



Comportamiento Termotrópico de los lípidos, revisión bibliográfica

Thermotropic behavior of lipids, literature review

Comportamento termotrópico de lipídios, revisão de literatura

Damian Mijail Bonilla-López ^I
damian.lopez@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-8744-9086>

María Fernanda Heredia-Moyano ^{II}
mariaf.heredia@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-0145-2098>

Richard Willians Pachacama-Choca ^{III}
richard.pachacama@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0007-1901>

Noemi Carolina Moreta-Morocho ^{IV}
noemi.moreta@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5035-1851>

Correspondencia: damian.lopez@esPOCH.edu.ec

Ciencias Técnicas y Aplicadas
Artículo de Revisión

***Recibido:** 02 de enero de 2022 ***Aceptado:** 20 de enero de 2022 * **Publicado:** 11 de febrero de 2022

- I. Master en Física, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- II. Master en Física, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- III. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- IV. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.

Resumen

Los estudios biofísicos sobre el comportamiento termotrópico de los lípidos ha permitido conocer el mecanismo molecular de los lípidos que conforman la bicapa lipídica de las células procariotas y eucariotas al someterlas a ciertas temperaturas. Sin embargo, estos organismos presentan un alto grado de complejidad por ello los datos obtenidos son el resultado de estudios a base de membranas modelo o sintéticas como micelas y liposomas que fueron extrapolados a membranas naturales. Las transiciones de fase están estrechamente ligadas al tipo de lípido porque la temperatura de transición es propia de cada lípido, grado de saturación y largo de cadena de las colas de ácidos grasos, también depende de la concentración de componentes secundarios como esteroides que afectan la temperatura de transición, aboliendo la fase de pretransición y a concentraciones mayores la transición principal. Finalmente, el comportamiento termotrópico en el ámbito farmacéutico ha contribuido en el control de calidad de biofármacos evitando que estos presenten inestabilidad.

Palabras clave: Comportamiento termotrópico; bicapa lipídica; fosfolípidos; membrana modelo; fases de transición.

Abstract

Biophysical studies on the thermotropic behavior of lipids have revealed the molecular mechanism of the lipids that make up the lipid bilayer of prokaryotic and eukaryotic cells when subjected to certain temperatures. However, these organisms present a high degree of complexity, which is why the data obtained are the result of studies based on model or synthetic membranes such as micelles and liposomes that were extrapolated to natural membranes. Phase transitions are closely linked to the type of lipid because the transition temperature is specific to each lipid, degree of saturation and chain length of the fatty acid tails, it also depends on the concentration of secondary components such as sterols that affect the temperature of transition, abolishing the pre-transition phase and at higher concentrations the main transition. Finally, thermotropic behavior in the pharmaceutical field has contributed to the quality control of biopharmaceuticals, preventing them from presenting instability.

Keywords: Thermotropic behavior; lipid bilayer; phospholipids; model membrane; transition phases.

Resumo

Estudios biofísicos sobre o comportamento termotrópico de lipídios revelaram o mecanismo molecular dos lipídios que compõem a bicamada lipídica de células procarióticas e eucarióticas quando submetidas a determinadas temperaturas. No entanto, esses organismos possuem um alto grau de complexidade, razão pela qual os dados obtidos são resultado de estudos baseados em membranas modelo ou sintéticas como micelas e lipossomas que foram extrapolados para membranas naturais. As transições de fase estão intimamente ligadas ao tipo de lipídio, pois a temperatura de transição é específica para cada lipídio, grau de saturação e comprimento da cadeia das caudas de ácidos graxos, também depende da concentração de componentes secundários, como esteróis, que afetam a temperatura. transição, abolindo a fase de pré-transição e em concentrações mais elevadas a transição principal. Por fim, o comportamento termotrópico na área farmacêutica tem contribuído para o controle de qualidade dos biofármacos, evitando que apresentem instabilidade.

Palavras-chave: Comportamento termotrópico; bicamada lipídica; fosfolípidos; membrana modelo; fases de transição.

Introducción

Los estudios biofísicos de la bicapa lipídica han sido sustanciales para comprender la mecánica molecular de sus componentes, en particular los fosfolípidos principales componentes de la bicapa cuyo carácter anfipático le proporciona ciertas características como capacidad de auto ensamblado, auto reparación, permeabilidad, fluidez y asimetría. Las bicapas lipídicas provenientes de animales, plantas, y bacterias han resultado complicadas estudiarlas, en gran parte por su complejidad por ello se crearon membranas modelo (Heberle & Pabst, 2017) también conocidas como membranas sintéticas. Las membranas modelo a base de fosfolípidos han sido en centro de la atención porque se encuentran en las membranas de organismos procariotas y eucariotas (Balleza et al., 2020).

El estudio del comportamiento termotrópico de los fosfolípidos de la bicapa lipídica ha permitido revelar el mecanismo molecular de los fosfolípidos al someterlos calor. Además de evidenciar como la fluidez se ve directamente alterada conduciendo a las denominadas fases de transición (gel, líquido ordenado, líquido desordenado y ondulatoria) (Davis, 2021) en donde la temperatura de transición está directamente relacionada con cada clase de fosfolípido. Los datos obtenidos de

estos estudios además de aportar al conocimiento también son una herramienta importante para la investigación de fármacos cuyo propósito es interferir con el mal funcionamiento fisiológico de la célula o protegerla de toxinas y ataques patógenos (Dominguez Pardo et al., 2017; Rappolt, 2019). El objetivo del presente artículo es hacer una breve reseña sobre aspectos fundamentales del comportamiento termotrópico de los lípidos en los últimos años.

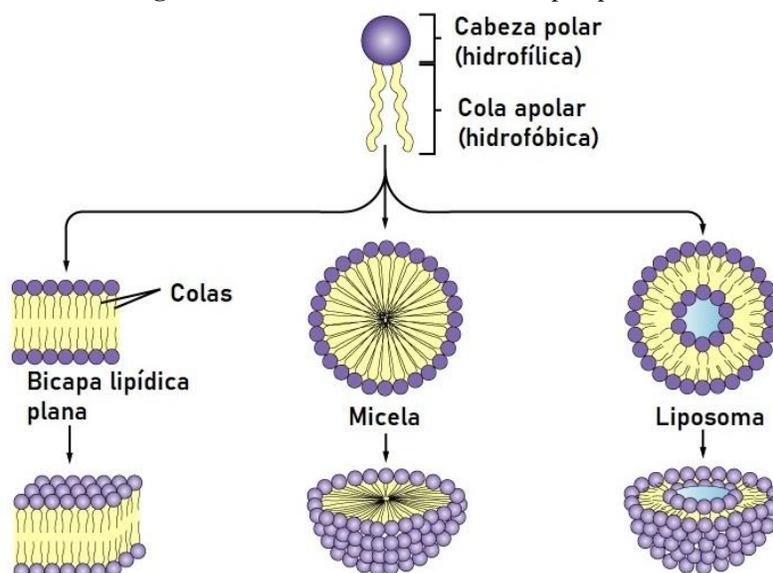
Metodología

La obtención de la información para esta revisión se realizó en dos etapas: la primera enfocada en examinar y seleccionar publicaciones académicas de los últimos 5 años acordes al tema procedentes de bases de datos de editoriales globales como Springer, Elsevier, PubMed y ACS Publications, para luego crear una propia base de datos con esos artículos. La segunda etapa consistió en un análisis sistemático de las publicaciones seleccionadas y a través de tablas y figuras presentar la información más relevante.

Resultados

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). Por ello se han creado membranas lipídicas modelo también conocidas como membranas sintéticas que facilitan el estudio de su estructura y comportamiento (Navarro Tovar et al., 2018). Entre las membranas modelo más conocidas están las micelas y liposomas (Figura 1), creadas a partir de fosfolípidos cuyo carácter anfipático hacen que se auto ensamblen (Uria Canseco & Perez Casas, 2019).

Figura 1: Fases de transición de la bicapa lipídica

Fuente: (Chen et al., 2010)

Cincuenta años de modelado de bicapas lipídicas han dado lugar a un conjunto de herramientas para estudiar su estructura y mecanismo molecular. La complejidad de las membranas biológicas hace que la creación de membranas modelo lo más parecidas a estas sean un reto. Sin embargo, estos sistemas modelo siguen avanzando constantemente y bajo condiciones químicas y físicas bien definidas usando un vasto número de técnicas permiten obtener información extrapolable directa de las membranas modelo a las membranas biológicas (Rappolt, 2019).

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), DSPC (diestearoil fosfatidilcolina), POPC (1-palmitoil-2-oleoilfosfaditilcolina), entre otras han sido útiles para la conformación de membranas lipídicas sintéticas (Jovanović et al., 2018; Khakbaz & Klauda, 2018; Rappolt, 2019).

DSC y FTIR herramientas para estudiar el 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). Estos cambios

de entalpía corresponden a cambios de la capacidad calorífica de los fosfolípidos durante el proceso de transición de fase, que mediante termogramas que son representaciones gráficas en función de la temperatura se obtienen valores de transición. El pico de temperatura más alto en un termograma de DSC representa 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 fase 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).

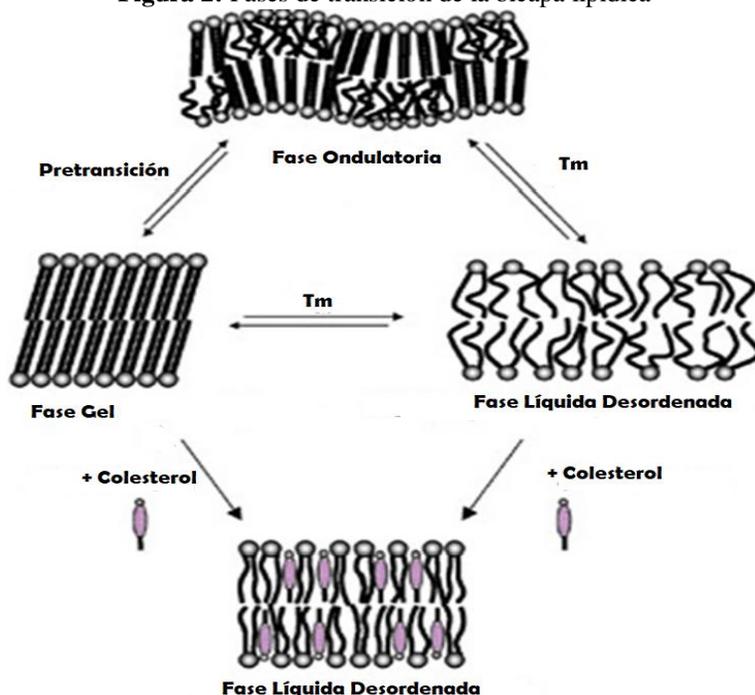
La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica muy utilizada para adquirir información de las estructuras lipídicas, la organización de la membrana y el comportamiento de las fases. FTIR detecta la absorbancia de la emisión de luz de tipo IR, que a determinadas longitudes de onda es absorbida por diferentes enlaces carbono-carbono (Davis, 2021). A partir de los espectros de absorbancia de FTIR, se puede extrapolar información sobre la conformación de lípidos (Leonis et al., 2019).

Mecanismo de transición de fase de la bicapa lipídica – Comportamiento termotrópico

La bicapa lipídica al someterla a cierta cantidad de calor experimenta cambios conformacionales de las moléculas que la integran, en si de los fosfolípidos principales componentes de las bicapas. Estos cambios que presentan las moléculas lipídicas a cierta temperatura son conocidos como fases de transición (Figura 2). La fase gel es caracterizada por interacciones de Van der Waals más fuertes conduciendo a un empaquetamiento de lípidos más apretado y ordenado, impidiendo movimientos laterales de los fosfolípidos a través de la superficie de la membrana (Moraga, 2020). La fase líquida desordenada indica un estado muy fluido en donde los lípidos individuales tienen la capacidad de moverse lateralmente a través de la superficie de la membrana relativamente sin obstáculos, se caracterizan por un empaquetamiento irregular y presencia de torceduras en los ácidos grasos insaturados que reducen el área de superficie accesible a otras cadenas de ácidos grasos debilitando las interacciones de Van der Waals. La fase líquida ordenada se podría considerar como un híbrido de las fases desordenada y gel, la concentración de esteroides conduce a un empaquetamiento más apretado que los fosfolípidos en fase desordenada, pero con una tasa de difusión lateral más alta que en fase gel. La fase adulatoria se caracteriza por ondulaciones conformacionales en la superficie de la membrana al subir la temperatura, es una fase de

pretransición, donde la ondulación se ha asociado tradicionalmente con las cabezas de los fosfolípidos dando lugar a lípidos formadores y no formadores de ondulaciones según sus grupos de cabezas; dentro de los grupos formadores de ondulaciones se encuentran las fosfatidilcolinas (Davis, 2021).

Figura 2: Fases de transición de la bicapa lipídica



Fuente: (Davis, 2021)

Las bicapas lipídicas de un solo componente lipídico se caracterizan por tener una sola transición de fase gel a líquida a medida que aumenta la temperatura. El comportamiento dinámico de los lípidos en la fase de gel causa gran interés: algunos modelos lipídicos muestran heterogeneidad dinámica con una gran disparidad en las escalas de tiempo entre moléculas rápidas y lentas, y una segregación espacial de las moléculas lentas (Oh et al., 2016).

La transición de fase gel a líquida también suele ser conocida como transición de fase principal, donde existe un mayor grado de entropía y entalpía. La temperatura de transición es propia de cada lípido, sin embargo, a medida que aumenta la concentración de esteroles u otros componentes afectan esta temperatura (Kováčik et al., 2017) (Saitta et al., 2020) (Pruchnik, Kral, et al., 2018). La adición de componentes abolía la fase ondulatoria de pretransición e incluso puede abolir por

completo la transición principal (Efimova & Ostroumova, 2020). Estos efectos son dominantes para lípidos de cadenas de ácido graso completamente saturadas y disminuye progresivamente con el grado de insaturación, desapareciendo en fosfolípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Genova et al., 2019).

El mecanismo de esta transición desde el punto de vista físico, los fosfolípidos tienden a perder asociación como resultado de la relajación de las fuerzas de Van der Waals que relacionan tanto la interacción entre las cadenas de acilo como la reducción de las interacciones polares de las cabezas de fosfolípidos, confiriéndole mayor grado de fluidez característico de la fase líquida (Oseliero Filho et al., 2020). De la misma forma, al adicionar cierta concentración de moles de otro componente lipídico o no lipídico conocido como componentes secundarios afectan la temperatura de transición, disminuyéndola, por ende, también su entalpía (Pruchnik, Bonarska-Kujawa, et al., 2018) (Reddy et al., 2018).

Resultados de temperaturas de transición y pretransición de fosfolípidos

En las siguientes tablas se muestra temperaturas de transición principal (T_m) y pretransición (T_p) de estudios biofísicos de membranas lipídicas empleando herramientas como el DSC y el FTIR.

La Tabla 1, la temperatura de transición y pretransición de los liposomas de fosfolípido DMPC van disminuyendo a medida que aumenta la concentración en moles de los componentes secundarios.

Tabla 1: Temperaturas de transición de lípidos de DMPC

Lípido	Componente secundario	T_p (°C)	T_m (°C)	Fuente
DMPC	-	12,5	24,3	(Coronel et al., 2017)
	Liquenisina (1%)	-	21	
	Liquenisina (20%)	-	-	
DMPC / DSPC	-	-	31,2	
	Liquenisina (30%)	-	20,3	

Fuente: Autores, 2022

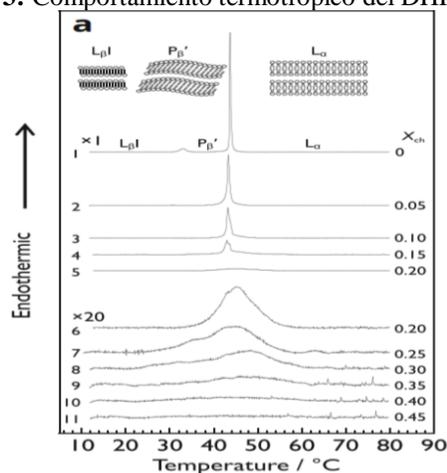
El comportamiento termotrópico en los liposomas de DPPC también constatan cambios en la temperatura de pre transición y transición principal a medida la concentración en moles de los componentes secundarios aumenta. A mayor concentración es posible abolir las transiciones de fase.

Tabla 2: Temperaturas de transición de lípidos de DPPC

Componente secundario	T _p (°C)	T _m (°C)	Fuente
-	35	41,5	(Pennington et al., 2016)
Sacarosa (17%)	-	41,6	
Sacarosa (87%)	-	41,7	
Sucralosa (50%)	-	39,6	
Sucralosa (87%)	-	41,1	
GTHCC (0%)	35	41	(Swain et al., 2016)
GTHCC (10%)	-	39	
TBTA (0%)	35,8	41,4	(Pruchnik, Kral, et al., 2018)
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	
PEtOH (0 %)	35,5	41,3	(Reddy et al., 2018)
PEtOH (0,25 %)	-	36,8	
PEtOH (0,75 %)	-	33,8	
PEtOH (2 %)	-	26,0	

Fuente: Autores, 2022

Los termogramas de DSC en la Figura 3 muestra como membrana modelo de DHPC (dihexadecilfosfatidilcolina) al añadirle un componente secundario como el colesterol (Chol) elimina la fase de pretransición y a concentraciones superiores al 50% elimina por completo la transición principal (Tamai et al., 2018). Por ende, las temperaturas de transición se ven afectadas, tendiendo a disminuir a mayor concentración de Chol como se observa en la Tabla 3.

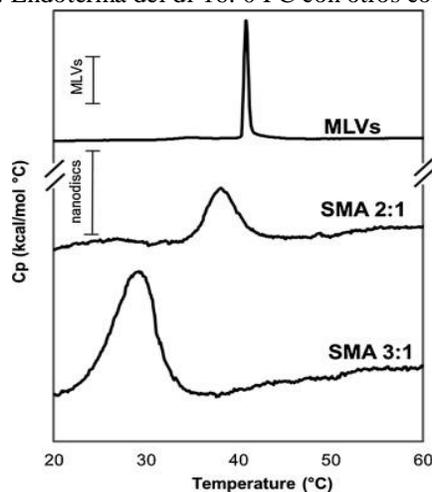
Figura 3: Comportamiento termotrópico del DHPC y Chol

Fuente: (Tamai et al., 2018)

Por otro lado, estudios en membranas modelo de 1,2-dipalmitoil- sn -glicero-3 -fosfocolina (di-16: 0 PC) muestran como al añadirles 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 (Figura 4). 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 Pardo et al., 2017).

El estudio de membranas modelo hechas a partir de 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 , sin embargo, cuando el Chol excede una cantidad específica, la transición de fase desaparece (Tabla 3).

Figura 4: Endoterma del di-16: 0 PC con otros componentes



Fuente: (Dominguez Pardo et al., 2017)

Finalmente, 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). La T_m de: dilauoilfosfatidiletanolamina (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 3).

Tabla 3: Temperaturas de transición de lípidos de membranas modelo

Lípido	Componente Secundario	Tp	Tm	Fuente
DHPC	Chol (0%)	34	44	(Tamai et al., 2018)
	Chol (5%)	-	42	
	Chol (20%)	-	42	
	Chol (50%)	-	-	
di-16: 0 PC	MLVs	-	41	(Dominguez Pardo et al., 2017)
	SMA 2:1	-	37	
	SMA 3:1	-	29	
12: 0-PE	-	-	31	(Matsuki et al., 2017)
14: 0-PE	-	-	50	
16: 0-PE	-	-	64	
18: 0-PE	-	-	74	
DeTMA-TS	-	-	24,67	(Wen et al., 2017)
	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	

Fuente: Autores, 2022

Aplicaciones del comportamiento termotrópico

En el ámbito farmacéutico el estudio del comportamiento termotrópico a través de DSC es un requisito por parte de las agencias reguladoras, para indicar si un fármaco tiene estabilidad o no en su formulación. Un ejemplo de esto es el Promitil, una nanomedicina anticancerígena hecha a base de liposomas que sometido a estudios térmicos con DSC muestra que a medida que se eleva la temperatura da lugar a la formación de dominios heterogéneos del profármaco, presentando un pico agudo en la endoterma correspondiente a una alta entalpía. Sin embargo, se va estabilizando desapareciendo estos dominios heterogéneos, formando una membrana homogénea con fuertes interacciones lipídicas y temperatura de transición más alta, dando lugar a una configuración de membrana estable con alta estabilidad en su formulación (Wei et al., 2017).

Estudios termotrópicos de liposomas con pinocembrina (PINO) un flavonoide encontrado en la miel y demás productos elaborados por abejas, en ciertas frutas, verduras, semillas, etc. Reportan

que son una opción viable como sustancia activa en la industria farmacéutica debido a la propiedad anticancerígena que PINO presenta (Uria Canseco & Perez Casas, 2019).

Conclusiones

El comportamiento termotrópico de los lípidos que conforman membranas celulares han sido estudiado a través de membranas modelo o sintéticas por la complejidad que abarca estudiar membranas naturales. Las membranas sintéticas estudiadas a lo largo de los años son liposomas de fosfatidilcolina como el DPPC, DMPC entre otros por poseer una estructura simple. A través de técnicas como el DSC y FTIR se han obtenido información del mecanismo molecular de los fosfolípidos al someterlos a cierta cantidad de calor, mostrando como cambian las fases de transición a medida que incrementa la temperatura y a la vez como estas se ven afectadas según la adición de otros componentes. Finalmente, el comportamiento termotrópico en lípidos conlleva a aplicaciones en el ámbito farmacéutico, constituyendo un estudio fundamental para avalar su estabilidad.

Referencias

1. Balleza, D., Mescola, A., & Alessandrini, A. (2020). 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, 49(5), 401-408. <https://doi.org/10.1007/S00249-020-01445-W>
2. Chen, C., Han, D., Cai, C., & Tang, X. (2010). An overview of liposome lyophilization and its future potential. *Journal of Controlled Release*, 142(3), 299-311. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2009.10.024>
3. Coronel, J., Marqués, A., Manresa, Á., Aranda, F., Teruel, J., & Ortiz, A. (2017). Interaction of the Lipopeptide Biosurfactant Lichenysin with Phosphatidylcholine Model Membranes. *Langmuir*, 33(38), 9997-10005. <https://doi.org/10.1021/ACS.LANGMUIR.7B01827>
4. Davis, U. (2021). Membrane Phase Transitions. En *Biophysics-biology of membranes. Physics* Libretext. https://phys.libretexts.org/Courses/University_of_California_Davis/UCD%3A_Biophysics_241_-_Membrane_Biology/03%3A_Membrane_Phases_and_Morphologies/3.01%3A_Membra

ne_Phase_Transitions

5. Demetzos, C. (2008). Differential Scanning Calorimetry (DSC): A Tool to Study the Thermal Behavior of Lipid Bilayers and Liposomal Stability. *Journal of Liposome Research*, 18(3), 159-173. <https://doi.org/10.1080/08982100802310261>
6. Dominguez Pardo, J. J., Dörr, J. M., Renne, M. F., Ould-Braham, T., Koorengel, M. C., van Steenberg, M. J., & Killian, J. A. (2017). Thermotropic properties of phosphatidylcholine nanodiscs bounded by styrene-maleic acid copolymers. *Chemistry and Physics of Lipids*, 208, 58-64. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2017.08.010>
7. Efimova, S., & Ostroumova, O. (2020). The Thermotropic Behavior of Saturated Phosphocholines in the Presence of Steroid Saponins. *Biophysical Journal*, 118(3), 90a. <https://doi.org/10.1016/J.BPJ.2019.11.656>
8. Genova, J., Chamati, H., Slavkova, Z., & Petrov, M. (2019). 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*, 22(5), 1229-1235. <https://doi.org/10.1002/JSDE.12289>
9. Heberle, F. A., & Pabst, G. (2017). Complex biomembrane mimetics on the sub-nanometer scale. *Biophysical Reviews*, 9(4), 353-373. <https://doi.org/10.1007/S12551-017-0275-5>
10. Jovanović, A. A., Balanč, B. D., Ota, A., Ahlin Grabnar, P., Djordjević, V. B., Šavikin, K. P., Bugarski, B. M., Nedović, V. A., & Poklar Ulrih, N. (2018). Comparative Effects of Cholesterol and β -Sitosterol on the Liposome Membrane Characteristics. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 120(9), 1800039. <https://doi.org/10.1002/EJLT.201800039>
11. Khakbaz, P., & Klauda, J. B. (2018). Investigation of phase transitions of saturated phosphocholine lipid bilayers via molecular dynamics simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1860(8), 1489-1501. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2018.04.014>
12. Kováčik, A., Šilarová, M., Pullmannová, P., Maixner, J., & Vávrová, K. (2017). Effects of 6-Hydroxyceramides on the Thermotropic Phase Behavior and Permeability of Model Skin Lipid Membranes. *Langmuir*, 33(11), 2890-2899. https://doi.org/10.1021/ACS.LANGMUIR.7B00184/SUPPL_FILE/LA7B00184_SI_001.PDF

13. Leonis, G., Semidalas, E. C., Chatzigeorgiou, P., Pollatos, E., Semidalas, C. E., Rappolt, M., Viras, K., & Mavromoustakos, T. (2019). Vinblastine: cholesterol interactions in lipid bilayers. En *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* (Vol. 29, pp. 127-157). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/BS.ABL.2019.01.008>
14. Matsuki, H., Endo, S., Sueyoshi, R., Goto, M., Tamai, N., & Kaneshina, S. (2017). Thermotropic and barotropic phase transitions on diacylphosphatidylethanolamine bilayer membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1859(7), 1222-1232. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2017.03.020>
15. Moraga, N. (2020). *Formación y transiciones de fase de bicapas lipídicas depositadas desde su fase de vapor sobre sustratos de silicio poroso* [Pontificia Universidad Católica de Chile]. [https://repositorio.uc.cl/xmlui/bitstream/handle/11534/29288/Formacion de bicapas lipídicas sobre sustratos silicio poroso.pdf](https://repositorio.uc.cl/xmlui/bitstream/handle/11534/29288/Formacion%20de%20bicapas%20lipidicas%20sobre%20sustratos%20silicio%20poroso.pdf)
16. Navarro Tovar, G., Maldonado, L. A., & Gonzáles Castillo, M. del C. (2018). Liposomas: nanoburbujas de lípidos con aplicaciones en biomedicina MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ CASTILLO. *Universitarios Potosinos*, 229(1), 4-10. <http://www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Quince/229/229-1.pdf>
17. Oh, Y., Kim, J., Yethiraj, A., & Sung, B. J. (2016). Swing motion as a diffusion mechanism of lipid bilayers in a gel phase. *Physical Review*, 93(1), 1-8. <https://doi.org/10.1103/PHYSREVE.93.012409/FIGURES/12/MEDIUM>
18. Oseliero Filho, P. L., Gerbelli, B. B., Fornasier, F., Chaves Filho, A. B., Yoshinaga, M. Y., Miyamoto, S., Mortara, L., Lacerda, C. D., Cuccovia, I. M., Pimentel, A. S., & Oliveira, C. L. P. (2020). Structure and Thermotropic Behavior of Bovine- And Porcine-Derived Exogenous Lung Surfactants. *Langmuir*, 36(48), 14514-14529. https://doi.org/10.1021/ACS.LANGMUIR.0C02224/SUPPL_FILE/LA0C02224_SI_001.PDF
19. Pennington, E. R., Day, C., Parker, J. M., Barker, M., & Kennedy, A. (2016). Thermodynamics of interaction between carbohydrates and unilamellar dipalmitoyl phosphatidylcholine membranes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 2016* 123:3, 123(3), 2611-2617. <https://doi.org/10.1007/S10973-016-5288-Y>
20. Pruchnik, H., Bonarska-Kujawa, D., Żyłka, R., Oszmiański, J., & Kleszczyńska, H. (2018).

- 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*, 134(1), 679-689. <https://doi.org/10.1007/S10973-018-7493-3/FIGURES/3>
21. Pruchnik, H., Kral, T., & Hof, M. (2018). Lipid and DNA interaction with the triorganotin dimethylaminophenylazobenzoates studied by DSC and spectroscopy methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 134(1), 691-700. <https://doi.org/10.1007/S10973-018-7665-1/FIGURES/6>
22. Rappolt, M. (2019). 50 Years of structural lipid bilayer modelling. En *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* (Vol. 29, pp. 1-21). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/BS.ABL.2019.02.001>
23. Reddy, T., Shrivastava, S., & Chattopadhyay, A. (2018). Local anesthetics induce interdigitation and thermotropic changes in dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers. *Chemistry and Physics of Lipids*, 210, 22-27. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2017.12.003>
24. Saitta, F., Motta, P., Barbiroli, A., Signorelli, M., La Rosa, C., Janaszewska, A., Klajnert-Maculewicz, B., & Fessas, D. (2020). Influence of Free Fatty Acids on Lipid Membrane-Nisin Interaction. *Langmuir*, 36(45), 13535-13544. https://doi.org/10.1021/ACS.LANGMUIR.0C02266/SUPPL_FILE/LA0C02266_SI_001.PDF
25. Swain, J., Kamalraj, M., Surya Prakash Rao, H., & Mishra, A. K. (2016). Effect of a glucose-triazole-hydrogenated cardanol conjugate on lipid bilayer membrane organization and thermotropic phase transition. *Journal of Molecular Structure*, 1081, 124-127. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2014.10.013>
26. Tamai, N., Uemura, M., Izumikawa, T., Goto, M., Matsuki, H., & Kaneshina, S. (2018). Phase behavior of cholesterol-containing binary membrane of an ether-linked phospholipid, dihexadecylphosphatidylcholine. *Colloid and Polymer Science* 296:4, 296(4), 697-711. <https://doi.org/10.1007/S00396-018-4280-4>
27. Uria Canseco, E., & Perez Casas, S. (2019). Spherical and tubular dimyristoylphosphatidylcholine liposomes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2019 139:1, 139(1), 399-409. <https://doi.org/10.1007/S10973-019-08416-0>

28. Wei, X., Patil, Y., Ohana, P., Amitay, Y., Shmeeda, H., Gabizon, A., & Barenholz, Y. (2017). Characterization of Pegylated Liposomal Mitomycin C Lipid-Based Prodrug (Promitil) by High Sensitivity Differential Scanning Calorimetry and Cryogenic Transmission Electron Microscopy. *Molecular Pharmaceutics*, 14(12), 4339-4345. <https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.6B00865>
29. Wen, C. F., Hsieh, Y. L., Wang, C. W., Yang, T. Y., Chang, C. H., & Yang, Y. M. (2017). Effects of Ethanol and Cholesterol on Thermotropic Phase Behavior of Ion-Pair Amphiphile Bilayers. *Journal of Oleo Science*, 67(3), 295-302. <https://doi.org/10.5650/JOS.ESS17170>

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).