



دانشکده فیزیک
گزارش پروژه کارشناسی

عنوان پروژه:

شبیه سازی برهمکنش غشا لیپیدی و نانو ذرات
با استفاده از نرم افزار VCM

استاد پروژه : دکتر محمدرضا اجتهادی
یگانه بهاری - فهیمه فخری

۲۷ خرداد ۱۴۰۰

فهرست مطالب

۱	مقدمه	۱.۰
۱	نصب و شروع کار با نرم افزار	۲.۰
۶	طرح مساله	۳.۰
۶	روش شبیه سازی	۴.۰
۸	تبدیل واحد	۵.۰
۸	نتایج شبیه سازی	۶.۰
۱۳	جمع بندی	۷.۰
۱۳	ارجاعات	۸.۰

۱.۰ مقدمه

غشای سلولی شامل دو لایه فسفولیپیدی همراه با پروتئین است. مولکول فسفولیپید از اتصال یک سر شامل گروه فسفات به یک یا دو زنجیره هیدروکربنی تشکیل شده است مولکول های چربی با قرار دادن زنجیره هیدروکربنیشان رودرروی یکدیگر، تشکیل یک غشای دو لایه میدهند. سر شامل گروه فسفات دارای خاصیت آبدوستی و دم شامل زنجیره هیدروکربنی دارای خاصیت آبگریزی است. با تجمع پروتئینهای شامل ساختار آب گریز بر یک طرف غشا، دم آبگریز این پروتئینها وارد غشای لیپیدی (یعنی ناحیه شامل زنجیره های هیدروکربنی) میشود و میتواند منجر به ایجاد انحنا در غشا شود. ورود و خروج بسیاری از باکتری ها به صورت نانو ذره به این صورت رخ میدهد. تمرکز این پروژه روی شبیه سازی برهمکنش غشا با آن دسته از نانو ذراتی است که بدون استفاده از عوامل خارجی و فقط به کمک جاذبه میان غشا و ذرات باعث تغییر شکل غشا میشوند. هدف اصلی مشاهده دینامیک سیستم برهمکنش غشا و نانو ذرات است که به کمک نرم افزار VCM انجام میشود. ما در طول انجام این پروژه تجربیاتی کسب کرده ایم و کارهایی انجام داده ایم که در طول این گزارش به آنها اشاره خواهیم کرد. در نهایت با مقادیری که برای پارامتر های مربوطه پیدا کرده و به دست آورده بودیم موفق به مشاهده حرکت نانو ذرات بر روی غشا و نزدیک شدن دو نانو ذره به یکدیگر شدیم. در آخر تشکر بسیار از دکتر اجتهادی و آقای علی فرنودی داریم که صبورانه در این پروژه ما را همراهی و راهنمایی کردند و آموخته های بسیاری را به ما ارزانی داشتند. *لینک تمامی ارجاعاتی که در گزارش حرفشان را زده ایم در قسمت مراجع قرار داده ایم.

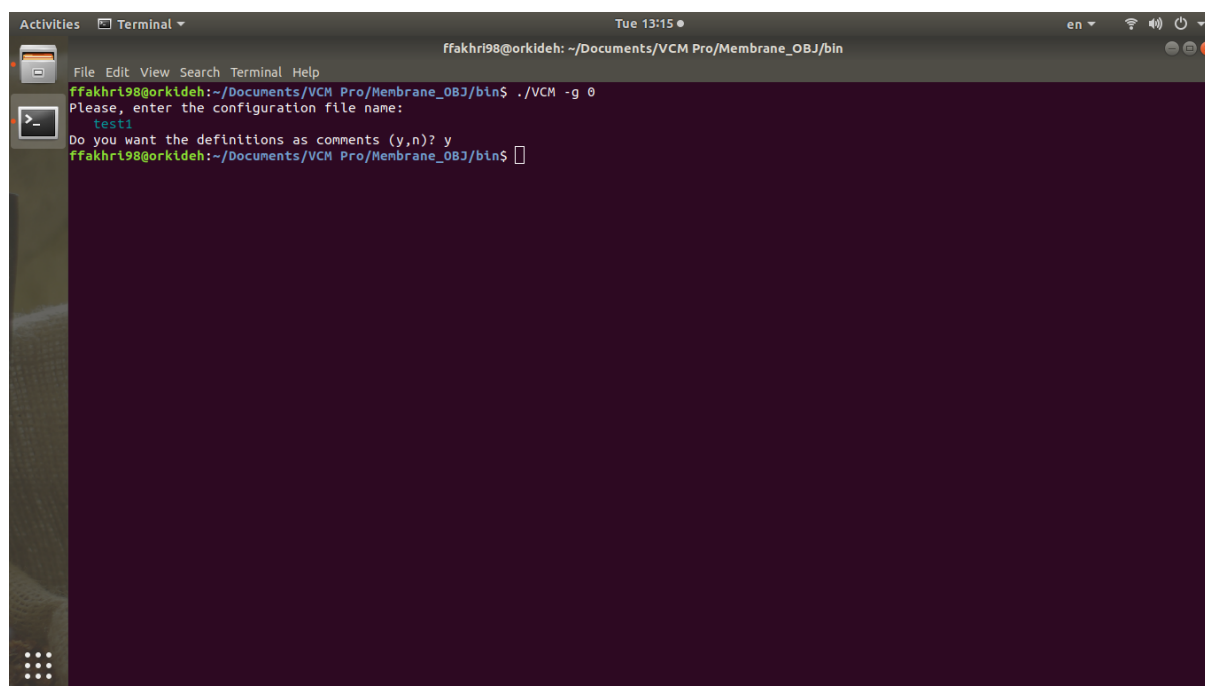
۲.۰ نصب و شروع کار با نرم افزار

در ابتدا این را بدانید که بهتر است نرم افزار را روی سیستم عامل لینوکس نصب کنید. ما از بین توزیع های لینوکس اوبونتو را انتخاب کردیم. اگر سیستم عامل ویندوز دارید میتوانید به راحتی منابع فارسی و انگلیسی در اینترنت برای راهنمایی نصب اوبونتو بر روی سیستم عامل ویندوز پیدا کنید. اما در مراحل نصب نرم VCM نتوانستیم Opencil را بر روی اوبونتو ۲۰ نصب کنیم. در حالی که نصب Opencil بر روی اوبونتو ۱۸ و ۱۶ ممکن بود. و یکی از ما با اوبونتو ۱۸ و دیگری با اوبونتو ۱۶ شروع به کار کردیم. نسخه Opencil ای که نصب کردیم را روی

گیت هاب به اشتراک گذاشته ایم. به هنگام به کار گرفتن برهمکنش در استفاده از نرم افزار VCM در اوبونتو ۱۸ این نسخه Opencl کار نمیکند.

برای مراحل بعدی نرم افزار میتوانید از راهنمای نصب سایت نرم افزار استفاده کنید. برای نمایش خروجی گرفته شده از نرم افزار VCM هم از نرم افزار vmd استفاده کردیم که به راحتی و به کمک راهنمایی های موجود در اینترنت میتوان این نرم افزار را نصب کرد و ما به مشکلی برخوردیم. پس از نصب نرم افزار همانطور که در راهنمای نصب هم گفته شده است با وارد کردن دستور `./VCM -h` در ترمینالی که در پوشه bin نرم افزار باز میکنید، همه دستورات را برای کار با نرم افزار به همین آدرس میدادیم، میتوانید راهنمایی اولیه درباره ی کار با نرم افزار را بگیرید.

ما برای کار با نرم افزار از دستور هایی که الان شرح میدهم استفاده کردیم. اول از هرچیزی باید به کمک نرم افزار یک configuration file بسازید که نرم افزار این فایل را در همان جایی که ترمینال را باز کرده اید یعنی در پوشه bin و در قالب فایل تکست ذخیره میکند. این فایل درواقع حاوی همه مشخصاتی است که برای شبیه سازی خود در نظر دارید. میتوان از دو طریق این فایل را به وجود آورد. یکی از راه ها از طریق دستور `./VCM -g 0` می باشد که در این صورت همانطور که در تصویر ۱ مشاهده میکنید تنها نام فایل را انتخاب میکنید و تصمیم میگیرید که توضیحات هر متغیری در فایل نوشته شده باشد یا خیر. که برای اولین تجربه کار با نرم افزار بهتر است کامنت ها را ببینید و توضیحات در کامنت ها به حد کفایت است. پس از ساخت فایل میتوانید فایل را باز کنید و مقادیر متغیر هایی که میخواهید را وارد کنید.



تصویر ۱

*فایل را به دقت مطالعه کنید.

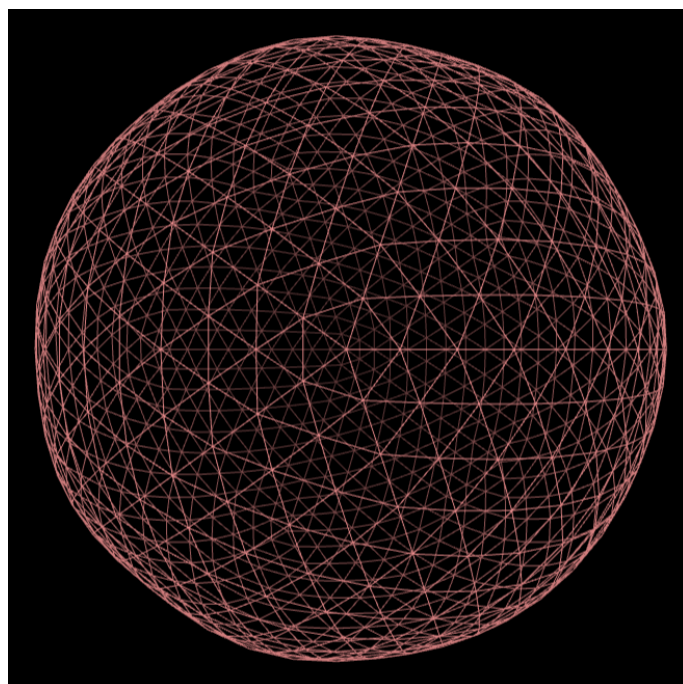
راه دیگر ساختن این فایل از طریق وارد کردن دستور `./VCM -g 1` می باشد که در این صورت متغیر هایی را در همین حین یعنی در ترمینال وارد میکنید. در تصویر ۲ مشاهده میکنید.

```
Activities Terminal Tue 13:19 ffakhr198@orkideh: ~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin
File Edit View Search Terminal Help
ffakhr198@orkideh:~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin$ ./VCM -g 1
Please, enter the configuration file name:
test2
VCM will generate all output files with the following format:
ProjectName/Date+time+index/Date+time+index+identifier.extension
The Date+time will be determined at the beginning of each simulation using the machine's clock. You may use a "ProjectName" to customise the output path.
Please enter the ProjectName:
test
Please set the simulation time length measured in pico seconds:
10
Please set the Integration step size measured in femto seconds:
10
Please set how often you want to save the trajectories, etc to disk. The time intervals are measured in femto seconds:
10
How many membranes do you want to simulate?
1
Configuring Membrane 0
Please set the path to the mesh file. Supported formats: Blender's ply and Gmsh 2:
Mesh/icospheres/2_42n.ply
Please set the bond potential (harmonic) coefficient:
1
Please set the bending potential (harmonic dihedral) rigidity coefficient:
1
ffakhr198@orkideh:~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin$
```

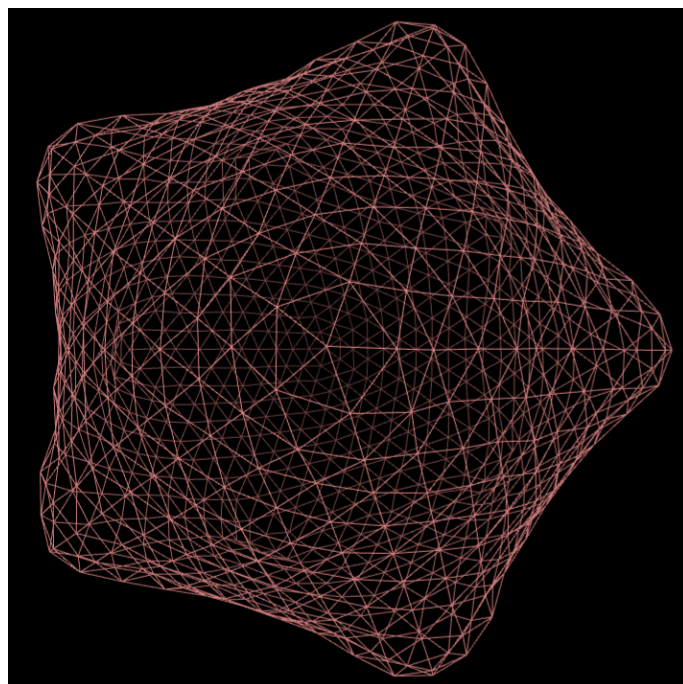
تصویر ۲

و مانند روش قبل در اینجا هم پس از ساخته شدن فایل میتوانید بروید فایل را باز کنید و تغییراتی در متغیرهای ایجاد کنید و یا متغیرهای تازه ای را روشن کرده و وارد داستان کنید.

*توجه شما را به قسمتی در تصویر ۲ که mesh file نوشته شده جلب میکنم. ما از مشهای آماده ای که در همین آدرس وارد شده در تصویر ۲ مشاهده میکنید وجود داشتند استفاده کردیم. عدد بزرگتری که در اسم فایل مش وجود دارد برابر با تعداد ذرات آن مش است. در صورتی که در اسم مش n وجود داشته باشد، آن غشا کاملاً به شکل کره خواهد بود و در غیر اینصورت غشا نقاط نقص خواهد داشت و کاملاً کروی نخواهد بود.



تصویر ۳: یک مش کروی



تصویر ۴ : یک مش حاوی نقاط نقص

حال برای اجرای configuration file از دستور `VCM -c` استفاده کردیم به این نحو که اسم configuration file را هم در ادامه دستور مینوشتیم مطابق تصویر ۵ و ۶ و ۷.

```

Activities  Terminal  Tue 13:20  en  🔊  🔌  🔌
ffakhri98@orkideh: ~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin
File Edit View Search Terminal Help
ffakhri98@orkideh:~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin$ ./VCM -c test2
>_ Initialising the Membrane Class...
Number of ... :
Nodes      42
Triangles   80
Triangle pairs 120
Node pairs (Bonds) 120

Other properties:

Radius      1
Uln 0.01 Ell 4 M 2
Uln 0.01 Ell 8 M 7
Uln 0.01 Ell 9 M -9
Uln 0.01 Ell 2 M 1
Node pair (bond) distances:
      Max 0.624151  Min 0.54372  Average 0.582326
Using the average mesh bond distances (0.582326) as the springs nominal length.
Using 3.14159 (in radians) as the triangle pair nominal angle.
Node radii set to half of bond average distances.

Membrane class initiated.
*****

num_of_bonds 120

Beginning the OpenMM section:
Membrane 0
Bond potential: Harmonic
      Coefficient (KJ.Nm^-2.mol^-1) = 1
Dihedral potential: Cosine(dihedral)
      Coefficient (KJ . mol^-1) = 1

42 Atoms
120 Bonds
120 Dihedrals
Defining interactions...
Periodic Boundary Condition OFF

```

تصویر ۵

```

Activities Terminal Tue 13:21 ffakhri98@orkideh: ~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin
File Edit View Search Terminal Help
OpenMM available platforms:
Index Name Speed (Estimated)
(0) Reference 1
(1) CPU 10
(2) OpenCL 50
Please choose a platform (index):
2
Available devices on the OpenCL platform:
0 : DeviceName Intel(R) Core(TM) i5 CPU M 520 @ 2.40GHz
OpenCLPlatformName Intel(R) CPU Runtime for OpenCL(TM) Applications
Precision single
UseCpuPme false
DisablePmeStream false
-----
0
Results/test/2021_06_15_time_13_19_000/2021_06_15_time_13_19_000
File name: Results/test/2021_06_15_time_13_19_000/2021_06_15_time_13_19_000
REMARK Using OpenMM platform OpenCL
Savingstep 1
NumSilentSteps 1
[ 100% ] time: time: 10Pst of 10.0 Ps]
Wall clock time of the simulation:
0 Hours,
0 Minutes,
2 Seconds

chrono::steady_clock runtime:
0 Hours
0 Minutes
0 Seconds

chrono::system_clock runtime:
0 Hours
0 Minutes
0 Seconds

```

تصویر ۶

```

Activities Terminal Tue 13:21 ffakhri98@orkideh: ~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin
File Edit View Search Terminal Help
(2) OpenCL 50
Please choose a platform (index):
2
Available devices on the OpenCL platform:
0 : DeviceName Intel(R) Core(TM) i5 CPU M 520 @ 2.40GHz
OpenCLPlatformName Intel(R) CPU Runtime for OpenCL(TM) Applications
Precision single
UseCpuPme false
DisablePmeStream false
-----
0
Results/test/2021_06_15_time_13_19_000/2021_06_15_time_13_19_000
File name: Results/test/2021_06_15_time_13_19_000/2021_06_15_time_13_19_000
REMARK Using OpenMM platform OpenCL
Savingstep 1
NumSilentSteps 1
[ 100% ] time: time: 10Pst of 10.0 Ps]
Wall clock time of the simulation:
0 Hours,
0 Minutes,
2 Seconds

chrono::steady_clock runtime:
0 Hours
0 Minutes
0 Seconds

chrono::system_clock runtime:
0 Hours
0 Minutes
0 Seconds
MC_Acceptance_Rate 0
Done!!!!
ffakhri98@orkideh:~/Documents/VCM Pro/Membrane_OBJ/bin$

```

تصویر ۷

همانطور که در تصویر ۶ مشاهده میکنید در قسمتی از اجرای این دستور از ما میپرسد که از چه پلتفرمی استفاده کند و وجود Opencil بین گزینه های موجود نشاندهنده این است که نصب شده است. اطلاعات خوبی حین اجرای این دستور داده می شود. مثلا همانطور که در تصویر ۵ مشاهده میکنید اطلاعاتی درباره ی فاصله ذرات غشا نوشته شده است که به کار می آید. همانطور که در تصویر ۶ مشاهده میکنید آدرس فایل های مربوطه به این اجرا نوشته شده است که ما با وارد کردن فایل های pdb و psf در نرم افزار vmd نتیجه را مشاهده میکنیم.

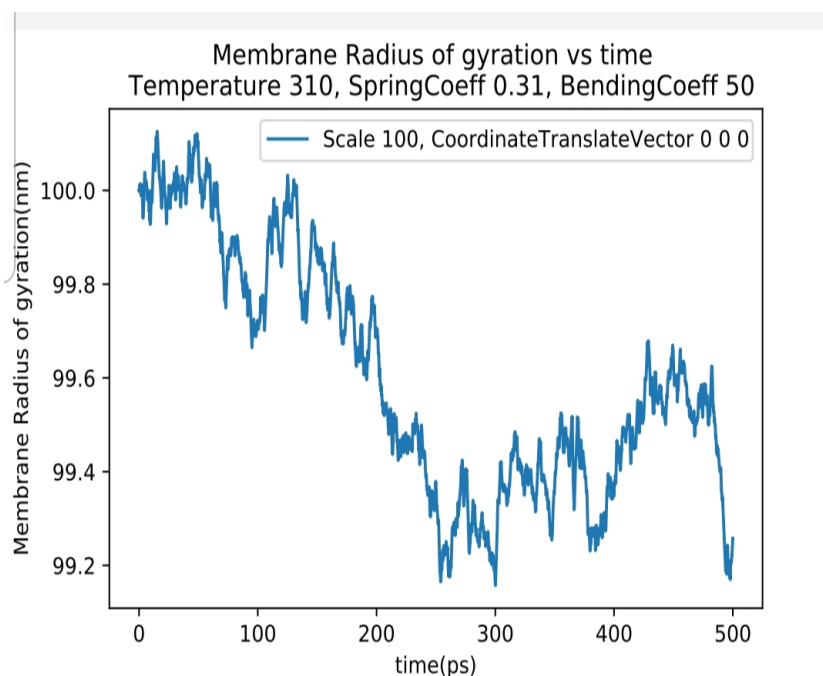
۳.۰ طرح مساله

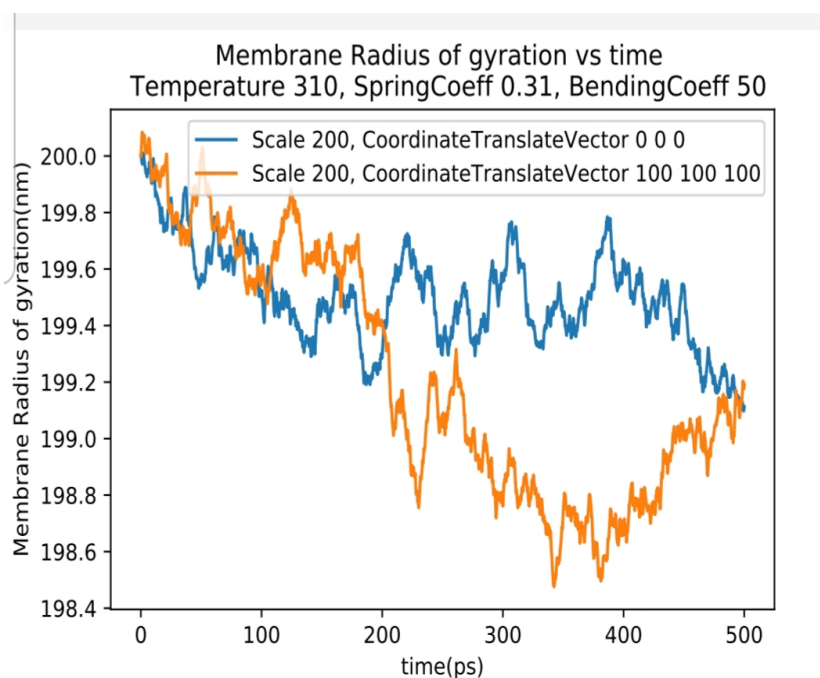
در مساله شبیه سازی غشا سلولی به به وسیله نرم افزار ابتدا باید تمام واحد های مورد نظر را به واحد های مورد قبول نرم افزار تبدیل کنیم. در قسمت تبدیل واحد درباره واحد های مورد قبول نرم افزار صحبت کرده ایم. از نظر فیزیکی مدلسازی غشا به این صورت انجام میشود که غشا از یک سری فنر های متصل بهم تشکیل شده است که دارای سختی فنر و سختی خمشی هستند که کل سیستم در یک حمام گرمای قرار دارد. برای شبیه سازی باید معده نیروی وارد به این فنر ها را حل کنیم تا بتوانیم دینامیک سیستم را پیش بینی کنیم.

VCM یک بسته نرم افزاری برای انجام شبیه سازی های دینامیک مولکولی است که قادر است با مدلسازی درشتدانه اجزای مختلف سلول، خواص مکانیکی اجزای سلول را بررسی کند. از آنجا که مدلسازی در VCM در دستگاه واحد های کاهیده صورت میگیرد در هر مساله با ترجمه واحد های مورد نظر به واحد های قابل قبول نرم افزار میتوان طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی را شبیه سازی کرد. در این پروژه تلاش کردیم تا با جستجو و یافتن پارامتر های واقعی غشا و نانوذرات همانند سختی خمشی و سختی فنر تبدیل آن ها به واحد های نرم افزار یک شبیه سازی واقعی انجام دهیم.

۴.۰ روش شبیه سازی

به عنوان یک پیشنیاز برای اشنایی بیشتر با نرم افزار ابتدا از یک مش بندی آماده استفاده کرده و به وسیله الگوریتم های گفته شده دینامیک سیستم فنر های در حل نوسان را شبیه سازی کردیم و نوسان فنر ها را مشاهده کردیم که با معادلات نیوتن سازگار است. نمودار میانگین شعاع این غشا در طول زمان به صورت زیر است





پس از این مقدمات برای حل این مساله ابتدا تلاش کردیم تا به وسیله جستجو و مطالعه واحد های واقعی مورد نظر را بیابیم. برای بدست آوردن پارامتر های غشا نرم افزار VCM غشای لیپیدی را به وسیله مش بندی مثلثی شبیه سازی میکند به این صورت که بین هر دو نقطه از شبکه یک فنر هارمونیک وجود دارد و بین هر دو فنر همسایه نیز پتانسیل خمشی اعمال میشود. مجموع این دو پتانسیل خواص کشسان غشا را به وجود می آورد. در شبیه سازی به وسیله روش دینامیک مولکولی باید معادلات حاکم بر ذرات تشکیل دهنده سیستم را حل کنیم. یکی از الگوریتم های معمول در این نوع شبیه سازی الگوریتم ورله سرعتی است که در سیستم های زیستی در صورت استفاده از این الگوریتم باید برای سیستم ترموسات تعریف شود تا دما ثابت بماند. اما ترموسات اگرچه دما را ثابت میکند اما نمیتواند حرکات ذرات بر اثر افت و خیز را شبیه سازی کند. یک راه حل مناسب استفاده از دینامیک لانژون است به این ترتیب که با حل این معادله میتوان سیستم غوطه ور در حمام گرمایی را شبیه سازی کرد.

در ابتدا باید محیط متناسب برای غشا را با توجه به آنچه در آزمایشگاه مشاهده کردیم اعم از دمای محیط و روش حل معادلات حاکم بر سیستم را در نرم افزار مشخص کنیم. پس از آن به سراغ تنظیم پارامتر های غشا میرویم. غشاهای زیستی به دلیل پخش سطحی مولکولهای چربی سازنده شان، مانند مایع دوبعدی عمل میکنند. این خاصیت با تغییر اتصال نقاط شبکه در طی شبیه سازی بازنمایی می شود. طی این فرآیند، انرژی مکانیکی غشا از طریق انتخاب های مونت-کارلو برای یافتن بهترین پیکربندی شبکه کمینه میشود. در نتیجه برای شبیه سازی غشا لیپیدی که فیزیک آن شبیه غشای لیپیدی واقعی دیده شده در آزمایشگاه باشد باید پارامتر های سائز غشا و سختی خمشی و سختی فنر را بدست آوریم. برای بدست آوردن واحد ها به مقالات مختلفی که در انتهای گزارش به آن ها ارجاع داده شده رجوع کردیم و با استفاده از شهود خود به عنوان فیزیک پیشه واحد ها را بدست آوردیم. برای شبیه سازی نانوذرات باید ابعاد آن ها را در نظر بگیریم و با توجه به سائز غشا آن ها را تنظیم کنیم. این ذرات انعطاف پذیری بسیار کمتری از غشا دارند و نوعی جسم صلب به حساب می آیند و تنها میتوانند حرکت انتقالی و دورانی حول مرکز جرم خود انجام دهند. در این پروژه این نانوذرات را مشابه با غشا شبیه سازی کرده اما سختی فنر و سختی خمشی آن ها را به گونه ای تنظیم کرده که به صورت جسم صلب باشند. برای جلوگیری از فرو رفتن نانوذرات در یک دیگر بینشان یک پتانسیل تعریف کرده ایم.

یکی از چالش های مهم این پروژه تنظیم برهمکنش میان غشا و نانوذرات و بررسی دینامیک سیستم است. برای این برهمکنش از پتانسیل لnard جونز استفاده کرده ایم. این پتانسیل برای برهمکنش های کوتاه برد میان غشا و نانو ذرات مناسب است.

۵.۰ تبدیل واحد

مقادیری که از مقاله بدست آوردیم برای ویژگی های مکانیکی غشا بزرگ به صورت زیر است :

$$\begin{aligned} \text{Low Tension} & \begin{cases} Y_{2D} : 13 \pm 7 \frac{nJ}{m^2} \equiv 8 \pm 4 \times 10^{-6} \frac{kJ}{(nm)^2 \cdot mol} \\ \kappa_c : 18 \pm 6 k_B T \equiv 46.2 \pm 15 \frac{kJ}{mol} (T = 310) \end{cases} \\ \text{High Tension} & \begin{cases} Y_{2D} : 25 \pm 9 \frac{\mu J}{m^2} \equiv 15 \pm 5.4 \times 10^{-3} \frac{kJ}{(nm)^2 \cdot mol} \\ \kappa_c : 21 \pm 5 k_B T \equiv 54 \pm 13 \frac{kJ}{mol} (T = 310) \end{cases} \end{aligned}$$

برای تبدیل مدول یانگ دو بعدی به سختی فنر و تبدیل سختی خمشی اندازه گیری شده به سختی خمشی مطلوب نرم افزار از رابطه زیر که در شبکه های مثلثی برقرار است استفاده میکنیم:

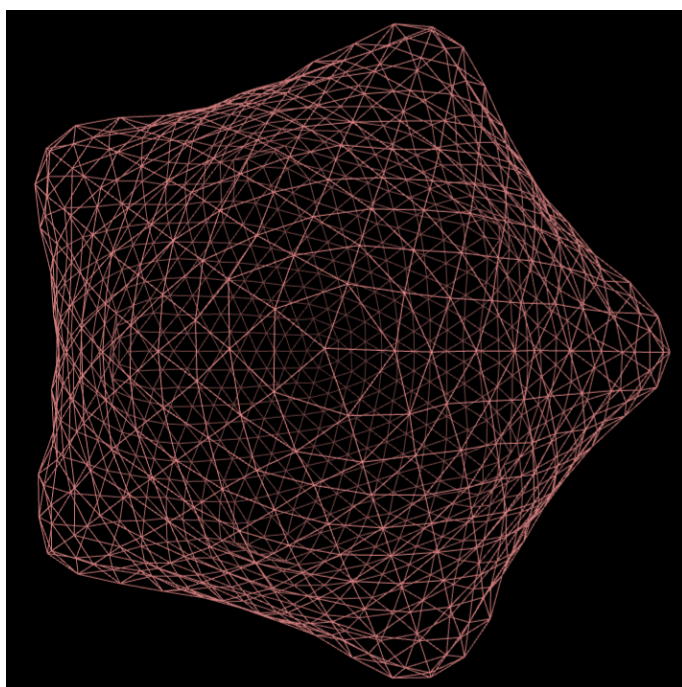
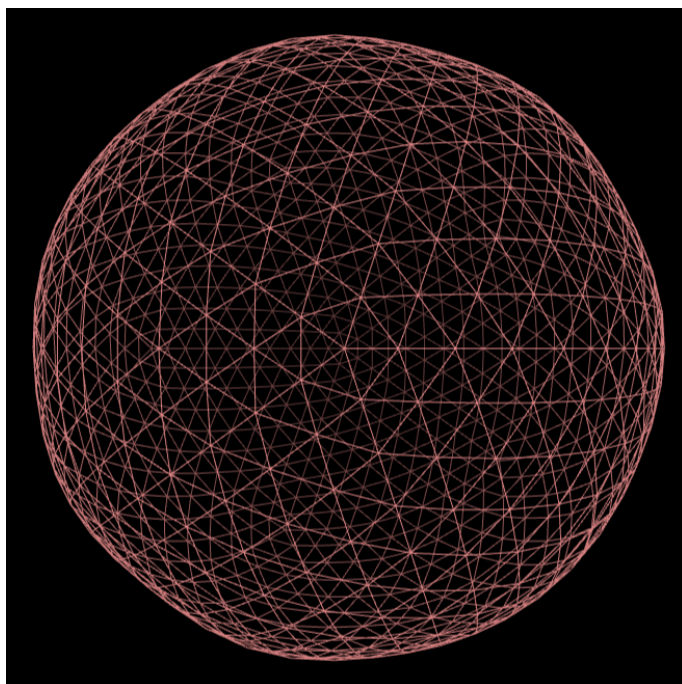
$$Y_{2D} = \frac{2}{\sqrt{3}} k_{spring}$$

$$\kappa = \frac{\sqrt{3}}{2} k_{\theta}$$

شعاع غشا بزرگ برابر ۸۰۰۰ نانومتر است برای افزایش سرعت شبیه سازی و نتیجه گیری هر ۴۰۰ نانومتر را برابر یک در نظر میگیریم و متناسب با آن مقادیر سختی فنر و سختی خمشی را نیز تنظیم میکنیم و شبیه سازی را به وسیله این پارامتر ها آغاز میکنیم

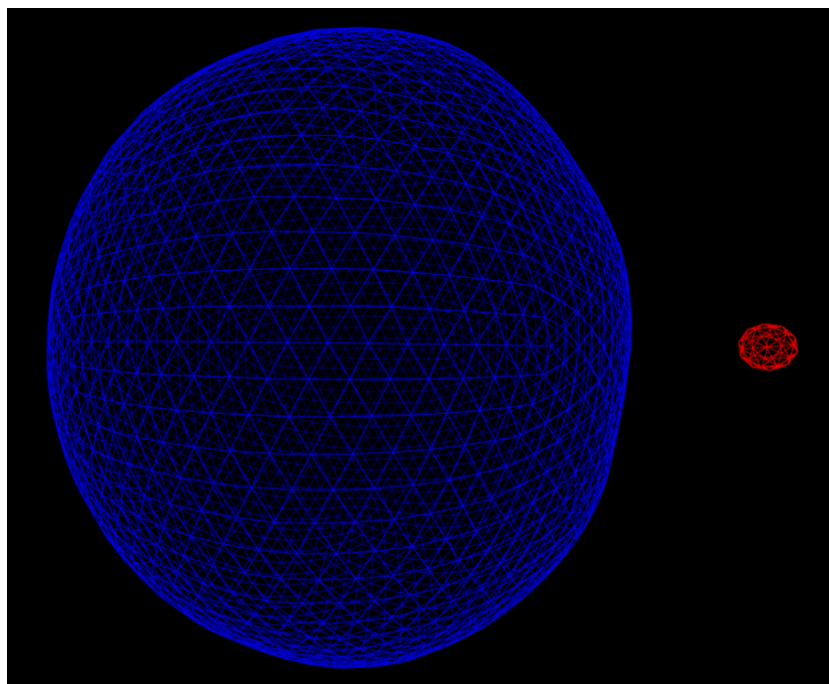
۶.۰ نتایج شبیه سازی

برای آماده سازی چیدمان سیستم غشا و فضای اطراف دما را ۳۱۰ کلوین در نظر گرفتیم و از یک مش بندی با ۲۵۶۲ راس استفاده کردیم. شعاع نانو ذرات نیز ۱/۲۰ برابر شعاع غشا است. در قدم اول پس از بدست آوردن پارامتر ها فقط غشا را شبیه سازی کردیم. و به علت وجود مش بندی مثلثی و خاصیت پخش رئوس دو نوع ساختار غشا در شبیه سازی دیده میشود که بر اثر حضور یا عدم حضور این خاصیت به وجود آمده اند. که به ترتیب به آن ها غشای کشسان و مایع میگوییم. در شکل زیر نمونه ای از هر دو غشا را مشاهده میکنیم.

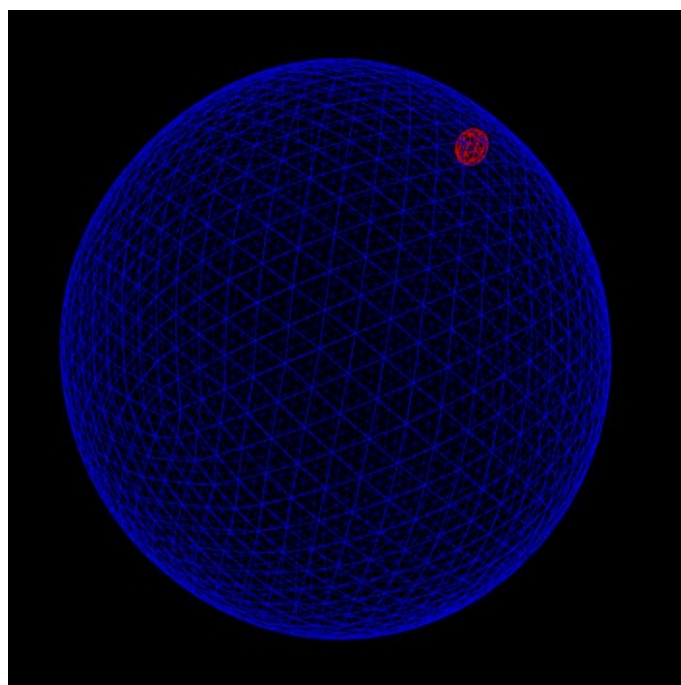


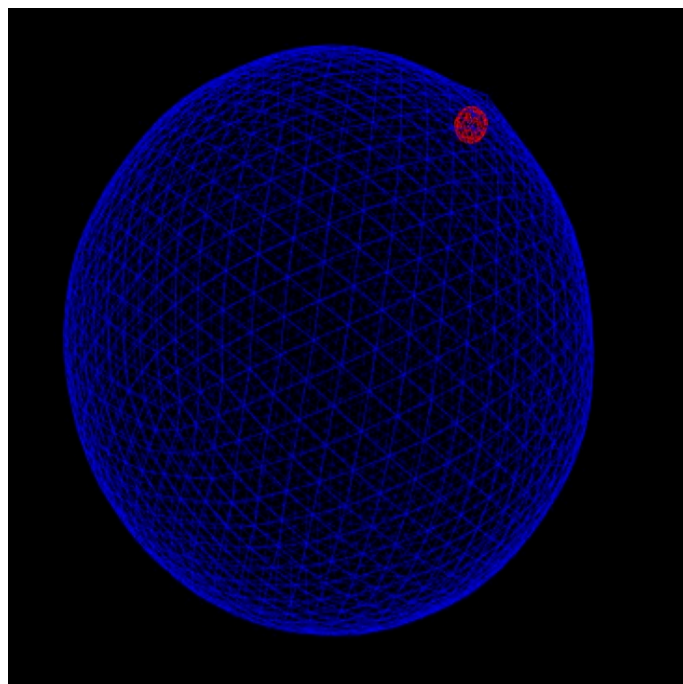
در قدم بعدی به شبیه غشا نانوذرات را نیز اضافه کردیم. در این مرحله علاوه بر تنظیم پارامتر های فیل باید واحد های مورد نیاز برهمکنش لنارد جونز را هم تنظیم کنیم.

در شکل زیر سایز نانوذره را در مقایسه با سایز غشا مشاهده میکنیم در این شکل برهمکنشی بین غشا و نانوذره تعریف نشده و صرفا برای مقایسه ابعاد و یکسان بود ساختار غشا و نانوذرات نشان داده شده است.

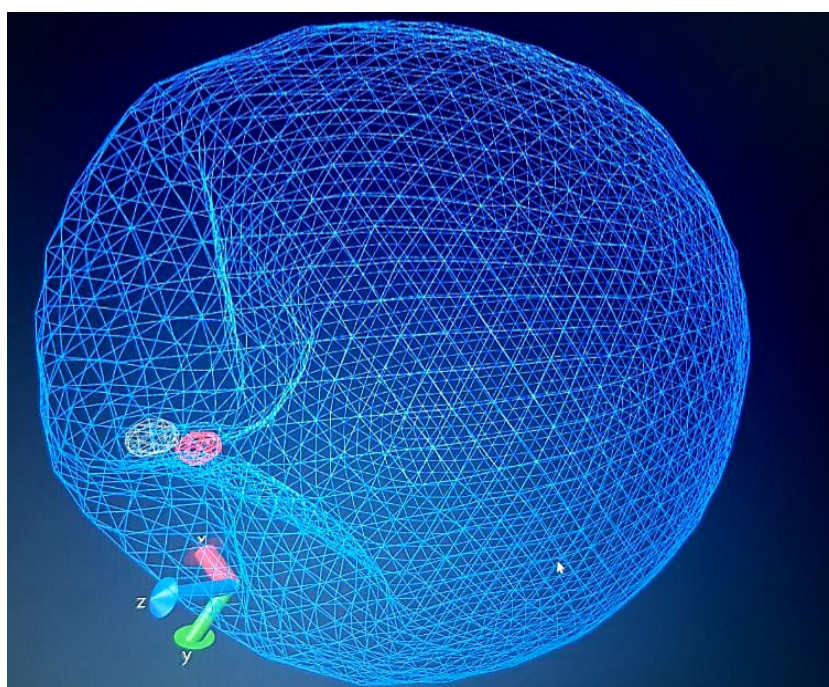


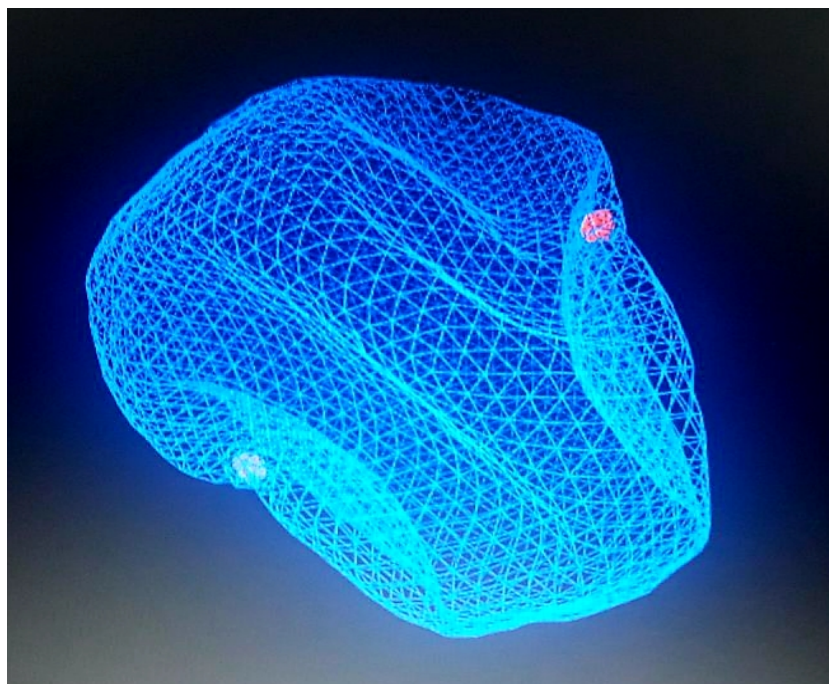
در ادامه برهمکنش غشا نانوذرات را بررسی میکنیم ابتدا یک نانو ذره را همراه غشا شبیه سازی میکنیم. در این برهمکنش با توجه به اینکه از پتانسیل لنارد جونز استفاده شده و پارامتر های مهم این پتانسیل نیز عمق چاه و سیگما است با تنظیم پارامتر های برهمکنش غشا با یک نانو ذره با توجه به عمق چاه پتانسیل لنارد جونز نانو ذره ابتدا درون غشا رها میشود و پس از آن به دیواره غشا میچسبد. با توجه به شکل های نشان داده شده نانوذره ابتدا درون غشا و سپس به دیواره چسبیده است.





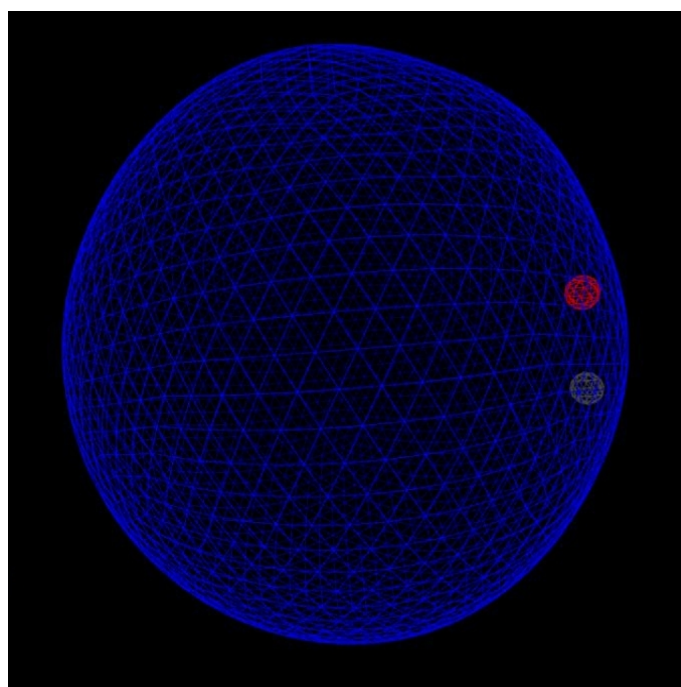
پس از مشاهده برهمکنش غشا و یک نانو ذره به سراغ مشاهده ی سیستم با دو نانو ذره میرویم. با افزایش قدرت پتانسیل برهمکنش مشاهده میکنیم که غشا به دور نانوذرات پیچیده شده است.

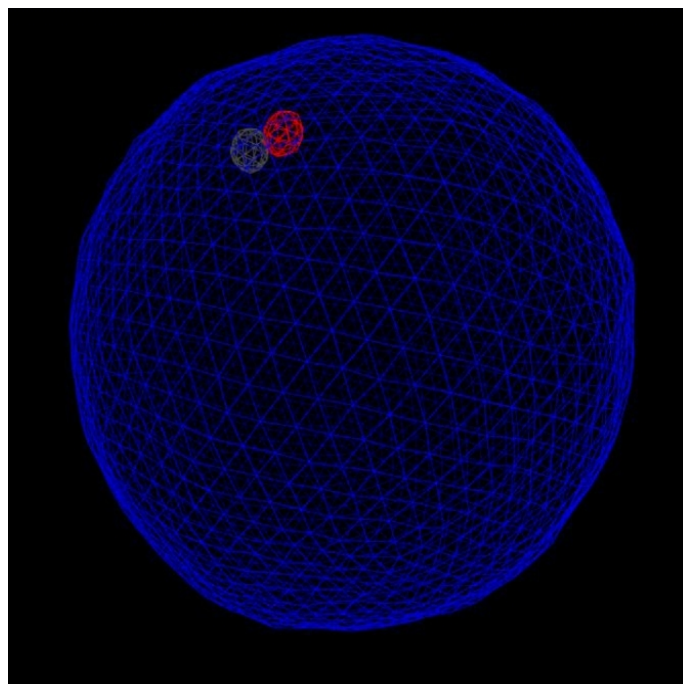




با توجه به نتایج شبیه سازی بسیار محتمل است که در برهمکنش غشا با دو نانوذره نانوذرات به یک دیگر نزدیک شوند . با توجه به اینکه هیچ نسلو جاذبه ای بین نانوذرات تعریف نشده این نزدیک شدن به علت به وجود آمدن نیروی موثری است که از برهمکنش همزمان غشا با نانوذره ایجاد میشود. در نتیجه غشا هزینه انرژی خمشی کمتری برای در بر گرفتن نانوذرات هزینه میکند.

در شکل های زیر مشاهده میکنیم که دو نانوذره به یک دیگر نزدیک شده اند. شکل اول مکان اولیه نانوذرات را نشان میدهد. شکل بعدی پس از ۳۳۷ پیکو ثانیه شبیه سازی شده است.





۷.۰ جمع بندی

با توجه به نتایج شبیه سازی نشان داده شده دو نوع ساختار کلی غشای مایع و کشسان به وجود می آید. در برهمکنش غشا با ذرات غشا به عنوان یک واسطه موجب القای نیروی جاذبه میان نانوذرات میشود تا با صرف انرژی کمتر خمشی باعث کاهش انرژی کل سیستم شود.

۸.۰ ارجاعات

<https://github.com/yeganeh1212/VCM-report/blob/main/config>
<https://github.com/yeganeh1212/VCM-report/blob/main/FarsiThesis.pdf>
https://github.com/yeganeh1212/VCM-report/blob/main/4_046088568533682072.pdf