ماهنامه علمى پژوهشى





mme.modares.ac.ir

بررسی اثر انحنای ذاتی و هیأت اولیه غشاء بر تکامل شکل وزیکول دوفازی

محمدمهدی صاحبیفرد¹، علیرضا شهیدی^{2*،} سعید ضیاییراد³

1- دانشجوی دکتری، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان

2– استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان

3– استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان

* اصفهان، صندوق پستى shahidi@cc.iut.ac.ir ،8415683111

چکیدہ	اطلاعات مقاله
در تحقیق پیشرو وابستگی تغییر شکل وزیکولهای با غشای دولایه چربی به هیأت اولیه و انحنای ذاتی (عدم تقارن موضعی تک لایهها) بررسی شده است. از آنجاییکه مدلسازی تکاملی بهعنوان تعمیم و معیار ارزیابی روشهای تعادلی مطرح است، از مدل تکاملی استفاده شده که براساس تعادل بین نیروی حاصل از پتانسیل خمشی غشاء و نیروی موضعی اصطکاک سیال محیطی در هر دامنه توسعه یافته و در آن از اثرات	مقاله پژوهشی کامل دریافت: 08 دی 1395 پذیرش: 09 اسقند 1395 ارائه در سایت: 14 فروردین 1396
اینرسی غشا صرف نظر شده است. پارامترهای مهمی مانند نسبت اندازه هر فاز و نیز اثر حضور پروتئینها در قالب ترکیبات مختلف انحنای ذاتی در هر دو دامنه مطالعه شده است. شرایط اولیه فرض شده شامل شکلهای سادهای چون دمبلی، مقعرالطرفین و کروی تخت است که معمولاً وزیکولها به این شکلها در وضعیتهای آزاد مشاهده شدهاند. برای ارزیابی نتایج بهدستآمده از مشاهدات آزمایشگاهی منتشرشده پیش از این استفاده شده است. وضعیتهایی از وزیکولهای همگن و دوفازی و گلبول قرمز تحت اثر انواع مکانیسمهای القای انحنای ذاتی مانند جنس غشاء، تغییرات غلظت محلول محیطی و پروتئینهای غشایی مانند آلبومین در شباهت با نتایج شبیهسازی ریاضی ارائه شدهاند. امکان تغییر شکل غشاء، تغییرات غلظت محلول محیطی و پروتئینهای غشایی مانند آلبومین در شباهت با نتایج شبیهسازی ریاضی ارائه شدهاست.	<i>کلید واژگان:</i> وزیکول دوفازی مدل تکاملی انحنای ذاتی هیأت اولیه پروتئین غشائی

Investigation of spontaneous curvature and membrane initial configuration on shape evolution of two-component vesicle

Mohammad Mahdi Sahebifard¹, Alireza Shahidi^{1*}, Saeid Ziaei-Rad¹

1- Department of Mechanical Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran.

* P.O.B. 84156-83111 Isfahan, Iran, shahidi@cc.iut.ac.ir

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
Original Research Paper Received 28 December 2016 Accepted 27 February 2017 Available Online 03 April 2017	This article aims to study the effect of membrane initial configuration and the membrane spontaneous curvature (local asymmetry of layers) on the shape transformation of lipid bilayer vesicles. Since the evolutionary models are considered as a generalization to the equilibrium methods, the used model is developed based on the dynamic equilibrium between the membrane bending potential and the
Keywords: Two-phase vesicle Evolutionary model Spontaneous curvature Initial configuration Membrane protein	environmental fluid friction in each domain of two-phase vesicle. The effect of membrane inertia on the dynamics of the system is ignored. Key parameters are the size of each phase and different combinations of protein distribution as the local spontaneous curvature. Assumed initial conditions a simple shapes such as dumbbell, biconcave and oblate; free vesicles are usually visible in these shap Previously published experimental observations are used to evaluate the numerical results. So situations of homogeneous and multi-phase vesicles and red blood cells under the influence of spontaneous curvature induction mechanisms (for example, the composition of the membrane membrane proteins such as albumin, environmental solution concentration changes) are simulated a the results presented in detail. The possibility of the membrane deformation and the relation membrane phenomena with the primary form and various curvature distributions are discussed.

1- مقدمه

وزیکولها از یک غشاء دولایه چربی تشکیل شدهاند. ساختار چربیها درون دولایه یک فاز کریستال مایع^۲ تشکیل میدهد (فازی بین سیال و جامد) که تمام مولکولها را با یک صلبیت محدود و مشخصی دورهم جمع میکند و این مجموعه می تواند تنش را ضمن حرکت در محیط اطراف خود تحمل کند. تغییرات شکلی غشاء به پدیدههای غشایی منجر می شود که از

وزیکولها به دلیل نقش در جابهجایی بین سلولی بسیار شناختهشدهاند. وزیکولهای سیناپسی و سیتوپلاسمی نمونههایی که به ترتیب در انتقال پیامها در سلولهای عصبی و انتقال پروتئین بین اندامکهای سلولی به روشهای درونبری^۱ و برونرانی^۲ فعال است.

Please cite this article using:

² exocytosis

endocytosis

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-05-02

M. M. Sahebifard, A. Shahidi, S. Ziaei-Rad, Investigation of spontaneous curvature and membrane initial configuration on shape evolution of two-component vesicle, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 4, pp. 9-16, 2017 (in Persian)

³ liquid crystal

جمله آن مي توان به جوانهزني ، هم جوشي ً و جدايش ؓ اشاره كرد. اين شرايط برای وزیکول های همگن و نیز غیرهمگن و چندفازی وجود دارد. وقتی یک غشاء از چند نوع مولکول چربی تشکیل شده باشد مولکولهای همجنس به صورت طبیعی مجتمع و خوشهای میشوند و درنتیجه غشایی با فازهای کاملاً مجزا تشکیل میدهند. وزیکولهای غیر همگن بهعنوان نمونههایی از غشاهای چندفازی در مطالعات آزمایشگاهی مطالعه شدهاند [1–3].

عوامل مختلفی با توجه به خواص کریستالهای مایع بر شکل غشاء مؤثر است. به عقیده هلفرش ٔ انرژی خمشی مؤثر و تنش برشی در مدلسازی غشاء بی اثر است [4]. روشهای مختلفی برای شبیه سازی غشاء به کاررفته است. محاسبات مولکولی یکی از این روشهاست که بر مبنای کنش بین مولکولهای تشکیلدهنده غشاء عمل میکند [5-7]. دو روشی که بر مبنای فرضیات محیط پیوسته و به مدلهای معادل منتهی می شوند عبارت است از: الف) روش مستقیم مکانیکی با استفاده از تعادل نیرو و گشتاور [8-10]؛ ب) روش تغییرات انرژی [12,11]. مدلی که در این مقاله ارائه شده از دسته اول است. مزایای روش کنونی نسبت به روشهای پیشین اشاره شده عبارتاند از:

- تکامل دینامیکی: روش کنونی بر مبنای تعادل بین نیروهای ناشی از پتانسیل خمشی غشاء و اصطکاک سیال محیطی توسعهیافته است، ولى روش هاى پيش از اين امكان محاسبه مسير تكامل را ندارند و تنها حالت تعادلي نهايي را پيشبيني ميكند. مرجع [13] به صراحت بیان داشته که چند پاسخ برای یک شرط اولیه مشخص بهدست آمده و معیاری برای انتخاب پاسخ اصلی ارائه نشده است. پیشتر در مرجع [14] اشاره شده که روش تکاملی به عنوان تعميم روش تعادلي و معيار ارزيابي نتايج تعادلي است. پاسخ یکتا به ازای هر شرط اولیه برای رابطه تکاملی وجود دارد. $\delta E_B/\delta \Gamma = d\Gamma/dt$
- اثر شکل اولیه: بررسی اثر انحنای ذاتی بدون در نظر گرفتن هیأت اولیه غشاء نتیجه روشنی ندارد. انحنای محلی هر فاز در هیأت اوليه مشخص مي شود تا پس از القاي انحنا غشاء كوتاهترين مسير تغيير شكل را انتخاب كند. تاكنون تأثير شكل اوليه غشاء بر چگونگی تبدیل شکل مطالعه نشده است.

مفهوم انحنای ذاتی به معنای انحنای ترجیحی غشاست که به دلیل عدم تقارن بین دولایه در غشاء القا شده است. این انحنا می تواند از عواملی مانند ترکیبهای مختلف چربی، چسبیدن پروتئین بر لایه خارجی و یا وارد شدن گوهای پروتئین به درون غشاء ناشی شود [15]؛ عامل دیگر تغییر انحنای ذاتی غلظت قند در محلول محیطی است [16]. اثر انحنای ذاتی بر غشاهای زیستی به روشهای مختلف بررسی شده است [17-19]. در مدل تعادلی وزیکول دوفازی نیز اثر انحنای ذاتی بررسی شده است [20,13]. بررسی انحنای ذاتی در قالب روش تکاملی و با در نظر گفتن شکل اولیه مطالعه کامل تری را فراهم می کند. اثر ترکیبی عوامل یادشده در این تحقیق در نظر گرفته شده است.

در این مقاله ابتدا هندسه و سرعت غشای وزیکول معرفی شده است؛ سپس مدل تکاملی شامل تعادل نیروهای پتانسیل خمشی و اصطکاک محیطی و معادلات حاصل از این تعادل به همراه روابط تعادل در مرز فازها به صورت مختصر ارائه می شود (این مدل در مرجع [14] بهطور کامل تشریح

⁴ Helfrich

شده است). شبیه سازی برای شکل اولیه های مختلف و شناخته شده مانند دمبلي، مقعرالطرفين 6 و كروى تخت و به ازاى اندازه فازهاى مختلف انجام شده است. در هر حالت اثر ترکیبات مختلف انحنای ذاتی در دو فاز غشاء بر شکل نهایی وزیکول نشان داده شده است. پدیدههای غشایی برای ارزیابی نتايج بهدست آمده ضمن مقايسه شبيه سازىها با شواهد تجربى مورد بحث و تحليل قرار گرفته است.

2- مدلسازی

هندسه و بردار سرعت-1-2

در مطالعه پیشرو یک غشای بسته دولایه چربی با تقارن محوری و متشکل از دو فاز مجزا را در نظر می گیریم. r و heta مختصات قطبی در صفحه xy بوده و د طول قوس اندازه گیری شده از قطب جنوب وزیکول، z = 0، است (شکل sا). بردار 3 بعدی $X(s, \theta)$ بیان کننده موقعیت نقاط منطبق بر سطح غشا به 1صورت رابطه (1) است.

 $X(s,\theta) = \{r(s)\cos\theta, r(s)\sin\theta, z(s)\}$ (1)

زاویه بین راستای افقی و مماس بر سطح در راستای طولی، $\psi(s)$ ، درون صفحه عمودی بوده و $\pi \leq \psi \leq \pi$ است؛ بنابراین $\partial \mathbf{X}/\partial s = \partial_s \mathbf{X}$ روابط (3,2) را داريم.

- $r' = \cos \psi$ (2)
- $z' = \sin \psi$ (3)

یک پایه متعامد در صفحه مماس بر این رویه به صورت روابط (5,4) است.



Fig. 1 r and z coordinates in the definition of axial symmetrical geometry along with orthonormal basis at each point on the surface, Index b denotes boundary

شکل 1 مختصات r و z در تعریف هندسه متقارن محوری به همراه وضعیت پایه عمودی در هر نقطه روی سطح، اندیس b به مرز[^] اشاره دارد.

¹ budding

fusion fission

⁵ biconcave oblate orthonormal basis

⁸ boundary

$$\frac{E_B}{\delta T} = -kv \tag{15}$$

رابطه (15) درباره وزیکول همگن در حالت کاملا ازاد و بدون قید است که به یک غشاء کاملاً نفوذپذیر و تراوا مربوط می شود. با توجه به رفتار غشاء فرض سطح ثابت و حجم ثابت برای وزیکول در نظر گرفته می شود. ضرایب لاگرانژ در مدل دینامیکی برای تحمیل قیود حجم و مساحت به صورت رابطه (16) به کار می روند.

$$kv = -\frac{\delta E_B}{\delta \Gamma} - P + \tau H \tag{16}$$

(t) اختلاف فشار داخل و خارج غشا و $(t) \tau$ نیز قرینه کشش سطحی⁷ در هر دامنه وزیکول دوفازی است که این قیود در هر گام زمانی محاسبه می شوند. با محاسبه مشتقات براساس روش مرجع [14] و فرض سختی خمشی ثابت درنهایت معادله دیفرانسیل حاکم بر هر دامنه از وزیکول به صورت رابطه (17) خواهد بود.

$$k \left[-\frac{dr}{dt} \sin \psi + \frac{dz}{dt} \cos \psi \right] = -\kappa^{(i)} (H^{(i)} - C^{(i)})' + (H^{(i)} - C^{(i)})' \frac{\cos \psi}{r} - \frac{1}{2} \kappa^{(i)} (H^{(i)} - C^{(i)}) \left[(H^{(i)})^2 - 4K^{(i)} + H^{(i)}C^{(i)} \right] - P + \tau^{(i)} H^{(i)}$$
(17)

$$-P + \tau^{(i)} H^{(i)} + K = \psi' (\sin \psi) / r$$

$$K = \psi' (\sin \psi) / r$$

از آنجایی که مدل حاضر تغییر شکل غشا را پس از اعمال انحنای ذاتی شبیه سازی می ماید و مدل سازی تحت اثر خاصیت الاستیک خمشی انجام می شود، طبق مرجع [19] مقیاس زمانی این شبیه سازی برابر رابطه (18) است.

$$\bar{t} = \frac{A\mu}{\kappa}$$
(18)
 $\kappa \sim 10^{-19} \text{J}$ در آن $\mu \sim 10^{-10} \text{ Js/m}^2$ ویسکوزیته برشی تک لایه، $10^{-6} < R < 10^{-5} \text{m}$
 $10^{-6} < R < 10^{-5} \text{m}$ و با فرض $h = 10^{-6} \text{ s}$
 $\kappa \sim 10^{-10} \text{m}^2$ داریم $10^{-10} \text{m}^2 < A < 10^{-10} \text{m}^2$
 $\kappa \sim 10^{-10} \text{s}$ (بسته به هندسه غشا) است.

2-3- شرايط اتصال⁴

تضمین تعادل فازها نیازمند تعیین شرایط در ناحیه اتصال بین فازی است. براساس روش ارائهشده در مرجع [8] شروط سه گانه اتصال در مرز را با در نظر گرفتن انحنای ذاتی می توان به صورت روابط (19-21) نوشت (شکل 2).

$$T_{s}^{s^{-}} - T_{s}^{s^{+}} - \sigma \frac{\cos \psi}{\pi} = 0$$
(19)

$$Q_{s}^{+} - Q_{s}^{-} - \sigma \frac{\sin \psi}{r} = 0$$
 (20)

$$M_{s}^{s+} - M_{s}^{s-} = 0$$
(21)
(21)
(21)
(21)

تنش برشی و گشتاور خمشی هستند که با در نظر گرفتن انحنای ذاتی به بور تروابط (22-24) بیان می کنیم.

$$T_{s}^{s} = \kappa (H - C) \left[\psi' - \frac{(H - C)}{2} \right] - \tau$$
(22)

$$Q_s = \kappa (H - C)' \tag{23}$$

$$M_s^s = \kappa (H - C) + \kappa_G \frac{\sin \psi}{r}$$
(24)

$$\hat{\mathbf{e}}_{1} = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial s} = \{r' \cos \theta, r' \sin \theta, z'\} = \{\cos \psi \cos \theta, \cos \psi \sin \theta, \sin \psi\}$$
(4)
$$\hat{\mathbf{e}}_{2} = \frac{\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial \theta}}{\left|\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial \theta}\right|} = \left(\frac{1}{r}\right) \{-r \sin \theta, r \cos \theta, 0\}$$
(5)

ُ بردار عمودی سطح با استفاده از پایه متعامد فوق به صورت رابطه (6) ساخته مه شود.

$$\hat{\mathbf{h}} = \hat{\mathbf{e}}_1 \mathbb{Z} \hat{\mathbf{e}}_2 = \{-\sin\psi\cos\theta, -\sin\psi\sin\theta, \cos\psi\}$$
(6)

$$det \quad \text{orightarrow} \quad \mathbf{h}_1 \text{ and } \mathbf{h}_2 \text{ and } \mathbf{h}_2$$

$$A^{(1)} + A^{(2)} = 4\pi R_0^2$$

$$V = \frac{V}{4\pi p_3}$$
(8)

$$x^{(i)} = \frac{A^{(i)}}{4\pi R_0^2}$$
(9)

 $A^{(i)}$ مساحت هر فاز، $x^{(i)}$ کسر مساحت هر فاز نسبت به مساحت کره معادل و v حجم کاهش یافته کل وزیکول نسبت به کره مذکور است. از آنجایی که بیشترین حجم محصور در هر سطح مشخص برابر با حجم کره معادل با آن مساحت است؛ همواره $1 \ge v \ge 0$ خواهد بود که 1 = v به ازای وزیکول کروی است.

$$\mathbf{v}_m = \frac{dX(s,\theta)}{dt} = v\hat{\mathbf{n}} + \mathbf{T} = \left\{ \frac{dr}{dt}\cos\theta, \frac{dr}{dt}\sin\theta, \frac{dz}{dt} \right\}$$
(10)

که T تصویر مماسی بردار سرعت بر سطح غشا و مؤلفه عمودی بردار سرعت، v، برابر رابطه (11) است.

$$\mathbf{v}_m = \mathbf{v} \mathbb{Z} \hat{\mathbf{n}} = -\frac{dr}{dt} \sin \psi + \frac{dz}{dt} \cos \psi \tag{11}$$

2–2– تعادل ديناميكي موضعي

با فرض ثابت ماندن سختی خمشی غشا، κ انرژی آزاد الاستیک، E_B ، متناسب با انتگرال مربع انحنای غشا Γ به صورت رابطه (12) است [4].

$$E_B = \frac{1}{2}\kappa \int_{\Gamma} (H - C)^2 dA \tag{12}$$

که در آن $|\psi|/r$ (in ψ/r (in ψ/r انحنای مجموع و 2 انحنای خاتی خدای خاتی غشاست. انرژی پتانسیل رابطه (12)، مستقل از مسیر بوده و فقط تابع شکل غشا در هر موقعیت است [21]؛ بنابراین نیروی الاستیک متناظر با آن بر مبنای مشتق انرژی آزاد الاستیک نسبت به تغییرات سطح غشا به صورت رابطه (13) محاسبه می شود.

$$F_B = -\frac{\delta E_B}{\delta \Gamma} \tag{13}$$

با فرض کوچک بودن نیروی اینرسی غشا و نیز لزجت بسیار بالای سیال داخل و خارج غشا میتوان از جرم غشا و دینامیک سیال محیط صرفنظر کرد. در مدل موردمطالعه سیال محیطی نیروی اصطکاک موضعی، *F*۷، در جهت مخالف سرعت محلی غشا، *۲*۱، به آن وارد میکند که معمولاً بهصورت رابطه (14) است.

$$F_v = -kv$$
 (14) ال ف ض $0 > k > 0$ ، برای تک وزیکول همگن معادله تکاملی محلی از قانون

ب رین کا ۲۰ ما برای یا وری وی مسال منابع المالی مالی مالی با برای را برای نیوتن بهصورت $F_B+F_v=0$ به دست میآید که به رابطه (15) منتهی میشود:

DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.4.9.5

¹ applicable surface ² isochoric

³ surface tension

⁴ Gaussian curvature

⁵ matching condition





Fig. 2 Forces on the membrane surface of the phases and the interface section reactions

شکل 2 نیروها در سطح غشای فازها و عکسالعملهای ناحیه اتصال

علامت - و + نیز بیانگر کمی پیش و پس از ناحیه اتصال است. حل عددی با تدوین کد محاسباتی در متلب^۱ و به کمک حلگر bvp4c (مخصوص حل مسائل مقدار مرزی دونقطهای) انجام می شود. روش حل عددی در مرجع [14] تشریح شده است.

3- نتايج و بحث

1-3– صفحه مختصات انحنای ذاتی

هشت جهت اصلی در صفحه مختصات انحنای ذاتی، $C^{(2)} - C^{(1)}$ برای برسی اثر ترکیبات مختلف انحنا در دامنهها در نظر گرفته شده است (شکل 3). محور افقی در این صفحه مبین انحنای ذاتی در فاز 1، $C^{(1)}$ ، و محور عمودی انحنای ذاتی در فاز 2، $C^{(2)}$ ، است. سمت راست جهت مثبت محور افقی و جهت مثبت محور عمودی به طرف بالاست. علامت قراردادی برای می و جهت مثبت و برای انحنای ذاتی مقعر منفی در نظر گرفته می شود. در صفحه انحنا روی هر محور مقدار انحنای ذاتی در مفر است. در نظر می منور است می منفی در نظر منبت محور می محور مقدار انحنای ذاتی مقعر منفی در نظر گرفته می شود. در صفحه انحنا روی هر محور مقدار انحنای ذاتی دیگر صفر است. در منب می شود. جهات می می شود. جهات می شود. جهات می منود می شود. جهات می منب در می می می می می می داده می شود. جهات می منب داده می شود. جهات می منب داده می شود. جهات می می در می در می در می در می در است.

$$\begin{split} C^{(1)} &= 0, C^{(2)} = 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(2)} = 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(1)} > 0, C^{(2)} = 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(1)} > 0, C^{(2)} = 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(1)} < 0, C^{(2)} = 0 \text{ is } 2 \text{ or } 0, C^{(1)} < 0, C^{(2)} > 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} > 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} > 0 \text{ is } 1 \text{ or } 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} < 0 \text{ is } 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} > 0 \text{ is } 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} + 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} + 0, C^{(2)} > 0 \text{ is } 0, C^{(1)} = 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} + 0, C^{(2)} < 0 \text{ is } 0, C^{(1)} = 0, C^{(2)} + 0, C^{(2)} < 0 \text{ is } 0, C^{(2)} = 0 \text{ is } 0, C^$$

Fig. 3 Curvature change directions on $C^{(1)} - C^{(2)}$ plane $C^{(1)} - C^{(2)}$ شکل 3 جهتهای تغییر انحنا در صفحه مختصات انحنای ذاتی \sqrt{MATLAB}

C⁽¹⁾

برای نمونه انحنای ذاتی فاز 1 با حرکت از مبدأ مختصات (موقعیت صفر) در جهت 1 افزایش می یابد، ولی انحنای ذاتی در فاز 2 صفر باقی می ماند. نمونه دیگر این که اندازه انحنای القاشده به فازها در امتداد جهت 7 برابر، ولی علامتشان قرینه است ($0 > 0, C^{(2)} > 0$).

3–2– اثر ترکیبات انحنای ذاتی در فازها

در این بخش وابستگی تغییر شکلها به هیأت اولیه وزیکول و پارامترهای مهم دیگر مانند نسبت اندازه هر فاز بررسی شده، همچنین اثر حضور پروتئینها در قالب ترکیب انحنای ذاتی در هر دو دامنه نشان داده شده است. برای ارزیابی نتایج بهدستآمده از مشاهدات آزمایشگاهی که پیش از این منتشر شده استفاده شده است. شرایط اولیه فرضشده شامل شکلهای دمبلی، مقعرالطرفین و کروی که دارای حداقل انرژی بوده و بهعنوان شکلهای طبیعی وزیکولها معرفیشده و اختلاف آنها نیز در حجم وزیکول است [21،12]. مطابق شکل 1 در تمام وزیکولهای این مقاله ناحیه با خط توپر (آبیرنگ) نشاندهنده سطح فاز 1 و بخش خطچین (قرمزرنگ)، فاز 2 است.

در شکلهای 5,4 نتایج برای شکل اولیه الف- مقعرالطرفین، ب- دمبلی و ج- کروی تخت نشان داده شده است. هر یک از حالات الف تا ج در شکلهای 5,4 یک صفحه انحنای ذاتی برای یک وزیکول است و هیچ ارتباطی با دیگر حالات ندارد. هر حالت در شکلهای 5,4 شامل تصویر 9 وزیکول که طبق تعریف شکل 3 در صفحه انحنا چیده شده است.

برای نمونه در شکل 4-الف برای وزیکول اولیه فرض شده (شکل نشان داده شده در مرکز صفحه انحنا) که مقعرالطرفین است، تصاویری در جهتهای هشتگانه نمایش داده شده که هرکدام وزیکول نهایی حاصل از القای انحنای ذاتی در آن جهت است. تنها شباهت حالات الف تا ج از شکل 4 (بهعنوان نمونه)، برابر بودن نسبت اندازه فازهاست. این شباهت بین حالات شکل 5 نیز برقرار است.

در شکل 4 با $0.5 = (x^{(1)} + x^{(1)})$ ، اندازه دو فاز برابر است. با این شرایط اگر فازها بهصورت مشابه تحت اثر انحنای ذاتی قرار گیرند، شکل وزیکولهای نهایی نیز حول خط $C^{(2)} = C^{(2)}$ مشابه است. بهعنوان نمونه در شکل 4-ج که شکل اولیه دمبلی است، انحنای ذاتی در جهتهای 7 و 8 برابر و قرینه که سبب شده است شکل وزیکولهای نهایی کاملاً مشابه و معکوس یکدیگر باشند. این رفتار در هر سه حالت الف تا ج و در جهتهایی که نسبت به راستای خط $C^{(1)} = C^{(2)}$ (امتداد جهتهای 5 و 6) متقارن اتفاق افتاده است (مثلاً جهتهای 1 و 3 نسبت به خط $C^{(2)} = C^{(2)}$ متقارن و نیز جهتهای 2 و 4).







configurations: a- biconcave, b- dumbbell, c- oblate

شکل 4 وزیکول با کسر سطحی x⁽¹⁾ = 0.5 در صفحه مختصات انحنا برای هیأتهای اولیه مختلف:الف- مقعرالطرفین، ب- دمبلی، ج- کروی تخت

مقايسه نتايج در شكل 4-الف و ب مىتواند تأثير شكل اوليه بر هيأت نهايى

وزیکول را آشکار کند؛ موضوعی که پیش از این کمتر به آن پرداخته شده

است. وقتى وزيكول اوليه دمبلى باشد (شكل 4-ب) با حركت در جهت 7

با ناحیه با ($|\mathcal{C}^{(1)}| = |\mathcal{C}^{(2)}|$ ، $\mathcal{C}^{(1)} > 0, \mathcal{C}^{(2)} < 0$)

انحنای ذاتی مثبت (فاز 1) به سمت بیرون وزیکول جوانه میزند؛ چون

انحنای محلی اولیه نیز مثبت و غشاء محدب بوده است، ولی در وزیکول مقعرالطرفین (شکل 4-الف) تقعر اولیه و محلی سطح غشاء سبب می شود که وزیکول جوانهزده در ناحیه با انحنای منفی تشکیل شود که این امر منجر به جوانهزنی غشاء به سمت داخل می شود. در صورتی که غشاء جوانهزده جدا شود اصطلاحاً درون بری^۱ اتفاق می افتد.

اثر شکل اولیه در بررسی جهتهای 1 از شکل 4-الف و ب نیز جالب



Fig. 5 Vesicle with $x^{(1)} = 0.75$ in curvature plane and different initial configurations (a) biconcave (b) dumbbell (c) oblate شكل 5 وزيكول با كسر سطحى $x^{(1)} = 0.75$ در صفحه مختصات انحنا براى

سنان دورینون به مشر مصنی در ۵۰۰ هیأتهای اولیه مختلف:الف- مقعرالطرفین، ب- دمبلی، ج- کروی تخت

¹ endocytosis

توجه است. در جهت 1 از شکل 4-ب با القای انحنای مثبت به فاز 1 در وزیکول دمبلی و انحنای ذاتی صفر در فاز 2 گردن غشاء (باریک ترین ناحیه) در مرز دو دامنه وزیکول ایجاد می شود و با فرض این که این تغییر شکل به تقسیم غشاء از ناحیه گردن ختم شود، دو وزیکول همگن به وجود خواهد آمد. اگر به نیمه پایینی از وزیکول مقعرالطرفین انحنای مثبت القا کنیم (جهت 1 از شکل 4-الف) گردن غشاء در محلی ایجاد می شود که اگر غشاء دچار جدایش شود دو وزیکول دوفازی به وجود می آید.

شکل 5 برای شکل وزیکولهای دوفازی با 2.75 = $x^{(1)}$ است (یعنی 75% از سطح وزیکول را فاز 1 تشکیل میدهد). طبیعی است که به دلیل برابر نبودن اندازه فازها نتایج مانند شکل 4 دارای شباهت حول محور خاصی نیستند.

تفاوت عملکرد انحنای ذاتی مثبت و منفی بر تبدیل شکل غشاء در چیست؟ از آنجایی که وزیکول یک غشاء بسته و انحنای مثبت در یک سطح بسته غالب است، انحنای اولیه غشاء با انحنای مثبت القایی همراه شده و سبب انحنای مثبت در کل دامنه میشود. در جهتهای 1، 3 و 5 از شکل 4-ب و 5-ب، با کوچکشدن شعاع گردن در ناحیه اتصال، بیشتر سطح غشاء در نواحی دور از مرز انحنای مثبت داشته و تنها بخش کوچکی از غشاء در مجاورت مرز اتصال دارای انحنای منفی میشود. توزیع انحنای مثبت و منفی در شکلهای مذکور در شکل 6-الف مشخص شده است. در مقابل در جهتهای 2، 4 و 6 شکل 4-ب و شکل 5-ب شعاع ناحیه گردن خیلی کوچک نمیشود (مشابه شکل 6-ب). این امر سبب ایجاد انحنای منفی در ناحیه بزرگ تری از سطح غشاست که با انحنای ذاتی القایی نیز تطابق دارد و



Fig. 6 a- A small neck radius with a very small fraction of negative curvature, b- A large neck radius with a significant fraction of negative curvature

شکل 6 الف- شعاع کوچک در ناحیه گردن و سهم اندک انحنای منفی، ب- شعاع بزرگ در ناحیه گردن و سهم قابل توجه انحنای منفی در غشا



و- f

Fig. 7 Experimental observations by a, b- two-phase vesicle [22,27], c, d- budding: from vesicle [23] and from flat membrane [25], e- dumbbell form vesicle [24], f- red blood cell under influence of albumin [26]

شکل 7 شواهد آزمایشگاهی: الف و ب- وزیکول دوفازی [27,22]، ج، د- جوانهزنی: از وزیکول [23] و از غشاء مسطح [25]، ه- غشاء دمبلی [24]، و- گلبول قرمز تحت اثر پروتئین غشائی [26]

به این ترتیب انرژی غشاء به حداقل ممکن میرسد.

3-3- پدیدہ های غشایی

در شکل 7 برخی پدیدههای غشائی ثبت شده از آزمایش نشان داده شده است. در این پدیدهها القای انحنا به غشاء از روشهای متنوعی مانند تشکیل غشاء چربی دوفازی به کمک الکتروفیوژن [22]، تغییر غلظت محلول محیطی [24,23] و اثر پروتئینهای غشایی مانند آلبومین ([26,25] انجام شده است. مقایسه هریک از این شکلها با نتایج شبیهسازی نشانگر شباهت قابل توجه بین شبیه سازی ارائه شده و واقعیت است.

برای نمونه جهت 1 در شکل 4-الف با شکل 7-و، جهت 7 در شکل 4-ب با شکل 7-الف مشابه است. جهتهای 2 و 7 در شکل 4-الف با شکل 7-د به صورت موضعی در جوانهزنی غشا شباهت دارند. شکل وزیکولها در جهت 7 از شکل 4-ج نیز انطباق مطلوبی با وزیکولهای دوفازی شکل 7-ب دارند، همچنین شکل وزیکولها در جهتهای 1، 5 و 7 از شکل 5-الف شبیه وضعیتهای ثبتشده از گلبول قرمز در شکل 7-و است. شکل غشاء جهتهای 1 و 5 از شکل 5-ب بهطور قابل توجهی نزدیک به رفتار غشا در

¹ albumin

شکل 7-ج، ه است که در آن جوانهزنی تا دمبلیشدن و تقسیم غشاء پیشروی اعمال انحنای مثبت به یک وزیکول مقعرالطرفین میتواند به تولید دو وزیکول کرده است. نتایجی که از شبیهسازیها نشان داده شده مربوط به آخرین کوچکتر دوفازی منجر شود. گامهای فرآیند تکامل تغییر شکل بوده و تصاویر مسیر تکامل بین شکلهای

5- مراجع

- R. L. Knorr, R. Dimova, R. Lipowsky, Curvature of double-membrane organelles generated by changes in membrane size and composition, *PloS* one, Vol. 7, No. 3, 2012.
- C. C. Vequi-Suplicy, K. A. Riske, R. L. Knorr, R. Dimova, Vesicles with charged domains, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, Vol. 1798, No. 7, pp. 1338-1347, 2010.
 S. T. Hess, M. V. Gudheti, M. Mlodzianoski, T. Baumgart, Shape analysis of
- [3] S. T. Hess, M. V. Gudheti, M. Mlodzianoski, T. Baumgart, Shape analysis of giant vesicles with fluid phase coexistence by laser scanning microscopy to determine curvature, bending elasticity, and line tension, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 400, pp. 367-387, 2007.
- [4] W. Helfrich, Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments, Zeitschrift für Naturforschung. Teil C: Biochemie, Biophysik, Biologie, Virologie, Vol. 28, No. 11, pp. 693, 1973.
- [5] H. Wang, D. Hu, P. Zhang, Measuring the spontaneous curvature of bilayer membranes by molecular dynamics simulations, *Communications in Computational physics*, Vol. 13, No. 04, pp. 1093-1106, 2013.
- [6] B. West, F. Schmid, Membrane-Protein Interactions in Lipid Bilayers: Molecular Simulation versus Elastic Theory, *NIC Symposium 2010: Proceedings*, Jülich, Germany, Vol. 3, pp. 279-286, 2010.
- [7] I. R. Cooke, M. Deserno, Coupling between lipid shape and membrane curvature, *Biophysical journal*, Vol. 91, No. 2, pp. 487-495, 2006.
- [8] T. Baumgart, S. Das, W. Webb, J. Jenkins, Membrane elasticity in giant vesicles with fluid phase coexistence, *Biophysical journal*, Vol. 89, No. 2, pp. 1067-1080, 2005.
- [9] E. A. Evans, Analysis of adhesion of large vesicles to surfaces, *Biophysical journal*, Vol. 31, No. 3, pp. 425, 1980.
- [10] T. R. Powers, G. Huber, R. E. Goldstein, Fluid-membrane tethers: minimal surfaces and elastic boundary layers, *Physical Review E*, Vol. 65, No. 4, pp. 041901, 2002.
- [11] P. B. Canham, The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell, *Theoretical Biology*, Vol. 26, No. 1, pp. 61-81, 1970.
- [12] U. Seifert, Configurations of fluid membranes and vesicles, Advances in physics, Vol. 46, No. 1, pp. 13-137, 1997.
- [13] G. Cox, J. Lowengrub, The effect of spontaneous curvature on a two-phase vesicle, *Nonlinearity*, Vol. 28, No. 3, pp. 773-793, 2015.
- [14] M. Sahebifard, A. Shahidi, S. Ziaei-Rad, Two-phase vesicles: a study on evolutionary and stationary models, *European Biophysics journal*, pp. 1-8, 2016.
- [15] J. Zimmerberg, M. M. Kozlov, How proteins produce cellular membrane curvature, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 7, No. 1, pp. 9-19, 2006.
- [16] H.-G. Döbereiner, O. Selchow, R. Lipowsky, Spontaneous curvature of fluid vesicles induced by trans-bilayer sugar asymmetry, *European Biophysics journal*, Vol. 28, No. 2, pp. 174-178, 1999.
- [17] A. Agrawal, D. J. Steigmann, Modeling protein-mediated morphology in biomembranes, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Vol. 8, No. 5, pp. 371-379, 2009.
- [18] P. Rangamani, K. K. Mandadap, G. Oster, Protein-induced membrane curvature alters local membrane tension, *Biophysical journal*, Vol. 107, No. 3, pp. 751-762, 2014.
- [19] M. Rahimi, M. Arroyo, Shape dynamics, lipid hydrodynamics, and the complex viscoelasticity of bilayer membranes, *Physical Review E*, Vol. 86, No. 1, pp. 011932, 2012.
- [20] F. Jülicher, R. Lipowsky, Shape transformations of vesicles with intramembrane domains, *Physical Review E*, Vol. 53, No. 3, pp. 2670, 1996.
 [21] J. Jenkins, Static equilibrium configurations of a model red blood cell,
- mathematical biology, Vol. 4, No. 2, pp. 149-169, 1977.
- [22] K. A. Riske, N. Bezlyepkina, R. Lipowsky, R. Dimova, Electrofusion of model lipid membranes viewed with high temporal resolution, *Biophysical Reviews and Letters*, Vol. 1, No. 04, pp. 387-400, 2006.
- [23] R. Dimova, S. Aranda, N. Bezlyepkina, V. Nikolov, K. A. Riske, R. Lipowsky, A practical guide to giant vesicles, Probing the membrane nanoregime via optical microscopy, *Physics: Condensed Matter*, Vol. 18, No. 28, pp. S1151, 2006.
- [24] H. G. Döbereiner, J. Käs, D. Noppl, I. Sprenger, E. Sackmann, Budding and fission of vesicles, *Biophysical journal*, Vol. 65, No. 4, pp. 1396, 1993.
- [25] M. M. Perry, A. B. Gilbert, Yolk transport in the ovarian follicle of the hen (Gallus domesticus): lipoprotein-like particles at the periphery of the oocyte in the rapid growth phase, *cell science*, Vol. 39, No. 1, pp. 257-272, 1979.
- [26] A. W. Jay, Geometry of the human erythrocyte. I. Effect of albumin on cell geometry, *Biophysical Journal*, Vol. 15, No. 3, pp. 205, 1975.
- [27] A. J. García-Sáez, S. Chiantia, P. Schwille, Effect of line tension on the lateral organization of lipid membranes, *Biological Chemistry*, Vol. 282, No. 46, pp. 33537-33544, 2007.
- [28] H. J. Deuling, W. Helfrich, The curvature elasticity of fluid membranes: a catalogue of vesicle shapes. *Journal de Physique* Vol. 37, No. 11, pp. 1335-1345, 1976.

کنترل کننده شکل گلبول قرمز در غیاب نیروی خارجی است؛ بنابراین مدل مبتنیبر انرژی خمشی میتواند تخمین مناسبی برای شناخت رفتارهای گلبول قرمز باشد [12، 28–30] و در این قسمت نتایج مدل وزیکول دوفازی با گلبول قرمز مقایسه شده است.

نکته قابل توجه این که شکل وزیکولهای آزمایشگاهی ثبتشده اغلب متناظر با جهات 1، 3 و 5 از صفحه انحنا یعنی ناحیه با انحنای مثبت است و نتایج تجربی کمتری برای انحنای منفی وجود دارد. تنوع مکانیسمهای تشکیل انحنای مثبت و دشواری ایجاد انحنای منفی در وزیکول یک دلیل این موضوع است [32,31]. انحنای غشای بسته ذاتاً مثبت است. دلیل دیگر را میتوان در سطح انرژی عوامل مولد انحنا جستجو کرد [33]. برخی پروتئینهای غشائی مانند BAR-ا از عوامل ایجاد انحنای منفی در غشاءهای چربی است، ولی ایجاد انحنای منفی و تغییر شکل غشاء نیاز به انرژی قابل توجهی دارد. ممکن است انرژی غشاء از انرژی چسبیدن پروتئین به غشاء بیشتر باشد و پیش از تکمیل تغییر شکل غشاء پروتئین از سطح جدا شده و عامل القای انحنا حذف شود.

4- جمع بندی

تغییر شکل وزیکول دوفازی با توجه به شرایط اولیه غشاء و کیفیت تحریک آن در قالب انحنای ذاتی بررسی شد. شبیهسازی تکاملی دینامیکی با توجه به عدم شفافیت روشهای تعادلی مدلسازی انتخاب شد که بر مبنای تعادل بین نیروهای خمشی غشاء و اصطکاک سیال محیطی روی سطح عمل میکند. انواع مکانیسمهای تحریک هندسی غشاء بهصورت کمیت انحنای ذاتی دولایه چربی وارد مسئله شد. انحنای ذاتی به معنای انحنای ترجیحی است که به دلیل عدم تقارن بین دولایه در غشاء به وجود می آید.

شرایط اولیه فرض شده شامل شکلهای سادهای چون دمبلی، مقعرالطرفين و كروى تخت است كه معمولاً وزيكولها به اين شكلها در وضعیتهای آزاد مشاهده شدهاند. با فرض شکل اولیه در واقع انحنای اولیه در هر ناحیه بهصورت محلی مشخص می شود. کنش بین انحنای اولیه و انحنای ذاتی القاشده میتواند مسیر تکامل و شکل نهایی وزیکول را به درستی پیشبینی کند. نتایج شبیهسازی انجامشده در موارد متعدد و با فرضیات متفاوت در انطباق با نمونه های تجربی شامل وزیکول های همگن و غیرهمگن و حتی گلبول قرمز قرار دارند. بررسی شکل وزیکولهای بهدستآمده و مرور آزمایشهای منتشرشده نشان میدهد که انحنای ذاتی مثبت با سهولت بیشتری بر غشاء القا و موجب بروز پدیدههای متداولی چون جوانهزنی و جدایش می شود. یکی از دلایل عملکرد بهتر انحنای ذاتی مثبت در تغییر شکل وزیکول می تواند هم علامت بودن با انحنای مثبت در غشای بسته باشد. از سوی دیگر تنوع مکانیسمهای اعمال انحنای مثبت بیشتر و امکان دسترسی به آنها بهتر بوده و میتوان بهصورت تجربی نیز آنها را بازتولید و مشاهده كرد. اعمال انحناى ذاتى با توجه به انحناى اوليه غشا مىتواند نتايج متفاوتی دربرداشته باشد. القای انحنای ذاتی مثبت به یک دامنه از وزیکول دوفازی دمبلی می تواند دو وزیکول تک فاز کوچک تر ایجاد کند؛ در حالی که

DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.4.9.5

amphiphysin BAR structure, Science, Vol. 303, No. 5657, pp. 495-499,

- amphiphysin BAK structure, Science, Vol. 500, 100, 2007, pp. 114
 [32] P. K. Mattila, A. Pykäläinen, J. Saarikangas, V. O. Paavilainen, H. Vihinen, E. Jokitalo, P. Lappalainen, Missing-in-metastasis and IRSp53 deform PI (4, 5) P2-rich membranes by an inverse BAR domain-like mechanism, *cell biology*, Vol. 176, No. 7, pp. 953-964, 2007.
 [33] P. Zhang, J. E. Hinshaw, Three-dimensional reconstruction of dynamin in the statistical state. *Nature cell biology* Vol. 3, No. 10, pp. 922-926, 2001.
- constricted state, Nature cell biology, Vol. 3, No. 10, pp. 922-926, 2001.
- [29] H. J. Deuling, W. Helfrich, Red blood cell shapes as explained on the basis of curvature elasticity, *Biophysical journal*, Vol. 16, No. 8, pp. 861-868, 1976.
- [30] H.W. Gerald Lim, M. Wortis, R. Mukhopadhyay, Stomatocyte-discocyte-echinocyte sequence of the human red blood cell: Evidence for the bilayer-couple hypothesis from membrane mechanics, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 99, No. 26, pp. 16766-16769, 2002.
 [31] B. J. Peter, H. M. Kent, I. G. Mills, Y. Vallis, P. J. G. Butler, P. R. Evans, H. T. McMucher, BAD determine are surrown of membrane surrown the surrown of surrowney.
- T. McMahon, BAR domains as sensors of membrane curvature: the