

« ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ  
A 03.00.16  
Բ-20 Դարաբեկյան Հրանտ Հակոբի

ԲԱԶՄԱԿՈՄՊՈՆԵՆՏ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ԵՐԿԵՐՏԵՐԻ  
ԴԻՆԱՄԻԿ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ԵՎ  
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՀԱՄԱԿԱՐԳՉԱՅԻՆ ՓՈՐՁԻ ՄԻՋՈՅՈՎ

03.00.16 – Կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ  
ֆիզիկամաթեմատիկական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2007

---

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РА  
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Гарабекян Грант Акопович

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И  
СВОЙСТВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ФОСФОЛИПИДНЫХ  
БИСЛОЕВ ПРИ ПОМОЩИ КОМПЬЮТЕРНОГО  
ЭКСПЕРИМЕНТА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
физико-математических наук по специальности  
03.00.16 – Биоинформатика

ЕРЕВАН – 2007

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ-անդամ,  
ֆիզ.մաթ. գիտ. դոկտոր,  
քիմ. գիտ. դոկտոր,  
պրոֆեսոր Ա.Ա. Շահինյան

Պաշտոնական ընդհանխոսներ՝


ֆիզ.մաթ. գիտ. դոկտոր,  
պրոֆեսոր Վ.Ֆ. Մորոզով  
ֆիզ.մաթ. գիտ. դոկտոր,  
պրոֆեսոր Վ.Բ. Առաքելյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ ինֆորմատիկայի և  
ավտոմատացման պրոբլեմների  
ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2007 թ. իունիսի 8-ին ժամը 14-ին  
ԵՊՀ-ում գործող 051 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, ք. Երևան, Ա.  
Մանուկյան, 1, ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ):  
Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊՀ գրադարանում:  
Սեղմագիրն առաքված է 2007թ. մայիսի 7-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,  
կենս.գիտ.դոկտոր, պրոֆեսոր

 Լ.Ն. Նալչասարյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском Государственном Университете.

Научный руководитель:

член-корр НАН РА,  
доктор физ.-мат. наук,  
доктор хим.наук,  
профессор А.А. Шагинян

Официальные оппоненты:

доктор физ.-мат. наук,  
профессор В.Ф. Морозов  
  
доктор физ.-мат.наук,  
профессор В.Б. Аракелян

Ведущая организация:

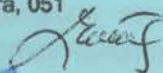
Институт проблем информатики и  
автоматизации НАН РА

Защита состоится 8-го июня 2007г. в 14<sup>00</sup> на заседании специализированного  
совета 051 при Ереванском Государственном Университете (0025, Ереван, ул.  
А.Манукяна,1, ЕГУ, биологический факультет).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГУ.

Автореферат разослан 7-ого мая 2007 г.

Ученый секретарь специализированного совета, 051  
доктор биол.наук, профессор

 Լ. Ա. Նավասարդյան



2007-2007

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** За последние десятилетия ускоряющимися темпами продолжает накапливаться объем информации о биологических объектах, а в последние годы и в электронной форме, включающий помимо текстовой информации, изображения, звук, видеоматериалы. Возникла проблема систематизации миллионов экспериментальных данных для эффективного использования всего богатства имеющейся информации, которая включает в себя обнаружение требуемой информации, анализ и обобщение. Проблема обусловлена не только возрастанием объема информации, но и тем, что информация слабо упорядочена, и постоянно меняется ее содержание. Осмысление и обобщение такого количества информации уже становится невозможным без привлечения современных высокотехнологических инструментов систематизации. В биологию пришли методы «биоинформатики», которые свое развитие получили в середине 90-ых годов и темпы этого развития продолжают стремительно расти.

В методическом смысле понятие «биоинформатика» традиционно интегрирует в себе использование компьютерной техники и, программных инструментов для создания баз данных в попытке найти ответы на вопросы, представляющие биологический интерес. Методы биоинформатики часто используются для структурирования больших наборов данных. Двумя важными областями, в которых в настоящее время успешно применяется биоинформатика, являются геномика и протеомика.

Первая занимается упорядочением данных и анализом всех геномных объектов в организме, включая гены и транскрипты, а вторая – анализом полного набора белков и протеомов. В дополнение к геномике и протеомике есть еще много областей биологии, где применяется или может применяться биоинформатика.

Многие ученые сегодня ведут свои исследования в новой обобщенной области биоинформатики, в так называемой «системной биологии», которая оперирует реальными клетками или частями генома в данных конкретных условиях.

Как известно, живые клетки, являясь открытой системой, с одной

стороны в части функций автономны от окружающей среды, а с другой стороны находятся в тесном взаимодействии с окружающей средой, что является необходимым условием функционирования живых организмов на всех уровнях их деятельности.

Одной из важнейших структурных и функциональных компонент клеток является клеточная или биологическая мембрана, наиболее простой и наглядной моделью которой является фосфолипидный бислой. Изучение физических свойств фосфолипидного (или липидного) бислоя осуществляется преимущественно на липосомах и плоских липидных бислоях, образованных синтетическими или природными фосфолипидами.

Исследования последних лет показали, что методы и возможности биоинформатики можно эффективно использовать и для исследования молекулярной структуры и свойств биологических мембран в динамике. Наряду с вышеупомянутыми областями применения биоинформатики возникает совершенно новая перспективная область «компьютерная мембранология», которая еще больше приближает нас к системной биологии, так как позволяет рассматривать более комплексные, более близкие к реальной мембране, а в последующем и к клетке, модели. Для этого созданы и развиваются специализированные алгоритмы и инструменты расчета, наиболее распространенным из них является метод «молекулярной динамики» (МД).

**Целью** настоящей работы является исследование молекулярной структуры и свойств фрагмента мембраны эритроцита включающей в себя помимо фосфолипидов также и белок гликофорин А, с использованием методов биоинформатики, в том числе и метода МД. Исследования проводились при переходе системы из неравновесного в равновесное состояние и из одного равновесного состояния в другое.

**Задачи исследований.** При изучении динамической структуры и свойств фрагмента мембраны эритроцита включающей в себя фосфолипиды и белок были выделены следующие задачи, решение которых обеспечивает получение принципиально новой информации о системе:

- анализ распределения разных типов липидов в бислой и образование ими кластеров;
- исследование процесса диффузии молекул фосфолипидов в многокомпонентном фосфолипидном бислое;
- анализ динамических характеристик молекул белка (гликофорина А) в многокомпонентном фосфолипидном бислое;
- анализ конформации и динамики распределения углеводородных цепочек молекул фосфолипида в гидрофобном объеме бислоя.

#### **Объектами исследования являются:**

- бимолекулярные фосфолипидные слои, состоящие из синтетических молекул стеарилолеоилфосфатидилхолина (СОФХ), пальмитоилолеоилфосфатидилхолина (ПОФХ), стеариоларахидиноилфосфатидилэтаноламина (САФЭ) пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламина (ПОФЭ), молекулы воды и мембранного белка эритроцита гликофорина А.

**Методы исследования.** При исследовании динамической структуры и свойств многокомпонентных бимолекулярных фосфолипидных слоев использованы следующие методы, подходы и пакеты программ:

- для моделирования движения молекул и атомов использован метод «Молекулярной динамики»
- равновесную конфигурацию фосфолипидного бислоя определили методом минимизации свободной энергии, с учетом силовых полей функционирующих в системе
- машинные расчеты проводились при помощи пакета программ NAMD
- компьютерные эксперименты проводились на «Армкластер» НАН РА, на 50 процессорах Xeon 3.06GHz.

#### **Научная новизна работы заключается в:**

- создании динамической молекулярной модели многокомпонентного фосфолипидного бислоя, содержащего интегрированный в нем белок;
- проведении компьютерного эксперимента длительностью 100 нс;

- выявлении образования фосфолипидных кластеров в многокомпонентном фосфолипидном бислое;
- определение закономерностей динамического поведения молекул воды в окружении гликофорина;
- определение степени ориентации всех С-С групп углеводородных цепочек фосфолипидных молекул в гидрофобном объеме бислоя по отношению к нормали поверхности бислоя;
- определение диффузии молекулы гликофорина А в фрагменте мембраны эритроцита;
- определение угла между мономерами гликофорина А в динамике;

#### Практическая значимость работы и реализация результатов.

Практическая значимость работы заключается в:

- исследовании динамического поведения фосфолипидной составляющей мембраны эритроцита
- исследовании динамического поведения трансмембранного белка эритроцита гликофорина А в фосфолипидном бислое;
- обновлении компьютерной программы MDesigner, позволяющей строить и визуализировать молекулы фосфолипидов, гомо- и гетерофосфолипидных бислоев с заданным содержанием разных фосфолипидов;
- создании баз данных фосфолипидных и белковых молекул.

#### На защиту выносятся:

- компьютерное построение и визуализация равновесной модели мембраны эритроцита состоящей из фосфолипидов: стеаройллолеойлфосфатидилхолина (СОФХ), пальмитоилолеойлфосфатидилхолина (ПОФХ), стеароиларахидинойлфосфатидилэтаноламина (САФЭ) пальмитоилолеойлфосфатидилэтаноламина (ПОФЭ) а также трансмембранной части эритроцитного белка гликофорина в присутствии воды.
- распределение молекул фосфолипидов в многокомпонентном бислое
- поведение димера гликофорина А в динамике в окружении воды

- конформационное исследование углеводородных цепочек молекул фосфолипидов в бислое

**Апробация работы:** Основные положения и результаты диссертации докладывались на Международной научной конференции CSIT (Ереван, 2005), международной молодежной конференции «Информационные технологии» (Ереван, 2005), на конференции «Медицинская лабораторная диагностика (достижения и перспективы развития)» (Ереван, 2006), на конференции «Intas – Южный Кавказ (научная кооперация и коллаборация)» (Тбилиси, 2006), на Ениколоповских чтениях (Ереван, 2006).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, перечисленных в конце автореферата.

**Структура и объем работы:** Диссертация изложена на 113 страницах без приложений, состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы. Работа включает 46 рисунков и 5 таблиц.

### КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** сформулирована цель работы, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, перечислены защищаемые положения.

**В первой главе**, являющейся обзором литературы, рассмотрен предмет биоинформатики и ее роль в исследовании липидных бислоев. Рассмотрены фосфолипидные бислои, состоящие из полярных липидов (фосфолипидов), и их свойства. Наряду с традиционными экспериментальными методами приведены результаты работ с применением численных методов исследования свойств бислоев, в частности, метода молекулярной динамики (МД). Показано, что создана

значительная ресурсная и методическая база, для проведения компьютерных экспериментов по изучению динамики функционально важных характеристик и свойств фосфолипидных мембран, в том числе и мембраны эритроцита. Далее описаны разные методы моделирования фосфолипидных мембран, подробно проанализированы известные пакеты программ, обеспечивающих проведение компьютерного эксперимента в режиме молекулярной динамики. Обоснована эффективность проведения расчетов на *Армкластере*.

Во второй главе, описаны использованные методы моделирования, приведены этапы построения, динамики и анализа модели фрагмента мембраны эритроцита.

В начале главы рассматриваются широко используемые сегодня методы компьютерного моделирования, их плюсы и недостатки, в частности из этого обзора видна причина выбора метода молекулярной динамики для наших исследований. Сделан обзор пакета визуализации молекулярной динамики фосфолипидных мембран VMD. Далее представлены методы построения модели эритроцитарной мембраны а также анализа основных параметров, в частности ориентации углеводородных хвостов молекул фосфолипидов, расчет средней площади на липид в гетерогенных системах с применением метода Вороного, измерение конформационных изменений белка при помощи параметра RMSD (корень от среднеквадратичного отклонения атомов от средней позиции первоначального их расположения). Сделан обзор NAMD: высокопроизводительного, программного пакета предназначенного для симуляций больших биомолекулярных систем, а также используемого в нем силового поля CHARMM27 использующего функцию потенциальной энергии:

$$U = \frac{1}{2} \sum_b K_b (r - r_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_\theta K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_\phi K_\phi [\cos(n\phi - \delta) + 1] + \sum_{\langle i,j \rangle} \left[ \frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^6} \right] + \sum_{\langle i,j \rangle} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}$$

где первый член справа соответствует потенциалу химических связей, второй - валентным углом, третий - торсионным углом, четвертый и пятый - соответственно ван-дер-ваальсовым и кулоновским

взаимодействиям,  $r$  - текущие длины связей,  $r_0$  - их равновесные значения,  $K_b$  и  $K_\theta$  - силовые константы,  $\theta$  - текущие значения валентных углов,  $\theta_0$  - их равновесные значения,  $\phi$  - текущие значения торсионных углов,  $n$  - кратность торсионного энергетического барьера,  $\delta$  - сдвиг фазы,  $K_\phi$  - константы, определяющие высоты потенциальных барьеров. Константы  $A$  и  $B$  зависят от типа атомов  $i$  и  $j$ ,  $r_{ij}$  - расстояние между  $i$ -ым и  $j$ -ым атомами,  $q_i, q_j$  - парциальные заряды на этих атомах,  $\epsilon$  - диэлектрическая проницаемость среды. Рассмотрены случаи применения периодичных граничных условий.

Рассмотрены методы вычисления полного электростатического взаимодействия, в том числе метод Smooth PME, который позволяет уменьшить сложность расчетов до порядка  $N \log N$ . Рассмотрены ансамбли применяемые в молекулярной динамике NPT, NVE, баростат-термостаты. Описана архитектура NAMD, применяемая при реализации библиотека параллельного программирования Charm++, а также алгоритм распараллеливания основан на методе разделения симулируемой ячейки на трехмерную мозаику, состоящую из так называемых patch-ей. Представлен сравнительный анализ NAMD с GROMACS, где рассмотрены необходимые для симуляций параметры, используемые в них силовые поля, плюсы и минусы пакетов. Также сделан обзор вычислительных возможностей Армкластера, вычислительные ресурсы которого использовались для симуляций.

В третьей главе, представлены основные результаты компьютерного эксперимента, проведено обсуждение полученных результатов. В начале главы проведен выбор оптимального пакета программ для моделирования многокомпонентного фосфолипидного бислоя с интегрированным белком (гликофорина А). Для этого сделан сравнительный анализ пакетов GROMACS и NAMD по алгоритмам параллелизации. Было рассмотрено 2 системы состоящих из 72 молекул ДПФХ при симуляции пакетом GROMACS и 128 молекул ДПФХ при NAMD. Учитывая то что GROMACS использует модель объединенных водородных атомов, то количество атомов при обеих симуляциях

практически одинаково.

На рисунках 1 и 2 представлена зависимость скорости расчетов от количества узлов для GROMACS и NAMD. Из них видно, что по достижении определенного количества узлов скорость симуляции достигает насыщения и после определенного момента начинает снижаться, чего не наблюдается при использовании NAMD. Однако NAMD имеет скорость расчетов значительно меньшую чем GROMACS до достижения насыщения. Эти различия являются следствием различных алгоритмов параллелизации.

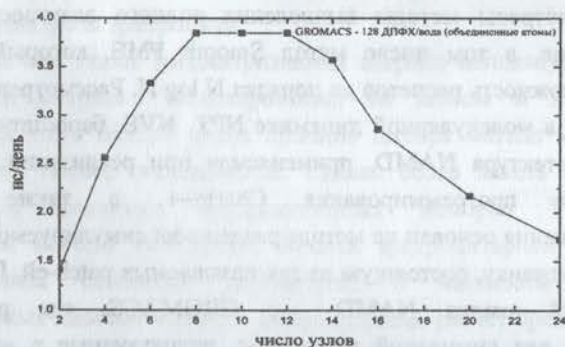


Рис. 1. Зависимость скорости расчетов от количества узлов для GROMACS

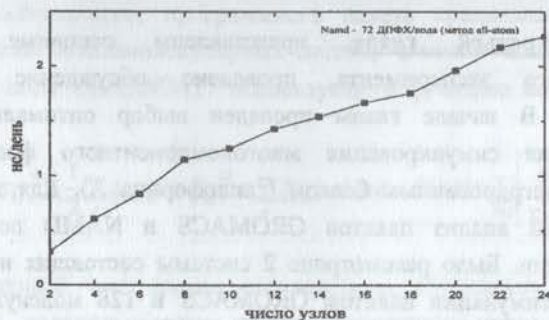


Рис. 2. Зависимость скорости расчетов от количества узлов для NAMD

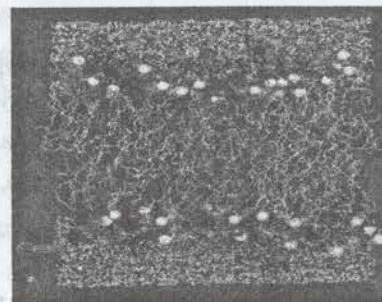


Рис. 3. Многокомпонентный фосфолипидный бислой фрагмента мембраны эритроцита.

На основе этого анализа было принято решение об использовании NAMD в данном исследовании. Далее был построен равновесный модель многокомпонентного фосфолипидного бислоя.

На рис.3 представлена равновесная модель многокомпонентного фосфолипидного бислоя фрагмента мембраны эритроцита, полученная путем минимизации потенциальной энергии и методом молекулярной динамики.

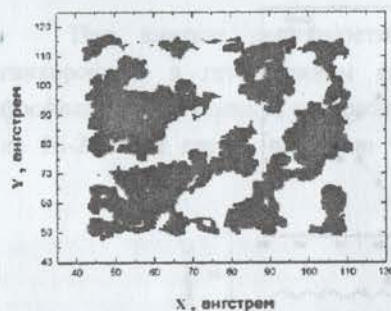


Рис. 4. Участки поверхности бислоя, в которых локализованы и движутся полярные группы молекул отдельных типов

Далее проведено моделирование распределения фосфолипидов в многокомпонентном фосфолипидном бислое методом молекулярной динамики. Равновесное распределение было достигнуто после 40 нс. Из рисунка 4 видно, что после 40 нс симуляции в бислое мы имеем дело не с молекулярной смесью фосфолипидов, а с их динамическим микрогетерогенным распределением, когда отдельные фосфолипиды главным образом накапливаются и диффундируют внутри кластеров, не отдаляясь друг от друга. Вероятно, причиной образования кластеров фосфолипидов отдельных типов является прежде всего стерический фактор, приводящий к более компактной, но динамической упаковке молекул, вероятно по

причине жидкокристаллического состояния бислоя.

Установлено, что значения коэффициентов латеральной диффузии отдельных фосфолипидов в смешанном бислое совпадают с экспериментально полученными значениями для монофосфолипидных бислоев ( $\approx (4-30) \times 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$ ), что может быть только в том случае, если отдельные фосфолипиды диффундируют главным образом в пределах кластеров, состоящих из данного типа фосфолипида.

Установлено, что по мере удаления от глицерольной группы в глубь бислоя, углеводородные цепочки упаковываются плотнее и их ориентация, которая вычисляется по формуле  $S_{mol} = \frac{1}{2} \langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle$  начинает приближаться к перпендикулярной к поверхности бислоя. В углеводородных цепочках, содержащих только насыщенные связи, угол ориентации изменяется достаточно плавно.

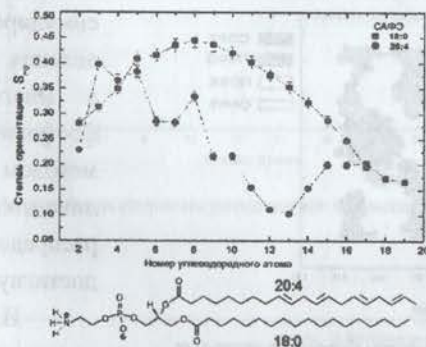


Рис. 5. Зависимость степени ориентации участков углеводородных цепей молекул САФЭ заключенных между первым и последующими углеводородными атомами.

В то время как в углеводородных цепочках с ненасыщенными связями наблюдаются резкие скачки в ориентации хвостов, при этом, с увеличением количества ненасыщенных связей, амплитуда этих скачков увеличивается. На рис. 5 представлен график ориентации углеводородных хвостов для молекулы САФЭ.

Сделан анализ конформационных изменений в динамике белка гликофорина А в бислое мембраны эритроцита, откуда сделаны выводы,

что бислой имеет более плотную упаковку, по сравнению с бислоем содержащим только фосфолипиды (рис. 6,7), в среднем разница между средней площадью на липид составляет примерно  $20 \text{ \AA}^2$ .

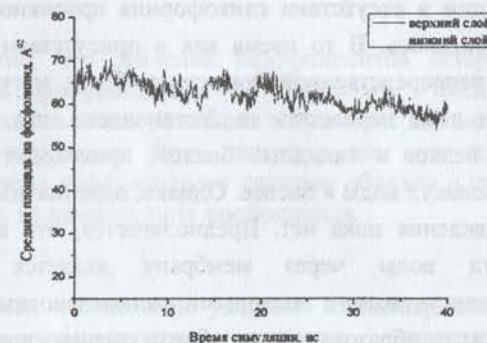


Рис. 6 Средняя площадь на фосфолипид в отсутствие гликофорина.

При анализе зависимости угла между мономерами молекулы гликофорина в гетерогенном фосфолипидном бислое, состоящем из фосфолипидных молекул содержащих углеводородные цепочки, состоящих из 16-20  $\text{CH}_2$  групп, получено что угол между спиральными мономерами

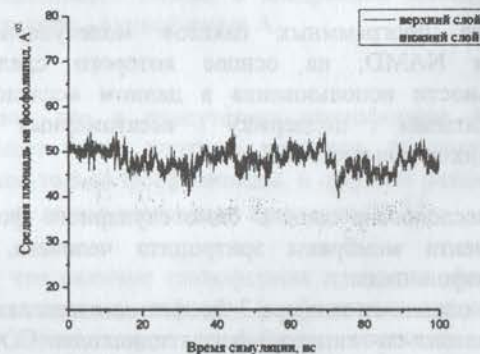


Рис. 7 Средняя площадь на липид в присутствии гликофорина.

молекулы гликофорина в среднем имеет значение порядка  $30^\circ$ . По всей вероятности увеличение угла связано с доминированием гидрофобности в окружении белка.

При симуляции в отсутствии гликофорина проникновение воды в мембрану не наблюдалось. В то время как в присутствии гликофорина молекулы воды, в непосредственной близости от белка, могут проникать в глубь мембраны и даже пересекать ее. Установлено, что при введении трансмембранных белков в липидный бислои, происходит резкое изменение поведения молекул воды в бислое. Однако, однозначных объяснений причин такого поведения пока нет. Предполагается, что возникновение переноса молекул воды через мембрану является результатом взаимодействия молекул воды с полярными аминокислотными остатками гликофорина А а также образования пор вблизи соприкосновения молекул белка и кластеров из ПОФХ.

**В заключение** сформулированы основные результаты и выводы диссертационной работы.

1. Сделан анализ программных пакетов молекулярной динамики GROMACS и NAMD, на основе которого сделан вывод о предпочтительности использования в данном исследовании пакета NAMD, учитывая поддержку всеатомарных симуляций, обеспечивающих детальность МД.
2. Построена и исследована модель бимолекулярного фосфолипидного бислоя фрагмента мембраны эритроцита человека, содержащего следующие фосфолипиды:  
1-пальмитоил-2-олеоил-сн-глицеро-3-фосфатидилэтанолламин(ПОФЭ);  
1-стеароил-2-олеоил-сн-глицеро-3-фосфатидилхолин(СОФХ);  
1-стеароил-2-арахидиноил-сн-глицеро-3-фосфатидилэтанолламин(САФЭ);  
1-пальмитоил-2-олеоил-сн-глицеро-3-фосфатидилхолин(ПОФХ),  
в водной среде, и методом молекулярной динамики смоделирована его динамическая структура длительностью 40 нс.

2. Установлено, что в фосфолипидном бислое фрагмента мембраны эритроцита фосфолипиды находятся в виде кластеров, когда отдельные фосфолипиды главным образом находятся и диффундируют внутри кластеров.
3. Установлено, что значения коэффициентов латеральной диффузии отдельных фосфолипидов в смешанном бислое совпадают с экспериментально полученными значениями для монофосфолипидных бислоев, что может быть только в том случае, если отдельные фосфолипиды диффундируют главным образом в пределах кластеров, состоящих из данного типа фосфолипида.
4. Установлено, что по мере удаления от глицерольной группы в глубь бислоя, углеводородные цепочки молекул фосфолипидов ориентируются ближе к перпендикулярному направлению к поверхности бислоя. При этом, для углеводородных цепочек, содержащих только насыщенные связи, угол ориентации изменяется достаточно плавно, в то время как для углеводородных цепочек с ненасыщенными связями наблюдаются резкие скачки в ориентации, при этом, с увеличением количества ненасыщенных связей, амплитуда этих скачков увеличивается.
5. При помощи метода МД построена и исследована динамика многокомпонентного бислоя с внедренной молекулой мембранного белка эритроцита - гликофорина А.
6. Установлено, что в присутствии гликофорина А фосфолипидный бислои имеет более плотную упаковку, по сравнению с бислоем содержащим только фосфолипиды, в среднем разница между средней площадью на липид составляет примерно  $20 \text{ \AA}^2$ .
7. Показано, что наличие гликофорина приводит к асимметрии бислоя. Средняя площадь на молекулу фосфолипида для верхнего монослоя, который соответствует внешней части мембраны эритроцита, составляет  $50 \text{ \AA}^2$ , в то время, как для нижнего монослоя эта величина составляет приблизительно  $35 \text{ \AA}^2$ . Наблюдаемая асимметричность бислоя вероятнее всего обусловлена разницей структуры и строения полярных частей обоих концов молекулы белка.

8. Установлено, что угол наклона  $\alpha$  и  $\beta$  спиралей молекулы гликофорина друг относительно друга колеблется в пределах  $29^\circ$  -  $35^\circ$ , и вследствие уменьшения угла наклона происходит более плотная упаковка молекулы гликофорина.
9. Сделано предположение, что ван-дер-ваальсовы силы, возможно индуцируют образование липидных кластеров.
10. Показано, что в присутствии гликофорина молекулы воды, в непосредственной близости от белка, могут проникать в глубь мембраны и даже пересекать ее вблизи соприкосновения молекул белка и кластеров из ПОФХ.

## Перечень публикаций по теме диссертации

1. Г. Гарабекян, Г. Егиазарян, "Сравнение производительности программных пакетов молекулярной динамики Namd и Gromacs при симуляции фосфолипидных бислоев на Армкластере", Информационные технологии, международная молодежная конференция, Сборник материалов, 2005, стр. 242-247.
2. Шагинян А.А., Погосян А.Г., Гарабекян Г.А., "Компьютерное моделирование клеточной мембраны эритроцита: исследование методом молекулярной динамики", Медицинская лабораторная диагностика (достижения и перспективы развития), сборник статей, стр. 132-133, 2006.
3. Armen H. Poghosyan, Grigor A. Yeghiazaryan, Hrant H. Gharabekyan and Aram A. Shahinyan, "The Gromacs and Namd Software packages comparison" Communications in Computational Physics, August 2006, No. 4, pp. 736-743, 1.
4. A. H. Poghosyan, H. H. Gharabekyan and A. A. Shahinyan, "Molecular dynamics simulations of DMPC/DPPC mixed bilayers", International Journal of Modern Physics C, January 2007, vol. 18, No. 1, pp. 73-89.
5. H. H. Gharabekyan, "The features of water molecules in mixed phospholipid bilayer: A molecular dynamic study". National academy of science of RA, Electronic Journal of Natural Sciences, Molecular biology, 2006, 2(7), pp. 42-44.
6. A. A. Shahinyan, A.H. Poghosyan, G.A. Yeghiazaryan, H. H. Gharabekyan. "Mdesigner: A software tool for construction of biomembranes: El. J. of Nat. Sciences, Nov. 2004, Issue 1, p56.
7. A. H. Poghosyan, H. Gharabekyan, Computational Membranology: Molecular Dynamic study of Erythrocity membrane" Proceedings of International Conference, "Advanced Biotechnologies: perspectives of development in Armenia" Tsakhkadzor, 2006, July 11-14, p. 22.
8. G. Yeghiazaryan, A. Poghosyan, A. Shahinyan, H. Gharabekyan, "Computer simulation of phospholipid membrane bilayer on Armcluster, CSIT conference 2005, Yerevan, Armenia, September 19-23, pp 468-471.

Հրահանգ Հակոբի Ղարաբեկյան

ԲԱԶՄԱԿԱՆՄԱՐՆԵՆՏ ՖՈՍՖՈՒՊԻՐՄԱՅԻՆ ԵՐԿՇԵՐՏԵՐԻ ԴԻՆԱՄԻԿ  
ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ԵՎ  
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՀԱՄԱԿԱՐԳՉՄԱՅԻՆ ՓՈՐՁԻ ՄԻՋՈՅՈՎ

Ամփոփագիր

Ատմնախոսական աշխատանքը նվիրված է երիթրոցիտի թաղանթի հատվածի ուսումնասիրությանը, որը բաղկացած է ֆոսֆոլիպիդներից և գլիկոֆորին A սպիտակուցից, կենսափնֆորմատիկայի մեթոդների կիրառությամբ, այդ թվում նաև մոլեկուլյար դինամիկայի մեթոդի: Ուսումնասիրությունները կատարվել են համակարգի անհամասարակչի վիճակից հավասարակչի վիճակի, և հավասարակչի վիճակների միջև անցումների ընթացքում: Ուսումնասիրության ընթացքում առանձնացվել են հետևյալ խնդիրները, որոնք թույլ են տալիս սկզբունքորեն նոր ինֆորմացիա ստանալ վերը նշված համակարգի մասին՝ տարբեր տիպի ֆոսֆոլիպիդների բաշխումը նրկշերտի մեջ, ֆոսֆոլիպիդների դիֆֆուզիայի ուսումնասիրությունը բազմակուլպոնենտ ֆոսֆոլիպիդային նրկշերտերի մեջ, գլիկոֆորին A սպիտակուցի դինամիկ կառուցվածքի ուսումնասիրությունը բազմակուլպոնենտ ֆոսֆոլիպիդային նրկշերտում, ֆոսֆոլիպիդների ածխաջրածնային պոչերի դինամիկ բաշխման ուսումնասիրությունը նրկշերտի հիդրոֆոբ ծավալում: Ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ երիթրոցիտի թաղանթում մենթ գործ ունենք ոչ թե ֆոսֆոլիպիդների մոլեկուլյար խառնուրդի հետ, այլ նրանց դինամիկ միկրոհետերոգեն բաշխման հետ, որի դեպքում ամեն տիպի ֆոսֆոլիպիդները կլաստիֆիկացվում են կազմում և հիմնականում շարժվում են այդ կլաստիֆիկացիայի սահմաններում, մեր կարծիքով նման պահվածքը ստերիկ ֆակտորի հետևանք է, որը բերում է ֆոսֆոլիպիդների ավելի խիտ բաշխմանը: Ցույց է տրված, որ առանձին տիպի ֆոսֆոլիպիդների լատերալ դիֆֆուզիայի գործակիցները համընկնում են փորձարարական տվյալների հետ, որտեղ ուսումնասիրվել է հոմոգեն ֆոսֆոլիպիդային նրկշերտերում ֆոսֆոլիպիդների լատերալ դիֆուզիան, որը կարող է տևող ունենալ միայն այն դեպքում, երբ ֆոսֆոլիպիդները հիմնականում շարժվում են իրենցով առաջացած կլաստերներում:

