

Dinamično triangulirane površine v biomehaniki “kosmatih” biomembran

Miha Fošnarič

Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija
E-pošta: miha.fošnaric@zf.uni-lj.si

Povzetek. Predstavimo biofizikalni model, v katerem membrano popišemo z dinamično triangulirano površino (DTP). S takšnim modelom zajamemo ključne lastnosti membrane, ki so pomembne za popis njene biomehanike na nivoju, kjer si membrano predstavljamo kot dvodimenzionalno tekočino. Predstavimo tudi simulacije Monte Carlo, s katerimi popišemo membrano kot DTP v termodinamičnem ravnovesju, torej z njenimi termičnimi fluktuacijami vred. Slednje nam omogočijo, da lahko iz spektralne analize termičnih fluktuacij sklepamo o njenih mehanskih lastnostih. To metodo uporabimo za izračun, kako mehki linearni polimeri, ki so kot lasje pripeti na membrano, vplivajo na njeno upogibno trdnost. Izkaže se, da pri velikih polimernih pokritostih membrane (nad $\approx 40\%$) njena upogibna trdnost znatno naraste in se pri skoraj 100% pokritosti podvoji. Takšne “kosmate” membrane so na primer s polietilenskimi glikolnimi verigami dekorirane lipidne membrane (*t.i.* PEG-membrane), ki imajo pomembno vlogo v biotehnologiji.

Ključne besede: Statistična biofizika, PEG membrane, PEG lipidi, Monte Carlo simulacije, lipidne membrane

Dynamically triangulated surfaces in mechanics of “hairy” biomembranes

A model is presented in which biomembranes take a form of Dynamically Triangulated Surfaces (DTSS) that are in Monte-Carlo (MC) simulations observed in their thermodynamic equilibrium. Such simulations are used to obtain DTSS elastic properties by analyzing their thermal fluctuations. The effect of linear polymers, as hair attached to DTSS, on properties of such polymer decorated DTSS is studied. The bending stiffness of DTSS with a large polymer coverage (above $\approx 40\%$) drastically increases and at full polymer coverage almost doubles compared to the polymer-free DTSS. “Hairy” DTSS are used to represent polyethylene glycol decorated membranes (PEGylated membranes), which play an important role in biotechnology and are applied in pharmacy and medicine.

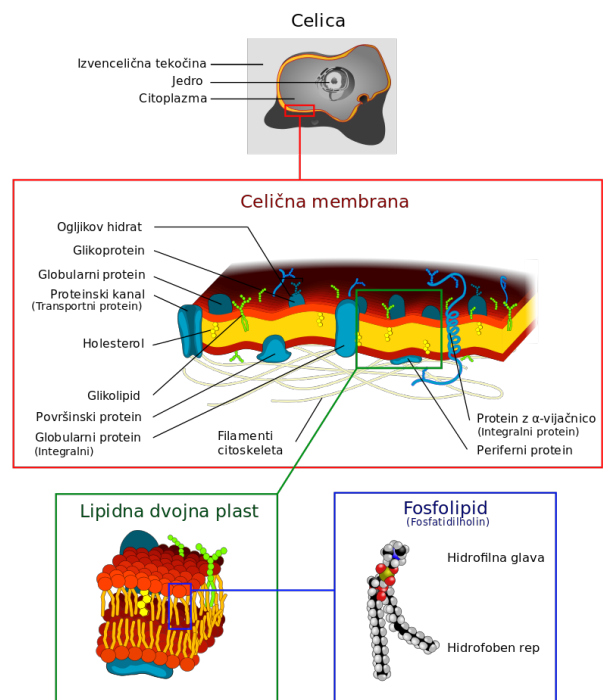
Keywords: statistical biophysics, PEGylated membranes, PEG lipids, Monte Carlo simulations, lipid membranes

1 UVOD

Biološke celice, osnovne gradbene in funkcionalne enote živih organizmov, obdaja membrana, ki ločuje notranjost celice od okolice in med drugim skrbi za transport snovi v celico in iz nje (slika 1) [1], [2].

Osnova biološke membrane je dvojna plast lipidnih molekul, v in na katero so pripete druge molekule, kot so membranski proteini in citoskelet. Lipidna dvojna plast je debela le približno 5 nm, kar je bistveno manj od razsežnosti celice, ki so tipično reda nekaj μm . Lipidne molekule v dvojni lipidni plasti so pogosto lateralno gibljive, kar omogoča difuzijo molekul znotraj lipidne dvojne plasti.

Prejet 13. oktober, 2020
Odobren 27. november, 2020



Slika 1: Zgradba biološke celice (zgoraj) in celične membrane (na sredi) in njene osnove - lipidne dvojne plasti (spodaj). Vir: Wikipedia (avtor članka je tudi (so)avtor slovenske različice slike).

Modeliranje lipidnih in bioloških membran ter njihovih interakcij z okolico je v zadnjega pol stoletja zelo napredovalo. Ob tem pa se moramo zavedati, da

je biološka membrana kompleksen sistem, sestavljen iz komponent z zelo različnimi mehanskimi lastnostmi [1]. Tako je izbira modela odvisna od namena in nivoja, na katerem želimo sistem preučevati. Model mora biti dovolj podroben, da zazna pojave, ki jih želimo popisovati, a ne sme biti prezapleten, da se ne izgubimo v podrobnostih [3].

Lipidno dvojno plast in tudi biološko membrano zaradi njenih zgoraj naštetih lastnosti pogosto obravnavamo kot dvodimenzionalno tekočino [1], [3]. Pri tem je za mehanske lastnosti membrane in njeno funkcijo zelo pomembna lastnost njena upogibna trdnost, κ .^{*} Ta nam pove, koliko dela moramo opraviti, da membrano upognemo. Za zaključeno dvodimenzionalno ploskev, ki se ji topologija ne spreminja in nima spontane ukrivljenosti, lahko njeno upogibno energijo zapišemo kot [4], [1]

$$W_b = 2\kappa \int_A H^2 dA. \quad (1)$$

Pri tem je H povprečna ukrivljenost v dani točki ploskve, integral pa teče po njeni celotni površini. Da takšno ploskev ukrivimo v obliko krogle, opravimo torej $W_b = 8\pi\kappa$ dela. Lipidna dvojna plast ima upogibno trdnost reda $\kappa \approx 10kT$ [1], kjer je k Boltzmannova konstanta in T temperatura. Tako pogosto na obliko membran vplivajo že termične fluktuacije.

V tem prispevku predstavimo model, v katerem membrano popišemo z dinamično triangulirano površino (DTP) [5], [6]. Simulacije DTP so v biofiziki orodje mnogih raziskav: za konformacije in skalirne lastnosti membran [6], [7] in preučevanje njihovega toploškega faznega prostora [8]; za oblike mehurčkov (vesiklov) membran pri končni temperaturi [9], njihovo dinamiko v strižnem toku [10], njihovo interakcijo z naelektrenimi koloidi [11] in ovijanje polimerov [12], analizo njihovih termičnih flutucij za preučevanje njihovih mehanskih lastnosti, kot je upogibna trdnost [13] in lateralna membranska napetost [14]; modelu DTP je bila dodana anizotropija [15], [16]; preučevali smo tudi vpliv membranskih proteinov in citoskeleta na biološke membrane [17], [18].

V članku najprej razložimo model DTP ter idejo simulacij Monte-Carlo s takšnimi površinami. V nadaljevanju pa predstavimo uporabo simulacij DTP za določanje mehanskih lastnosti "kosmate" membrane z analizo njenih termičnih fluktuacij. S "kosmato" membrano mislimo na lipidno membrano, dekorirano s polimeri, ki so pripeti na membrano kot lasje. Takšne strukture so lahko model npr. PEG lipidnih membran, kjer so na membrano pripete verige polietilen glikola (PEG) [19], [20].

2 DINAMIČNO TRIANGULIRANE POVRŠINE

2.1 Struktura in lastnosti

Dvodimenzionalno ploskev v tridimenzionalnem prostoru pogosto diskretiziramo tako, da na površino nappemo trikotniško mrežo. Izbira trikotnika se ponuja kar sama, saj je najenostavnejši mnogokotnik, ki obstoja v evklidski ravnini.

Ko s trikotniško mrežo popišemo membrano, lahko en trikotnik, oziroma eno vozlišče in njegova neposredna okolica, predstavlja del membrane, ki jo zapolnjuje več molekul v membrani. Takšni modeli s skaliranjem so nepogrešljiv del modeliranja bioloških sistemov [3], [1], saj omogočajo kvalitativen vpogled na dogajanje v membranah in pripomorejo k razumevanju njenega delovanja [21].

Ne glede na skaliranje, torej kolikšen del membrane predstavlja eno vozlišče, površino, ki jo želimo modelirati, predstavimo z N vozlišči, ki so s približno $3N$ vezmi povezani v trikotniško mrežo s približno $2N$ trikotniki.

Kot smo omenili že v uvodu, za popis lipidnih dvojnih plasti in bioloških membran pogosto želimo, da se takšna triangulirana površina obnaša kot dvodimenzionalna tekočina. To lahko dosežemo tako, da poleg premikanja vozlišč trikotniške mreže dovolimo tudi spreminjanje povezav med vozlišči, kar nam da lateralno mobilnost vozlišč znotraj mreže. In to je ideja dinamično trianguliranih površin (DTP).

Simulacije z DTP so metode Monte-Carlo (MC), kjer spremembe mreže dosežemo z dvema vrstama MC korakov: premiki vozlišč in premeti vezi (slika 2).

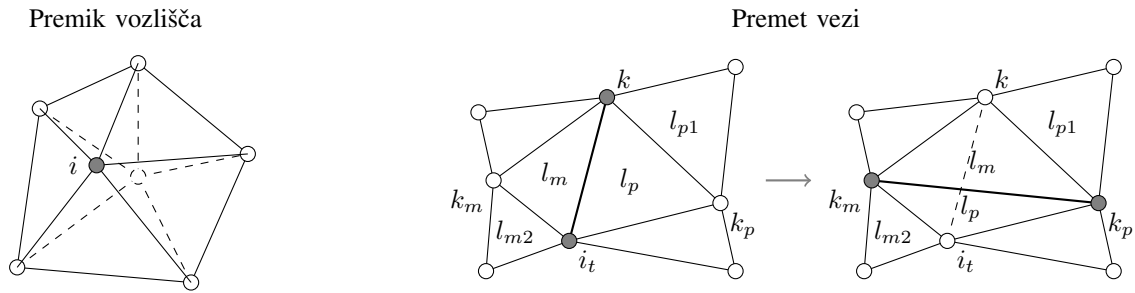
Premik vozlišča pomeni, da izbrano vozlišče premaknemo na nov položaj znotraj krogle z radijem s in s središčem v vozlišču pred premikom (slika 2, levo).

Premet vezi vključuje trikotnika, ki si izbrano vez delita in njuna štiri vozlišča (slika 2, desno). Pri premetu izbrano vez nadomestimo z vezjo, ki povezuje prej nepovezani vozlišči. Z mehanizmom premetavanja vezi poskrbimo za difuzijo vozlišč znotraj trikotniške mreže. Takšna lateralna gibljivost gradnikov površine je pomembna lastnost lipidnih in bioloških membran.

Pri premikanju vozlišč in premetih vezi nas omejuje dolžina vezi, d . Ta je med povezanima vozliščema omejena z minimalno dolžino, d_{\min} , in maksimalno dolžino, d_{\max} . Vsa vozlišča tako čutijo odbojni potencial togih teles na medsebojni razdalji d_{\min} , torej se obnašajo kot toge krogle z radijem d_{\min} . S primerno izbiro vrednosti parametrov d_{\min} , d_{\max} in s , lahko obnašanje površine prilagodimo potrebam.

Pri modeliranju membranskih površin ponavadi želimo, da membrana med premiki vozlišč in premeti vezi ne more prebosti sama sebe. Na primer, izbira razmerij $d_{\max}/d_{\min} = 1.7$ in $s/d_{\min} = 0.15$ nam za kvazi-krogelne oblike površin zagotavlja, da vozlišče ne more zatavati skozi trikotniško površino, vseeno pa nam

^{*}Upogibni trdnosti pogosto rečemo tudi upogibna konstanta. Večkrat zanjo srečamo tudi simbol k_C .



Slika 2: Vrste MC korakov. LEVO: Premik vozlišča – vozlišče i se premakne iz začetnega položaja (točkasto) na novega. Pri premiku vozlišča se topologija povezljivosti mreže ne spremeni – vozlišče i ostane po premiku povezano z enakimi sosedi. DESNO: Premet vezi – pred spremembo sta vozlišči i_t and k povezani, po spremembi pa njuno vez nadomesti vez med prej nepovezanima vozliščema k_m and k_p . Ob tem se spremenita tudi trikotnika l_m and l_p .

zagotavlja približno 50% verjetnost, da bo premik vozlišča sprejet.[†] V primeru *t.i.* zmečkanih membran (*angl.* crumpled membranes), kjer se ukrivljenosti membrane znatno spreminjajo ob majhnih premikih po površini, pa moramo biti bolj pazljivi, na primer z zmanjšanjem razmerja d_{\max}/d_{\min} in/ali koraka s .

2.2 Prečesavanja faznega prostora mikrostanj

V statistični fiziki ločimo med mikrostanji in makrostanji sistema, ki ga opazujemo. Z mikrostanjem mislimo na stanje, pri katerem poznamo vse podrobnosti sistema. V naših simulacijah DTP to pomeni, da poznamo položaj vseh vozlišč in vseh vezi med njimi. Makrostanje, na drugi strani, definirajo makroskopske spremenljivke, kot sta npr. temperatura in tlak. Makroskopskih spremenljivk je praviloma bistveno manj kot mikroskopskih in tako lahko isto makroskopsko stanje realizira veliko število različnih mikroskopskih stanj.

V naših simulacijah prostor mikrostanj sistema prečesamo z Metropolis-Hastingovim algoritmom [22], [23]. Vsak MC korak, torej vsak premik vozlišča in vsak premet vezi, spremeni mikrostanje sistema. Ta sprememba iz mikrostanja i v mikrostanje $i + 1$ je sprejeta z verjetnostjo

$$P(i \rightarrow i + 1) = \min [1, \exp(-\Delta E/kT)], \quad (2)$$

kjer je $\Delta E = E_{i+1} - E_i$ sprememba energije sistema ob potencialni spremembi premika vozlišča ali premeta vezi, kT pa je termična energija (produkt Boltzmannove konstante k in temperature T).

Začetno stanje sistema v simulacijah lahko poljubno izberemo, če pred začetkom opazovanja oz. merjenja sistem le lahko spravimo v ravnovesno stanje. To ponavadi naredimo z začetno “termalizacijo” ob uporabi zgoraj opisanega algoritma (enačba 2).

[†]Če ima površina le upogibno energijo (enačba 1). Kako izračunamo upogibno energijo mreže in verjetnost za sprejetje premika vozlišča, opišemo v nadaljevanju.

Ko je sistem v termičnem ravnovesju, lahko za vsako količino Q , ki je definirana na mikroskopskem stanju našega sistema, uporabimo simulacije DTS, da izračunamo njeno povprečno vrednost $\langle Q \rangle$ [13]. Pri tem nam algoritem iz enačbe 2 zagotavlja, da se naš sistem obnaša kot kanonični ansambel, kjer je verjetnost, da bomo našli sistem v nekem mikrostanju z energijo E , sorazmerna z $\exp(-E/kT)$. Predpostavimo lahko torej, da je s simulacijami dobljeno povprečje $\langle Q \rangle$ enako časovnemu povprečju sistema v termičnem ravnovesju, $\langle Q \rangle_t$:

$$\langle Q \rangle = \langle Q \rangle_t. \quad (3)$$

Enakost v enačbi 3 nam odpre možnost uporabe simulacij DTS za izračun količin, ki jih lahko tudi v resnici izmerimo. Veliko bioloških sistemov je namreč v termičnem stiku s svojo okolico pri konstantni temperaturi, kar v statistični fiziki predstavlja kanonični ansambel mikrostanj.[‡]

2.3 Diskretizacija energije

Da v simulacijah DTP definiramo energijo mikrostanja (glej enačbo 2), je smiselno uporabiti operatorje diskretne diferencialne geometrije, ki jih lahko priprnemo na triangulirane površine [24].

V modeliranju bioloških membran in lipidnih membran je pomembna količina upogibna energija membrane (enačba 1) [1]. V znanstveni literaturi najdemo več načinov diskretizacije upogibne energije na DTS [25], [5], [15]. Osnovna ideja večine njih pa je definirati povprečno ukrivljenost, H , v vozlišču, ki jo dobimo iz vsote normal trikotnikov, ki si to vozlišče delijo. V izrazu za upogibno energijo membrane (enačba 1) nastopa kvadrat povprečne ukrivljenosti, H^2 , in integral preko celotne površine membrane je potem kar vsota

[‡]V primeru, da na količine, ki jih opazujemo, znatno vpliva tudi izmenjava snovi med našim sistemom in okolico, uporabimo velekanonični ansambel.

prispevkov upogibne energije v vseh vozliščih mreže, ki predstavlja membrano v modelu DTP.

V nadaljevanju bomo uporabili diskretizacijo Itzyksona [26], [27],

$$4 \int_A H^2 dA = \sum_i \frac{1}{\sigma_i} \left[\sum_{j(i)} \frac{\sigma_{ij}}{d_{ij}} (\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j) \right]^2, \quad (4)$$

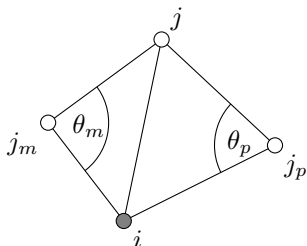
kjer zunanja vsota teče preko vozlišč mreže, notranja pa preko sosedov, s katerimi so ta vozlišča povezana. Vektor \mathbf{R}_i kaže do vozlišča i , d_{ij} je razdalja med vozlišči i in j ,

$$\sigma_i = \frac{1}{4} \sum_{j(i)} \sigma_{ij} d_{ij} \quad (5)$$

pa je površina celice v dualni mreži ob vozlišču i [26]. Razdalja med vozlišči v dualni mreži je

$$\sigma_{ij} = d_{ij} [\cot \theta_1 + \cot \theta_2] / 2, \quad (6)$$

kjer sta θ_1 in θ_2 kota nasproti stranici ij v trikotnikih, ki si delita stranico ij (slika 3).



Slika 3: Trikotnika dualne mreže, ki si delita vozlišči i in j ter vez med njima z dolžino d_{ij} (glej enačbo 5). Označena kota θ_m in θ_p nastopata v enačbi 6.

2.4 Globalne omejitve

Lipidna dvojna plast (slika 1) je praktično nepropustna za vodne molekule, biološke membrane pa imajo mehanizme, s katerimi uravnavajo tlačno razliko med notranjostjo in zunanostjo celice [1].

Zato pri simulacijah zaključenih membranskih struktur, kot so lipidni mehurčki (vesikli) ali biološke celice, v okviru modela DTS pogosto dodamo energiji membrane (enačba 2) člen

$$E_p = -pV, \quad (7)$$

kjer je p razlika zunanjega in notranjega tlaka in V volumen zaključene membranske strukture (vesikla ali celice).

Če pa želimo, da je volumen vesikla ali celice med simulacijo konstanten pri vrednosti V_0 , lahko namesto zgornjega energijskega člena uporabimo pogoj

$$|V - V_0| < \varepsilon_V, \quad (8)$$

ki ga preverimo ob vsakem poskusu spremembe mikrotanja sistema. Pri tem mora biti ε_V majhen ($\varepsilon_V \ll V_0$),

ampak vseeno dovolj velik, da ne zaduši termičnih fluktuacij oblike membrane. Izbira ε_V je odvisna od diskretizacije. Na primer, vzamemo lahko, da je ε_V enak prostornini tetraedra, ki ga sestavljajo enakostranični trikotniki s površinami A_0/N_t , kjer je A_0 površina krogle s prostornino V_0 in N_t število trikotnikov mreže:

$$\varepsilon_V = \frac{4\sqrt{2}\pi}{3^{3/4}} \frac{V_0}{N_t^{3/2}}. \quad (9)$$

Na podoben način lahko uvedemo tudi vez za površino, $|A - A_0| < \varepsilon_A$, kjer lahko izberemo $\varepsilon_A = A_0/N_t$.

2.5 Potek in prostorska dimenzija simulacij

V simulacijah DTS lahko razvoj sistema merimo v enotah Monte-Carlo prečesavanj, *angl.* Monte Carlo sweeps (mcs). En mcs je sestavljen iz poskusov premika vsakega izmed N vozlišč, ki jim pogosto sledi $3N$ poskusov premeta vsakič naključno izbrane vezi.

Razmerje med poskusi premetov vezi in premiki vozlišč je povezano z lateralno difuzijsko konstanto membrane oziroma z njeno viskoznostjo [28], [10]. Difuzija nam v simulacije prinese tudi realno časovno skalo in omogoča modeliranje dejanske dinamike sistema.

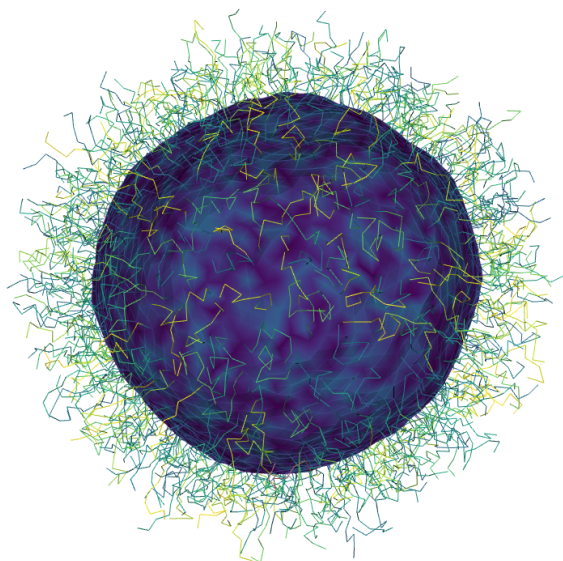
Izbira velikosti DTS mrež je odvisna od potreb, skaliranja ter zmožnosti strojne in tudi programske opreme. V naših biofizikalnih raziskavah [11], [12], [13] smo uporabljali mreže z do 3000 vozlišči, kar nam je omogočalo simulacije (kvazi)ravnovesnih pojavov lipidnih in bioloških membran na skali mikrometra ali manjše.

3 UPOGIBNA TRDNOST “KOSMATE” MEMBRANE

Na elastične lastnosti bioloških membran lahko znatno vplivajo molekule, ki so pripete na ali v dvojno lipidno plast (slika 1) [1]. Na primer, toge membranske inkluzije v dvojni lipidni membrano lahko membrano tudi “zmeščajo” na upogib, torej zmanjšajo njeno upogibno trdnost (enačba 1) [29].

V tem delu s pomočjo simulacij DTP “izmerimo”, kako na upogibno trdnost membrane vpliva *t.i.* “kosmatost” membrane. S tem mislimo na lipidno dvojno plast, na katero so z enim koncem pripeti fleksibilni polimeri (slika 4). Takšne strukture so lahko model pomembnih struktur v biotehnologiji, kjer npr. *t.i.* PEG lipidnih membran [19], [20], kjer so na membrano kot lasje pripete verige polietilen glikola (PEG).

V našem modelu so polimeri sestavljeni iz linearne verige vozlišč, ki imajo enake lastnosti, kot vozlišča v DTP, le da so členi linearne verige in ne 2D mreže. Imajo torej le do dva sosedu. Na enem koncu je polimer pripet na vozlišče DTP, na drugem koncu je pa prost. Torej tudi polimeri opletajo zaradi termičnih fluktuacij. Delež vozlišč DTP, na katere so pripeti polimeri, definirajmo kot *polimerna pokritost membrane*.

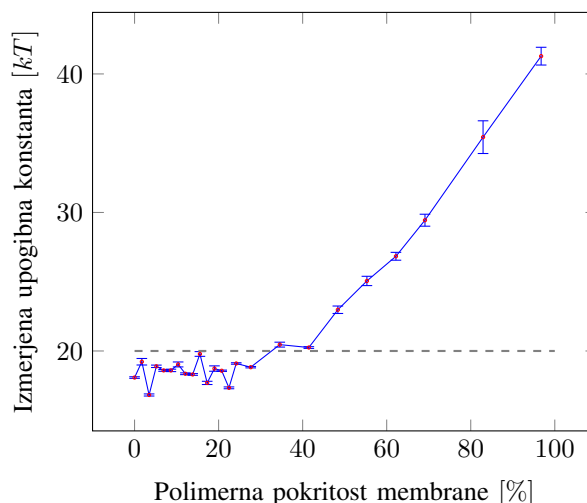


Slika 4: Mikrostanje “kosmatega” kvazi-krogelnega vesikla v termičnem ravnovesju. Membrano vesikla predstavlja DTP z 1447 vozlišči, od katerih so na 701 vozlišč pripeti linearni polimeri (polimerna pokritost membrane je torej 48.5%). Polimeri so sestavljeni iz 10 monomerov (delov linearne verige vozlišč). Upogibna konstanta čiste membrane (brez polimerov) je $20 kT$.

Upogibno trdnost membrane lahko določimo z analizo termičnih flutuacij DTS [13]. Za simulacije DTS uporabimo odprtokodno simulacijsko orodje `trisurf` [30], [31], [32]. Vesikle z različno polimerno pokritostjo membrane (slika 4) v simulacijah DTS najprej termaliziramo, tako da dosežejo kvazi-krogelno obliko v termičnem ravnovesju. Pri takšnih vesiklih nato pri konstantnem volumnu (enačba 8) opazujemo termične fluktuacije. Oblike vesiklov med seboj statistično nekorreliranih stanj vesikla razvijemo po krogelnih funkcijah in v okviru teorije Milnerja in Safrana [33] izračunamo upogibno konstanto membrane vesikla, skupaj z njeno statistično napako [13]. Ker je upogibna konstanta čiste membrane, torej brez dodanih polimerov, vhodni parameter simulacij (zvezi 1 in 4), lahko opazujemo vpliv polimerov na upogibno trdnost membrane (slika 5).

Kot lahko vidimo na sliki 5 pri majhni polimernih pokritostih, naša metoda oceni nekoliko premajhno vrednost upogibne trdnosti membrane. Napaka je posledica diskretizacije površine in je v našem primeru okoli 10% (vir te napake, njena analiza ter vpliv diskretizacije nanjo je opisan v [13]).

Pri večjih pokritostih (nad $\approx 40\%$) pa se izkaže, da polimeri znatno povečajo upogibno trdnost membrane. Tam je odvisnost med upogibno trdnostjo in polimerno pokritostjo približno linearna in povečanje upogibne trdnosti vsekakor znatno presega okvir napake metode zaradi diskretizacije. Pri skoraj 100% polimerni pokritosti se upogibna trdnost podvoji glede na njeno vrednost membrane brez polimerov.



Slika 5: Upogibna trdnost membrane v odvisnosti od pokritosti s polimeri, ki so kot lasje pripeti na zunanjo stran membranskega mehurčka (vesikla). Upogibna trdnost čiste membrane (brez polimerov) je v modelu $20 kT$ (siva črtkana črta). Parametri modela so enaki, kot pri sistemu na sliki 4.

4 RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

V članku smo predstavili simulacije dinamično trianguliranih površin (DTP) in z njimi ocenili elastične lastnosti “kosmatih” membran, torej vpliv mehkih polimerov, ki so kot lasje pripeti na zunanjo stran membranskega vesikla, na upogibno trdnost membrane.

Izkaže se, da pri velikih polimernih pokritostih membrane njena upogibna trdnost znatno naraste. To lahko razložimo s steričnim odbojem sosednjih polimerov. Ta je pri večji pokritosti membrane večji, saj so polimeri bližje drug drugemu in se bolj čutijo.

Motiv za takšno študijo so PEG lipidne membrane, kjer so na membrano pripete verige polietilen glikola (PEG). Te igrajo pomembno vlogo v biotehnologiji [19], [20], saj lahko z dekoracijo membranskih vesiklov (mehurčkov) s PEG molekulami znatno vplivamo na obnašanje vesiklov. Ker so takšni vesikli pomembni tudi za prenos snovi v bioloških sistemih, je naša raziskava potencialno zanimiva za biotehnoške aplikacije v farmaciji in medicini.

V pripravi so že nadaljne raziskave. Smiselno bi bilo raziskati, kako različne lastnosti polimerov vplivajo na upogibne lastnosti membrane in kako se membrane z različno upogibno trdnostjo odzivajo na polimerno pokritost. Smiselno bi bilo preveriti tudi vpliv temperature in dimenzij sistema na rezultate simulacij. In bolje razumeti mehanizem steričnega odboja polimerov ter druge dejavnike, ki vplivajo na mehanske lastnosti “kosmatih membran”.

Simulacije DTP so torej uporabno orodje za raziskave obnašanja lipidnih in bioloških membran. Njihova slabost je relativno zahtevna uporaba in časovna potratnost prilagajanja modela potrebam. Želimo si, da bi

prispevki, kot je ta, prispevali k razvoju in širši uporabi simulacij DTP v biofiziki bioloških membran, saj bi s tem potencialno zelo koristno orodje postalo uporabniku dostopnejše in prijaznejše.

LITERATURA

- [1] D. Boal, *Mechanics of the Cell*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2012.
- [2] L. Vodovnik, D. Miklavčič, and T. Kotnik, *Biološki sistemi*. Ljubljana: Založba FE in FRI, 1998.
- [3] R. Phillips, J. Kondev, J. Theriot, and H. Garcia, *Physical biology of the cell*, 2nd ed. Garland Science, 2013.
- [4] W. Helfrich, "Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments," *Z. Naturforsch.*, vol. 28, pp. 693–703, 1973.
- [5] G. Gompper and D. M. Kroll, "Triangulated-surface models of fluctuating membranes," in *Statistical Mechanics of Membranes and Surfaces*, D. Nelson, T. Piran, and S. Weinberg, Eds. World Scientific, Singapore, 2004, pp. 359–426, 2nd edition.
- [6] D. M. Kroll and G. Gompper, "The conformation of fluid membranes - monte-carlo simulations," *Science*, vol. 255, no. 5047, pp. 968–971, 1992.
- [7] H. Koibuchi, "Monte carlo studies of triangulated spherical surfaces in the two-dimensional space," *Nuclear Physics B*, vol. 836, no. 3, pp. 186–203, 2010.
- [8] G. Gompper and D. Kroll, "Membranes with fluctuating topology: Monte carlo simulations," *Physical review letters*, vol. 81, no. 11, p. 2284, 1998.
- [9] G. T. Linke, R. Lipowsky, and T. Gruhn, "Free fluid vesicles are not exactly spherical," *Phys. Rev. E*, vol. 71, p. 051602, May 2005. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.71.051602>
- [10] H. Noguchi and G. Gompper, "Dynamics of fluid vesicles in shear flow: Effect of membrane viscosity and thermal fluctuations," *Phys. Rev. E*, vol. 72, no. 1, p. 011901, Jul 2005.
- [11] M. Fošnarič, A. Iglič, D. M. Kroll, and S. May, "Monte Carlo simulations of complex formation between a mixed fluid vesicle and a charged colloid," *J. Chem. Phys.*, vol. 131, no. 10, p. 105103, 2009.
- [12] M. Fošnarič, A. Iglič, D. M. Kroll, and S. May, "Monte carlo simulations of a polymer confined within a fluid vesicle," *Soft Matter*, vol. 9, no. 15, pp. 3976–3984, 2013.
- [13] S. Penič, A. Iglič, I. Bivas, and M. Fošnarič, "Bending elasticity of vesicle membranes studied by monte carlo simulations of vesicle thermal shape fluctuations," *Soft matter*, vol. 11, no. 25, pp. 5004–5009, 2015.
- [14] G. Gueguen, N. Destainville, and M. Manghi, "Fluctuation tension and shape transition of vesicles: renormalisation calculations and monte carlo simulations," *arXiv preprint arXiv:1706.09476*, 2017.
- [15] N. Ramakrishnan, P. B. S. Kumar, and J. H. Ipsen, "Modeling anisotropic elasticity of fluid membranes," *Macromolecular Theory and Simulations*, vol. 20, no. 7, pp. 446–450, 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/mats.201100002>
- [16] N. Ramakrishnan, J. H. Ipsen, and P. S. Kumar, "Role of disclinations in determining the morphology of deformable fluid interfaces," *Soft Matter*, vol. 8, no. 11, pp. 3058–3061, 2012.
- [17] M. Fosnaric, S. Penic, A. Iglič, V. Kralj-Iglic, M. Drab, and N. Gov, "Theoretical study of vesicle shapes driven by coupling curved proteins and active cytoskeletal forces," *Soft Matter*, 2019.
- [18] B. R. Graziano, J. P. Town, T. L. Nagy, M. Fošnarič, S. Penič, A. Iglič, V. Kralj-Iglic, N. Gov, A. Diz-Muñoz, and O. D. Weiner, "Cell confinement reveals a branched-actin independent circuit for neutrophil polarity," *BioRxiv*, p. 457119, 2019.
- [19] H. Lee and R. W. Pastor, "Coarse-grained model for pegylated lipids: effect of pegylation on the size and shape of self-assembled structures," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 115, no. 24, pp. 7830–7837, 2011.
- [20] S. J. Marrink, V. Corradi, P. C. Souza, H. I. Ingólfsson, D. P. Tieleman, and M. S. Sansom, "Computational modeling of realistic cell membranes," *Chemical reviews*, vol. 119, no. 9, pp. 6184–6226, 2019.
- [21] H. Noguchi, "Membrane Simulation Models from Nanometer to Micrometer scale," *Journal of Physical Society of Japan*, vol. 78, no. 4, p. 041007, 2009.
- [22] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller, "Equation of state calculations by fast computing machines," *The journal of chemical physics*, vol. 21, no. 6, pp. 1087–1092, 1953.
- [23] W. Hastings, "Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications," *Biometrika*, vol. 57, pp. 97–109, 1970.
- [24] M. Meyer, M. Desbrun, P. Schröder, and A. H. Barr, "Discrete differential-geometry operators for triangulated 2-manifolds," in *Visualization and mathematics III*. Springer, 2003, pp. 35–57.
- [25] G. Gompper and D. M. Kroll, "Random surface discretizations and the renormalization of the bending rigidity," *J. de Physique I*, vol. 6, no. 10, pp. 1305–1320, 1996.
- [26] C. Itzykson, "Random geometry, lattices and fields," in *Proceedings of the GIFT Seminar, Jaca 85*, J. Jabad, M. Asorey, and A. Cruz, Eds. Singapore: World scientific, 1986, pp. 130–188.
- [27] D. Espriu, "Triangulated random surfaces," *Phys. Lett. B*, vol. 194, no. 2, pp. 271–276, 1987.
- [28] H. Noguchi and G. Gompper, "Fluid vesicles with viscous membranes in shear flow," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 93, no. 25, p. 258102, Dec 2004.
- [29] M. Fošnarič, A. Iglič, and S. May, "Influence of rigid inclusions on the bending elasticity of a lipid membrane," *Physical review E*, vol. 74, no. 5, p. 051503, 2006.
- [30] S. Penič, "Gitlab: Project trisurf-ng," 2019. [Online]. Available: <https://gitlab.com/Penic/trisurf-ng>
- [31] M. Fošnarič and S. Penič, "Trisurf – odprtokodno programsko orodje za simulacije dinamično trianguliranih površin (1. del: Model)," in *Zbornik šestindvajsete mednarodne elektrotehniške in računalniške konference ERK 2017, September 2017, Portorož, Slovenija*, 2017.
- [32] S. Penič and M. Fošnarič, "Trisurf – odprtokodno programsko orodje za simulacije dinamično trianguliranih površin (2. del: algoritem)," in *Zbornik šestindvajsete mednarodne elektrotehniške in računalniške konference ERK 2017, September 2017, Portorož, Slovenija*, 2017.
- [33] S. T. Milner and S. Safran, "Dynamical fluctuations of droplet microemulsions and vesicles," *Physical Review A*, vol. 36, no. 9, p. 4371, 1987.

Miha Fošnarič je diplomiral na Oddelku za fiziko na Fakulteti za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani in doktoriral na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani. Med leti 2000 in 2018 je bil zaposlen kot mladi raziskovalec in nato asistent za fiziko na Fakulteti za elektrotehniko, od leta 2018 pa je visokošolski učitelj za biofiziko in biomehaniko na Zdravstveni fakulteti Univerze v Ljubljani. Njegovo raziskovanje na področju bioloških membran obsega predvsem statistično fiziko, modeliranje in računalniške simulacije.