

Конформационное разнообразие липидов

И. А. Болдырев¹⁾

Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, 119071 Москва, Россия

Поступила в редакцию 10 ноября 2023 г.

После переработки 21 февраля 2024 г.

Принята к публикации 1 марта 2024 г.

В работе исследуется конформационное разнообразие гидрофобных цепей липидов. Даются ответы на вопросы: сколько всего возможно конформаций липидной цепи и сколько из них может реализоваться в реальной системе. Предлагается подход к анализу конформаций липидных молекул, основанный на теории множеств, и вводится равенство, связывающее наборы реализованных в липидной системе конформаций с энергией системы. С помощью теории множеств рассматривается вопрос о том, какие конформации гидрофобных цепей липидов могут быть реализованы в реальной системе. Сформулировано понятие ключевой конформации, позволяющее оценивать зависимость между структурными характеристиками липидов и энергетическими характеристиками мембран.

DOI: 10.31857/S1234567824070127, EDN: AJUJQN

1. Введение. Липиды выполняют несколько основных функций в живых организмах. Они служат структурными компонентами мембран, работают источниками энергии и тепла, являются сигнальными молекулами и формируют среду для функционирования белков. Липидный бислой обеспечивает функциональный барьер между субклеточными компартментами и между клеткой и ее окружением.

Липиды обладают огромным разнообразием химических структур [1]. Сигнальные липиды имеют разнообразные структуры для обеспечения специфических взаимодействий лиганд-рецептор [2, 3]; однако причины разнообразия структурных липидов мембран не всегда очевидны.

Кроме структурного, существует еще композиционное разнообразие [4] и липидный полиморфизм [5, 6]. Композиционное разнообразие (соотношение различных липидов в мембране) проявляется в различных масштабах: между биологическими видами, между тканями и/или клетками внутри организма, между различными органеллами и между сторонами мембраны и субдоменами мембраны.

Полиморфизм – это свойство липидов образовывать агрегаты разной формы. Например, ламеллярная фаза представляет собой чередование липидных и водных слоев. Чаще всего ламеллярная фаза встречается в виде одной ламеллы, разделяющей два водных объема. Эта одна ламелла и называется мембраной или бислоем. Распространены также мицеллярные, гексогональные и кубические фазы.

Отдельный и наименее изученный вид липидного разнообразия – конформационное разнообразие. Последнее основано на том, что каждая молекула липида может принимать множество различных конформаций. Именно эта гибкость лежит в основе липидного полиморфизма и способности липидной мембраны адаптироваться к внешним факторам.

Конформации гидрофобной цепи начали исследовать экспериментально в 70-х с помощью ²H-ЯМР спектроскопии [7–10]²⁾. Для этого был синтезирован набор липидов, у которых один из атомов водорода в цепи заменен на дейтерий, а положение атомов дейтерия в цепи различное. Эксперимент позволил определить угол θ между связью углерод-дейтерий и нормалью к бислою и вычислить параметр порядка S_i .

$$S_i = \frac{1}{2} \langle 3 \cos^2 \theta_i - 1 \rangle. \quad (1)$$

Скобки здесь обозначают усреднение, которое производится по двум C-H связям CH₂ группы, по всем CH₂ группам с одинаковым порядковым номером i и по времени эксперимента (в случае ЯМР-спектроскопии по времени релаксации). Набор параметров порядка для всех последовательных атомов углерода в цепи называется профилем параметра порядка. Профиль параметра порядка до сих пор используется в качестве характеристики структуры гидрофобной области липидного бислоя. Усреднения на основе профиля параметра порядка S_i легли в основу полуэмпирического подхода к описанию строе-

¹⁾e-mail: i_boldyrev@mail.ru

²⁾Обзоры ранних исследований [7, 8], современное состояние [9], база данных измеренных параметров [10].

ния мембран, предложенной С. Марчеля [11]³⁾. Альтернативно используются феноменологические [12–15] и ряд микроскопических подходов [16–19], наиболее современный из которых описывает липидную цепь как гибкую струну [20, 21]. Микроскопические подходы к описанию строения мембран позволяют корректно описывать фазовые переходы в мембранах [22] и вычислять профиль латерального давления [23]. Феноменологические подходы позволяют описывать ответ мембраны на различные внешние воздействия – от электропорации [24, 25] до взаимодействия с белками [26, 27], а также равновесные процессы внутри мембраны (например, [28, 29]). Физические (и феноменологические и микроскопические) подходы развились как теоретические модели, описывающие экспериментальные данные, и поэтому хорошо с ними согласуются.

Параллельно с развитием микроскопических подходов шло развитие методов молекулярной динамики (МД) [30–32]. Последние позволяют определять положение всех атомов в системе, и таким образом определить все реализуемые в данной системе конформации липидной цепи. МД позволяет вычислить и профиль параметра порядка [33], и профиль латерального давления [34], и другие параметры структуры системы. Физические методы и МД, хотя и взаимно дополняют друг друга, имеют ограничения в применении. Первые обладают уровнем обобщения, соответствия экспериментальным данным и предсказательной силой, недоступными для МД, а вторые оперируют детальной структурной информацией, которую сложно использовать в физических подходах. Таким образом исходя из физических моделей нельзя вывести структуру липидной молекулы с заданными свойствами, например, агента трансфекции или мембранотропного антибиотика. И наоборот, исходя из структуры молекулы сложно предсказать ее влияние на свойства мембраны (например, устойчивость к электрическому пробое).

Между тем оказалось, что способность липидов принимать различные конформации определяет свойства мембраны. Так экспериментально было обнаружено, что полное блокирование конформационной подвижности цепи приводит к невозможности молекул липида формировать нормальные агрегаты [35], а частичное блокирование конформационной подвижности приводит к увеличению прочности липидной мембраны на порядок [36]. Однако, роль каждой конкретной конформа-

ции или наборов конформаций остается не вполне понятной.

Для дальнейшего изучения роли индивидуальных конформаций липидов и конформационного разнообразия представляется перспективным перейти от усреднения всех конформаций липидных цепей к анализу конкретных конформаций, и оценке их места в сложившихся к настоящему моменту физических теориях строения мембраны.

В этой работе мы оцениваем, какое количество из всех возможных конформаций цепи может реализоваться в липидной системе, предлагаем подход к анализу липидных молекул, основанный на теории множеств и вводим равенство, связывающее наборы реализованных в липидной системе конформаций, с энергией мембраны.

2. Число конформаций гидрофобной цепи.

Гидрофобные цепи липидов имеют линейную структуру, представляют собой цепочку атомов углерода, связанных друг с другом одинарными или двойными связями (рис. 1).

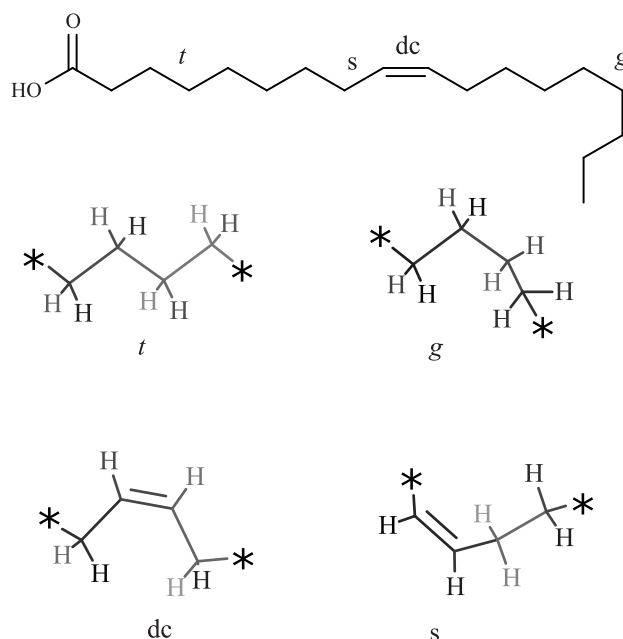


Рис. 1. Двугранные углы в гидрофобной цепи липида на примере олеинового остатка. Вверху – формула олеиновой кислоты. Внизу – геометрия фрагментов цепи в разных конфигурациях. Звездочка обозначает место продолжения углеводородной цепи. Простые одинарные связи могут принимать конфигурации транс (*t*) и гош (*g*). Двойная связь в липидах всегда встречается в цис конфигурации (*dc*). Одинарная связь, примыкающая к двойной (*s*) имеет два близких по геометрии и энергии конформера

³⁾При этом энергетические оценки С. Марчеля базируются на энергии транс-гош переходов.

Двойные связи в природных липидах находятся в цис-конфигурации. Свободное вращение вокруг двойных связей невозможно, поэтому двугранный угол в последовательности атомов углерода $C-C=C-C$ всегда равен нулю. А число возможных конфигураций $n = 1$.

Вращение вокруг одинарных связей, наоборот, возможно. Но из-за стерических препятствий существуют локальные минимумы энергии, которые и определяют конфигурацию двугранного угла. Так двугранный угол в последовательности атомов углерода $C-C-C-C$ может принимать три локальных минимума ($n = 3$): 180° , $+60^\circ$ и -60° . Они обозначаются как транс (t), гош⁺ (g^+) и гош⁻ (g^-) конфигурации.

Конфигурация одинарных связей, примыкающих к двойным⁴), отличается тем, что имеет два вырожденных локальных минимума ($n = 2$). Двугранный угол принимает значения $+120^\circ$ и -120° ⁵).

Число всех возможных конформаций цепи N определяется числом возможных сочетаний конфигураций двугранных углов:

$$N = 3^k \cdot 2^l, \quad (2)$$

где k – число двугранных углов, образующих три конфигурации, а l – число двугранных углов, образующих две конфигурации. Двугранные углы, образованные двойными связями, мы не учитываем, потому что у них всего одна конфигурация.

Число возможных конформаций (числа сочетаний двугранных углов) для гидрофобного остатка может быть очень велико. Например у пальмитинового остатка (длина цепи – 16 атомов углерода) их больше 3 млн. Таблица 1 показывает, как при увеличении длины цепи возрастает количество возможных конформаций. Увеличение числа двойных связей уменьшает количество возможных конформеров. Сравните значения для стеаринового, олеинового, линолевого и линоленового остатков табл. 1.

Важно понимать, все ли эти конформации могут реализоваться на практике. Для примера рассмотрим липосому диаметром 100 нм, состоящую из

Таблица 1. Число возможных конформаций для цепей разной длины и с разным числом двойных связей

Название (длина цепи, число двойных связей)	Число конформаций
Октановая (C8, 0)	$3^5 \cdot 2^1 = 486$
Декановая (C10, 0)	$3^7 \cdot 2^1 = 4\,374$
Лауриновая (C12, 0)	$3^9 \cdot 2^1 = 39\,366$
Миристиновая (C14, 0)	$3^{11} \cdot 2^1 = 354\,294$
Пальмитиновая (C16, 0),	$3^{13} \cdot 2^1 = 3\,188\,646$
Стеариновая (C18, 0)	$3^{15} \cdot 2^1 = 28\,697\,814$
Олеиновая (C18, 1)	$3^{12} \cdot 2^3 = 4\,251\,528$
Линолевая (C18, 2)	$3^9 \cdot 2^5 = 629\,856$
Линоленовая (C18, 3)	$3^6 \cdot 2^7 = 93\,312$

дипальмитоилфосфатидилхолина⁶). Принимая площадь на один липид $\approx 70 \text{ \AA}^2$, получим, что в одной липосоме (на обеих сторонах бислоя) примерно 90 000 молекул липидов. В каждом липиде два пальмитиновых остатка. Значит в липосоме их $\approx 180\,000$ – на порядок меньше возможного числа конформаций пальмитинового остатка. Иными словами, в любой момент времени количество возможных конформаций липидов избыточно, относительно наблюдаемого на практике числа конформаций. Поэтому в системе одновременно не могут реализоваться все возможные конформации.

Конформации цепи энергетически не эквивалентны. Причина в разной энергии транс и гош конфигураций. Разница энергии между транс и гош конфигурациями, $E_{t \rightarrow g}$, равна примерно 2 кДж/моль [40]. На перевод пальмитиновой цепи из полностью транс в полностью гош конфигурацию потребуется 26 кДж/моль ($2 \cdot 13$). Это высокие затраты энергии, сопоставимые с затратами на испарение одного моля воды (≈ 40 кДж/моль).

Существует единственная конформация, у которой все двугранные углы находятся в транс конфигурации. Эта конформация обладает минимальной энергией. Рассмотрим, сколько может образоваться конформаций цепи при одном, двум или трех сегментах с гош конфигурацией в цепи. Задача определения числа возможных конформаций сводится к поиску числа различных положений гош двугранных углов в гидрофобной цепи. В комбинаторике эта задача описывается как поиск числа сочетаний из m

⁴)Связь между атомом, имеющим sp^2 -гибридизацию, и атомом, имеющим sp^3 -гибридизацию. Такая связь встречается в последовательностях атомов $C-C-C=C$ и $C-C-C=O$.

⁵)Двугранные углы, примыкающие к двойным связям изучались расчетными и спектральными методами [37–39]. Строго говоря возможные конформеры обладают разницей в энергии, но эта разница мала, а барьер перехода между конформерами низкий. Поэтому в настоящей работе такие конформеры считаются энергетически вырожденными.

⁶)Это распространенный природный липид. Например, сурфактант легкого примерно на 90% состоит из этого липида. Дипальмитоилфосфатидилхолин часто используется для создания модельных липидных систем потому, что длина гидрофобных цепей липидов в живых системах составляет, как правило, 16 или 18 атомов углерода. У дипальмитоилфосфатидилхолина длина цепей 16 атомов углерода.

элементов по k (A_m^k); где k – число всех двугранных углов в цепи, а m – число углов в гош конфигурации. Для расчета энергий имеет значение разница между транс и гош конфигурациями. В этом случае не важно в какой тип гош конфигурации (+ или –) перешла транс конфигурация. Формула для определения числа конформеров N_c без учета разницы между g^+ и g^- имеет вид:

$$N_c = A_m^k = \frac{k!}{m! \cdot (k-m)!}. \quad (3)$$

Если в цепи только один двугранный угол в гош конфигурации, то число возможных конформеров цепи равно k . Для пальмитинового остатка ($k = 13, m = 1$) получается всего 13 конформеров. Если в дополнение к первому, появляется второй двугранный угол в гош конфигурации, то для него возможны 12 различных положений в цепи (одно уже занято). Получается всего $N_c = \frac{13!}{2! \cdot (13-2)!} = 78$ конформаций. Причем с ростом количества гош-связей число возможных конформеров сначала увеличивается, а потом снижается (рис. 2а).

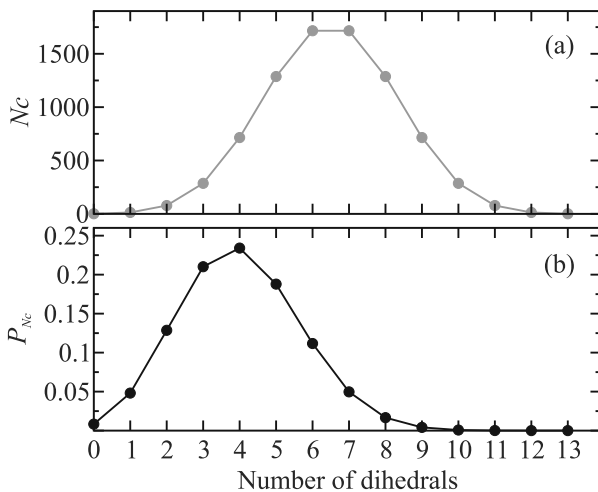


Рис. 2. (Цветной онлайн) Количество возможных конформаций, состояний молекулы (а), и их вероятностное распределение по Больцману (б) в зависимости от числа гош связей в цепи. Расчет выполнен для цепи с 13-ю двугранными углами

Поскольку конформации с разным числом гош связей отличаются друг от друга по энергии, то вероятность обнаружить в системе конформацию с определенным числом гош связей P_{N_c} описывается распределением Больцмана⁷⁾

⁷⁾Заметим также, что разница энергии между транс и гош конфигурациями (2кДж/моль или $3.32 \cdot 10^{-21}$ Дж на 1 молекулу) близка к значению $k_B T$ при комнатной температуре ($4.11 \cdot 10^{-21}$ Дж).

$$P_{N_c} = \frac{\sum_{N_c} e^{-\epsilon_i/k_B T}}{\sum_N e^{-\epsilon_i/k_B T}}, \quad (4)$$

где ϵ_i – энергия каждой конкретной конформации, равная $E_{t \rightarrow g} \cdot m$. Рассчитанные по формуле (4) значения P_{N_c} приведены на рис. 2б, из которого видно, что наиболее вероятной конформацией является не конформация с наименьшей энергией, а конформация с четырьмя гош связями. При этом таких конформеров, обладающих одинаковой энергией, согласно формуле 3 оказывается 715.

Расчеты по уравнению (4) приведены для молекул, не взаимодействующих друг с другом и с внешней средой, при допущении, что на конформационную подвижность цепи не оказывают влияние внешние факторы. В липидных мембранах это не так. На ориентацию и положение цепи в пространстве действуют внешние факторы⁸⁾, а значит существуют ограничения на возможные конформации.

Энергия цепи определяется через сумму внутренней энергии цепи и энергии взаимодействия этой цепи с соседними [11]:

$$E = E_{\text{int}} + E_{\text{disp}} + E_{\text{steric}}. \quad (5)$$

В уравнении (5) E_{int} представляет собой внутреннюю энергию одиночной цепи. Второе слагаемое E_{disp} – дисперсионные или Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия цепи с соседними цепями. Последнее слагаемое E_{steric} описывает стерическое отталкивание. Это важно, поскольку стерическое отталкивание соседних цепей ограничивает возможные конформации [16]. Важно и то, что слагаемые E_{disp} и E_{steric} имеют разные значения на разной глубине внутри мембраны. Например, E_{steric} описывается как профиль латерального давления, имеющий несколько сильно выраженных экстремумов.

Энергией E может обладать несколько конформаций цепи.

$$E = E_{\text{conf}1} = E_{\text{conf}2} = \dots = E_{\text{conf}i}. \quad (6)$$

Друг от друга эти конформации отличаются положением гош связей в цепи. Если отсутствуют внешние ограничения, $E_{\text{disp}} = 0$; $E_{\text{steric}} = 0$, то $E = E_{\text{int}}$. Набор конформаций, существующий в системе, определяются уравнениями (3) и (4).

В реальной системе $E_{\text{disp}} \neq 0$ и $E_{\text{steric}} \neq 0$, поэтому набор конформаций в ней более ограничен. Фак-

⁸⁾Например, контакты с другими липидами и холестерином, находящимися в липидном слое, или белками, адсорбированными на нем, или контакты липидной мембраны как целого с твердой подложкой. В последнем случае ограничивается вращательная и поступательная диффузия молекул.

тически формулы (5) и (6) вводят соотношение между силами, действующими внутри бислоя и структурами липидных конформеров.

$$E_{\text{int}} + E_{\text{disp}} + E_{\text{steric}} = E; \tag{7}$$

$$E \in (E_{\text{conf}1}, E_{\text{conf}2}, \dots, E_{\text{conf}i}).$$

3. Описание конформационного разнообразия с использованием теории множеств. Очень важно иметь подходящий инструмент для описания и характеристики различий конформеров независимо от того, существуют они в одной и той же или в разных липидных системах. Конформацию u молекулы цепи можно записать как последовательность двугранных углов. Это принципиально отличается от записи конформации в виде значений параметра порядка для последовательности атомов углерода, использованной в формуле (1). Например, для лауринового остатка (длина цепи 12 атомов углерода, 9 двугранных углов) возможна конформация, показанная на рис. 3 внизу.

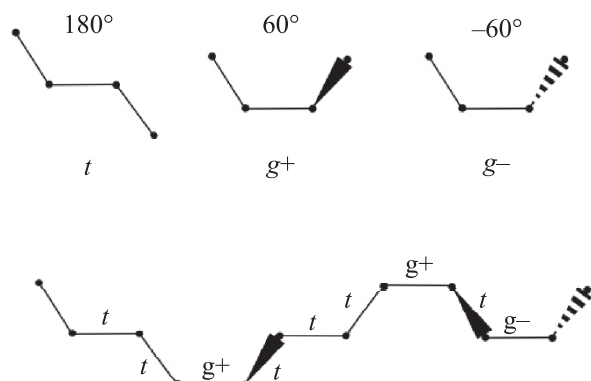


Рис. 3. Вверху: схематическое представление двугранных углов в углеводородных цепях. Атомы углерода обозначены черными точками. Внизу: представление углеводородной цепи длиной 12 атомов углерода как последовательности двугранных углов

Конфигурацию цепи, изображенной на рис. 3, можно записать в виде последовательности:

$$1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 5 \ 6 \ 7 \ 8 \ 9$$

$$t \ t \ g^+ \ t \ t \ t \ g^+ \ t \ g^-$$

здесь цифры соответствуют порядковому номеру двугрannого угла в цепи.

Все возможные конформации молекулы формируют универсальное множество U . Это множество конечно и счетно.

Любая произвольная конформация молекулы u_i является частью множества U :

$$u_i \in U. \tag{8}$$

Общее число возможных конформаций цепи представляет собой мощность универсального множества:

$$N = n^k = |U|. \tag{9}$$

Поскольку число возможных конформаций избыточно относительно липидных объектов (мицелл, липосом, мембран, липидных доменов в мембранах), то число реализованных конформаций цепей в составленном из липидов агрегате заведомо меньше числа возможных ее конформаций. Поэтому каждый составленный из липидов объект по числу реализованных в нем конформаций является лишь подмножеством U .

$$R \subseteq U, \tag{10}$$

где R – множество реализованных конформаций.

Множество R может быть большим и включать все молекулы, например, формирующие ламеллярную фазу, или малым и включать только несколько молекул, например, находящихся в контакте с мембранотропным пептидом⁹⁾.

Рассмотрим понятие множества реализованных конформаций подробнее на примере липидных агрегатов и фаз. Форма липидного агрегата может быть сферической (мицеллы), плоской (ламеллярная фаза, бислой) или трубчатой (гексагональная фаза). Известны также и более сложные структуры – кубические, ромбоэдрические, тетрагональные и орторомбические фазы. Фазы отличаются друг от друга геометрическими параметрами. Выделяют также разновидности фаз внутри одной. Так ламеллярная фаза может быть жидкой неупорядоченной L_d , жидкой упорядоченной L_o и гелевой S_o . С точки зрения конформаций разные объекты, сформированные из одинаковых липидов, например, разные фазы или разные формы агрегатов, отличаются друг от друга количеством и составом реализованных конформаций, иначе – множествами конформаций R_1, R_2, \dots, R_i . При этом любое множество R_i является подмножеством универсального множества U . Это означает, что любая произвольная конформация цепи r_i из любого множества R принадлежит множеству U . Обратное неверно. Существует множество конформаций входящих в U , но не входящих в R .

Множества R_i могут пересекаться, т.е. может существовать набор конформаций входящих, например, и в R_1 и в R_2 .

⁹⁾В этом случае также можно использовать термин “популяции” молекул.

Поскольку множества конформаций R зависят от внешних факторов, то при изменении этих внешних факторов множества могут переходить друг в друга. Например, при нагревании ламеллярной фазы происходит фазовый переход из гелевой упорядоченной фазы S_o в жидкую неупорядоченную фазу L_d . Последние отличаются наличием или отсутствием ближнего и дальнего порядка в упаковке молекул. S_o характеризуется наличием и ближнего, и дальнего порядка в упаковке липидов, а L_d – их отсутствием.

$$R_{S_o} \rightarrow R_{L_d} (R_{S_o} \subseteq U, R_{L_d} \subseteq U). \quad (11)$$

Переход из гелевой в жидкую неупорядоченную фазу сопровождается ростом разупорядоченности системы. Использование теории множеств позволяет выразить степень разупорядоченности липидной системы в численном виде. А именно, разупорядоченность ρ липидного объекта или фазы равна числу реализованных в данной системе индивидуальных конформаций или мощности множества $|R|$:

$$\rho = |R|. \quad (12)$$

Термотропный переход из S_o фазы в L_d приводит к росту разупорядоченности липидных цепей, т.е. к увеличению мощности множества конформаций:

$$\rho_{S_o} < \rho_{L_d}. \quad (13)$$

При термотропном переходе происходит повышение энергии системы за счет роста числа гош конфигураций в каждой цепи, как более высоких по энергии. Это означает, что самопроизвольные процессы идут с уменьшением числа гош связей и одновременным увеличением числа транс связей в цепи.

Примером адаптации липидной мембраны к внешним условиям являются фазовые переходы. Другие примеры адаптации липидной мембраны включают взаимодействие с белками, в том числе описываемые через гидрофобное несоответствие, образование и затягивание пор, увеличение и уменьшение локальной кривизны поверхности. Для описания этих процессов недостаточно оперировать лишь мощностями множества R . Необходим метод, который позволил бы провести усреднение по всем конформациям множества R , учитывал энергию конформации E_{conf} и сохранял информацию о структуре цепи.

4. Ключевые конформации. Множество реализованных в липидном объекте конформаций R конечно и счетно, также как конечно и счетно множество всех возможных конформаций U . Поскольку конфигурации транс, гош+ и гош- переходят друг

в друга, и есть разница в уровнях энергии между конфигурациями транс и гош, то множество R можно упрощенно представить как среднюю конформацию R_k . Ввиду ее значения представляется обоснованным определить такую конформацию как ключевую. Ключевая конформация имеет вид:

$$\begin{matrix} 1 & 2 & 3 & \dots & k \\ f_1 & f_2 & f_3 & \dots & f_k \end{matrix},$$

где f_i – доля транс конфигураций i -го двугранного угла среди всех гидрофобных цепей в множестве R , количество двугранных углов в транс конфигурации, деленное на число молекул в множестве R .

Энергию цепи в ключевой конфигурации можно определить по формуле:

$$E_{\text{conf}} = \sum_k (1 - f_i) \cdot E_{t \rightarrow g} \quad (14)$$

здесь E_{conf} представляет собой энергию одной гидрофобной цепи, усредненную по всему множеству R , а $E_{t \rightarrow g}$ – энергия *транс-гош* перехода, оцениваемая в 2кДж.

Использование понятия ключевой конформации дает возможность сравнивать энергию конформации липидных цепей, находящихся под воздействием разных факторов. Например, липидов, находящихся на кромке сквозной поры и в основном объеме мембраны, или липидов находящихся в контакте с мембранным белком и вне этого контакта. Возможно также оценить энергию конформаций для всех липидов находящихся под воздействием внешнего фактора (множество R_f):

$$E_f = \sum_{r \in R_f} E_{\text{conf}} = \sum_{r \in R_f} \sum_k (1 - f_i) \cdot E_{t \rightarrow g}. \quad (15)$$

Энергетический эффект фактора можно оценить, сравнивая суммы энергий отдельных конформаций цепи в области действия фактора и за ее пределами. При этом число липидов должно быть одинаковым.

5. Заключение. Современные физические теории строения биологических мембран, как феноменологические, так и микроскопические, хорошо согласуются с результатам реальных экспериментов, однако не вполне учитывают структуру липидных молекул. Это затрудняет более глубокое изучение липидных мембран и сокращает возможности проектировать новые липидные молекулы для практических целей. С другой стороны, современные методы молекулярной динамики дают большие массивы информации о структурах и динамическом изменении структур липидных молекул, которые не привязаны к физическим моделям и, как следствие, слабо связаны с макроскопическими параметрами липидных

систем. В данной работе на примере гидрофобных цепей липидов мы показали, что можно связать информацию о структуре липидов с энергией мембраны, ключевого параметра физических моделей мембран.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема 122011300058-3).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

1. T. Narayana and H. Riezman, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19**(5), 281 (2018).
2. H. Sunshine and M. L. Iruela-Arispe, *Current Opinion in Lipidology* **28**(5), 408 (2017).
3. X. Wang, *Current opinion in plant biology* **7**(3), 329 (2004).
4. D. Casares, P. V. Escribá, and C. A. Rosselló, *Int. J. Mol. Sci.* **20**(9), 2167 (2019).
5. B. de Kruijff, *Current Opinion in Chemical Biology* **1**(4), 564 (1997).
6. V. A. Frolov, A. V. Shnyrova, and J. Zimmerberg, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **3**(11), a004747 (2011).
7. J. Seeling, *Q. Rev. Biophys.* **10**, 353 (1977).
8. J. H. Davis, *BBA – Reviews on Biomembranes* **737**(1), 117 (1983).
9. T. Molugu, S. Lee, and M. Brown, *Chem. Rev.* **117**(19), 12087 (2017).
10. A. Leftin and M. Brown, *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes* **1808**(3), 818 (2011).
11. S. Marčelja, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* **367**(2), 165 (1974).
12. P. De Gennes, *Phys. Lett. A* **47**(2), 123 (1974).
13. W. Helfrich, *Z. Naturforsch.* **28**(11–12), 693 (1973).
14. Z. Tu and Z. Ou-Yang, *Adv. Colloid Interface Sci.* **208**, 66 (2014).
15. S. May, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **5**(3–4), 244 (2000).
16. J. F. Nagle, *J. Chem. Phys.* **58**(1), 252 (1973).
17. H. Scott and W.-H. Cheng, *Biophysical Journal* **28**(1), 117 (1979).
18. A. Caille, A. Rapini, M. Zuckermann, A. Cros, and S. Doniach, *Can. J. Phys.* **56**(3), 348 (1978).
19. M. Hamm and M. Kozlov, *Eur. Phys. J. E* **3**, 323 (2000).
20. S. I. Mukhin and S. Baoukina, *Physical. Rev. E* **71**(6), 061918 (2005).
21. S. I. Mukhin and B. B. Kheyfets, *Phys. Rev. E* **82**(5), 051901 (2010).
22. B. Kheyfets, T. Galimzyanov, and S. Mukhin, *JETP Lett.* **107**, 718 (2018).
23. A. Drozdova and S. Mukhin, *JETP* **125**, 357 (2017).
24. S. A. Akimov, P. E. Volynsky, T. R. Galimzyanov, P. I. Kuzmin, K. V. Pavlov, and O. V. Batishchev, *Sci. Rep.* **7**(1), 12152 (2017).
25. S. Akimov, P. Volynsky, T. Galimzyanov, P. Kuzmin, K. Pavlov, and O. Batishchev, *Sci. Rep.* **7**(1), 12509 (2017).
26. O. G. Mouritsen and M. Bloom, *Annual Review of Biophysics and Biomolecular structure* **22**(1), 145 (1993).
27. M. F. Brown, *Biochemistry* **51**(49), 9782 (2012).
28. S. A. Akimov, P. I. Kuzmin, J. Zimmerberg, and F. S. Cohen, *Phys. Rev. E* **75**(1), 011919 (2007).
29. T. R. Galimzyanov, R. J. Molotkovsky, M. E. Bozdaganyan, F. S. Cohen, P. Pohl, and S. A. Akimov, *Phys. Rev. Lett.* **115**(8), 088101 (2015).
30. S. E. Feller, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **5**(3–4), 217 (2000).
31. R. M. Venable, F. L. Brown, and R. W. Pastor, *Chemistry and Physics of Lipids* **192**, 60 (2015).
32. R. M. Venable, A. Kramer, and R. W. Pastor, *Chem. Rev.* **119**(9), 5954 (2019).
33. L. S. Vermeer, B. L. De Groot, V. Réat, A. Milon, and J. Czaplicki, *Eur. Biophys. J.* **36**(8), 919 (2007).
34. K. V. Pinigin, *Membranes* **12**(11), 1149 (2022).
35. A. Semenova, A. Chugunov, P. Dubovskii, V. Chupin, P. Volynsky, and I. Boldyrev, *Chemistry and Physics of Lipids* **165**(4), 382 (2012).
36. O. Batishchev, A. Alekseeva, D. Tretiakova, T. Galimzyanov, A. Chernyadyev, N. Onishchenko, P. Volynsky, and I. Boldyrev, *Soft Matter* **16**(13), 3216 (2020).
37. S. E. Feller, K. Gawrisch, and A. D. MacKerell, *J. Am. Chem. Soc.* **124**(2), 318 (2002).
38. T. Gocen, S. H. Bayarı, and M. H. Guven, *J. Mol. Struct.* **1150**, 68 (2017).
39. M. R. Rich, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* **1178**(1), 87 (1993).
40. I. Kaneshaka, R. G. Snyder, and H. L. Strauss, *J. Chem. Phys.* **84**(1), 395 (1986).