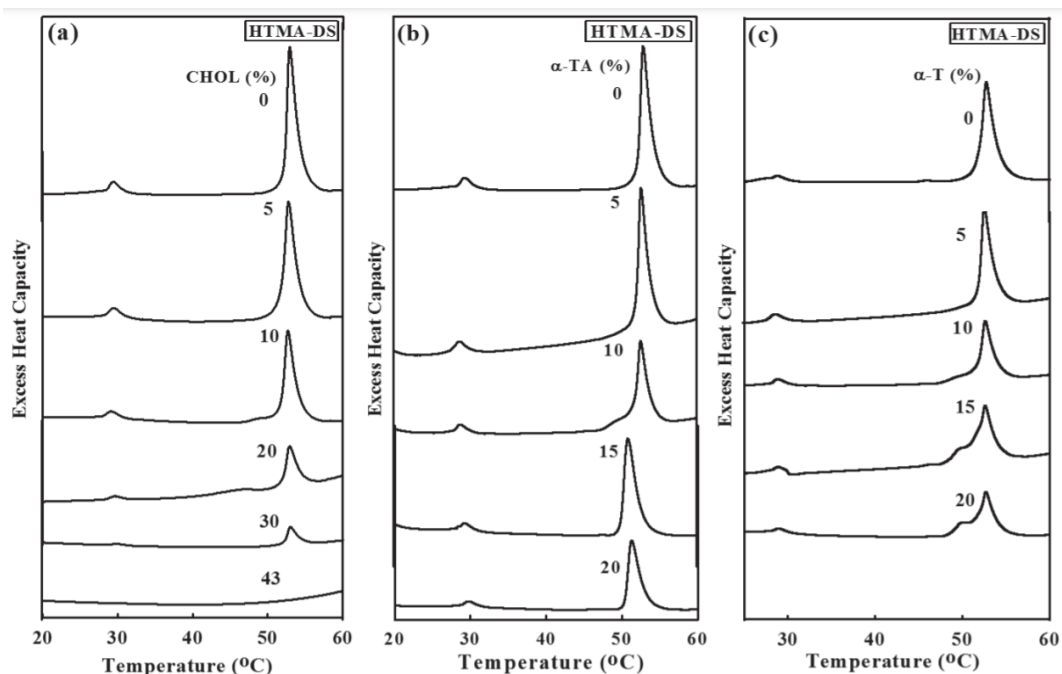


Gráfico 9-3. Termograma de membranas modelo HTMA-DS con aditivos: (a) Chol, (b) α -T y (c) α -TA

Fuente: (Chang et al., 2017, p.1232).

Otro estudio sobre dos tipos de IPA (Wen et al., 2017, pp.295-302): deciltrimetilamonio tetradecil sulfato (DeTMA-TS) y dodeciltrimetilamonio-dodecilsulfato (DTMA-DS), muestra por un lado como el Chol provoca un ligero cambio en la T_m (Tabla 1-3) y por otro lado como la entalpía de transición de fase disminuye significativamente (Tabla 2-3). Cuando el Chol excede una cantidad específica, la transición de fase desaparece.

Tabla 2-3: Entalpía de transición para las membranas DeTMA-TS y DTMA-DS

Membrana	Componente secundario	ΔH_{cal} (kJ/mol)
DeTMA-TS	-	44,52
	Chol (1 mM)	4,95
	Chol (6 mM)	-

	Chol (10 mM)	-
DTMA-DS	-	45,73
	Chol (1 mM)	45,20
	Chol (6 mM)	6,93
	Chol (10 mM)	2,82

Fuente: (Wen et al., 2017, pp.295-302).

Realizado por: Bonilla, Damián. 2022.

El Chol modifica las propiedades químicas y físicas de la membrana, y eso de nuevo se lo puede observar en los resultados del estudio del comportamiento termotrópico del dihexadecilfosfatidilcolina (DHPC) (Tamai et al., 2018, pp.697-711) añadido colesterol (Tabla 1-3). El Chol elimina la fase de pretransición y a valores superiores a 50% elimina por completo la fase de transición principal como se observa en el siguiente Gráfico 10-3:

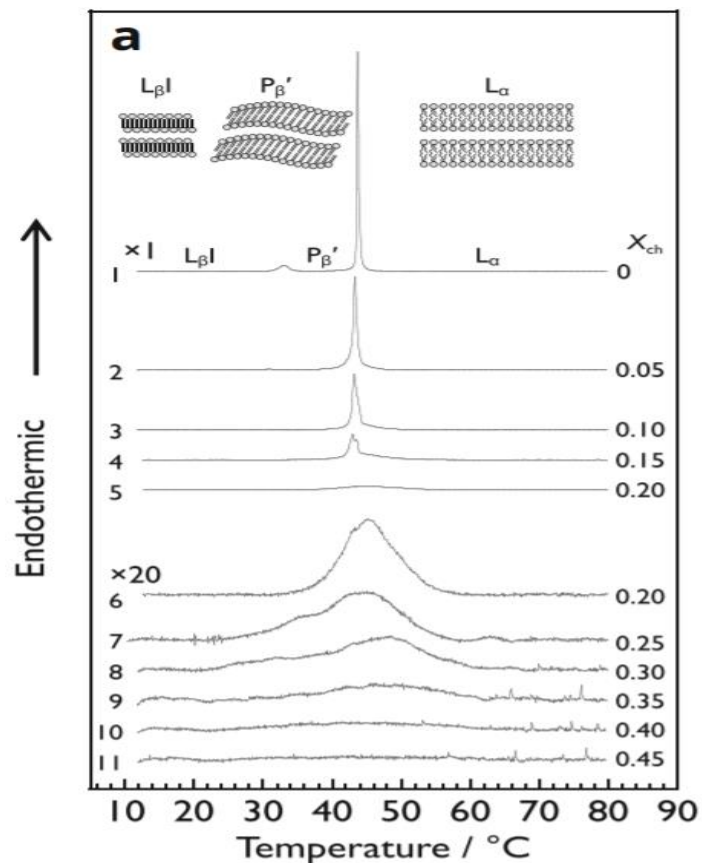


Gráfico 10-3. Termograma de membranas modelo DHPC

Fuente: (Tamai et al., 2018, p.700).

Los estudios en membranas modelo de 1,2-dipalmitoil- sn -glicero-3 -fosfocolina (di-16: 0 PC) muestran como al añadirlas nanodiscos hechos a partir de vesículas multilaminares (MLVs) y

copolímeros SMA 2:1 y SMA 3:1 tienen diferentes T_m 41,37 y 29 °C, respectivamente (Gráfico 11-3). Los copolímeros de estireno-ácido maleico (SMA) son usados como investigación de proteínas de membrana por su capacidad de solubilizar membranas biológicas en nanodiscos sin necesidad de detergentes (Dominguez et al., 2017, pp.58-64).

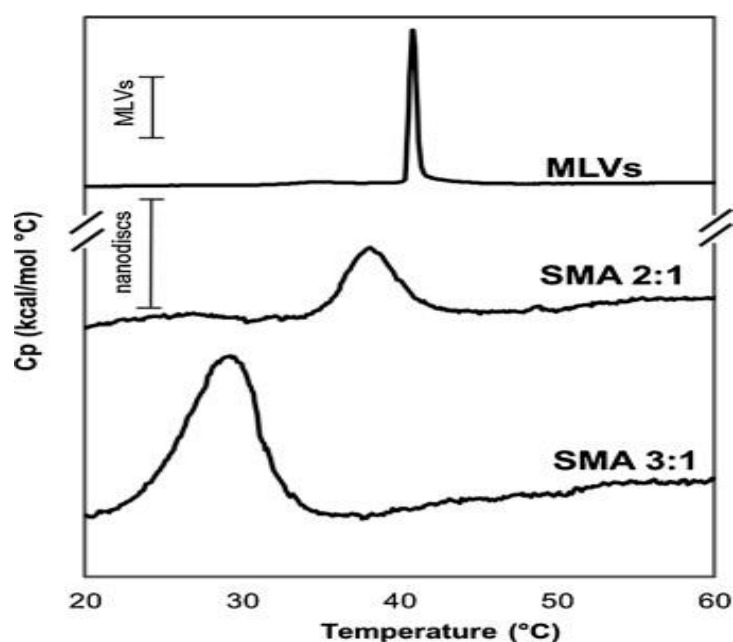


Gráfico 11-3. Termograma de membranas modelo MLVs, SMA 2:1 y SMA 3:1.

Fuente: (Dominguez et al., 2017, p.62).

Del análisis de DSC se obtienen los valores de entalpía calorimétrica molar de transición de fase gel a fluida (ΔH_{cal}) como se muestra en la Tabla 3-3, las bicapas con MLVs presentan un alto grado de cooperatividad, mientras que al añadir nanodiscos SMA esta cooperatividad disminuye drásticamente, una de las causas para este suceso podría ser que estos nanodiscos ocasionan mayor heterogeneidad de la membrana y por lo tanto da lugar a un mayor ensanchamiento del pico de calor absorbido, produciendo menor grado de cooperatividad.

Tabla 3-3: Resultados bibliográficos actuales del comportamiento termotrópico

Fosfolípido	Copolímero	ΔH_{cal} (kcal/mol)
di-16: o PC	MLVs	7,6
	SMA 2:1	1,5
	SMA 3:1	3,8

Fuente: (Dominguez et al., 2017, p.62).

Realizado por: Bonilla, Damián. 2022.

Los estudios sobre el comportamiento de las bicapas de fosfatidiletanolamina (PE), cuya cabeza polar es pequeña en comparación a las fosfatidilcolina (PC), cobra interés ya que estos fosfolípidos se encuentran en las membranas eucariotas y procariotas (Matsuki et al., 2017, pp.1222-1232). La T_m de: dilauroilfosfatidiletanolamina (12: 0-PE), dimiristoilfosfatidiletanolamina (14: 0- PE), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (16: 0-PE) y diestearoilfosfatidiletanolamina (18: 0-PE) aumenta a medida que aumenta la longitud de las cadenas provocando mayor interacción de Van der Waals entre las colas de estos fosfolípidos (ver Tabla 1-3).

Los resultados de estudios sobre la comparación de la interacción de los complejos de tributilestaño (TBTA) y trifenilestaño (TPhTA) 2- [4 (dimetilamino) fenilazo] benzoatos con la membrana lipídica de DPPC (Pruchnik et al., 2018, pp.691-700). Tanto TBTA como TPhTA pertenecen al grupo de agentes anticancerosos prometedores. En la Tabla 1-3 se observa como estos benzoatos conservan la T_m , sin embargo, la fase de pretransición en el caso del TPhTA se elimina al aumentar el número de moles del mismo puesto que los compuestos de este agente anticanceroso se incorporan en la región polar-apolar (Gráfico 12-3).

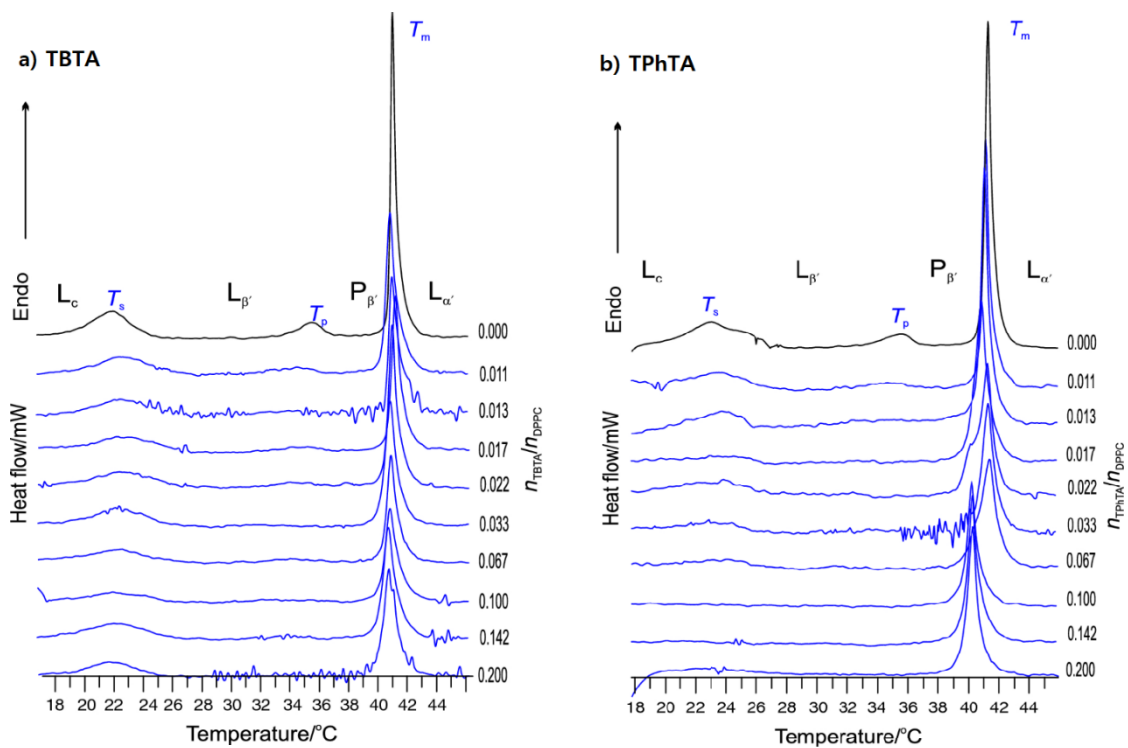


Gráfico 12-3. Termograma de membranas modelo DPPC más a) TBTA y b) TPhTA

Fuente: (Pruchnik et al., 2018, p.695).

La influencia de los ácidos grasos libres (FFA) en la interacción nisina-membrana también resulta un tema de interés, puesto que, se ha demostrado que los FFA están involucrados en varios procesos celulares mediados por la membrana, desde la modulación de los procesos de

señalización y las funciones de las proteínas unidas a la membrana hasta la fusión de vesículas y células lipídicas o la modificación de micro dominios lipídicos de las bicapas de fosfolípidos celulares. Los niveles alterados de FFA son recurrentes en casos patológicos como la diabetes, causando alteraciones en el metabolismo celular, así como en las propiedades físico-químicas como termodinámicas de las bicapas de los fosfolípidos celulares. Los resultados en membranas modelo de DPPC, señalan que la presencia de FFA y la nisina (un péptido) promueven las transiciones de las fases termodinámicas, así como la reorganización de los lípidos (Saitta et al., 2020, pp.13535–13544).

El Gráfico 13-3 muestra como la membrana modelo sin FFA ni nisina (curva gris) y la membrana que solo contiene FFA (curva negra), al aumentarles 30 uM de nisina (curva roja), la transición de fase se ve estabilizada por la nisina y los FFA, influenciando en la transición de fase, a temperaturas entre 5 y 55°C.

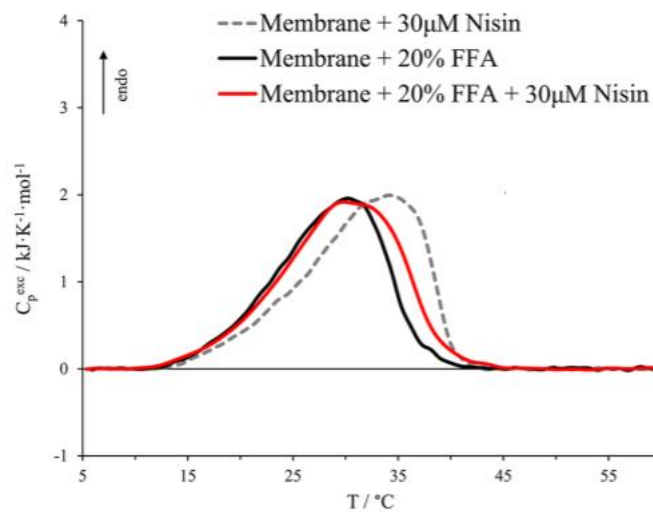


Gráfico 13-3. Termograma de membranas modelo con FFA y nisina.

Fuente: (Saitta et al., 2020, p.13541).

3.4. Aplicaciones del comportamiento termotrópico

En medicina, el estudio del comportamiento termotrópico por DSC de los fármacos es un requisito por parte de las agencias reguladoras de los mismos pues mediante su caracterización, indican si un fármaco tiene estabilidad en su formulación.

El efecto de un profármaco lipidado de mitomicina C (MLP) sobre la membrana de una formulación de liposomas pegilados o unidos (PL-MLP), también conocida como Prometil® (el cual es una nanomedicina anticancerígena a base de liposomas), muestra mediante DSC que la

formación de dominios heterogéneos del profármaco al elevarlo a una alta temperatura, presenta una entalpía alta representada por una endoterma aguda, sin embargo, se va estabilizando, desapareciendo estos dominios heterogéneos, conduciendo a una membrana homogénea con interacciones lipídicas más fuertes y temperatura de transición más alta; esto como resultado de que el MLP aumenta la rigidez de la membrana de los liposomas porque se ubican ordenadamente entre las cabezas polares de la membrana liposomal PL-MLP. Por lo tanto, la configuración estable puede explicar la alta estabilidad de la formulación PL-MLP. Estos resultados también nos proporcionan un ejemplo interesante de la aplicación de DSC de alta sensibilidad en la comprensión de la dinámica composición-estructura-comportamiento de nanoportadores liposomales que tienen un fármaco basado en lípidos como ingrediente farmacéutico (Wei et al., 2017, pp.1229-1238).

Cada vez más evidencias han demostrado que las moléculas de fármacos interactúan directa o indirectamente con la membrana que, a su vez, da lugar a cambios en las propiedades, la actividad farmacológica y la biodisponibilidad de un fármaco. La interacción desfavorable del fármaco con la membrana lipídica puede tener efectos adversos, como la resistencia al fármaco.

El efecto termotrópico de los compuestos de organoestaño como el TBTA y TPhTA (posibles anticancerígenos) sobre el ADN plasmídico es relevante, ya que usualmente los compuestos de organoestaños tienen efecto antitumoral, generando cambios en la estructura y función de la membrana. Resulta que para estos dos compuestos solo se encuentra un cambio de conformación fraccional que no condujo a la conformación compacta, sin embargo, el análisis de los tiempos de difusión indica que TPhTA interactúa con el ADN de un modo diferente al de TBTA (Pruchnik et al., 2018, pp.691-700).

Otra aplicación del efecto termotrópico empleando las técnicas de DSC y FTIR fue la determinación de los cambios en las propiedades físicas de las membranas lipídicas de DPPC inducidos por los extractos de arándanos de diferentes tipos: arbusto bajo (LB), arbusto alto (HB) y arándano silvestre (WB). Todos los resultados experimentales hechos con DSC y FTIR indican que los compuestos polifenólicos contenidos en estos arándanos interactúan con la parte polar de la superficie de la membrana y prácticamente no tienen influencia sobre la fluidez en la región hidrófoba de las membranas. Los compuestos polifenólicos crearon una capa protectora específica alrededor de la membrana lipídica, a través de la ubicación en la superficie de la membrana (Pruchnik et al., 2018, pp.679-689).

El comportamiento termotrópico de la membrana lipídica modelo con anestésicos locales (compuestos anfifílicos que reprimen la sensación de dolor en una región particular de aplicación en el cuerpo al prevenir reversiblemente el potencial de acción responsable del impulso nervioso) como el PEtOH, hacen posible descubrir el mecanismo de acción de los mismos pues se sabe que los anestésicos interactúan con las biomembranas mediante dos mecanismos combinados:

interacción indirecta de anestésicos locales con lípidos de membrana y por interacción directa de anestésicos locales con proteínas de membrana pertenecientes a la familia de canales y receptores. Los resultados del comportamiento termotrópico indican que a cierto grado de concentración entre 1-2% de PEtOH, existe una interdigitación con la membrana, lo cual provoca que la T_m disminuya progresivamente (Reddy et al., 2018, pp.22-27).

La pinocembrina (PINO) es el principal flavonoide que se encuentra en el propóleo y la miel, y estas sustancias son producidas por las abejas; también se puede encontrar en plantas, frutas, verduras, nueces, semillas y otras fuentes naturales. Esta molécula ha demostrado tener actividad biológica como antibiótica, fungicida, antioxidante, antitumoral, anticancerosa, antiinflamatoria y neuro protectora. Además, PINO ha mostrado una variedad de propiedades que podrían ser prometedoras para el tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis, el choque isquémico, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades del sistema nervioso central. Sin embargo, su baja solubilidad limita su aplicación y biodisponibilidad. Es por ello que estudios sobre el comportamiento termotrópico de liposomas con PINO reportan que los liposomas formados con DMPC son una opción viable como sistemas portadores de pinocembrina para ser utilizados como sustancia activa en la industria farmacéutica (Uria y Perez, 2019, pp.399-409).

CONCLUSIONES

Mediante la revisión bibliográfica de publicaciones se estudió las características, funciones y propiedades de los fosfolípidos, dentro de estas están el auto ensamblaje para formar bicapas lipídicas debido a su carácter anfifílico (cabeza polar hidrofílica y cola hidrofóbica), el grado de insaturación, y longitud de la cadena la cual influye en las interacciones de Van der Waals, a mayor longitud mayor fuerza de interacción molecular. Las propiedades de los fosfolípidos al formar membranas lipídicas son importantes puesto que tienen la capacidad de auto reparación; la fluidez, característica de las colas de estos fosfolípidos, que se ve afectada cuando hay cambios en la temperatura de la membrana o cuando hay cambios en la estructura; otra característica es la asimetría debido a que la distribución de fosfolípidos en la membrana es heterogénea, la monocapa citosólica y el monocapa exterior presentan diferencias. Finalmente, la permeabilidad siendo capaz de mantener diferencias de concentración de solutos entre distintos compartimientos.

Mediante el uso de base de datos de cuatro revistas científicas especializadas (SPRINGER, PUBMED, ELSEVIER y ACS PUBLICATIONS) se seleccionó los artículos publicados en el estudio del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos se hizo en Excel una base de datos con 53 artículos científicos sobre los fosfolípidos y su comportamiento termotrópico.

Se comprendió el comportamiento termotrópico de los lípidos en la bicapa, que señala la existencia transiciones de fase. La transición de fase gel (menor fluidez) a fase líquido cristalino (mayor fluidez) implica una temperatura de transición conocida como T_m , además, existe una fase de pretransición denominada fase ondulatoria entre estas dos fases a cierta temperatura de pre transición propia del fosfolípido a analizar. Por otro lado, el comportamiento termotrópico de estas fases presentan cambios o alteraciones al añadir otros componentes lipídicos como el colesterol que a cierto porcentaje abolía la pretransición, pues al colocarse entre los fosfolípidos disminuye las interacciones de Van der Waals por lo tanto disminuye la temperatura de transición y pre transición.

Las técnicas DSC y FTIR son herramientas esenciales para caracterizar y reconocer el comportamiento termotrópico de los fosfolípidos. El DSC muestra termogramas en función de la concentración del lípido versus la temperatura y/o entalpía, los picos agudos de estos gráficos indican la existencia de transición de fase debido a un alto grado de cooperatividad; el ensanchamiento indica poca cooperatividad, incluso la abolición de la transición si estos picos se ensanchan completamente por la presencia de componentes lipídicos adicionales que interaccionan con la membrana.

RECOMENDACIONES

Se recomienda estudiar el comportamiento termotrópico de manera experimental corroborando los resultados vistos por los estudios hechos en las publicaciones citadas, utilizando como fosfolípido al dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) al ser el que más mencionado en artículos científicos, por tener una estructura simple y porque se encuentran a temperaturas de transición asequibles de 41 °C en líquido-cristalina.

Se recomienda investigar otros métodos de caracterización que apoyen al proceso del estudio del comportamiento termotrópico como sondas moleculares de fluorescencia intrínseca y extrínseca.

BIBLIOGRAFÍA

ALBERTS, B. et al., 2002. The Lipid Bilayer - Molecular Biology of the Cell. *Molecular Biology of the Cell* [en línea], 2002. . 4. S.l.: Garland Science, pp. 1-2400. [Consulta: 5 junio 2021]. ISBN 0-8153-4072-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>.

ARRAZOLA, A., Biología de la membrana celular. *Nefrología* [en línea], 1994. , vol. XIV, no. 4, pp. 418-426. [Consulta: 4 junio 2021]. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/55910894/05_BIOLOGIA_DE_LA_MEMBRANA_CELULAR-with-cover-page.pdf?Expires=1622869374&Signature=KIo4OY9szq1A66EAOl8~wanfBGsypDy7IsMotKlw212iuiYr0uOMFQ6qGDo-IFt0kUmKxikRZQmAeLLRz2AMFri6kg0YXHjXo-qpJflj16ec4xDQKQmNkp9qGbW3.

ASAMBLEA CONSTITUYENTE DEL ECUADOR, Constitución de la República del Ecuador, Última modificación: 12 de marzo de 2020. *Biblioteca defensoría* [en línea], 2020. , pp. 223. [Consulta: 28 octubre 2021]. Disponible en: <http://biblioteca.defensoria.gob.ec/handle/37000/2726>.

BALLEZA, D. et al., Model lipid systems and their use to evaluate the phase state of biomembranes, their mechanical properties and the effect of non-conventional antibiotics: the case of daptomycin. *European Biophysics Journal* 2020 49:5 [en línea], 2020. , vol. 49, no. 5, pp. 401-408. [Consulta: 15 noviembre 2021]. ISSN 1432-1017. DOI 10.1007/S00249-020-01445-W. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00249-020-01445-w>.

BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA, 2021. 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina | C40H80NO8P. *NIH-PubChem* [en línea], 2021. . [Consulta: 16 noviembre 2021]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_2-Dipalmitoylphosphatidylcholine.

BIOLOGY, 2021. Glucolípidos. *BiologyOnline* [en línea], 2021. . [Consulta: 28 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.biologyonline.com/dictionary/glycolipid>.

BORNEMANN, S. et al., Interaction of imidazolium-based lipids with phospholipid bilayer membranes of different complexity. *Physical Chemistry Chemical Physics* [en línea], 2020. , vol. 22, no. 17, pp. 9775-9788. [Consulta: 20 noviembre 2021]. ISSN 1463-9084. DOI 10.1039/D0CP00801J. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/cp/d0cp00801j>.

BOUTTÉ, Y. y MOREAU, P., Plasma membrane partitioning: from macro-domains to new views on plasmodesmata. *Frontiers in Plant Science* 2014. , vol. 5, no. 1, pp. 1-6. ISSN 1664-462X. DOI 10.3389/FPLS.2014.00128.

CHANG, W.H. et al., Effects of Sterol-Like Additives on Phase Transition Behavior of Ion-Pair Amphiphile Bilayers. *Journal of Oleo Science* [en línea], 2017. , vol. 66, no. 11, pp. 1229-1238. [Consulta: 21 noviembre 2021]. ISSN 1345-8957. DOI 10.5650/JOS.ESS17086. Disponible en: <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/http://mc.manuscriptcentral.com/jjocs>.

CORONEL, J. et al., Interaction of the Lipopeptide Biosurfactant Lichenysin with Phosphatidylcholine Model Membranes. *Langmuir* [en línea], 2017. , vol. 33, no. 38, pp. 9997-10005. [Consulta: 21 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.7B01827. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.langmuir.7b01827>.

CORVALÁN, N.A. y PERILLO, M.A., Probing Thermotropic Phase Behavior of Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayers from Electrical and Topographic Data in a Horizontal Black Lipid Membrane Model. *Langmuir* [en línea], 2020. , vol. 36, no. 5, pp. 1083-1093. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.9B02854/SUPPL_FILE/LA9B02854_SI_001.PDF. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.9b02854>.

DAVIS, U., 2021. Membrane Phase Transitions. *Biophysics-biology of membranes* [en línea], 2021. . California: Physics Libretext, [Consulta: 5 junio 2021]. ISBN 1246120. Disponible en: https://phys.libretexts.org/Courses/University_of_California_Davis/UCD%3A_Biophysics_241_-_Membrane_Biology/03%3A_Membrane_Phases_and_Morphologies/3.01%3A_Membrane_Phase_Transitions.

DEMETZOS, C., Differential Scanning Calorimetry (DSC): A Tool to Study the Thermal Behavior of Lipid Bilayers and Liposomal Stability. *Journal of Liposome Research* [en línea], 2008. , vol. 18, no. 3, pp. 159-173. [Consulta: 20 noviembre 2021]. ISSN 08982104. DOI 10.1080/08982100802310261. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08982100802310261>.

DOMINGUEZ, J.J. et al., Thermotropic properties of phosphatidylcholine nanodiscs bounded by styrene-maleic acid copolymers. *Chemistry and Physics of Lipids* [en línea], 2017. , vol. 208,

pp. 58-64. [Consulta: 22 noviembre 2021]. ISSN 0009-3084. DOI 10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2017.08.010. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000930841730155X>.

EFIMOVA, Svetlana y OSTROUMOVA, O., The Disordering Effect of Plant Metabolites on Model Lipid Membranes of Various Thickness. *Cell and Tissue Biology* 2020 14:5 [en línea], 2020a. , vol. 14, no. 5, pp. 388-397. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 1990-5203. DOI 10.1134/S1990519X2005003X. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1990519X2005003X>.

EFIMOVA, Svetlana y OSTROUMOVA, O., The Thermotropic Behavior of Saturated Phosphocholines in the Presence of Steroid Saponins. *Biophysical Journal* 2020b. , vol. 118, no. 3, pp. 90a. ISSN 0006-3495. DOI 10.1016/J.BPJ.2019.11.656.

GAURI, M., *Introduction to biomolecular structure and biophysics: Basics of biophysics* 2017. . S.l.: Springer Singapore. 2017

GAUS, K. et al., Visualizing membrane microdomains by Laurdan 2-photon microscopy (Review). *Molecular Membrane Biology* [en línea], 2009. , vol. 23, no. 1, pp. 41-48. [Consulta: 28 octubre 2021]. DOI 10.1080/09687860500466857. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09687860500466857>.

GENOVA, J. et al., Differential Scanning Calorimetric Study of the Effect of Cholesterol on the Thermotropic Phase Behavior of the Phospholipid 1-Stearoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine. *Journal of Surfactants and Detergents* [en línea], 2019. , vol. 22, no. 5, pp. 1229-1235. [Consulta: 15 noviembre 2021]. ISSN 1558-9293. DOI 10.1002/JSDE.12289. Disponible en: <https://aocs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsde.12289>.

GILL, P. et al., Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience. *Journal of Biomolecular Techniques : JBT* [en línea], 2010. , vol. 21, no. 4, pp. 167-193. [Consulta: 16 noviembre 2021]. ISSN 15240215. Disponible en: </pmc/articles/PMC2977967/>.

GONZÁLEZ, R. et al., Liposomal Encapsulation of Oleuropein and an Olive Leaf Extract: Molecular Interactions, Antioxidant Effects and Applications in Model Food Systems. *Food Biophysics* [en línea], 2021. , vol. 16, no. 1, pp. 84-97. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 15571866. DOI 10.1007/S11483-020-09650-Y/FIGURES/8. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11483-020-09650-y>.

HALL, S.C.L. et al., Adsorption of a styrene maleic acid (SMA) copolymer-stabilized phospholipid nanodisc on a solid-supported planar lipid bilayer. *Journal of Colloid and Interface Science* 2020. , vol. 574, pp. 272-284. ISSN 0021-9797. DOI 10.1016/J.JCIS.2020.04.013.

HEBERLE, F.A. y PABST, G., Complex biomembrane mimetics on the sub-nanometer scale. *Biophysical Reviews* [en línea], 2017. , vol. 9, no. 4, pp. 353-373. [Consulta: 9 noviembre 2021]. ISSN 1867-2469. DOI 10.1007/S12551-017-0275-5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12551-017-0275-5>.

ISHAK, K.A. et al., Effects of lipid packing and intermolecular hydrogen bond on thermotropic phase transition of stearyl glucoside. *Journal of Molecular Liquids* 2019. , vol. 281, pp. 20-28. ISSN 0167-7322. DOI 10.1016/J.MOLLIQ.2019.02.075.

JIMÉNEZ, C., 2000. Calor y calorimetría. [en línea], 2000. . [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: [https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/10196/Calor y calorimetría.pdf](https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/10196/Calor_y_calorimetría.pdf).

JOVANOVIĆ, A.A. et al., Comparative Effects of Cholesterol and β -Sitosterol on the Liposome Membrane Characteristics. *European Journal of Lipid Science and Technology* [en línea], 2018. , vol. 120, no. 9, pp. 1-41. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 1438-9312. DOI 10.1002/EJLT.201800039. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejlt.201800039>.

KHAKBAZ, P. y KLAUDA, J.B., Investigation of phase transitions of saturated phosphocholine lipid bilayers via molecular dynamics simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 2018. , vol. 1860, no. 8, pp. 1489-1501. ISSN 0005-2736. DOI 10.1016/J.BBAMEM.2018.04.014.

KOVÁČIK, A. et al., Effects of 6-Hydroxyceramides on the Thermotropic Phase Behavior and Permeability of Model Skin Lipid Membranes. *Langmuir* [en línea], 2017. , vol. 33, no. 11, pp. 2890-2899. [Consulta: 9 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.7B00184/SUPPL_FILE/LA7B00184_SI_001.PDF. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.langmuir.7b00184>.

KOWALSKA, M. et al., Effect of lipopolymer (DSPE-PEG750) on phospholipid monolayers

and bilayers differing in the structure of the polar head group. *Journal of Molecular Liquids* 2021. , vol. 344, pp. 1-12. ISSN 0167-7322. DOI 10.1016/J.MOLLIQ.2021.117715.

LENZ, O. y SCHMID, F., Structure of symmetric and asymmetric «ripple» phases in lipid bilayers. *Physical Review Letters* 2007. , vol. 98, no. 5. ISSN 00319007. DOI 10.1103/PhysRevLett.98.058104.

LEONIS, G. et al., 2019. Vinblastine: cholesterol interactions in lipid bilayers. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* 2019. . S.I.: Academic Press, pp. 127-157. ISBN 9780081028568.

LOES, LEY ORGÁNICA DE EDUCACIÓN SUPERIOR. *Consejo de Aseguramiento de la Educación Superior* [en línea], 2020. , vol. 1, pp. 11. [Consulta: 28 octubre 2021]. Disponible en: <https://n9.cl/yg38e>.

LOPEZ, C. et al., Thermotropic phase behavior of milk sphingomyelin and role of cholesterol in the formation of the liquid ordered phase examined using SR-XRD and DSC. *Chemistry and Physics of Lipids* 2018. , vol. 215, pp. 46-55. ISSN 0009-3084. DOI 10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2018.07.008.

MARQUARDT, D. et al., 1H NMR Shows Slow Phospholipid Flip-Flop in Gel and Fluid Bilayers. *Langmuir* [en línea], 2017. , vol. 33, no. 15, pp. 3731-3741. [Consulta: 9 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.6B04485/SUPPL_FILE/LA6B04485_SI_001.PDF. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397887/>.

MATSUKI, H. et al., Thermotropic and barotropic phase transitions on diacylphosphatidylethanolamine bilayer membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 2017. , vol. 1859, no. 7, pp. 1222-1232. ISSN 0005-2736. DOI 10.1016/J.BBAMEM.2017.03.020.

MERINO, S., 2005. *Aplicación de técnicas de fluorescencia y microscopía de fuerza atómica al estudio de la interacción lípido-proteína en modelos de membrana* [en línea], 2005. . Barcelona: Universitat de Barcelona. [Consulta: 28 octubre 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/41846>.

MORAGA, N., 2020. *Formación y transiciones de fase de bicapas lipídicas depositadas desde*

su fase de vapor sobre sustratos de silicio poroso [en línea], 2020. . S.l.: Pontificia Universidad Católica de Chile. [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: [https://repositorio.uc.cl/xmlui/bitstream/handle/11534/29288/Formacion de bicapas lipidicas sobre sustratos silicio poroso.pdf](https://repositorio.uc.cl/xmlui/bitstream/handle/11534/29288/Formacion%20de%20bicapas%20lipidicas%20sobre%20sustratos%20silicio%20poroso.pdf).

MOTOHIRO, T. et al., Ceramide/sphingosine/sphingosine 1-phosphate metabolism on the cell surface and in the extracellular space. *Cellular Signalling* 2007. , vol. 19, no. 2, pp. 229-237. ISSN 0898-6568. DOI 10.1016/J.CELLSIG.2006.07.001.

NAVARRO, G. et al., Liposomas: nanoburbujas de lípidos con aplicaciones en biomedicina MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ CASTILLO. *Universitarios Potosinos* [en línea], 2018. , vol. 229, no. 1, pp. 4-10. [Consulta: 9 noviembre 2021]. Disponible en: <http://www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Quince/229/229-1.pdf>.

OH, Y. et al., Swing motion as a diffusion mechanism of lipid bilayers in a gel phase. *Physical Review* [en línea], 2016. , vol. 93, no. 1, pp. 1-8. [Consulta: 9 noviembre 2021]. ISSN 24700053. DOI 10.1103/PHYSREVE.93.012409/FIGURES/12/MEDIUM. Disponible en: <https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.93.012409>.

OLIVEIRA, F. y TAMASHIRO, M., Phase Transitions in Phospholipid Monolayers: Theory Versus Experiments. *Langmuir* [en línea], 2019. , vol. 35, no. 10, pp. 3848-3858. [Consulta: 15 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.8B03244. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.langmuir.8b03244>.

OLUWOLE, A.O. et al., Formation of Lipid-Bilayer Nanodiscs by Diisobutylene/Maleic Acid (DIBMA) Copolymer. *Langmuir* [en línea], 2017. , vol. 33, no. 50, pp. 14378-14388. [Consulta: 9 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.7B03742. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.7b03742>.

OSELIERO FILHO, P.L. et al., Structure and Thermotropic Behavior of Bovine- And Porcine-Derived Exogenous Lung Surfactants. *Langmuir* [en línea], 2020. , vol. 36, no. 48, pp. 14514-14529. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.0C02224/SUPPL_FILE/LA0C02224_SI_001.PDF. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.0c02224>.

PENNINGTON, E.R. et al., Thermodynamics of interaction between carbohydrates and

unilamellar dipalmitoyl phosphatidylcholine membranes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2016 123:3 [en línea], 2016. , vol. 123, no. 3, pp. 2611-2617. [Consulta: 24 noviembre 2021]. ISSN 1588-2926. DOI 10.1007/S10973-016-5288-Y. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-016-5288-y>.

PEREZ, M., 2018. *Propiedades termo-mecánicas de membranas lipídicas artificiales* [en línea], 2018. . S.l.: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/2114/SSIT0015549.pdf?sequence=1>.

PRUCHNIK, H., BONARSKA-KUJAWA, D., et al., Application of the DSC and spectroscopy methods in the analysis of the protective effect of extracts from the blueberry fruit of the genus *Vaccinium* in relation to the lipid membrane. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* [en línea], 2018. , vol. 134, no. 1, pp. 679-689. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 15882926. DOI 10.1007/S10973-018-7493-3/FIGURES/3. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-018-7493-3>.

PRUCHNIK, H., KRAL, T., et al., Lipid and DNA interaction with the triorganotin dimethylaminophenylazobenzoates studied by DSC and spectroscopy methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* [en línea], 2018. , vol. 134, no. 1, pp. 691-700. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 15882926. DOI 10.1007/S10973-018-7665-1/FIGURES/6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-018-7665-1>.

RAPPOLT, M., 2019. 50 Years of structural lipid bilayer modelling. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* [en línea], 2019. . S.l.: Academic Press, pp. 1-21. [Consulta: 9 noviembre 2021]. ISBN 9780081028568. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451963419300093?via%3Dihub>.

REDDY, T. et al., Local anesthetics induce interdigitation and thermotropic changes in dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers. *Chemistry and Physics of Lipids* 2018. , vol. 210, pp. 22-27. ISSN 0009-3084. DOI 10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2017.12.003.

RICCI, M. et al., DMSO-induced perturbation of thermotropic properties of cholesterol-containing DPPC liposomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 2016. , vol. 1858, no. 12, pp. 3024-3031. ISSN 0005-2736. DOI 10.1016/J.BBAMEM.2016.09.012.

SAARI, N.A.N. et al., Self-Assembly, Thermotropic, and Lyotropic Phase Behavior of Guerbet

Branched-Chain Maltosides. *Langmuir* [en línea], 2018. , vol. 34, no. 30, pp. 8962-8974. [Consulta: 15 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.8B01899/SUPPL_FILE/LA8B01899_SI_001.PDF. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.langmuir.8b01899>.

SÁENZ, F., El análisis de las políticas públicas y el desarrollo territorial rural. *CINPE* [en línea], 2020. , vol. 1, pp. 1-48. [Consulta: 7 noviembre 2021]. Disponible en: [https://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/21581/Analisis de PP&DTR_FSaenzSegura.pdf?sequence=1](https://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/21581/Analisis_PP&DTR_FSaenzSegura.pdf?sequence=1).

SAITTA, F. et al., Influence of Free Fatty Acids on Lipid Membrane-Nisin Interaction. *Langmuir* [en línea], 2020. , vol. 36, no. 45, pp. 13535-13544. [Consulta: 16 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.0C02266/SUPPL_FILE/LA0C02266_SI_001.PDF. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.langmuir.0c02266>.

SILVIUS, J., Membrane Nanodomains, Colloquium Series on Building Blocks of the Cell: Cell Structure and Function. *Morgan & Claypool Life Sciences* 2013. , vol. 1, no. 1, pp. 1-103. DOI 10.4199/C00076ED1V01Y201303BBC001.

SIMONESCU, C.M., *Application of FTIR Spectroscopy in Environmental Studies* [en línea], 2012. . 2. Croacia: InTech. 2012 [Consulta: 16 noviembre 2021]. ISBN 978-953-51-4284-3. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=ZOacDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA49&dq=what+is+ftir+spectroscopy&ots=nL8HiGFt_-&sig=cl9E8YVJUM6s-HmFf3-FNSp8DGE#v=onepage&q=what is ftir spectroscopy&f=false.

SIVARAMAKRISHNA, D. et al., A homologous series of apoptosis-inducing N-acylserinols: Thermotropic phase behavior, interaction with cholesterol and characterization of cationic N-myristoylserinol-cholesterol-CTAB niosomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 2019. , vol. 1861, no. 2, pp. 504-513. ISSN 0005-2736. DOI 10.1016/J.BBAMEM.2018.12.002.

STAHLBERG, S. et al., Influence of a Novel Dimeric Ceramide Molecule on the Nanostructure and Thermotropic Phase Behavior of a Stratum Corneum Model Mixture. *Langmuir* [en línea], 2017. , vol. 33, no. 36, pp. 9211-9221. [Consulta: 15 noviembre 2021]. ISSN 15205827. DOI 10.1021/ACS.LANGMUIR.7B01227/SUPPL_FILE/LA7B01227_SI_001.PDF. Disponible en:

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.7b01227>.

SWAIN, J. et al., Effect of a glucose-triazole-hydrogenated cardanol conjugate on lipid bilayer membrane organization and thermotropic phase transition. *Journal of Molecular Structure* 2016. , vol. 1081, pp. 124-127. ISSN 0022-2860. DOI 10.1016/J.MOLSTRUC.2014.10.013.

TAMAI, N. et al., Phase behavior of cholesterol-containing binary membrane of an ether-linked phospholipid, dihexadecylphosphatidylcholine. *Colloid and Polymer Science* 2018 296:4 [en línea], 2018. , vol. 296, no. 4, pp. 697-711. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 1435-1536. DOI 10.1007/S00396-018-4280-4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00396-018-4280-4>.

TRIGO, S., 2018. Entalpía y entropía: origen y aplicación. [en línea], 2018. . Chile: [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Sebastian-Trigo/publication/335001099_Entalpia_y_Entropia_Origen_y_Aplicacion/links/5d498f7b4585153e59411ee1/Entalpia-y-Entropia-Origen-y-Aplicacion.pdf.

URIA, E. y PEREZ, S., Spherical and tubular dimyristoylphosphatidylcholine liposomes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2019 139:1 [en línea], 2019. , vol. 139, no. 1, pp. 399-409. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 1588-2926. DOI 10.1007/S10973-019-08416-0. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-019-08416-0>.

WEI, X. et al., Characterization of Pegylated Liposomal Mitomycin C Lipid-Based Prodrug (Promitil) by High Sensitivity Differential Scanning Calorimetry and Cryogenic Transmission Electron Microscopy. *Molecular Pharmaceutics* [en línea], 2017. , vol. 14, no. 12, pp. 4339-4345. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 15438392. DOI 10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.6B00865. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00865>.

WEN, C.F. et al., Effects of Ethanol and Cholesterol on Thermotropic Phase Behavior of Ion-Pair Amphiphile Bilayers. *Journal of Oleo Science* [en línea], 2017. , vol. 67, no. 3, pp. 295-302. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 1345-8957. DOI 10.5650/JOS.ESS17170. Disponible en: <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/http://mc.manuscriptcentral.com/jjocs>.

YANAGI, T. et al., Comparison of two different partially fluorinated phosphatidylcholines with the perfluorobutyl group on thermotropic properties of the bilayer membrane and reconstituted bacteriorhodopsin. *Biophysical Reviews* 2019 11:3 [en línea], 2019. , vol. 11, no. 3, pp. 395-398.

[Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 1867-2469. DOI 10.1007/S12551-019-00540-3.
Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12551-019-00540-3>.

YANG, S.-T. et al., The role of cholesterol in membrane fusion. *Chemistry and physics of lipids* [en línea], 2016. , vol. 199, pp. 136-143. [Consulta: 28 octubre 2021]. ISSN 1873-2941. DOI 10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2016.05.003. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179407/>.

YATVIN, M. et al., Design of Liposomes for Enhanced Local Release of Drugs by Hyperthermia. *Science* [en línea], 1978. , vol. 202, no. 4374, pp. 1290-1293. [Consulta: 28 octubre 2021]. DOI 10.1126/SCIENCE.364652. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.364652>.

YOUSSEFIAN, S. et al., Variation of thermal conductivity of DPPC lipid bilayer membranes around the phase transition temperature. *Journal of The Royal Society Interface* [en línea], 2017. , vol. 14, no. 130, pp. 1-8. [Consulta: 23 noviembre 2021]. ISSN 17425662. DOI 10.1098/RSIF.2017.0127. Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsif.2017.0127>.

ANEXOS

ANEXO A: BASE DE DATOS DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS EN EXCEL

Artículos Científicos - Técnicas (DSC y FTIR)						
#	Año	Autores	Tema	Resumen	LINK	NOTA
1	2020	Steffen Bornemann, Marius Herzog, Lena Rolling, Tiffany O Paulrich, Dörte Brandt, Simon Klotzel, Hans-Joschim Galla, Frank Glorius, Roland Isenring	Interacción de lípidos a base de imidazolio con membranas bicapa de fosfolípidos de diferente composición	En la última década, ha demostrado que la ratificación de imidazolio es un método prometedor para mejorar la biocompatibilidad y la actividad antimicrobiana de los materiales. Aquí, examinamos la interacción de un ratificador de imidazolio artificialmente sintetizado, biológicamente inerte y de 1,3-bis(4-(2-dimetilamino)etil)-4,5-difenilimidazol (C11IP), con las propiedades físicas-químicas de varias membranas bicapa de lípidos. Los resultados se comparan con los de variantes de grupo de cabezas más pequeñas y de 1,3-dimetil-4,5-difenilimidazol (C11Ma). Estudiamos la influencia de estos ratificadores de imidazolio en la concentración de la superficie de los liposomas, el mayor efecto se observó en la membrana bicapa de lípidos con un contenido de 10% en mol de un mayor contenido de lípidos con cabezas más grandes. Se llevaron a cabo mediciones espectroscópicas de fluorescencia, DSC, potencial de superficie y FTIR para evaluar cambios en el comportamiento de las superficies de la membrana, el área conformacional de las flúidas, la flúida y la carga del grupo de cabezas. Los mediciones complementarias de AFM microscopía de fuerza constante permitieron detectar cambios en la organización lateral y la morfología de la membrana. Ambos ratificadores de imidazolio mejoraron la flúida de la membrana y condujeron a un deterioro de la estructura del dominio lateral de la membrana, en particular para C11IP. Debido a su grupo de cabezas más voluminoso, además, la ratificación de la ratificación de imidazolio mejoró la morfología de la membrana y cambió el comportamiento de la membrana lateral, curvatura y morfología de la membrana. Los ratificadores de imidazolio mostraron un efecto más pronunciado que el C11Ma. Por lo tanto, estos ratificadores de imidazolio son candidatos para la modificación de biomateriales.	http://doi.org/10.1039/D0CP00801J	DA
2	2016	Matthew GK Bensch, Ruthven NAH Lewis, Ronald N. McElwee	Una comparación calorimétrica y espectroscópica de los efectos del colesterol y el sulfato de colesterol sobre el comportamiento de la fase termodinámica y la organización de las membranas bicapa de dipalmitoilforfátidilcolina.	La transformación de Fursin (FTIR) de la fase de colesterol (Chol) en colesterol (Chol) y sulfato de colesterol (CholS) sobre el comportamiento de la fase termodinámica y la organización de las membranas bicapa de dipalmitoilforfátidilcolina (DPPC). Nuestra investigación de DSC indica que la incorporación de Chol y CholS produce un aumento de la temperatura en el componente amfipático de la fase termodinámica, mientras que CholS y especialmente CholP producen un aumento de la temperatura en el componente amfipático de la fase termodinámica. Los resultados de FTIR indican que la incorporación de Chol aumenta el área conformacional lateral de la bicapa de DPPC fluida en un ordenamiento más mayor que CholS. Además, Chol y CholS producen un mayor ordenamiento de la bicapa de DPPC fluida, mientras que CholS muestra un efecto más débil (hidratación) de la bicapa de DPPC en bicapa fluida, mientras que Chol muestra un efecto más débil.	http://doi.org/10.1016/j.biomem.2015.11.006	DA
3	2011	Jonathan R. Coronel, Ana MurgasáOrtiz, Ángeles Mearca, Francisco J. Aranda, José A. Torral, Antonio Ortiz Orcid	Interacción del lípidos biofarmacéuticos lipopeptídico con membranas modelo de forfátidilcolina.	Los lípidos biofarmacéuticos lipopeptídicos son un tipo de lípidos que se utilizan para mejorar la solubilidad y la estabilidad de los fármacos. En este estudio, se investigó la interacción de un lipopeptídico con membranas modelo de forfátidilcolina. Se utilizaron técnicas de DSC y FTIR para estudiar los cambios en la estructura de las membranas y la organización de los lípidos. Los resultados muestran que el lipopeptídico interactúa con las membranas y altera su estructura y organización.	http://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b01827	SH
4	2014	Matteo G.K. Bensch, David A. Mianoch, Ruthven N.A.H. Lewis (en lin en Ronald N. McElwee)	Un estudio espectroscópico de DSC y FTIR de los efectos de los epímeros 4- y 3- sobre el comportamiento de la fase termodinámica y la organización de las membranas bicapa de dipalmitoilforfátidilcolina; comparación con sus análogos de 5-colesterol.	El estudio de DSC y FTIR de los efectos de los epímeros 4- y 3- sobre el comportamiento de la fase termodinámica y la organización de las membranas bicapa de dipalmitoilforfátidilcolina. Se utilizaron técnicas de DSC y FTIR para estudiar los cambios en la estructura de las membranas y la organización de los lípidos. Los resultados muestran que los epímeros 4- y 3- interactúan con las membranas y alteran su estructura y organización.	http://doi.org/10.1016/j.biomem.2013.11.008	SH

SPRINGER						
#	Año	Autores	Tema	Resumen	LINK	NOTAS
10	2021	Poonima Kalyaram, Anu Puri y Anju Gupta	Efectos termodinámicos de los lípidos PEGilados sobre la estabilidad de las nanopartículas de lípidos encapsuladas en HPPH (LNP)	En este trabajo, se demostró la estabilidad térmica y física mejorada de las formulaciones a base de lípidos en presencia de HPPH encapsuladas que han demostrado aplicaciones potenciales para el cáncer en estudios in vivo presentados anteriormente. El estudio de DSC y FTIR se utilizó para estudiar la transición de fase y la formación de dominios, y para calificar las propiedades termodinámicas asociadas con el cambio en el comportamiento de las bicapas lipídicas debido a la presencia de PEGilados en diferentes concentraciones y tamaños. Los resultados muestran que la estabilidad térmica se cuantificó mediante cambios de entalpía en los análisis de calorimetría de flujo de calor. La mitad del ancho de banda de la curva de fusión. Este estudio de DSC y FTIR se utilizó para estudiar la transición de fase y la formación de dominios. Los resultados muestran que la estabilidad térmica se cuantificó mediante cambios de entalpía en los análisis de calorimetría de flujo de calor. La mitad del ancho de banda de la curva de fusión. Este estudio de DSC y FTIR se utilizó para estudiar la transición de fase y la formación de dominios.	https://link.springer.com/doi/10.1007/s12013-021-00329-8	DA
11	2019	Nikoloz Naziris, Athanasios Skandalis, Aleksandar Forys, Barbara Trzebicka, Stergios Pispas, Costas Demetzos	Un análisis térmico y estudio fisicoquímico sobre nanosistemas liposomales químicamente termostables	Las nanopartículas termostables son deseables para una gran variedad de aplicaciones en el campo de la nanomedicina y la nanotecnología. Desde que las membranas liposomales con cristales líquidos lipídicas, el desarrollo de liposomas con lípidos al calor para la administración de fármacos ha comenzado como un campo científico atractivo. Además, se llevaron a cabo muchos estudios que utilizan la respuesta dependiente de la temperatura de ciertos polímeros sintéticos, tales como la combinación con liposomas. En el presente estudio, combinamos las tecnologías de polímeros liposomales y termostables, con el fin de crear nanosistemas liposomales mixtos químicamente funcionales con propiedades innovadoras. Inicialmente, se aplicó calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía FTIR para evaluar el efecto de los grupos sulfonatos sobre el comportamiento termodinámico de las membranas lipídicas. Después de eso, se construyeron liposomas químicamente mixtos con lípidos y evaluamos su estabilidad física-química, así como su estabilidad celular. Los resultados de la estructura exterior amfipática y la morfología de la membrana lipídica se investigaron mediante microscopía electrónica de transmisión, mientras que se evaluó la termostabilidad y su capacidad de liberación de fármacos de la membrana lipídica mediante un ensayo de liberación de fármacos. La presencia de un nuevo fármaco termodinámico en la membrana lipídica actúa como un inductor de la oligomerización y agregación, afectando además la morfología química celular. Este mecanismo puede ser utilizado como un "mecanismo de liberación" para la liberación de fármacos. Este mecanismo puede ser utilizado como un "mecanismo de liberación" para la liberación de fármacos. Este mecanismo puede ser utilizado como un "mecanismo de liberación" para la liberación de fármacos.	http://doi.org/10.1007/s12013-019-03043-z	SH
12	2019	Uriel-Castoreo, E. Pérez-Casas, S	Liposomas esféricos y tubulares de dimiristoilforfátidilcolina	Se realizó un estudio físico-químico de la interacción de la pinocembrina con liposomas de dimiristoilforfátidilcolina (DMP). Se prepararon vesículas unilamellares de aproximadamente 100 nm. La pinocembrina se incorporó a la membrana lipídica al formar un complejo con el grupo ácido de la cadena forfátidilcolina, favoreciendo la fase fluida. La eficiencia de incorporación fue del 19%. A concentración superior a 0,425 mg/mL, la pinocembrina provocó un cambio de estructura de liposomas esféricos a tubulares, y la anchura de este tipo de estructura disminuyó durante el calentamiento diferencial de barrido. Después de 0,744 mg/mL, no hubo cambio en la entalpía de transición de la fase de que era térmicamente estable, pero que se estabilizó en un estado de membrana lipídica de menor estabilidad. Con los hallazgos presentados en este estudio, se puede incrementar la estabilidad y la biocompatibilidad de la pinocembrina mediante el uso de DMP como vehículo de liberación, permitiendo su uso como fármaco en la industria farmacéutica para tratar el cáncer, accidente cerebrovascular, epilepsia, hipertensión, interacción, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades. Además, el estudio de la interacción de la pinocembrina con liposomas de dimiristoilforfátidilcolina (DMP) y de dimiristoilforfátidilcolina (DMP) se realizó para evaluar el efecto de los grupos sulfonatos sobre el comportamiento termodinámico de las membranas lipídicas. Después de eso, se construyeron liposomas químicamente mixtos con lípidos y evaluamos su estabilidad física-química, así como su estabilidad celular. Los resultados de la estructura exterior amfipática y la morfología de la membrana lipídica se investigaron mediante microscopía electrónica de transmisión, mientras que se evaluó la termostabilidad y su capacidad de liberación de fármacos de la membrana lipídica mediante un ensayo de liberación de fármacos. La presencia de un nuevo fármaco termodinámico en la membrana lipídica actúa como un inductor de la oligomerización y agregación, afectando además la morfología química celular. Este mecanismo puede ser utilizado como un "mecanismo de liberación" para la liberación de fármacos. Este mecanismo puede ser utilizado como un "mecanismo de liberación" para la liberación de fármacos.	http://doi.org/10.1007/s12013-019-03416-0	SH



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

**DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL APRENDIZAJE
UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 17 / 02 / 2022

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: <i>Damián Mijail Bonilla López</i>
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: <i>Ciencias</i>
Carrera: <i>Física</i>
Título a optar: <i>Biofísico</i>
f. Analista de Biblioteca responsable: <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

**LEONARDO
FABIO MEDINA
NUSTE**

Firmado digitalmente por LEONARDO
FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN): c=EC,
o=BANCO CENTRAL DEL ECUADOR,
ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE
INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2022.02.22 08:22:36 -05'00'



0324-DBRA-UTP-2022