Journal of Health and Biomedical Informatics 2026; 12(4): 348-358
doi:10.34172/jhbmi.2026.04
Medical Informatics Research Center, Kerman University of Medical Sciences

Original article

Multiscale Molecular Dynamics Simulation of Lipid Bilayer Remodeling in Cancer: Biophysical Effects of the Transition from Normal to Cancerous States in Breast Cell Membranes

Elahe Hoseinnia[1], Mahboobeh Zarrabi[2]*, Zahra Hajimahdi[3]

1. M.Sc. in Biophysics, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran
2. Associate Professor, Ph. D. in Biophysics, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran
3. Associate Professor, Ph. D. in Medicinal Chemistry, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ARTICLE INFO:

Article History:

Received: 24 Dec 2025

Accepted: 21 Feb 2026

Published: 20 Mar 2026

**Corresponding Author:*

Mahboobeh Zarrabi

Email:
mzarrabi@alzahra.ac.ir

Citation: Hoseinnia E, Zarrabi M, Hajimahdi Z. Multiscale Molecular Dynamics Simulation of Lipid Bilayer Remodeling in Cancer: Biophysical Effects of the Transition from Normal to Cancerous States in Breast Cell Membranes. Journal of Health and Biomedical Informatics 2026; 12(4): 348-58. [In Persian]

Introduction: Cancer cell membranes exhibit altered lipid composition and asymmetry, influencing tumor progression and drug resistance. These lipidomic changes can significantly influence membrane structure, biophysical properties, and permeability. This study aims to investigate the biophysical consequences of lipidomic changes in breast cell membranes during cancer development.

Method: Normal and cancer breast membrane models were built using reported lipidomic compositions. The normal model had an asymmetric lipid distribution, while the cancer model was symmetric, with increased phosphatidylserine (PS) and phosphatidylethanolamine (PE) in the outer leaflet. Molecular dynamics simulations were conducted at all-atom (CHARMM36m,200 ns) and coarse-grained (Martini 2.2,5 µs) resolutions. Structural and dynamical parameters, including bilayer thickness, area per lipid, acyl chain interdigitation, order parameter, and lateral diffusion coefficient, were calculated and compared.

Results: The cancer membrane showed increased thickness, reduced area per lipid, higher acyl chain order parameter, and lower lateral diffusion compared to the normal membrane, consistent with reduced chain interdigitation.

Conclusion: Changes in cancer cell profiles lead to a more compact, rigid membrane with decreased lateral mobility. These physicochemical alterations may impact therapeutic permeability, suggesting that targeting the biophysical properties of cancer cell membranes could be a promising strategy for novel treatment.

Keywords: All-Atom molecular dynamics, Cancer, Coarse-Grained simulation, Lipid asymmetry, Membrane

© 2026 The Author(s); Published by Kerman University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cite

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره دوازدهم، شماره چهارم، سال ۱۴۰۴، ص ۳۵۸-۳۴۸
doi: 10.34172/jhbmi.2026.04
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقاله پژوهشی

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی چندمقیاسی بازآرایی دولایه‌ی لیپیدی در سرطان: پیامدهای بیوفیزیکی گذار از حالت نرمال به سرطانی در غشای سلول پستان

الهه حسین‌نیا[۱]، محبوبه ضرابی[۲*]، زهرا حاجی مهدی[۳]

۱. کارشناسی ارشد بیوفیزیک، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
۲. دکترای بیوفیزیک، دانشیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
۳. دکترای شیمی دارویی، دانشیار گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۳
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۲
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۱۲/۲۹

نویسنده مسئول:
محبوبه ضرابی
ایمیل:
mzarrabi@alzahra.ac.ir

ارجاع: حسین‌نیا الهه، ضرابی محبوبه، حاجی مهدی زهرا. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی چندمقیاسی بازآرایی دولایه‌ی لیپیدی در سرطان: پیامدهای بیوفیزیکی گذار از حالت نرمال به سرطانی در غشای سلول پستان. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۴؛ ۱۲(۴): ۵۸-۳۴۸.

مقدمه: غشای سلول‌های سرطانی با تغییر در ترکیب لیپیدی و از دست دادن تقارن خود، نقش مهمی در پیشرفت تومور و مقاومت دارویی ایفا می‌کنند. این تغییرات لیپیدومیک به طور مستقیم بر ویژگی‌های ساختاری، بیوفیزیکی و نفوذپذیری غشا اثر می‌گذارند. هدف از این مطالعه، بررسی چند مقیاسی پیامدهای بیوفیزیکی در غشای سلول پستان در گذار از حالت فیزیولوژیک به سرطانی است.

روش کار: مدل‌های غشای طبیعی و سرطانی پستان بر اساس داده‌های لیپیدومیک گزارش‌شده طراحی شدند. مدل طبیعی شامل ترکیبی نامتقارن در دو لایه بود، در حالی که در مدل سرطانی، تقارن لیپیدی بین لایه‌ها برقرار شد و مقادیر فسفاتیدیل‌سرین و فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین در لایه خارجی افزایش یافت. شبیه‌سازی‌ها در دو مقیاس تمام‌اتمی با میدان نیروی CHARMM36m به مدت ۲۰۰ نانوثانیه و درشت‌دانه با میدان نیروی Martini 2.2 به مدت ۵ میکروثانیه انجام شد. پارامترهای ضخامت دولایه، مساحت به ازای هر لیپید، میزان درهم‌رفتگی زنجیره‌ها، پارامتر نظم و ضریب انتشار جانبی محاسبه و مقایسه شدند.

یافته‌ها: تحلیل جامع شاخص‌های ساختاری و دینامیکی نشان داد که غشای سرطانی با افزایش ضخامت و کاهش مساحت سطح به ازای هر لیپید همراه است. افزون بر این، افزایش پارامتر نظم زنجیره‌های آسیل و کاهش ضریب انتشار جانبی در غشای سرطانی مشاهده شد که با کاهش درهم‌رفتگی زنجیره‌ها تطابق کامل دارد. نتایج شبیه‌سازی‌های درشت‌دانه نیز روندهای مشابهی را تأیید کردند.

نتیجه‌گیری: این تغییرات فیزیکوشیمیایی نشان می‌دهند که دگرگونی پروفایل لیپیدی در سلول‌های سرطانی، غشا را به وضعیتی متراکم‌تر، صلب‌تر و با تحرک جانبی کمتر سوق می‌دهد. از آنجا که این تغییرات می‌توانند مستقیماً بر نفوذپذیری ترکیبات درمانی تأثیر بگذارند، توجه به ویژگی‌های بیوفیزیکی غشای سرطانی به‌عنوان یک هدف دارویی بالقوه در طراحی درمان‌های نوین از اهمیت بالایی برخوردار است.

کلیدواژه‌ها: سرطان، شبیه سازی درشت دانه، عدم تقارن لیپیدی، غشا، دینامیک مولکولی تمام اتمی

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

مقدمه

غشای سلولی به‌عنوان یکی از بنیادی‌ترین اجزای ساختاری و عملکردی، با ایجاد مرزی فیزیکی میان محیط داخل و خارج سلول، بستر لازم برای تنظیم تبادل مواد، انتقال سیگنال و سازمان‌دهی کمپلکس‌های پروتئینی را فراهم می‌کند [۱]. ترکیب لیپیدی غشا نه‌تنها بین گونه‌های مختلف سلولی، بلکه در وضعیت‌های فیزیولوژیک متفاوت نیز متغیر است و این تنوع، بازتابی از نیازهای عملکردی اختصاصی هر سلول می‌باشد [۲]. تفاوت‌های مشاهده‌شده عمدتاً ناشی از تغییر در نوع فسفولیپیدها، گروه‌های سر قطبی، طول و درجه اشباع زنجیره‌های آسیل و میزان استرول‌ها (به‌ویژه کلسترول) است [۳].

از آنجا که ویژگی‌های بیوفیزیکی غشا نظیر سیالیت، نفوذپذیری، ضخامت، پارامتر نظم و خواص مکانیکی مانند الاستیسیته به‌شدت وابسته به این ترکیبات لیپیدی هستند، هرگونه تغییر در ترکیب غشا می‌تواند پیامدهای بیولوژیکی گسترده‌ای به همراه داشته باشد. در سال‌های اخیر، شواهد فزاینده‌ای نشان داده‌اند که سلول‌های سرطانی تغییرات قابل‌توجهی در ترکیب لیپیدی غشای خود ایجاد می‌کنند که نقش مستقیمی در پیشرفت تومور، مهاجرت سلولی و مقاومت دارویی دارد [۴،۵].

یکی از مهم‌ترین ترکیبات غشا، کلسترول است که نقش مهمی در تنظیم خواص مکانیکی غشا دارد. میزان کلسترول در سرطان‌های مختلف متفاوت است. برای مثال، میزان کلسترول در سلول‌های Jurkat که رده سلولی مربوط به T-ALL (لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T) است، حدود ۲۰ درصد مولی گزارش شده است، در حالی که در سلول‌های سرطان پستان MDA-MB-231 که به‌عنوان رده سلولی تهاجمی و متاستاتیک برای تحقیقات سرطان پستان شناخته می‌شود، این مقدار به حدود ۳۵ درصد مولی می‌رسد [۶].

افزایش کلسترول غشایی معمولاً با افزایش تراکم لیپیدی، افزایش نظم زنجیره‌های آسیل و کاهش نفوذپذیری همراه است که می‌تواند مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی را افزایش دهد. در مقابل، کاهش کلسترول می‌تواند سیالیت را افزایش داده و مهاجرت و پتانسیل متاستاتیک را تسهیل کند [۷،۸]. علاوه بر کلسترول، تغییر در توزیع فسفولیپیدها نیز از ویژگی‌های غشای سلول‌های سرطانی است. فسفاتیدیل‌سرین که در سلول‌های سالم عمدتاً در لایه داخلی قرار دارد، در سلول‌های سرطانی و در شرایط استرس اکسیداتیو به لایه خارجی منتقل می‌شود و به‌عنوان یک نشانگر توموری مطرح شده است. همچنین معکوس شدن توزیع فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین و تغییر در متابولیسم فسفاتیدیل‌کولین در بسیاری از سرطان‌ها گزارش شده است. این تغییرات و از دست رفتن حالت نامتقارن غشا در سلول سرطانی نه‌تنها بر بار سطحی و پتانسیل غشایی تأثیر می‌گذارند، بلکه می‌توانند بر مسیرهای سیگنالینگ و تعاملات گیرنده‌ای نیز اثرگذار باشند [۱].

شناخت این تغییرات ساختاری موجب شده است تا درمان‌های نوین، غشای سلول‌های سرطانی را به‌عنوان یک هدف درمانی مستقل در نظر بگیرند. رویکرد درمان لیپیدی غشا (Membrane Lipid Therapy) با هدف تغییر ترکیب لیپیدی برای افزایش نفوذ داروها و کاهش مقاومت دارویی توسعه یافته است. در این راستا، استراتژی‌هایی که بر اساس تعامل با پروفایل لیپیدی اختصاصی غشای سرطانی عمل می‌کنند، از اهمیت بالایی برخوردار شده‌اند [۱].

روش‌های تجربی، اگرچه اطلاعات ارزشمندی درباره ترکیب لیپیدی و رفتار کلی غشا فراهم می‌کنند، اما در بررسی تعاملات در مقیاس اتمی و تحلیل جزئیات ساختاری محدودیت دارند. در این زمینه، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics Simulation) MD می‌تواند برای بررسی اثر محتوای لیپیدی بر خواص غشا به روشی سیستماتیک و با وضوح مولکولی مورد استفاده قرار گیرد؛ چراکه مزیت اصلی این شبیه‌سازی‌ها، امکان تعیین سهم تفکیک‌شده هر نوع لیپید در خواص ساختاری و مکانیکی است. به‌عنوان مثال، مطالعات محاسباتی پیشین نشان داده‌اند که تغییر در غلظت کلسترول و فسفولیپیدها می‌تواند مدول خمشی، ضخامت، مساحت سطح هر لیپید و پارامتر نظم را به‌طور معناداری تغییر دهد [۱۲،۱۳].

در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، سطح تفکیک‌پذیری (Resolution) مدل‌ها یکی از عوامل تعیین‌کننده در زمان و ابعاد قابل‌دسترس برای شبیه‌سازی است. مدل‌های تمام‌اتمی (All-Atom) بالاترین سطح تفکیک‌پذیری را در شبیه‌سازی‌های کلاسیک ارائه می‌دهند. با این حال، از آنجا که فرآیندهای سلولی در مقیاس‌های زمانی طولانی‌تر عمل می‌کنند، مدل‌های درشت‌دانه (Coarse-Grained) برای افزایش زمان شبیه‌سازی‌ها توسعه یافته‌اند؛ به‌گونه‌ای که با گروه‌بندی چند اتم سنگین در یک دانه (Bead)، امکان کاوش کارآمدتر در سیستم را فراهم می‌سازند. تاکنون از هر دو رویکرد تمام‌اتمی و درشت‌دانه به‌طور گسترده برای روشن ساختن چگونگی تأثیر انواع لیپیدها بر ساختار و دینامیک غشا و همچنین شفاف‌سازی پاسخ مکانیکی دولایه‌های لیپیدی استفاده شده است [۱۴،۱۵].

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره دوازدهم، شماره چهارم، سال ۱۴۰۴، ص ۳۵۸-۳۴۸
doi: 10.34172/jhbmi.2026.04
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مطالعات زیادی از MD برای درک تغییرات پیچیده لیپیدی و پیامدهای آن بر خواص فیزیکی غشا استفاده کرده‌اند، از جمله بررسی برهم‌کنش‌های کلسترول و اسفنگومیلین در غشا توسط Bera و Klauda، تحلیل خواص غشای سیستم عصبی توسط Saeedimasine و همکاران، که به درک عمیق‌تری از نقش لیپیدها در ساختار غشا منجر شده‌اند [۱۶،۱۷]. همچنین، پژوهش Shahane و همکاران با مدل‌سازی غشاهای ناهمگن سلول‌های سرطانی، تأثیر ترکیب لیپیدی را بر پارامترهای بیوفیزیکی کلیدی نشان داده است [۱]. با این حال، بسیاری از این مطالعات عمدتاً بر روی یک مقیاس تفکیک‌پذیری (تمام‌اتمی) تمرکز کرده‌اند یا به‌طور کامل جنبه‌های بیوفیزیکی غشا در انتقال از حالت طبیعی به سرطانی را در هر دو مقیاس تمام‌اتمی و درشت‌دانه، به‌طور جامع بررسی نکرده‌اند. این شکاف علمی، امکان درک کامل پیامدهای بیوفیزیکی تغییرات لیپیدومیک مرتبط با سرطان را محدود می‌سازد.

بر این اساس، هدف پژوهش حاضر بررسی چندمقیاسی تغییرات بیوفیزیکی غشای سلول در گذار از حالت طبیعی به سرطانی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی است. در این مطالعه، مدل‌های غشای طبیعی و سرطانی پستان در دو مقیاس تمام‌اتمی و درشت‌دانه شبیه‌سازی شده‌اند تا با بهره‌گیری هم‌زمان از این دو سطح تفکیک‌پذیری، درک جامع‌تری از تغییرات به دست آید. سلول‌های سرطان پستان به دلیل تغییرات چشمگیر در ترکیب لیپیدی، به‌ویژه افزایش کلسترول و جابه‌جایی فسفاتیدیل‌سرین به لایه خارجی، مدل مناسبی برای بررسی تغییرات ساختاری غشا در فرایند سرطانی شدن محسوب می‌شوند. به‌منظور بازنمایی ویژگی‌های لیپیدومیک مرتبط با سرطان، در مدل سرطانی تقارن لیپیدی میان دو لایه برقرار شده و افزایش نسبی فسفاتیدیل‌سرین و فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین در لایه خارجی لحاظ گردید. تمرکز اصلی بر ارزیابی کمی تغییرات ساختاری در اثر تغییرات لیپیدومیک مرتبط با سرطان است.

روش کار

آماده سازی غشا

در این پژوهش، دو مدل غشایی مورد بررسی قرار گرفتند. محتوای لیپیدی غشاها بر اساس کار محاسباتی Almeida و همکاران تعیین گردیده است [۱۹]. بر این اساس، تعداد مولکول‌های لیپیدی برای مدل‌های طبیعی و سرطانی تعیین گردید. ساختارهای غشایی با استفاده از سرور برخط CHARMM graphical user interface) GUI) آماده شد [۲۰]. سیستم‌ها به‌صورت ۱۰۰ مولکول لیپیدی در هر لایه آماده شدند. تعداد و ترکیب غشاها در جدول ۱ نمایش داده شده است.

جدول ۱: ترکیب و فراوانی لیپیدها در مدل‌های غشای نرمال و سرطانی

مدل	نیم لایه	DOPC	DOPE	DOPS	DOPG	CHL
نرمال	بیرونی	۷۸	۴	۰	۲	۱۶
	داخلی	۴۰	۱۶	۲۶	۲	۱۶
سرطانی	بیرونی	۴۶	۲۰	۸	۶	۲۰
	داخلی	۴۶	۲۰	۸	۶	۲۰

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی تمام‌اتمی (AA(All-Atom

شبیه‌سازی‌های تمام‌اتمی با استفاده از نرم‌افزار GROMACS 2022.5 و میدان نیروی CHARMM36m همراه با مدل آب TIP3P انجام شد [۲۱]. به‌منظور خنثی‌سازی سیستم‌ها، محلول نمکی با غلظت ۰/۱۵ مولار NaCl به محیط افزوده شد. پس از انجام کمینه‌سازی انرژی و مراحل تعادل‌یابی، شبیه‌سازی‌های تولیدی در ensemble فشار–دما ثابت (NPT) اجرا گردید. هر یک از سیستم‌های شامل دولایه لیپیدی به مدت ۲۰۰ نانوثانیه شبیه‌سازی شدند. دما در مقدار ۱۵/۳۱۰ کلوین با استفاده از ترموستات Nosé–Hoover کنترل شد و فشار در ۱ بار با بهره‌گیری از باروستات Parrinello–Rahman تنظیم گردید [۲۲،۲۳]. برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی دوربرد با استفاده از روش PME(Particle Mesh Ewald) و با شعاع برش ۱.۲ نانومتر محاسبه شدند. پیوندهای هیدروژنی با استفاده از الگوریتم LINCS محدود شدند که امکان استفاده از گام زمانی ۲ فمتوثانیه را فراهم ساخت [۲۴،۲۵].

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی درشت دانه CG (Coarse-Grained)

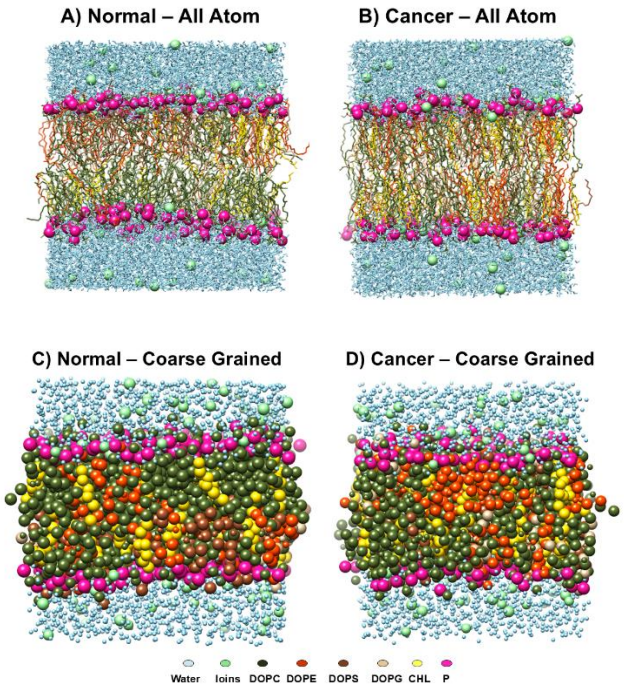
به‌منظور بررسی ویژگی‌های ساختاری در مقیاس بزرگ‌تر و زمان طولانی‌تر، تمامی سیستم‌ها علاوه بر مقیاس تمام‌اتمی، با استفاده از میدان نیروی درشت‌دانه Martini 2.2 همراه با مدل آب غیرقطبی تک‌دانه (one-bead non-polar) شبیه‌سازی شدند [۲۶]. شبیه‌سازی‌های درشت‌دانه تا ۵ میکروثانیه ادامه یافت و از گام زمانی ۲۰ فمتوثانیه استفاده شد. دما و فشار به‌ترتیب در ۳۱۰/۱۵ کلوین و ۱ بار با استفاده از ترموستات V-rescale و باروستات Parrinello–Rahman کنترل شدند. برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی با استفاده از پتانسیل reaction-field و شعاع برش ۱/۱ نانومتر محاسبه گردیدند [۲۷].

پارامترهای محاسبه‌شده

به‌منظور ارزیابی ویژگی‌های ساختاری و بیوفیزیکی دولایه‌های لیپیدی، پارامترهای ضخامت سر–به–سر غشا (Headgroup-to-Headgroup thickness; DHH)، مساحت سطح به ازای هر لیپید (Area per lipid) APL، میزان درهم‌رفتگی زنجیره‌های آسیل (Interdigitation)، پارامتر نظم زنجیره‌های آسیل (Order parameter) SCD و ضریب نفوذ جانبی لیپیدها (Lateral diffusion coefficient) D_L در طول زمان شبیه‌سازی برای هر مدل با استفاده از GROMACS، نرم‌افزار VMD و Fatslim محاسبه گردید. این شاخص‌ها امکان تحلیل کمی تغییرات ساختاری، دینامیکی و مکانیکی غشا را در مدل‌های طبیعی و سرطانی فراهم می‌کنند. تحلیل داده‌ها در شبیه‌سازی‌های تمام‌اتمی بر اساس ۵۰ نانوثانیه پایانی و در شبیه‌سازی‌های درشت‌دانه بر اساس ۱ میکروثانیه پایانی مسیرهای شبیه‌سازی انجام شد.

نتایج

در این مطالعه، پیامدهای بیوفیزیکی از دست رفتن نامتقارنی لیپیدی در فرآیند سرطانی شدن غشا با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در دو سطح تمام‌اتمی (AA) و درشت‌دانه (CG) مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱). استفاده از این رویکرد چندمقیاسی امکان بررسی هم‌زمان جزئیات اتمی و رفتارهای دینامیکی در مقیاس میکروثانیه را فراهم آورد.



شکل ۱: نمای شماتیک از سیستم‌های غشایی نرمال و سرطانی در دو مقیاس تمام اتمی (AA) و درشت دانه (CG)

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره دوازدهم، شماره چهارم، سال ۱۴۰۴، ص ۳۵۸-۳۴۸
doi: 10.34172/jhbmi.2026.04
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تحلیل ساختاری در مقیاس تمام‌اتمی

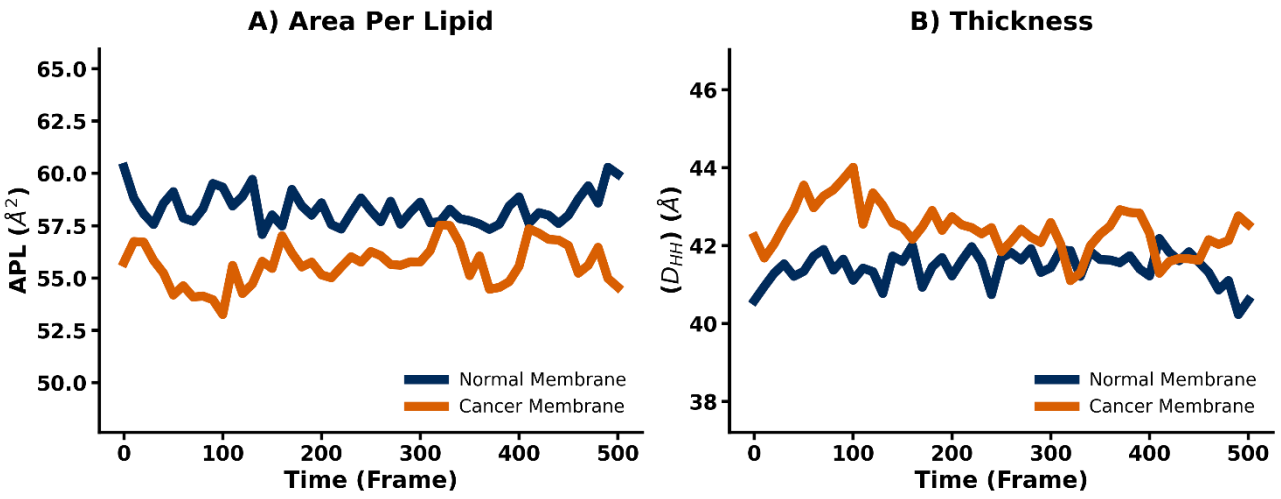
پارامترهای ساختاری دولایه‌های لیپیدی در مدل‌های طبیعی و سرطانی در مقیاس تمام‌اتمی (AA) مورد ارزیابی قرار گرفتند. مساحت سطح به ازای هر لیپید (APL) کاهش قابل‌توجهی در مدل سرطانی نشان داد. مقدار APL با استفاده از رابطه ۱ محاسبه گردید:

$$APL = \frac{L_x L_y}{N_{lipid}} \quad (۱)$$

که در آن Lx و Ly ابعاد جانبی جعبه شبیه‌سازی و N_{Lipids} تعداد لیپیدها در یک لایه است [۲۸]. مقدار APL از ۵۸/۳ آنگستروم مربع در مدل طبیعی به ۵۵/۶ آنگستروم مربع در مدل سرطانی کاهش یافت (شکل ۲، A). مقدار APL به‌تفکیک برای هر مولکول لیپیدی نیز برای مدل طبیعی و سرطانی در جدول ۲ ارائه شده است. ضخامت دولایه (D_{HH}) که نمایانگر فاصله میان گروه‌های سر قطبی در دو لایه مقابل است، نشان داد که در مدل طبیعی مقدار میانگین برابر با ۴۱/۴ آنگستروم و در مدل سرطانی برابر با ۴۲/۴ آنگستروم است. این نتایج بیانگر افزایش ضخامت در غشای سرطانی است (شکل ۲، B).

جدول ۲: مساحت به ازای هر لیپید به تفکیک مولکول های لیپیدی

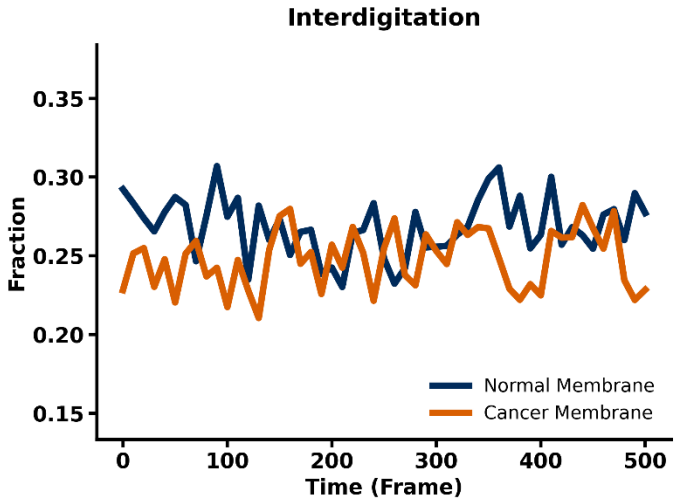
مدل	DOPC	DOPE	DOPS	DOPG	CHL
نرمال	۶۳/۹۴۳±۱/۸۱۹	۶۱/۳۷۸±۴/۰۱۰	۶۱/۳۶۷±۲/۲۱۷	۶۷/۸۲۱±۸/۳۵۳	۳۲/۱۰۹±۲/۳۳۳
سرطانی	۶۲/۰۹۰±۲/۰۳۵	۶۱/۲۱۷±۲/۹۰۶	۶۰/۹۷۳±۴/۷۳۸	۶۲/۶۹۹±۵/۴۶۸	۳۰/۹۷۶±۱/۹۸۰



شکل ۲: مقایسه میانگین (A) مساحت به ازای هر لیپید و (B) ضخامت غشا در دو مدل نرمال و سرطانی

میزان درهم‌رفتگی زنجیره‌های آسیل نیز در مدل سرطانی کاهش نشان داد. مقدار میانگین interdigitation از ۰/۲۶ آنگستروم در مدل طبیعی به ۰/۲۴ آنگستروم در مدل سرطانی رسید (شکل ۳).

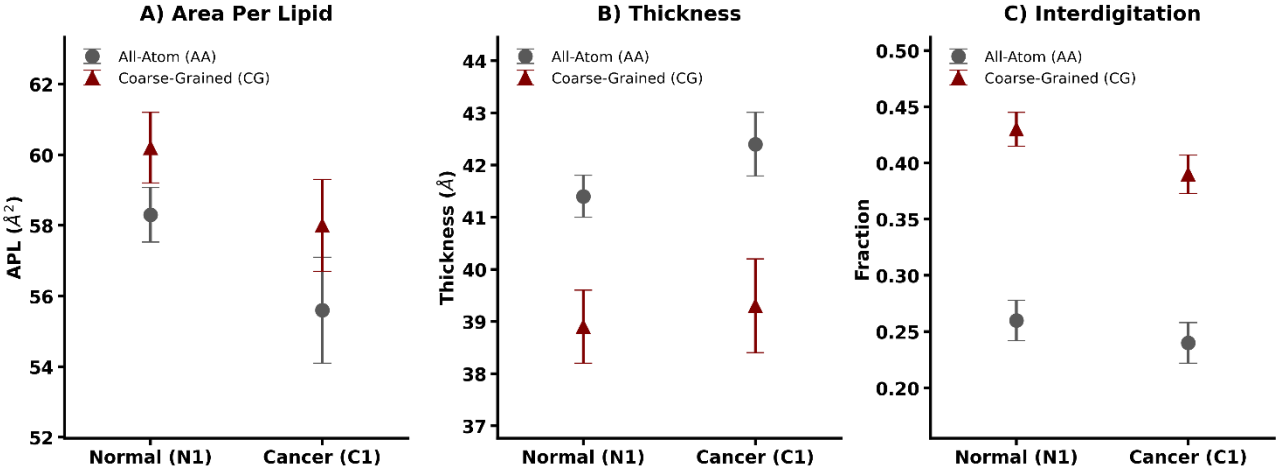
[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]



شکل ۳: پروفایل درهم‌رفتگی (Interdigitation) زنجیره‌های آسیل در غشاهای نرمال و سرطانی در مقیاس تمام اتمی

مقایسه چند مقیاسی (AA و CG)

به‌منظور بررسی پایداری نتایج در مقیاس زمانی طولانی‌تر، شبیه‌سازی‌های درشت‌دانه نیز انجام شد. تحلیل پارامترهای ساختاری در مقیاس CG روندهایی مشابه با نتایج AA نشان داد. افزایش ضخامت، کاهش APL و کاهش درهم‌رفتگی زنجیره‌ها در مدل سرطانی در هر دو مقیاس مشاهده شد (شکل ۴). اگرچه مقادیر مطلق پارامترها در دو مقیاس متفاوت بودند، جهت تغییرات ساختاری در هر دو رویکرد یکسان بود.



شکل ۴ : مقایسه چندمقیاسی پارامترهای ساختاری بین مدل‌های تمام‌اتمی و درشت‌دانه برای هر دو سیستم مورد مطالعه

تحلیل دینامیکی غشا

سیالیت غشا به‌عنوان یک ویژگی کلیدی در عملکرد سلولی، از طریق پارامتر نظم (S_{CD}) و ضریب انتشار جانبی (D_L) تحلیل شد. S_{CD} نشان‌دهنده میزان سازمان‌یافتگی زنجیره‌های کربنی در کنار یکدیگر است. افزایش این پارامتر به معنای سفت‌تر شدن و کاهش سیالیت غشا می‌باشد [۲۹]. پارامتر نظم از طریق رابطه ۲ محاسبه می‌گردد:

$$S_{cd} = \left|\left(\frac{3}{2}\cos^2\theta - \frac{1}{2}\right)\right| \qquad (۲)$$

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره دوازدهم، شماره چهارم، سال ۱۴۰۴، ص ۳۵۸-۳۴۸
doi: 10.34172/jhbmi.2026.04
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

که در آن θ زاویه بین پیوندهای H-C و بردار نرمال دولایه لیپیدی است [۱۳]. جابه‌جایی متوسط مربع (MSD - Mean Square Displacement) در شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی معیاری برای اندازه‌گیری میانگین مربع فاصله‌ای است که یک ذره در طول زمان طی می‌کند. مقدار MSD از رابطه ۳ به دست می‌آید:

$$MSD(\tau) = \langle[\vec{r}(\tau) - \vec{r}(0)]\rangle \quad (۳)$$

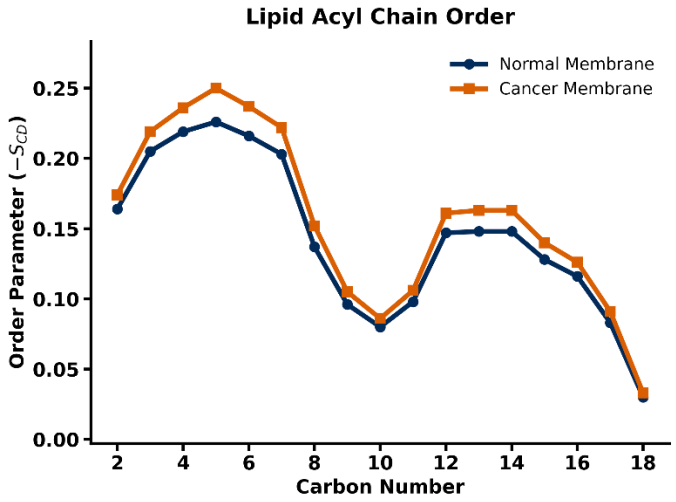
که در آن r بردار موقعیت و τ گام زمانی است. ضرایب انتشار جانبی از ناحیه خطی منحنی جابجایی متوسط مربع (MSD) در صفحه xy و با استفاده از رابطه انیشتین در فرمول ۴ محاسبه شدند:

$$D_T = \lim_{t\to\infty} \frac{1}{4tN_{species}} \sum_{i=1}^{N_{species}} \langle[\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)]^2\rangle \quad (۴)$$

که در آن r_i موقعیت مرکز جرم مولکول i در زمان t است [۳۰]. پارامتر نظم زنجیره‌های آسیل (S_{CD}) در مدل سرطانی افزایش یافت که نشان دهنده سازمان یافتگی بیشتر زنجیره‌های هیدروکربنی است (شکل ۵). ضریب انتشار جانبی لیپیدها (D_L) نیز کاهش قابل توجهی در مدل سرطانی نشان داد. مقادیر D_L محاسبه شده برای مدل‌های نرمال و سرطانی در جدول ۳ گزارش شده است. مقایسه این مقادیر نشان‌دهنده کاهش حدود ۵۰ درصدی تحرک جانبی لیپیدها در غشای سرطانی است.

جدول ۳: ضرایب انتشار جانبی (D_L) برای مدل‌های غشایی مورد مطالعه

	مدل نرمال	مدل سرطانی
D ($10^{-5}cm^2/s$)	۰/۰۱۰۳(+/-۰/۰۰۰۲)	۰/۰۰۵۴۹۷(+/-۰/۰۰۴۱)



شکل ۵: میانگین مقادیر پارامتر نظم (S_{CD}) برای زنجیره‌های آسیل در مدل‌های غشایی نرمال و سرطانی

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با بهره‌گیری از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی چندمقیاسی، نشان داد تغییر غشا از حالت طبیعی به سرطانی منجر به تغییرات بنیادین در ویژگی‌های بیوفیزیکی دولایه می‌گردد. نتایج حاکی از آن است که این تغییرات، غشا را از یک حالت نامتقارن و پویا به یک ساختار متراکم‌تر و صلب‌تر سوق می‌دهند.

افزایش ضخامت مشاهده‌شده در غشاهای سرطانی با مطالعات پیشین همسو است؛ جایی که اثبات شده است تغییرات پروفایل لیپیدی در سلول‌های سرطانی منجر به ضخیم‌تر و متراکم‌تر شدن غشای این سلول‌ها می‌گردد [۳۱]. همچنین، کاهش مساحت سطح به ازای هر لیپید (APL)، چه در سطح هر لیپید و چه به‌طور میانگین، در کنار افزایش ضخامت، با یافته‌های Petrache و همکاران که یک رابطه‌ی معکوس را بین APL و ضخامت دولایه‌ی لیپیدی نشان داده‌اند، مطابقت دارد [۳۲].

از سوی دیگر، کاهش درهم‌رفتگی زنجیره‌های آسیل در غشای سرطانی که در نتایج این مطالعه مشاهده شد، رابطه تنگاتنگی با افزایش ضخامت و کاهش APL دارد. این مشاهدات با یافته‌های اخیر Chaisson و همکاران همخوانی کامل دارد که نشان دادند کاهش درهم‌رفتگی زنجیره‌های آسیل، مستقیماً با افزایش ضخامت دولایه و کاهش مساحت سطح لیپیدها در ارتباط است [۳۳].

مقایسه رویکردهای تمام‌اتمی و درشت‌دانه در این مطالعه نیز هم‌گرایی بالایی را نشان داد. به‌طوری که شاخص‌های کلیدی ضخامت غشا، مساحت سطح به ازای هر لیپید و میزان درهم‌رفتگی زنجیره‌ها در هر دو مقیاس، روندی کاملاً هم‌سو در گذار به حالت سرطانی از خود نشان دادند. همان‌طور که توسط Marrink و همکاران به تفصیل بحث شده است، اگرچه مدل‌های CG ممکن است به دلیل کاهش درجات آزادی و پدیده جبران آنتروپی–آنتالپی (Entropy–enthalpy compensation) مقادیر مطلق متفاوتی تولید کنند، اما این مدل‌ها به‌شکل قابل‌اطمینانی، روندهای کیفی و رفتار فیزیکوشیمیایی بنیادین سیستم‌های لیپیدی را به تصویر می‌کشند [۲۶].

از منظر دینامیکی، محدودیت شدید در تحرک مولکولی مدل سرطانی بسیار حائز اهمیت است. افزایش نظم ساختاری و افت چشمگیر ضریب انتشار جانبی (حدود ۵۰ درصد کاهش)، نشان‌دهنده گذار غشا به یک فاز کم‌سیال‌تر در شرایط سرطانی است. این یافته‌ها با نتایج Rivel و همکاران همخوانی دارد که نشان دادند تقارن غشایی و محتوای کلسترول، مستقیماً بر نفوذپذیری داروهایی نظیر سیس‌پلاتین اثر می‌گذارند [۳۴].

در واقع، صلبیت ساختاری و کاهش تحرک جانبی مشاهده‌شده در مدل سرطانی این مطالعه نشان می‌دهد که این ویژگی‌ها می‌توانند به‌عنوان یک سد فیزیکی عمل کرده و بر نفوذپذیری غیرفعال داروها تأثیر بگذارند. این مشاهدات، زمینه‌ساز مطالعات آینده برای بررسی دقیق‌تر چگونگی تأثیر این تغییرات غشایی بر مکانیسم‌های مقاومت دارویی و نفوذ دارو در سلول‌های سرطانی خواهند بود.

این مطالعه با وجود ارائه تصویری جامع از تغییرات ساختاری، دارای محدودیت‌هایی نیز است. از جمله اینکه مدل‌های شبیه‌سازی در این پژوهش فاقد پروتئین‌های غشایی بوده و تنها بر ترکیب لیپیدی تمرکز داشته‌اند. حضور پروتئین‌ها می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر خواص غشا، از جمله استحکام و تحرک لیپیدها تأثیر بگذارد. در مدل سرطانی، تقارن کامل لیپیدی بین دو لایه در نظر گرفته شده است، در حالی‌که در واقعیت از دست رفتن تقارن تدریجی و وابسته به نوع و مرحله سرطان است. این ساده‌سازی، هرچند تحلیل را تسهیل می‌کند، اما ممکن است تصویر کاملی از وضعیت بیولوژیکی ارائه ندهد. علاوه بر این، اعتبارسنجی تجربی مستقیم نتایج شبیه‌سازی در این مطالعه انجام نشد. در مطالعات آینده می‌توان اثر حضور پروتئین‌های غشایی و بررسی مستقیم نفوذپذیری داروهای خاص را مدنظر قرار داد. همچنین ادغام داده‌های لیپیدومیک بیماران با مدل‌سازی محاسباتی می‌تواند به توسعه رویکردهای شخصی‌سازی‌شده در درمان سرطان کمک کند.

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که از بین رفتن نامتقارنی ترکیب لیپیدی در غشاهای سلول‌های سرطانی موجب تغییرات برجسته‌ای در ویژگی‌های ساختاری و دینامیکی دولایه می‌شود. کاهش میانگین مساحت هر لیپید با افزایش ضخامت و نظم بالاتر در غشاهای سرطانی همراه است. این تغییرات همچنین با کاهش ضرایب انتشار جانبی و کاهش سیالیت مولکولی همراه هستند. درک این تغییرات بیوفیزیکی می‌تواند زمینه‌ساز شناخت بهتر مکانیسم‌های مقاومت دارویی باشد و هدف‌گیری صلبیت و کاهش سیالیت غشا را به‌عنوان راهبردی مؤثر در طراحی درمان‌های نوین مطرح سازد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی میان نویسندگان وجود ندارد.

حمایت مالی

پژوهش حاضر با حمایت آزمایشگاه زیست شناسی محاسباتی دانشگاه الزهرا انجام پذیرفته است.

اعلام استفاده از هوش مصنوعی (AI)

نویسندگان اعلام می‌دارند که در هیچ یک از مراحل پژوهش از ابزارهای هوش مصنوعی (AI) استفاده نشده است.

کد اخلاق

این مطالعه دارای مجوز از کمیته اخلاق دانشکده‌های داروسازی، پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.PHARMACY.REC.1405.075 می‌باشد.

سهم مشارکت نویسندگان

الهه حسین‌نیا مسئول انجام شبیه سازی‌ها، تحلیل داده‌ها و نگارش پیش نویس اولیه مقاله بوده است. دکتر محبوبه ضرابی، استاد راهنمای اول، با ارائه نظارت علمی، راهنمایی‌های روش شناسی و بازبینی انتقادی پیش نویس، نقش کلیدی در هدایت پژوهش داشته‌اند. دکتر زهرا حاجی مهدی، استاد راهنمای دوم، با ارائه مشاوره‌های مفهومی، نظارت تکمیلی و بازخوردهای اصلاحی، سهم قابل توجهی در تکمیل مقاله داشته‌اند.

References

[1]. Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. Biochim Biophys Acta 2014;1838(6):1451–66. doi:10.1016/j.bbamem.2013.10.019

[2]. Pradas I, Huynh K, Cabré R, Ayala V, Meikle PJ, Jové M, et al. Lipidomics Reveals a Tissue-Specific Fingerprint. Front Physiol 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.01165

[3]. Casares D, Escribá PV, Rosselló CA. Membrane Lipid Composition: Effect on Membrane and Organelle Structure, Function and Compartmentalization and Therapeutic Avenues. Int J Mol Sci 2019;20(9):2167. doi:10.3390/ijms20092167

[4]. Alves AC, Ribeiro D, Nunes C, Reis S. Biophysics in cancer: The relevance of drug-membrane interaction studies. Biochim Biophys Acta 2016;1858(9):2231–44. doi:10.1016/j.bbamem.2016.06.025

[5]. Shimolina L, Gulin A, Ignatova N, Druzhkova I, Gubina M, Lukina M, et al. The Role of Plasma Membrane Viscosity in the Response and Resistance of Cancer Cells to Oxaliplatin. Cancers 2021;13(24):6165. doi:10.3390/cancers13246165

[6]. Hoejholt KL, Mužić T, Jensen SD, Dalgaard LT, Bilgin M, Nylandsted J, et al. Calcium electroporation and electrochemotherapy for cancer treatment: Importance of cell membrane composition investigated by lipidomics, calorimetry and in vitro efficacy. Sci Rep 2019;9(1):4758. doi:10.1038/s41598-019-41188-z

[7]. Hutchinson S, Battaglia S, Roberg-Larsen H, Hughes T, Thorne J. Cholesterol metabolism and chemo-resistance in breast cancer. Bioscientifica; 2018 [cited 2025 Oct 5]. Available from: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0059/ea0059p111 doi:10.1530/endoabs.59.P111

[8]. Yang Z, Qin W, Chen Y, Yuan B, Song X, Wang B, et al. Cholesterol inhibits hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by promoting CD44 localization in lipid rafts. Cancer Lett 2018;429:66–77. doi:10.1016/j.canlet.2018.04.038

[9]. Liu LK, Choudhary V, Toulmay A, Prinz WA. An inducible ER-Golgi tether facilitates ceramide transport to alleviate lipotoxicity. J Cell Biol. 2017;216(1):131–47. doi:10.1083/jcb.201606059

[10]. Sharma B, Kanwar SS. Phosphatidylserine: A cancer cell targeting biomarker. Semin Cancer Biol 2018;52(Pt 1):17–25. doi:10.1016/j.semcancer.2017.08.012

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]

[11]. Peetla C, Bhave R, Vijayaraghavalu S, Stine A, Kooijman E, Labhasetwar V. Drug resistance in breast cancer cells: biophysical characterization of and doxorubicin interactions with membrane lipids. Mol Pharm 2010;7(6):2334–48. doi:10.1021/mp100308n
[12]. Nguyen HL, Man VH, Li MS, Derreumaux P, Wang J, Nguyen PH. Elastic moduli of normal and cancer cell membranes revealed by molecular dynamics simulations. Phys Chem Chem Phys 2022;24(10):6225–37. doi:10.1039/D1CP04836H
[13]. Reddy AS, Warshaviak DT, Chachisvilis M. Effect of membrane tension on the physical properties of DOPC lipid bilayer membrane. Biochim Biophys Acta 2012;1818(9):2271–81. doi:10.1016/j.bbamem.2012.05.006
[14]. Marrink SJ, Corradi V, Souza PCT, Ingólfsson HI, Tieleman DP, Sansom MSP. Computational Modeling of Realistic Cell Membranes. Chem Rev 2019;119(9):6184–226. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00460
[15]. Enkavi G, Javanainen M, Kulig W, Róg T, Vattulainen I. Multiscale Simulations of Biological Membranes: The Challenge to Understand Biological Phenomena in a Living Substance. Chem Rev 2019;119(9):5607–774. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00538
[16]. Bera I, Klauda JB. Molecular Simulations of Mixed Lipid Bilayers with Sphingomyelin, Glycerophospholipids, and Cholesterol. J Phys Chem B 2017;121(20):5197–208. doi:10.1021/acs.jpcb.7b00359
[17]. Saeedimasine M, Montanino A, Kleiven S, Villa A. Role of lipid composition on the structural and mechanical features of axonal membranes: a molecular simulation study. Sci Rep 2019;9(1):8000. doi:10.1038/s41598-019-44318-9
[18]. Shahane G, Ding W, Palaiokostas M, Orsi M. Physical properties of model biological lipid bilayers: insights from all-atom molecular dynamics simulations. J Mol Model 2019;25(3):76. doi:10.1007/s00894-019-3964-0
[19]. Almeida ER, Santos HFD, Capriles PVSZ. Carbon nanohorns as nanocontainers for cisplatin: insight into their interaction with the plasma membranes of normal and breast cancer cells. Phys Chem Chem Phys 2021;23(30):16376–89. doi:10.1039/D1CP02015C
[20]. Lee J, Cheng X, Swails JM, Yeom MS, Eastman PK, Lemkul JA, et al. CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field. J Chem Theory Comput 2016;12(1):405–13. doi:10.1021/acs.jctc.5b00935
[21]. Wu EL, Cheng X, Jo S, Rui H, Song KC, Dávila-Contreras EM, et al. CHARMM-GUI Membrane Builder toward realistic biological membrane simulations. J Comput Chem 2014;35(27):1997–2004. doi:10.1002/jcc.23702
[22]. Evans DJ, Holian BL. The Nose–Hoover thermostat. J Chem Phys. 1985;83(8):4069–74. doi:10.1063/1.449071
[23]. Parrinello M, Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. J Appl Phys 1981;52(12):7182-90. https://doi.org/10.1063/1.328693
[24]. Darden T, York D, Pedersen L. Particle mesh Ewald: An N·log(N) method for Ewald sums in large systems. J Chem Phys 1993;98(12):10089–92. doi:10.1063/1.464397
[25]. Hess B. ACS Publications. American Chemical Society. P-LINCS: A Parallel Linear Constraint Solver for Molecular Simulation; 2007 [cited 2025 Dec 21]. Available from: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct700200b doi:10.1021/ct700200b
[26]. Marrink SJ, Risselada HJ, Yefimov S, Tieleman DP, de Vries AH. The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations. J Phys Chem B 2007;111(27):7812–24. doi:10.1021/jp071097f
[27]. Tironi IG, Sperb R, Smith PE, van Gunsteren WF. A generalized reaction field method for molecular dynamics simulations. J Chem Phys 1995;102(13):5451–9. doi:10.1063/1.469273
[28]. Wadhwa R, Yadav NS, Katiyar SP, Yaguchi T, Lee C, Ahn H, et al. Molecular dynamics simulations and experimental studies reveal differential permeability of withaferin-A and withanone across the model cell membrane. Sci Rep 2021;11(1):2352. doi:10.1038/s41598-021-81729-z
[29]. Vijayaraghavalu S, Peetla C, Lu S, Labhasetwar V. Epigenetic Modulation of the Biophysical Properties of Drug-Resistant Cell Lipids to Restore Drug Transport and Endocytic Functions. Mol Pharm 2012;9(9):2730–42. doi:10.1021/mp300281t
[30]. Moradi S, Nowroozi A, Shahlaei M. Shedding light on the structural properties of lipid bilayers using molecular dynamics simulation: a review study. RSC Adv 2019;9(8):4644–58. doi:10.1039/C8RA08441F
[31]. Preta G. New Insights into Targeting Membrane Lipids for Cancer Therapy. Front Cell Dev Biol 2020;8. doi:10.3389/fcell.2020.571237
[32]. Petrache HI, Dodd SW, Brown MF. Area per lipid and acyl length distributions in fluid phosphatidylcholines determined by (2)H NMR spectroscopy. Biophys J 2000;79(6):3172–92. doi:10.1016/S0006-3495(00)76551-9
[33]. Chaisson EH, Heberle FA, Doktorova M. Quantifying Acyl Chain Interdigitation in Simulated Bilayers via Direct Transbilayer Interactions. J Chem Inf Model 2025;65(8):3879–85. doi:10.1021/acs.jcim.4c02287
[34]. Rivel T, Ramseyer C, Yesylevskyy S. The asymmetry of plasma membranes and their cholesterol content influence the uptake of cisplatin. Sci Rep 2019;9:5627. doi:10.1038/s41598-019-41903-w

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2026.04]