

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՊՈՂՈՍՅԱՆ ԱՐՄԵՆ ՀԱՄԼԵՏԻ

ԲԶՋԱՅԻՆ ԹԱՂԱՆԹԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄՈԴԵԼԼԱՅԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ,
ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՄԵԹՈՂԴՈՎ

Գ.00.16 – Կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ
ֆիզիկամաթեմատիկական գիտությունների դոկտորի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2014

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РА
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ПОГОСЯН АРМЕН ГАМЛЕТОВИЧ

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОБРАЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ НА
ОСНОВЕ МОДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

АВТОРЕФЕРАТ

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

Е Р Е В А Н 2014

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանում

Գիտական խորհրդատու՝ ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, ֆիզ.-մաթ. գիտ. դոկտոր,
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա. Ա. Շահինյան


Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ քիմ. գիտ. դոկտոր, ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ. Լ. Ա. Թավադյան
ֆիզ.-մաթ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Վ. Բ. Առաքելյան
ֆիզ.-մաթ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ն. Ս. Անանիկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Հայաստանի պետական ճարտարագիտական
համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2014թ. դեկտեմբերի 19-ին, ժամը 14⁰⁰-ին, Երևանի պետական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի Կենսաֆիզիկայի 051 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան փ. 1, ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի պետական համալսարանի գրադարանում:

Ատենախոսության սեղմագիրն առաքված է 2014թ. նոյեմբերի 18-ին:

051 Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար
կենս. գիտ. թեկնածու, դոցենտ  Մ. Ա. Փարսադանյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном университете

Научный консультант: Академик НАН РА, доктор физ.-мат. наук,
доктор хим. наук, профессор А. А. Шагинян

Официальные оппоненты: доктор хим. наук, чл.-корр. НАН РА Л. А. Тавадян
доктор физ.-мат. наук, профессор В. Б. Аракелян
доктор физ.-мат. наук, профессор Н. С. Ананикян

Ведущая организация: Государственный инженерный университет Армении

Защита диссертации состоится 19-го декабря 2014г., в 14⁰⁰ часов, на заседании Специализированного совета 051 по Биофизике ВАК РА при Ереванском государственном университете (0025, Ереван, ул. Алека Манукиана 1, ЕГУ, биологический факультет).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного университета.

Автореферат диссертации разослан 18-го ноября 2014 г.

Ученый секретарь Специализированного совета 051,
кандидат биол. наук, доцент



М. А. Парсаданян

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Настоящая работа посвящена одному из самых быстро развивающихся отраслей современной науки – компьютерному эксперименту и его применению в изучении сложных молекулярных систем. Идея компьютерного эксперимента появилась с одной стороны в результате создания параллельных вычислительных ресурсов, в том числе суперкомпьютеров, компьютерных кластеров и наконец гридов, а также точных, быстродействующих специализированных программных пакетов и алгоритмов, а с другой стороны в областях науки, которые пока еще не считаются точными (в химии, биологии и в других отраслях) в результате накопления теоретических знаний. Для развития и распространения этого направления к скачковому прогрессу привело, так называемое, изобретение метода молекулярной динамики, который позволил достичь более совершенного сопоставления результатов, полученных компьютерными и физическими экспериментами. Подобные эксперименты дают возможность проследить за всем процессом изучаемого явления, однако для проверки правильности полученных результатов все же требуется проведение лабораторных опытов.

Компьютерный эксперимент с наибольшей эффективностью применяется для изучения динамических структур и свойств сложных молекулярных систем. Он может применяться также в изучении динамических структур и свойств лиотропных систем, которые появляются в водных растворах амфифильных веществ, очень распространенных в природе и имеющих научное и прикладное значения.

Принципы образования этих систем, в особенности биологических мембран и мицелл пока еще находятся на стадии своего развития, где основные исследования главным образом относятся к их надмолекулярным структурам, тогда как вопросы, связанные с механизмами образования и молекулярными динамическими структурами основных элементов, формирующих системы – мицелл и бислоев, пока не изучены в достаточной степени. В области исследования динамической структуры и свойств подобных систем, большие возможности дает метод компьютерного динамического моделирования. Необходимо отметить, что важность динамических исследований подобных систем с помощью компьютерного эксперимента обусловлена именно фактическим отсутствием исследований в данном направлении.

Цель работы. Целью представленной работы является компьютерное исследование динамических структур водных растворов амфифильных веществ (АВ), в зависимости от влияния водорастворимых полимеров на структуру основных структурных элементов системы (мицелл и бислоев). В данной работе в качестве АВ были использованы широко распространенные додецилсульфат натрия и пентадецилсульфонат натрия.

Для осуществления поставленной цели были приняты к разрешению следующие задачи:

1. выяснить динамические закономерности структуры систем АВ/вода, в зависимости от концентрации АВ в воде и температуры, получив фазовую диаграмму системы АВ/вода в достаточно широком температурном и концентрационном диапазоне;
2. исследовать влияние полиэлектролитов на бислои додецилсульфата натрия (ДДСН) в воде;
3. исследовать образование обратных мицелл в системах (ДДСН)/вода в присутствии полимерных молекул;

4. в разных температурных и концентрационных диапазонах исследовать образование плоских бислойных мицелл в ламеллярных жидких кристаллических системах пентадецилсульфонат натрия (ПДСН)/вода;
5. с точки зрения параллелизации сравнить используемые программные пакеты, с целью выбора оптимального варианта для проведения компьютерного эксперимента.

Научная новизна работы. В данной работе для исследования структуры и динамических свойств комплексных смешанных систем АВ/вода и АВ/полимер/вода впервые был использован компьютерный эксперимент с применением метода молекулярной динамики, с помощью которого были исследованы структурные параметры и динамическая конформация молекул АВ в мицеллах и бислоях, а также были исследованы особенности взаимодействия АВ/полимер в воде.

Было выявлено, что результаты компьютерного эксперимента, сделанного посредством “всеатомарных” (или “полноатомный”) силовых полей, более близки к данным, полученным реальным экспериментом. В частности, при изучении систем ДДСН/вода становится ясно, что “всеатомарный” подход силового поля довольно удачно описывает поведение углеводных хвостов молекул АВ в бислоях и мицеллах, а также точным образом аппроксимирует динамические явления, наблюдаемые на поверхностях бислойных мицелл.

Впервые с помощью компьютерного эксперимента было доказано, что в системах ДДСН/вода некоторое количество полимера типа полидиаллилдиметиламмоний хлорида (ПДАДМАХ) приводит к образованию двух фаз с разными структурами. Надо отметить, что образование этих фаз непосредственно связано с концентрацией полимера и температурой системы.

Теплоаналитическим методом и методом моделирования было выяснено, что наличие полимера (ПДАДМАХ) со средней массой $M_n=4.815$ г/моль и средней весовой массой $M_w=8.91$ г/моль (до 5% концентрационного интервала) не приводит к изменению фазы L_2 наблюдаемой в системе. В результате исследования выяснилось, что в бислоях и мицеллах при наличии указанной макромолекулы углеводные хвосты ДДСН молекул становятся более упорядоченными, причиной чего является именно затверждение структуры бислоев и мицелл, в результате которого наблюдаются большие значения вязкости.

Изучая системы сульфонат/вода с длинными алкильными хвостами в широком температурном диапазоне, впервые наблюдался процесс самосборки АВ с помощью компьютерного эксперимента.

Научная и практическая ценность. Научная ценность работы состоит в том, что она меняет представления о процессе самосборки молекул АВ в водных растворах, предлагая новую динамическую теорию самосборки молекул АВ в малом временном диапазоне.

Прикладное значение пожалуй заключается в том, что молекулы АВ, мицеллы и бислои входят в селективное взаимодействие с разными высоко- и низкомолекулярными соединениями в зависимости от температуры и концентрации, в результате чего происходит сосуществование двух разных фаз.

Положения, выдвигаемые к защите:

1. Выяснить динамические закономерности структуры систем АВ/вода, в зависимости от концентраций АВ/вода в воде и от температуры, получая фазовую диаграмму

системы АВ/вода в довольно широком температурном и концентрационном диапазоне.

2. Выяснить закономерности динамического взаимодействия молекул АВ с полимерными молекулами в сложных смешанных системах АВ/вода в различных фазах системы.
3. Исследовать обратные группировки (обратные мицеллы) молекул АВ в условиях взаимодействия с полиэлектролитами.
4. Исследовать особенности фазового перехода в системах алкилсульфонат/вода.

Апробация работы. Материалы диссертации многократно представлялись на разных международных и местных конференциях (Phys. Dyn. Sys. -2003 PA, CSIT -2005 - PA, SSMBS-2008, MSSMBS -2012 - РФ, Mod. App. Nanotech.-2012 - Беларусь, MiPRO – 2012 – Хорватия), а также докладывались в различных научных учреждениях PA.

Публикации. В рамках работы были опубликованы 32 научных работ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, главы, посвященной методологическому описанию эксперимента и 3-х глав, где представлены результаты компьютерного моделирования исследуемой системы, а также выводов.

В конце диссертации приведен список цитируемой литературы, а также представлен терминологический словарь. Объем диссертации составляет 264 страницы, включая рисунки, таблицы, и список цитируемой литературы, включающий 197 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе диссертации представлен анализ литературы, где подробно представлены базы данных, семантический подход, а параграф 1.2 посвящен компьютерному моделированию молекулярных систем АВ.

В условиях накопления многочисленной информации и обработки данных, в биологии появляется необходимость упорядочить его с помощью универсальных баз данных, из которых пожалуй самая популярная и часто используемая база – это *Protein Data Bank* (PDB), где системы представляются в трехмерном пространстве в виде частиц, составляющих часть системы. В указанном параграфе (1.1) подробно говорится об особенностях информационного характера этого формата, а также представлены специальные форматы различных программных пакетов или базы данных. Коротко представлен *семантический веб* (Semantic Web) или *семантический подход*, который предназначен для упрощения и регулирования поиска сетевых данных. Представлены также квантовые и классические методы компьютерного моделирования, а в конце говорится также о методе Монте Карло, часто используемого в компьютерном эксперименте.

Вместе с развитием информационных технологий большой интерес стало получать применение программных пакетов в сферах молекулярной физики, биологии и т.д., в том числе, в области исследований, которые в последнее время осуществляются с помощью моделирования биологических мембран, жидких кристаллических систем и компьютерного эксперимента. Вместе с увеличением мощности вычислительных ресурсов начались исследования более сложных систем, в частности, модельных

мембран, состоящих из амфифильных веществ и воды, а также поверхностно-активных веществ.

В параграфе 1.2 приведены исследования подобных сложных молекулярных систем, имеющиеся в литературе, методом компьютерного моделирования.

Во **второй главе** диссертации представлен метод молекулярной динамики, имеющиеся программные пакеты, а также физико-химические характеристики изучаемых веществ.

Подробно представлен метод молекулярной динамики, являющийся инструментом исследования (параграф 2.2) и программные пакеты GROMACS и NAMD (параграф 2.3), а также приведен ряд известных силовых полей.

Метод молекулярной динамики, в основе которого лежит подход атом-атом потенциалов, считается одним из основных методов компьютерного моделирования основных процессов, и начиная с 90-х годов получил широкое распространение, параллельно с развитием компьютерных технологий. Мы также подробно представили программные пакеты GROMACS и NAMD, предназначенные для решения проблем, связанных с молекулярной динамикой и минимизацией энергии, говоря о функциональных особенностях двух программных пакетов. Как известно, программные пакеты GROMACS и NAMD предназначены для решения проблем, связанных с молекулярной динамикой и минимизацией энергии и являются одними из самых распространенных пакетов. Пакет GROMACS был разработан в университете Гронингена (Нидерланды) в 90-х годах, и будучи предварительно написанным на языке программирования Fortran-77, в дальнейшем программный код поменялся на язык программирования C, а программный пакет NAMD был разработан в Иллиноиском университете (США) и существуют версии, работающие на операционной базе Windows и Linux. Пакет NAMD с открытым кодом написан на языке C++. Пожалуй оба работают на операционных системах (ОС) Windows и Linux, однако чаще всего используются версии, написанные на базе ОС Linux, который сравнительно быстродействующая и имеет возможность параллелизации.

Сравнительный анализ указанных пакетов и особенности параллелизации подробно обсуждены в **третьей главе** диссертации.

Для разъяснения возможности использования программных пакетов GROMACS и NAMD с точки зрения их оптимальности в параграфе 3.1 представлен сравнительный анализ этих пакетов. Оказалось, что благодаря “объединенному” характеру силового поля растет быстродействие пакета GROMACS, что заметно даже при параллелизации. В вопросе выбора методов и алгоритмов оба пакета приняли однотипный подход, и в обоих пакетах имеются известные методы и подходы в вопросах сохранения температуры, давления, минимизации энергии, ограничений и интегрирования.

Подробно представлено сравнение указанных пакетов с точки зрения параллелизации. Развитие многопроцессорных систем и суперкомпьютеров привело к необходимости параллелизации программных пакетов, что дало возможность существенно увеличить объемы исследуемых систем и биологическое время, рассчитываемое при проведении биологических экспериментах. Для проверки быстродействия параллелизации пакетов были рассмотрены различные - тестовые системы, содержащие приблизительно от 17000 до 1 миллиона атомов, и в качестве единицы измерения было взято время, которое тратится на одну наносекунду эксперимента (или длительность эксперимента за сутки), а также коэффициент ускорения. Отметим, что компьютерным ресурсом служили кластеры, включенные в систему “АРМГРИД”.

В рисунке 1 представлена длительность эксперимента моделирования за сутки, в зависимости от количества процессоров при двух разных программных пакетах (GROMACS и NAMD). Эксперимент, сделанный при помощи пакета GROMACS показывает, что увеличение числа процессоров приводит к резкому росту быстродействия до определенного количества процессоров (в данном случае 16 процессоров), после чего наблюдается насыщение почти до 24 процессоров.

Однако дальнейшее увеличение количества процессоров приводит к столь же резкому снижению быстродействия. Результаты, полученные программным пакетом NAMD, показывают линейный рост параллельно с ростом числа процессоров, но даже наличие 48 процессоров (приблизительно 1.7нс эксперимента за сутки) показывает практически тот же результат, как при использовании 2-4 процессора с помощью программного пакета GROMACS.

В плане быстродействия, несомненно, программный пакет GROMACS показывает лучший результат, тогда как увеличение числа процессоров приводит к обратному эффекту.

С целью сравнения систем, состоящих из равных количеств атомов (с результатами, полученными пакетом GROMACS) были рассмотрены системы, содержащие 16539 атомов (“всеатомарный” подход) и 17506 атомов (“объединенный” подход). Сравнение полученных результатов показывает, что пакет GROMACS в несколько раз быстрее анализирует задачу, чем пакет NAMD. Можно сделать вывод, что в задачах параллелизации важное значение имеет характер силового поля, а также коммуникация между процессорами.

С целью проверки влияния коммуникации между процессорами испытывались кластеры, включенные в систему “АРМГРИД”, имеющие различные физические параметры и сетевые системы, а в качестве тестовой системы был взят липидный бислой в водной среде со встроенным белком липопротейн А1, который содержит 92224 атомов. Отметим, что кластеры различаются частотой работы процессоров (K3-2.0GHz, K2, K4 - 2.5GHz, K3-3.06GHz), оперативной памятью, товарным знаком (брендом) - (K3-HP, K4-

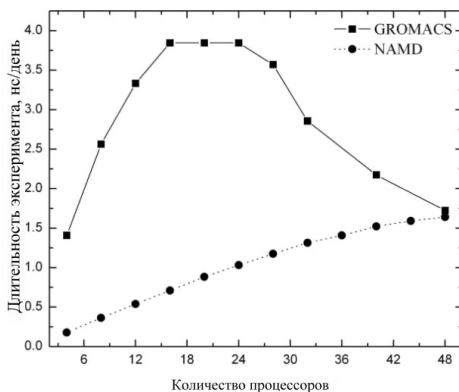


Рисунок 1. Длительность эксперимента (нс/день), в зависимости от количества процессоров (два разных программных пакета – GROMACS и NAMD; исследуемая система – 27546 атомов).

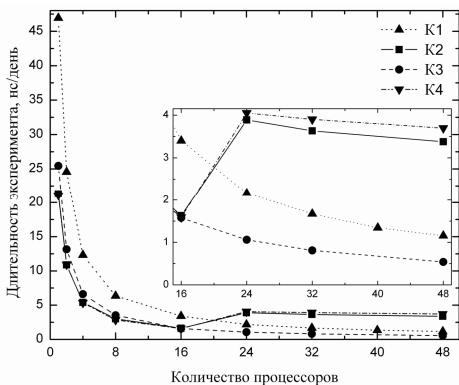


Рисунок 2. Длительность эксперимента (нс/день), в зависимости от количества процессоров при различных кластерах.

DELL, K2-MSI), а также сетевыми системами (K1-Myrinet, K3-Infiniband, K2, K4 -Gigabit Ethernet). Кривые, полученные в результате эксперимента (рисунок 2) показывают, что процессоры технологически нового поколения, (2.0GHz и 2.5GHz), несмотря на малые тактовые частоты, показывают довольно хороший результат (по анализу одного процессора). Дальнейшее добавление процессоров, однако, показывает, что кроме указанных физических параметров, в основном большую роль имеет сетевая система кластеров, и как видно из рисунка 2, в случае с быстродействующими сетевыми системами Infiniband (K3) и Myrinet (K1), параллельно с увеличением количества процессоров (до 48 процессоров), резко возрастает быстродействие и вместе с тем, очевидна также разница между сетями Infiniband и Myrinet.

Сетевая система Infiniband фактически более быстродействующая, благодаря большой пропускной способности и оптимального времени передачи (Infiniband – коэффициент пропускной способности равен 20Гбит/с, а время передачи - 1.07 – 2.6микросекунд; Myrinet - коэффициент пропускной способности - 2Гбит/с, время передачи - 2.3 микросекунд). При кластере с сетевыми системами Gigabit Ethernet (коэффициент пропускной способности 1Гбит/с) картина резко меняется, начиная с 16 процессоров, увеличение времени приводит к снижению быстродействия, фактически, дальнейшее увеличение числа процессоров приводит к отрицательному эффекту и бессмысленной трате компьютерных ресурсов.

Таким образом, можно утверждать, что для кластера, снабженного сетевой системой Gigabit Ethernet в зависимости от числа атомов системы существует оптимальное количество процессоров, а для кластеров, снабженных быстродействующей оптоволоконной сетевой системой, вместе с ростом числа процессоров наблюдается постепенный рост быстродействия, т.е. увеличение числа частиц не приводит к какому-либо скачкообразному изменению.

Исходя из полученной закономерности, была предложена эмпирическая формула, которая с достаточной точностью опишет быстродействие, в зависимости от числа процессоров. В зависимости от определенных коэффициентов, расчетная длительность эксперимента в одну наносекунду (E_d) может быть представлена следующим образом:

$$(1) \quad E_d = \alpha \frac{N}{N_p^2} + \beta$$

где коэффициенты α и β соответственно описывают физические параметры кластера (частота, тип процессора и т.д.) и сети (пропускная способность, время передачи и т.д.) N - число атомов, составляющих часть системы, а N_p - количество процессоров. Коэффициент α может принять следующие значения:

$$(2) \quad \alpha = \begin{cases} \alpha_1 = \alpha_0 \\ \alpha_2 = \alpha_1 + 2 \\ \alpha_3 = \alpha_2 + 2, n = N_p/4 \\ \dots \\ \alpha_n = \alpha_{n-1} + 2 \end{cases}$$

то есть, коэффициент α представляется как $\alpha_n = \alpha_{n-1} + Duality$, где α_0 - частота процессора (при кластере K1, $\alpha_0 = 3.06$).

Сетевой коэффициент аппроксимируется следующим образом:

$$(3) \quad \beta = \begin{cases} f(\chi, \lambda, N_p, N), \dots, N_p < N_c \\ \{0 \div 1\}, \dots, N_p > N_c \end{cases}$$

где N_c – критическое или оптимальное число и зависит от типа сети. Вообще, β и функции $f(\chi, \lambda, N_p, N)$ зависят от ряда параметров, описывающих сеть, в том числе от χ

пропускаемости сети, λ времени передачи, а также от числа частиц и числа процессоров (N_p). Представлено также сравнение аппроксимированных значений быстродействия по формуле (1) с тестовыми значениями, откуда очевидно, что имеется довольно хорошее совпадение в пределах 16-48 процессоров, однако до 16 процессоров заметна большая разница полученных значений, которое связано с правильным выбором функции.

С экспериментальной целью также рассматривалась система, содержащая около одного миллиона частиц, и показатель быстродействия при наличии 40 процессоров составлял 13.16 д/нс, что хорошо соответствует значению, полученному формулой (13.14 д/нс).

На рисунке 3 представлена зависимость коэффициента ускорения от количества процессоров для различных кластеров. На рисунке также представлен случай идеальной параллелизации, когда происходит 100% параллелизация, и скорость решения задачи увеличивается ровно в N_p раз. Как видно из кривых, кластеры, имеющие сетевые системы Infiniband (K3) и Myrinet (K1), показывают почти близкую к идеальной параллелизации, однако как и в предыдущем рисунке, между результатами указанных систем тоже есть существенная разница. Сеть Gigabit Ethernet до 16 процессоров показывает почти близкую к идеальной параллелизации, однако начиная с 16 процессоров она резко снижается, оставаясь постоянной до 48 процессоров. Это, по всей вероятности, связано с малой пропускаемостью и значительно большим временем передачи сетевой системы Gigabit Ethernet, вследствие чего при решении задачи довольно длительное время тратится на передачу данных между процессорами (низкая пропускаемость создает очереди, на которые тратится время).

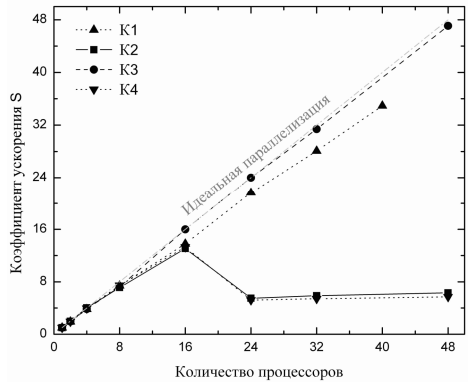


Рисунок 3. Зависимость коэффициента ускорения от числа процессоров при различных кластерах.

В параграфе 3.2 данной главы были оценены особенности параллелизации программного пакета GROMACS, в качестве ресурса выбрав супермощные расчетные платформы высокой производительности - IBM Blue Gene/P и HP CP4000BL. Супермощная система IBM Blue Gene/P, находящаяся в компьютерном центре Болгарии состоит из 2048 расчетных единиц PowerPC 450, в общем, считаясь одной из лучших систем 2009г, включая в себя 8192 процессоров и 4ТВ памяти. Супермощная машина Blue Gene/P способна совершать около 27 триллионов действий за минуту (R_{peak} зафиксировав приблизительно 27TFLOPS). Супермощная система HP CP4000BL, установленная в Академии Наук Венгрии, состоит из 2304 единиц процессоров, обеспечивая значение выполнения около 14 Tflops. Указанная система состоит из суперсовременных процессоров AMD Opteron 6174 типа (12-процессорный Magny-Cours (2.1ГГц)), а сетевой системой служит суперскоростная оптико-волоконная система QDR 4x Infiniband.

Для проверки быстродействия параллелизации пакета GROMACS рассмотрены следующие 4 системы, содержащие - C1 – 97183 атома, C2 – 99656 атома, C3 – 624124 атома и C4 – 2595136 атома, а в качестве единицы измерения была взята длительность эксперимента за день в наносекундах. Для выяснения быстродействия программного пакета были испытаны следующие параметры программного пакета GROMACS и супермощного компьютера: опция *-ddorder* модуля *mdrun* пакета частица-частица-ПМЭ GROMACS и аппаратная опция *BG_MAPPING* супермощной платформы (со значениями *XYZT* и *THYZ*). Отметим также, что каждый компьютерный эксперимент был повторен несколько раз, в результате было взято среднее значение быстродействия.

На рисунке 4 представлено быстродействие супермощного компьютера IBM Blue Gene/P (с *interleave* делением) при работе с пакетом GROMACS, в зависимости от числа процессоров, а в качестве тестовой системы были взяты выше указанные 4 системы. Опция *-ddorder* модуля *mdrun* программного пакета, который представлен версиями *interleave*, *cartesian* и *pp_pme*, параллелизует электростатическое составляющее. Программный пакет по умолчанию выбирает версию *interleave*, то есть, пакет распределяет ПМЭ (PME – Particle Mesh Ewald) электростатическое параллельное деление вместе с делением частица-частица, тогда как с версиями *cartesian* и *pp_pme* программный пакет разделяет электростатические потоки и потоки деления частица-частица. Фактически, во время параллелизации исследуемая система делится на маленькие ячейки, и в том случае, когда присутствует электростатическое составляющее, пакет GROMACS автоматически выделяет также определенные процессоры для вычисления электростатического составляющего, так как часть электростатического составляющего с расчетной точки зрения довольно трудоемкая. Надо отметить также, что пользователь сам может задать количество необходимых процессоров для вычисления электростатического составляющего с помощью опций *-npme* и *-dd*, однако надо помнить, что выбор GROMACS во многих случаях приводит к оптимальному результату (обычно в случае с триклиническими сетями берется частица-частица/ПМЭ отношение - 3:1, а в остальных случаях – отношение - 2:1). Было проверено быстродействие системы C1 – 97183 атомов, в зависимости от числа процессоров, меняя соотношение частица-частица/ПМЭ. Показано, что выбор соотношения частица-частица/ПМЭ программного пакета (auto) дает довольно хорошее значение быстродействия, однако надо отметить, что присутствует также потеря параллелизации, а в случае двойного увеличения числа процессоров, предназначенных для вычисления электростатического составляющего получаем максимальное значение без какой-либо потери параллелизации. Подобное поведение замечается вне зависимости от общего числа процессоров, то есть, во всех случаях двойное увеличение числа процессоров, предназначенных для вычисления

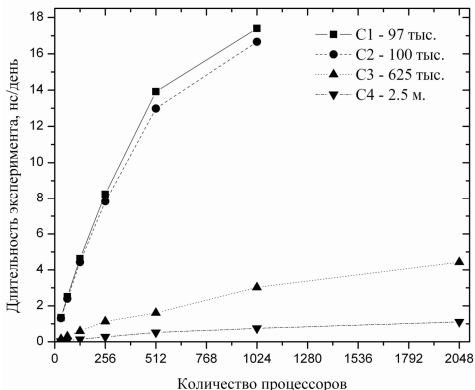


Рисунок 4. Длительность эксперимента (нс/день), в зависимости от числа процессоров, на системах разных размеров (IBM Blue Gene/P - *interleave*).

электростатического составляющего, приводит к максимальному значению быстродействия.

Таким образом, полученные результаты показывают, что отношение частица-частица/ПМЭ 7:1, в отличие от автоматического выбора отношения частица-частица/ПМЭ программного пакета GROMACS (обычно отношение частица-частица/ПМЭ 3:1) приводит к максимальному значению быстродействия без какой-либо потери параллелизации.

С целью проверки выше указанного предположения подобные эксперименты были проведены также для системы C2 – 99656 атома, где число частиц существенно не отличается от числа частиц системы C1. В этом случае в порядке сравнения было представлено автоматическое соотношение GROMACS-а 3:1 и предлагаемое - 7:1. Результаты показали, что для системы C2 предлагаемое соотношение 7:1 приводит к значительному росту быстродействия без какой-либо потери параллелизации. Дальнейшее увеличение системы (C3 и C4), однако, показывает, что предлагаемое соотношение 7:1 на этот раз приводит к снижению быстродействия, а отношение GROMACS-а 3:1 дает максимальное значение быстродействия. Например, результаты тестирования системы C3 при 128 процессорах показывают, что в случае отношения 3:1 получается 0.589 нс/д, тогда как в случае отношения 7:1 получается значение 0.453нс/д и потеря параллелизации 31.7%.

Таким образом, можно утверждать, что для сравнительно маленьких систем максимальное значение быстродействия наблюдается при отношении частица-частица/ПМЭ (число процессоров, предназначенных для вычисления электростатического составляющего) 7:1, тогда как при рассмотрении неоднородных систем предлагается менять опции *-dd* и *-prte* с целью получения максимального значения быстродействия. При рассмотрении сравнительно больших систем желательно пользоваться автоматическим выбором параллельного распределения программного пакета GROMACS.

Был рассмотрен также сетевой или средовой BG_MAPPING параметр, соответственно версиями TXYZ и XYZT, и эксперименты показали, что версии TXYZ и XYZT сетевого или средового BG_MAPPING параметра не дают существенной разницы значения быстродействия, и можно утверждать, что использование множества параметров программного пакета GROMACS, представляемых по умолчанию (default set) приводит к высокой производительности (high performance), то есть к максимальному значению быстродействия.

На рисунке 5 представлены также тестовые исследования на супермощной системе HP CP4000BL, где в качестве экспериментальных систем также взяты системы C1, C2, C3 и C4. Результаты тестирования показывают, что супермощная система HP CP4000BL с

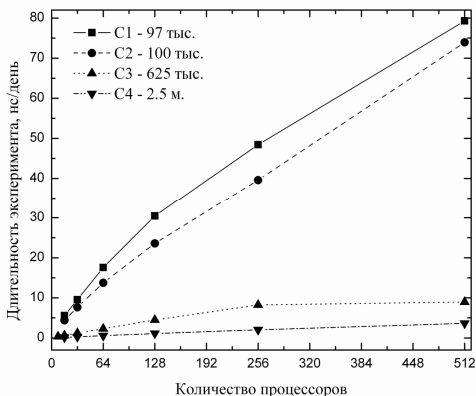


Рисунок 5. Длительность эксперимента (нс/день), в зависимости от числа процессоров, на системах разных размеров (HP CP4000BL).

точки зрения быстродействия в несколько раз быстрее, чем супермощная система Blue Gene/P.

Сравнительные данные показали, что супермощная система HP CP4000BL приблизительно в 5-10 раз быстрее, чем система Blue Gene/P, что по всей вероятности обусловлено типом процессора и сетевой особенностью. Отметим, что супермощная система оснащена новейшими процессорами типа AMD Opteron 6174 и суперскоростной оптико-волоконной сетью QDR 4x Infiniband. Именно наличие современного процессора, работающего с высокой частотой, и суперскоростной сети приводит к существенной разнице тестовых результатов. Сравнивая процессоры PowerPC 450 (850 МГц) и AMD Opteron 6174 (2200МГц), мы видим, что у последнего тактовая частота приблизительно в 3 раза выше, а также из сравнения сетевых систем становится ясно, что сеть, обслуживающая супермощную систему HP CP4000BL, приблизительно в 4 раза более быстродействена в плане пропускания и времени передачи.

Как и в предыдущем случае, на этом расчетном ресурсе мы испытали опцию *-ddorder* модуля *mdrun* пакета GROMACS с своими версиями *interleave*, *cartesian* и *pp_pme*. Получилось, что быстродействие не чувствительно к потокам ПМЭ-электростатического деления и деления частица-частица, и здесь же намечается преимущество версии *mdrun -ddorder interleave* программного пакета GROMACS, выбранного по умолчанию. Получается сравнительно хороший результат быстродействия, то есть при системах с разными размерами использование множества параметров программного пакета GROMACS, представляемых по умолчанию приводит к довольно высокой производительности.

Была оценена также роль межпроцессорных связей, учитывая особенности блоков супермощной системы HP CP4000BL. Как отмечалось, исследуемая расчетная система HP CP4000BL состоит из четырехъядерных процессоров AMD Opteron 6174 типа, и учитывая, что каждое ядро носит 12 процессоров, то становится ясным, что каждый блок системы содержит 48 процессоров. Следовательно, тестирование совершилось также на $48 \times N$ -кратных процессорах, для проверки особенностей межблоковых процессоров и влияния на быстродействие. Напомним, что в случае с расчетной системой Blue Gene/P эксперименты проводились в порядке роста числа процессоров 2^n , $n = 4,5,6,7,8,9$. Результаты показали, что при 2^n -кратном выборе процессоров быстродействие снижается начиная с 256 процессора, тогда как выбор логических $48 \times N$ -кратных процессоров приводит к почти линейному росту быстродействия. Отсюда можно сделать вывод, что выбор числа процессоров сильно зависит также от особенностей вычислительной машины и в данном случае неоптимальное распределение процессоров приводит к нарушению баланса (load imbalance).

Из подробных исследований программного пакета GROMACS на высокопроизводительных расчетных супермощных платформах становится ясно, что для достижения высокой производительности желательно использовать множество параметров программного пакета GROMACS, представляемое по умолчанию, в то время как, в зависимости от особенностей исследуемой системы, во многих случаях рекомендуется менять ряд сетевых и программных параметров во избежание потери параллелизации. Таким образом, выбор числа процессоров сильно зависит также от особенностей вычислительной машины и программного пакета.

В четвертой главе диссертации методом молекулярной динамики были исследованы водные растворы наиболее хорошо исследованных экспериментальным путем алкилсульфатов и сульфонов, имеющих гидрофильные/гидрофобные силовые поля, структурообразующих амфифильных молекул (фосфолипидов) клеточных мембран,

сосредоточив основное внимание на образовании указанных молекулярных ассоциатов, в том числе мицелл и бимолекулярных слоев, их структуру и свойства.

В параграфе 4.1 данной главы представлено исследование бислоев ДДСН методом молекулярной динамики в водном растворе. Компьютерный эксперимент проводился посредством программных пакетов NAMD и GROMACS. В системе отношение количеств ДДСН и молекул воды взято равным 512 ДДСН/15000 вода, что соответствует условиям эксперимента образования бислоя [1] и длительность компьютерного моделирования которого составила около 130нс.

Структура бислоя была охарактеризована средней площадью, приходящейся на полярную головку одной амфифильной молекулы, толщиной бислоя, шероховатостью поверхности бислоя, и закономерностями диффузии молекул. Было проведено сравнение между экспериментальными данными полученными под малыми углами методом рентгенодифракции и данными компьютерного эксперимента.

Моделирование осуществлялось для следующих систем: в первом случае (*G1*) исследование проводилось в ансамбле *NPT* длительностью около 50нс, во втором случае (*G2*) в ансамбле *NP_NγT* в периоде около 20нс, где коэффициент поверхностного натяжения бислоя менялся в диапазоне $\gamma=50\text{-}200\text{дин/см}$. В обоих случаях исследования проводились с помощью программного пакета GROMACS, его силовым полем “объединенного” характера GROMOS87. И наконец в третьем случае (*N1*) та же система исследовалась с помощью программного пакета NAMD силовым полем CHARMM27. Во всех случаях исследовался гидратированный бислой, состоящий из 512 молекул ДДСН и 15000 молекул воды.

В качестве основных параметров, описывающих динамическую структуру системы, которые затем использовались для сравнения с результатами реального эксперимента, были взяты площадь, приходящаяся на одну молекулу на поверхности бислоя и межплоскостное расстояние бислоя. Данные, полученные методом рентгеновской дифракции [2],

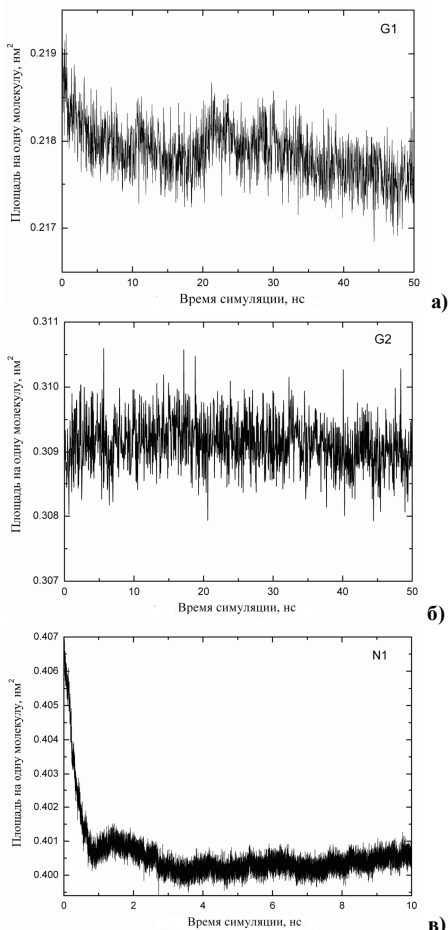


Рисунок 6. (а, б, в) Зависимости средней площади на одну молекулу для систем *G1*, *G2* и *N1* от времени симуляции.

подтверждают факт (в водном растворе концентрация ДДСН – приблизительно 20-23 вес.%), что средняя площадь, приходящаяся

на одну молекулу ДСН составляет около 0.406нм^2 . Для выше указанных трех случаев была рассчитана динамика изменения указанного параметра. На рисунке 6(а,б, в) представлены изменения средней площади на одну молекулу для систем $G1$, $G2$ и $N1$, в зависимости от времени симуляции. Из рисунка

видно, что в конце эксперимента для системы $G1$ средняя площадь, приходящаяся на одну молекулу равна $\sim 0.2175\text{нм}^2$ что, однако, не совпадает с данным, полученным реальным экспериментом.

Учитывая поверхностное натяжение (система $G2$) средняя на площадь одну молекулу растет до 0.308нм^2 , однако это тоже не соответствует результату, полученному методом рентгеновской дифракции. Лучшее совпадение было зафиксировано силовым полем “всеатомарного” характера в случае с системой $N1$, когда в результате моделирования 10нс система достигает сбалансированного состояния, и средняя площадь на одну молекулу равняется 0.40нм^2 , что несравненно ближе к данным реальных экспериментов.

Несоответствие получаемых результатов с данными, полученными в результате эксперимента, пожалуй, обусловлено “объединенным” характером силового поля, использованного в случае с системами $G1$ и $G2$. Использование “объединенной” $C-H$ группы (когда группа представляется в виде одной единицы), по всей вероятности, приводит к уменьшению вандерваальсова радиуса, что в свою очередь становится причиной уменьшения средней площади на одну молекулу, то есть задача связана с учетом или неучетом во время эксперимента атомов водорода, независимо от группы $C-H$.

Зависимость межплоскостного расстояния от времени симуляции

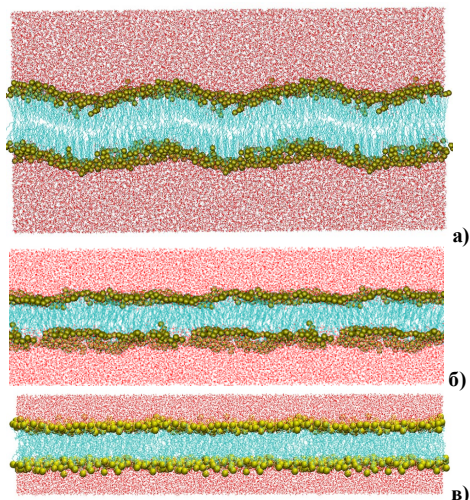


Рисунок 7. Мгновенные изображения систем $G1$ (а), $G2$ (б) и $N1$ (в) в конце моделирования.

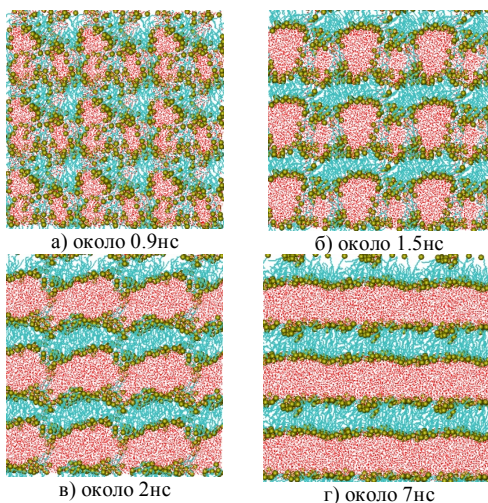


Рисунок 8. 4 основные фазы процесса самосборки бислоя ПДСН (эксперимент I). Для простоты представлены также периодически повторяемые изображения, а протоионы и водороды воды пропущены. Атом серы представлен в виде шара.

тоже свидетельствует о том, что для систем $G1$ и $G2$ значение этой величины не соответствует данным, полученным реальным экспериментом. Отметим, что методом рентгеновской дифракции [1,2] межплоскостное расстояние получается равным $d \cong 5.6$ нм. Среднее значение межплоскостного расстояния (пакет NAMD), при силовом поле “всеатомарного” характера (приблизительно 6.14нм) максимально совпадает с данным, полученным реальным экспериментом.

Для составления более четкого представления о подробностях структуры бислоя на рисунке 7 приведены мгновенные изображения бислоев в системах $G1$, $G2$ и $N1$, полученные в конце компьютерного эксперимента, в которых заметно наличие шероховатостей на поверхностях бислоев. Соответственно, для систем $G2$ и $N1$ с помощью компьютерного эксперимента была рассчитана величина твердости поверхности бислоя, которая описывается следующей функцией:

$$(4) \quad \xi(\vec{R}) = \sqrt{\langle (z(\vec{r}) - z(\vec{r} + \vec{R}))^2 \rangle}$$

где $z(\vec{r})$ и $z(\vec{r} + \vec{R})$ - координаты зафиксированных атомов полярной головки молекулы АВ на поверхностях разных половин бислоя с осью z . Надо отметить, что из теоретических расчетов размер твердости поверхности бислоя ДДСН равен ~ 2.4 А° [3], в то время как реальным экспериментом он получается равным 2.7 А° [4]. В наших расчетах для систем $G2$ и $N1$ размер твердости получается, соответственно $\xi(R \rightarrow \infty) \sim 2.6$ А° и ~ 2.5 А°. Как видно, результаты очень хорошо совпадают с данными реального эксперимента. Была исследована также степень ориентации углеводородных хвостов молекул ДДСН с данными, полученными компьютерным экспериментом. Одновременно были сравнены также данные, полученные реальным экспериментом.

Было показано, что в системах $G1$ и $G2$ значения степени ориентации углеводородных хвостов далеки от данных, полученных реальным экспериментом, кроме системы $N1$, в случае которой данные компьютерного и реального экспериментов прекрасно совпадают. Наблюдается маленькое отклонение от реальных значений в диапазоне хвостов $C_7 - C_{11}$, что, пожалуй, является результатом недостатка моделирования. Кроме выше указанных параметров, измерялись также структурные и другие динамические параметры, и в общем, наблюдалось хорошее совпадение с результатами реального эксперимента.

Таким образом, становится ясно, что результаты компьютерного эксперимента, проведенного силовыми полями “всеатомарного” характера, более близки к результатам, полученным реальным экспериментом. В частности, “всеатомарный” подход довольно успешно описывает поведение углеводородных хвостов, а также точно аппроксимирует поверхностные эффекты бислоя. Причиной определенной ошибки, пожалуй, является короткое время компьютерного эксперимента, а также “несовершенство” силовых полей, дальнейшая обработка и усовершенствование которых приведет к более точному воспроизведению реальной картины.

В параграфе 4.2 данной главы на примере системы ПДСН/вода были исследованы структура и свойства водного раствора АВ в широком температурном и концентрационном диапазоне, включая фазовую диаграмму системы во всем объеме, начиная с мицеллярных растворов, заканчивая бислоями в жидких кристаллических и гелевых фазах.

Система 128 ПДСН/2251 вода сначала моделировалась в NVT ансамбле длительностью 100пс, после чего довольно долго – общей длительностью - около 800нс (0.8мс) моделировался в 2 разных ансамблях – NPT (около 100нс) и $NP_N T$ (около 700нс) (условно - эксперимент I, эксперимент II, и эксперимент III), где в качестве

начальной конфигурации была рассмотрена случайно распределенная система. Принято [5], что процесс самосборки длится довольно долго, когда рассматриваем АВ с длинными углеводородными хвостами, что обусловлено медленной диффузией.

Впервые наблюдался процесс самосборки молекул АВ методом компьютерного моделирования. Сам процесс можно разделить на несколько фаз, первая из которых это так называемая “мицеллоподобная” фаза, а в конце наблюдается бислоеподобная фаза, в то время как реальный бислой образуется начиная с 7нс моделирования, что ясно видно на представленных мгновенных изображениях (рисунок 8). Отметим, что выше указанный компьютерный эксперимент (эксперимент I) был проведен в ансамбле NPT , однако когда размеры системы слишком малы по сравнению с макроскопическими, размерами, поверхностное натяжение нельзя не учитывать.

При концентрациях выше критической концентрации мицелл (ККМ) на границе раздела вода/молекула ПДСН поверхностное натяжение почти не меняется и в случае с системами ПДСН/вода оно принимает значение 35дин/см [6]. Следовательно, следующий эксперимент (эксперимент II) был совершен в ансамбле $NP_N\gamma T$, а в качестве значения поверхностного напряжения было взято значение 35дин/см. Эксперименты с постоянным поверхностным натяжением показали, что в начале эксперимента межплоскостное расстояние меняется, что обусловлено переориентацией неупорядоченных хвостов, т. е. обусловленный переориентацией хвостов, начиная с 120нс наблюдается постепенный рост межплоскостного моделирования (с длительностью в 7.25нс), после чего углеводородные хвосты молекул ПДСН стремятся стать более прямыми, в результате чего наблюдается уменьшение значения межплоскостного расстояния. Такая перестановка молекул ПДСН приводит к уменьшению межплоскостного расстояния, и в конце эксперимента II

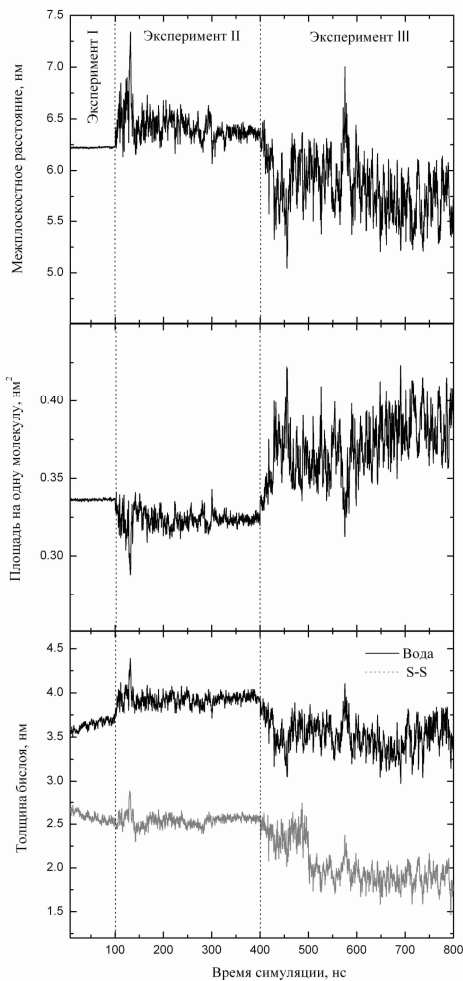


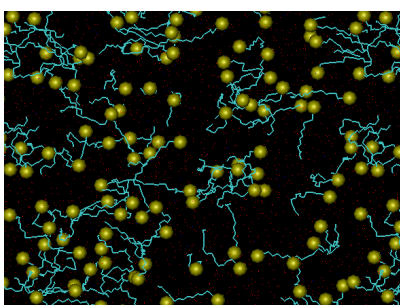
Рисунок 9. Зависимость межплоскостного расстояния, площади, приходящейся на одну молекулу, и толщины бислоя от времени моделирования при разных экспериментах.

наблюдается значение 6.3 ± 0.1 нм. С другой стороны, нагревание системы (при температуре $T=343$ К - эксперимент III) приводит к уменьшению межплоскостного расстояния и в конце эксперимента наблюдается значение 5.6 ± 0.2 нм.

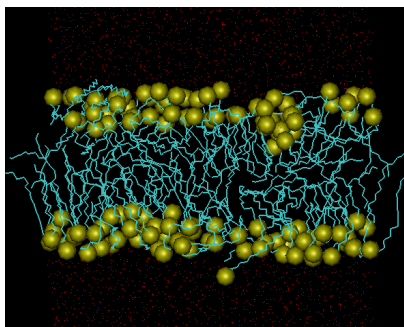
Параллельно с межплоскостным расстоянием система подвергается фазовому переходу гель – жидкий кристалл, и в результате имеем дело с полностью неупорядоченными углеводородными хвостами. В фазе гель (эксперимент II), в конце компьютерного эксперимента получается значение толщины бислоя $\sim 2.5 \pm 0.2$ нм.

Раньше [1], методом рентгеновской дифракции под малыми углами (эксперименты проводились в водном растворе, в концентрационном интервале ПДСН 25-94 вес.%) было показано, что при низких концентрациях воды толщина бислоя приблизительно равна $d_L \cong 2.75$ нм, что довольно хорошо совпадает с данными, полученными компьютерным экспериментом. Кроме межплоскостного расстояния были рассчитаны также толщины водного слоя и бислоя, а также площади, приходящейся на одну молекулу, в зависимости от времени моделирования (рисунок 9).

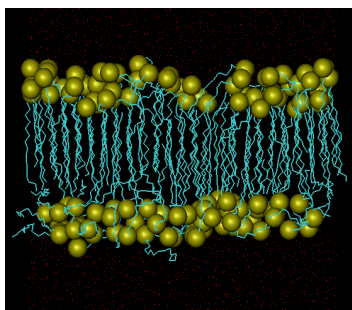
Для подробного визуального изображения структурных изменений на рисунке 10 представлены также мгновенные изображения системы ПДСН/вода в разных временных точках.



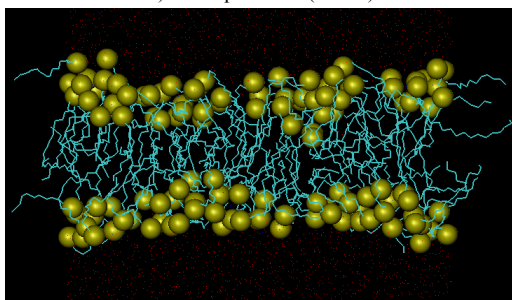
а) Начальное состояние



б) Эксперимент I (100нс)



в) Эксперимент II (300 нс)



г) Эксперимент III (400нс)

Рисунок 10. (а,б,в и г). Представление системы в виде изображений. Для простоты представлены также периодически повторяющиеся изображения, а противоионы и водороды воды пропущены. Атом серы представлен в виде шара.

Исследования динамического поведения системы и представленных мгновенных изображений показывают, что внутри бислоев происходит следующие изменение:

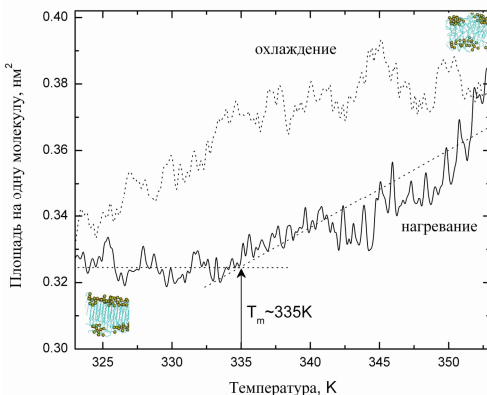
переориентация молекул АВ приводит к росту межплоскостного расстояния. В начале эксперимента II молекулы АВ двигаются в направлении нормали бислоя, после чего углеводородные хвосты выпрямляются, в результате чего наблюдается уменьшение межплоскостного расстояния, приводя к взаимопроникновению алкильных хвостов молекул, находящихся в противоположных половинах бислоя. Таким образом, в фазе геля мы наблюдаем полное взаимопроникновение алкильных хвостов молекул ПДСН, расположенных в противоположных половинах бислоя, однако вместе с упорядоченными молекулами заметны так называемые “неупорядоченные домены” или “кластерные части” с неупорядоченными молекулами. Следовательно, можем предположить, что имеет место появление фазы геля, которая сосуществует с ламеллярной фазой, которой свойственно более неупорядоченное расположение углеводородных хвостов в бислоях. С другой стороны, подобные фазы могут быть представлены как метастабильные гель фазы, с долей неупорядоченных доменов, что часто наблюдается также в фосфолипидных мембранах [7].

Таким образом, анализ рассчитанных параметров, а также сопоставление мгновенных изображений системы дают возможность утверждать о наличии так называемой метастабильной гель фазы. Подробное исследование траектории движения молекул и мгновенных изображений показывает, что в исследуемой системе произошел фазовый переход гель – жидкий кристалл.

Для подробного исследования данного явления и определения температуры фазового перехода был проведен ряд дополнительных экспериментов нагревания/охлаждения системы, взяв разные исходные конфигурации бислоев, а также разные скорости нагревания/охлаждения, чтобы получить более точные результаты с точки зрения статистики.

Известно, что площадь на одну молекулу и межплоскостное расстояние довольно чувствительны к фазовым переходам, и, следовательно, были измерены изменения площади на одну молекулу и межплоскостного расстояния, в зависимости от температуры моделирования. Надо отметить, что кроме указанных, были рассчитаны также и другие параметры, как например, угол наклона вектора C_1-C_{15} и толщина бислоя в зависимости от температуры. Так называемая точка фазового перехода была оценена из представленных температурных кривых, она наблюдается около 335К (рисунок 11). Известно, что в статистической физике фазовый переход рассматривается как кооперативное явление, по этой причине, были смоделированы системы более крупных размеров (256 молекул ПДСН/ около 4500 молекул воды) и проведены выше указанные эксперименты охлаждения/нагревания.

Как и ожидалось, были получены схожие результаты, и было зафиксировано значение фазового перехода 335К. Отметим также, что изображенные на рисунке 11 гистерезисные



кривые характеризуют такие системы, в которых происходит фазовый переход первого порядка и схожая картина экспериментально получается также в случае липидных бислоев [7,8].

Таким образом, представленное силовое поле довольно хорошо аппроксимирует систему ПДСН/вода, показывая достаточное совпадение с результатами, полученными реальным экспериментом.

В пятой главе диссертации представлены механизмы образования молекулярных ассоциатов, в том числе бислоев в водных растворах АВ в условиях наличия водорастворимых макромолекул. Исследование систем АВ/макромолекула важно, особенно с точки зрения выявления механизмов образования биологических бислоевых мембран и следовательно, в данной главе мы исследовали динамические структуры и свойства указанных систем.

В параграфе 5.1 настоящей главы предпринята попытка исследовать взаимодействие водорастворимых полимеров с бислоями и мицеллами методом молекулярной динамики, где эксперименты осуществлялись для системы ДДСН/вода, используемой в биологии как детергент, а в качестве водорастворимого полимера был использован полиэлектролит, имеющий большое научное и прикладное значение - ПДАДМАХ.

Были рассчитаны основные параметры, характеризующие систему, два из которых – средняя площадь, приходящаяся на одну молекулу АВ на поверхности бислоя и межплоскостное расстояние системы бислой/вода, были сравнены с экспериментальными данными [9,10].

Из кривых средней площади, приходящейся на полярную головку одной молекулы ДДСН становится ясно, что при наличии ПДАДМАХ-а средняя площадь на одну молекулу колеблется от 0.274нм^2 до 0.288нм^2 , в конце эксперимента достигнув значения 0.281нм^2 . Межплоскостное расстояние при наличии ПДАДМАХ изменяется в диапазоне $8.1\div 8.6$ нм, в конце эксперимента достигнув значения 8.35 нм. При удалении полимера с поверхности бислоя снова наблюдается резкое увеличение этой величины до 8.21 нм. Методом рентгеновской дифракции было выявлено, что межплоскостное расстояние системы ДДСН/деканол/вода (с отношением концентраций 1:1.18) составляет около 6 нм, а значение 8 нм получается только при высоких концентрациях воды [10]. Интересно также, что присутствие ПДАДМАХ-а приводит к двум разным значениям межплоскостного расстояния, так называемым “набухшему” (swollen) - 6 нм и “ненабухшему” (non-swollen) – 4 нм.

Было исследовано динамическое поведение молекулы полиэлектролита в условиях взаимодействия с бислоем, измерив характерную для полиэлектролита величину C_n (рисунок 12 - characteristic ratio or relation), а также расстояние молекулы

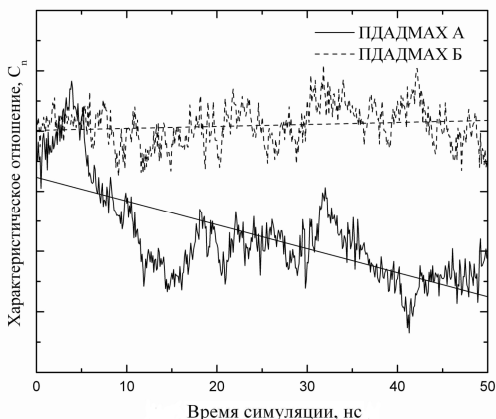


Рисунок 12. Характеристическое отношение (C_n) полиэлектролитов ПДАДМАХ А и ПДАДМАХ Б, находящихся в разных частях бислоя, в зависимости от времени.

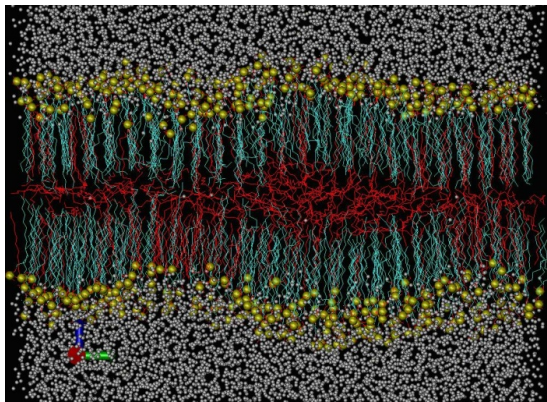
полиэлектролита от начала до конца, в зависимости от длительности компьютерного эксперимента.

Из рисунка видно, что на поверхности бислоя есть полимеры с двумя разными конформациями. Величины, характерной для полимера конформации А, находящегося на поверхности бислоя, уменьшаются, начиная с 5нс, и молекула ПДАДМАХ-а (конформация А) становится более изогнутой (или сжатой). В конце эксперимента (50нс) терминальные группы молекул ПДАДМАХ-а конформации А изгибаются и принимают форму шара.

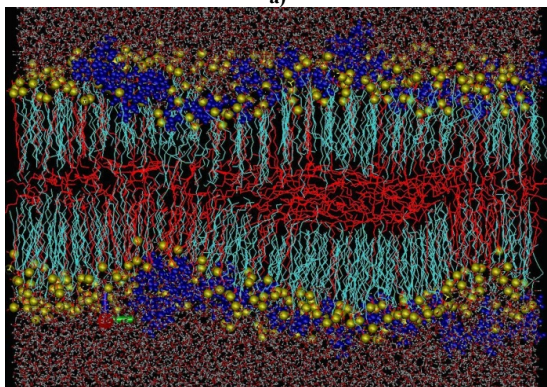
В отличие от ПДАДМАХ-а А, конформационные характеристики ПДАДМАХ-а Б, в зависимости от времени симуляции почти не меняются. Естественно предположить, что молекула ПДАДМАХ-а Б абсорбируется на поверхности бислоя, за счет сильного электростатического взаимодействия между положительно заряженными атомами азота ПДАДМАХ и отрицательно заряженными атомами серы ДДСН. С точки зрения конформации, существенное отличие видно из мгновенных изображений (рисунок 13).

Подводя итог, отметим, что впервые компьютерным экспериментом было показано, что в воде на молекулярных бислоях АВ (на примере ДДСН) наличие определенного количества полиэлектролита (на примере ПДАДМАХ-а) приводит к образованию в бислое двух, отличающихся друг от друга участков бислоя. Надо отметить, что эти особенности наблюдаются в системе ДДСН/вода в условиях образования жидкокристаллических фаз и непосредственно зависят от концентрации полимера и температуры.

Для медицинской биологии большой интерес представляют так называемые обратные мицеллы АВ. Так, например, последние используются при выделении мембранных белков и исследовании их структур.



а)



б)

Рисунок 13. Мгновенное изображение системы бислой ДДСН/деканол в состоянии равновесия, в отсутствие (а) и в присутствии (б) полимера. Красным цветом представлены молекулы деканола, зеленым – ПДСН, а синим – ПДАДМАХ-а.

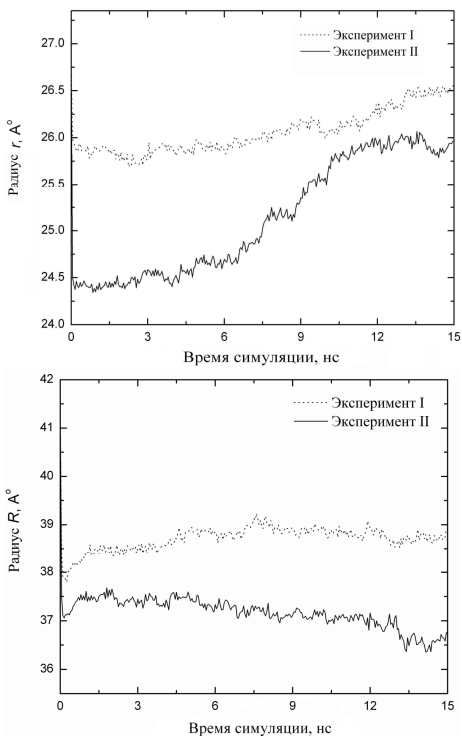


Рисунок 14. Зависимость капли воды и радиуса мицеллы от времени симуляции при двух разных экспериментах.

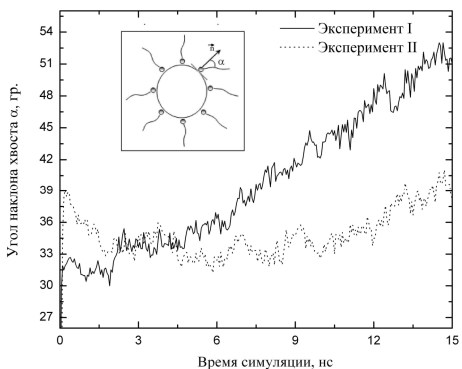


Рисунок 15. Зависимость угла вектора $C_1 - C_{12}$ по отношению к нормали от времени моделирования.

Обратные мицеллы представляют собой молекулярные ассоциаты АВ, образованные в гидрофобных жидкостях, в гидрофильном центре которых находятся полярные, гидрофильные группы молекул АВ, а гидрофобные углеводородные хвосты погружены в гидрофобную жидкость.

Обратные мицеллы своей гидрофильной частью могут впитывать маленькие водяные капли с растворенными в них компонентами, в том числе белками. В параграфе 5.2 были исследованы структура и свойства обратных мицелл ДДСН, образованных в смеси пентанол/толуол, и влияние водорастворимого полиэлектролита (ПДАДМАХ) на последних (эксперимент I – ДДСН/вода/пентанол/толуол и эксперимент II – ДДСН / вода / пентанол / толуол / ПДАДМАХ).

Основными структурными параметрами, описывающими обратные мицеллы, содержащие в своем гидрофильном объеме молекулы воды, являются радиусы водяной капли, покрытой молекулами АВ, а также всей мицеллы.

По этой причине были рассчитаны средний радиус капли воды, находящейся в центре мицеллы, - r , и радиус мицеллы - R (рисунок 14 а и б). Кривые радиуса капли воды (эксперимент I) фиксируют рост радиуса до временной точки 11нс, после чего значение стабилизируется до конца компьютерного эксперимента. Тогда как в присутствии ПДАДМАХ-а (эксперимент II) значение радиуса в течение всего эксперимента остается почти одинаковой, колеблясь вокруг значения $26 \pm 0.5 \text{ \AA}$. Что касается радиуса мицеллы, то кривые показывают, что при отсутствии ПДАДМАХ-а радиус мицеллы почти не меняется и колеблется вокруг 37 \AA . Однако наличие ПДАДМАХ-а приводит к медленному

росту радиуса до значения 39Å . Был рассчитан также угол, образованный вектором $c_1 - c_{12}$ по отношению к нормали (рисунок 15), из чего можно предположить, что в процессе компьютерного эксперимента происходит наклонение вектора. Из рисунка видно, что на самом деле угол наклона вектора $c_1 - c_{12}$ молекул ДСН растет, то есть, растет радиус капли воды - r и за счет наклонения хвостов радиус мицеллы - R остается почти постоянным. При наличии ПДАДМАХ-а ситуация иная, и заметен рост радиуса от 38 до 39Å , в то время, как r колеблется в довольно узком диапазоне ($26 \pm 0.5\text{Å}$) до временной точки 11нс , после чего растет до 26.5Å .

Такое поведение можно объяснить следующим образом: увеличение радиуса капли воды - r обусловлено увеличением среднего угла наклона вектора $c_1 - c_{12}$, то есть можно утверждать, что углеводородные хвосты больше наклоняются.

Было рассмотрено также поведение молекул воды в центре обратной мицеллы, и был рассчитан ряд параметров, в частности, отток молекул воды из капли в раствор пентанол/толуол. Результаты анализа процентной зависимости оттока молекул воды показывают, что при наличии ПДАДМАХ-а молекулы воды захвачены, в то время как при отсутствии ПДАДМАХ-а около 14-16% молекул воды двигаются к раствору пентанол/толуол. Указанное явление наблюдается также при физическом эксперименте термоаналитическим методом, где замечается уменьшение максимального значения воды и увеличение связанной воды, когда добавляется ПДАДМАХ — соотношениями $M_n=4.815$ г/моль и $M_w=8.91$ г/моль.

Была оценена также вязкость, в зависимости от времени моделирования (рисунок 16). Следует отметить, что значения вязкости, полученные посредством эксперимента моделирования, довольно хорошо совпадают с результатами реального эксперимента. Так, реологические эксперименты показывают, что малое содержание ПДАДМАХ-а ($M_n=4.815$ г/моль и $M_w=8.91$ г/моль) приводит к росту

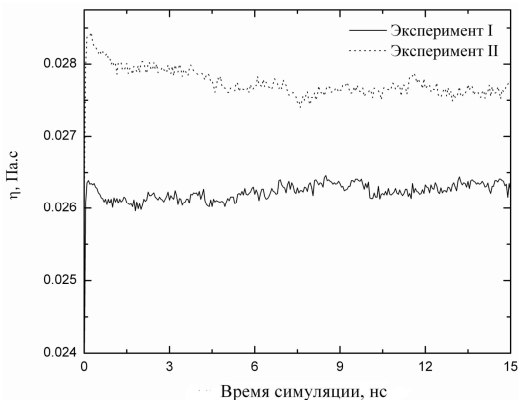


Рисунок 16. Зависимость коэффициента вязкости от времени симуляции, соответственно, в отсутствие (эксперимент I) и в присутствии (эксперимент II) ПДАДМАХ-а.

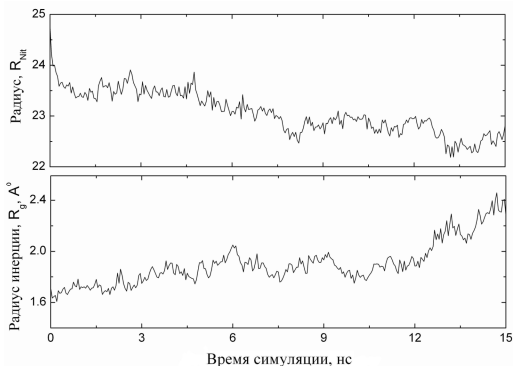
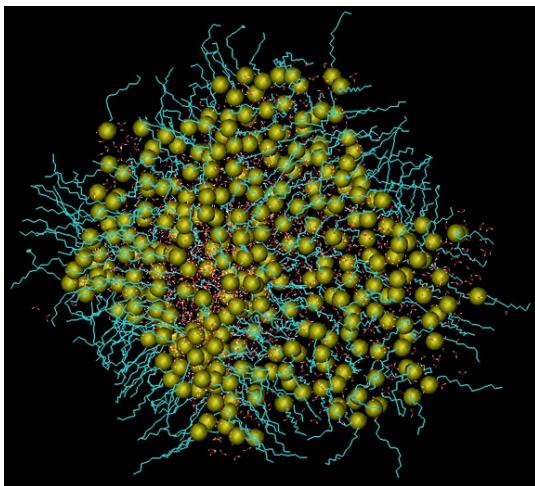


Рисунок 17. Зависимость среднего радиуса ПДАДМАХ-а и радиуса инерции от времени симуляции.

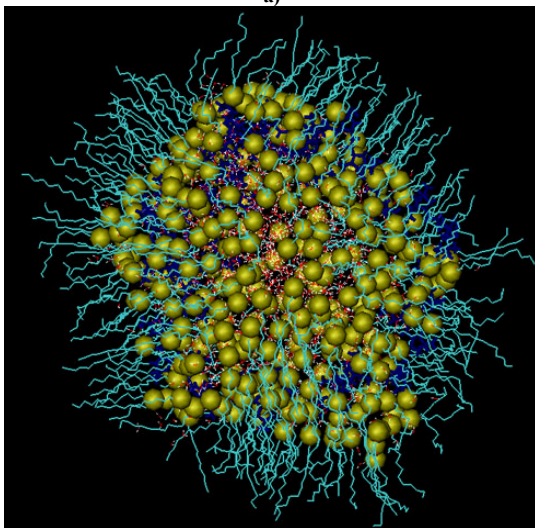
вязкости - 0.01015 Па.с (в отсутствие ПДАДМАХ-а), 0.01047 Па.с (при 1% ПДАДМАХ-а) и наличие до 5% ПДАДМАХ-а приводит к значению вязкости 0.01246 Па.с.

С целью исследования динамического поведения и конформации ПДАДМАХ-а был рассчитан также, так называемый, средний радиус клубка “полимера”, а также был рассчитан радиус инерции ПДАДМАХ-а. На рисунке 17 изображена зависимость соответственно клубка полимера и радиуса инерции от времени моделирования. Как видно из кривой моделирования, в конце эксперимента происходит сжатие клубка полиэлектролита. В молекуле ПДАДМАХ-а радиус инерции атома азота несравненно меньше радиуса инерции молекулы ДДСН, что, вероятно, обусловлено наличием электростатического “моста” между атомами азота ПДАДМАХ и серы ДСН. Хотя так называемые “отдельные от азота” атомы серы молекул ДДСН свободно двигаются, что и приводит к росту радиуса инерции, формируя шероховатую поверхность мицеллы.

Для более четкого представления указанных явлений приведены также мгновенные изображения системы в отсутствие и присутствии ПДАДМАХ-а, которые даны на рисунке 18. Отметим также, что для простоты изображения атомы пентанола и толуола не изображены. Полученные результаты показывают, что молекула ПДАДМАХ-а образует отдельный слой, расположенный в области полярных головок молекул ДДСН. Так как в области головок



а)



б)

Рисунок 18. Мгновенное изображение системы в отсутствие (а) и в присутствии (б) ПДАДМАХ-а. Для простоты атомы пентанола и толуола пропущены. Атомы серы ДСН представлены желтым, углеводородные хвосты – зеленым, а ПДАДМАХ – синим цветом.

ДДСН концентрация велика, следовательно, электро-статическое взаимодействие между заряженными сульфатными группами молекул ДДСН и азотами ПДАДМАХ-а не слишком сильна. Именно этот эффект экранизации является причиной того, что наличие малого количества ПДАДМАХ-а не приводит к существенному изменению, что доказывается также реальными экспериментами.

Таким образом, была исследована ДДСН-обратная мицелла в растворе пентанол/толуен при наличии и в отсутствие полиэлектролита. Был рассчитан ряд динамических и структурных параметров, характеризующих систему. Экспериментальными термоаналитическими методами и методами моделирования выяснилось, что наличие ПДАДМАХ-а (в концентрационном диапазоне до 5% - $M_n=4.815$ г/моль и $M_w=8.91$ г/моль) не приводит к изменению фазы L_2 .

В результате исследования выяснилось также, что при наличии ПДАДМАХ-а углеводородные хвосты молекулы ДДСН становятся более упорядоченными, причина чего заключается именно в твердости межфазного слоя, в результате имея большое значение вязкости. Кстати, в результате реальных экспериментов тоже фиксируется рост измеряемой вязкости при наличии ПДАДМАХ-а. Из подробного исследования молекул воды стало ясно, что поведение молекул воды меняется, когда в капле есть полимер ПДАДМАХ.

Фактически, наличие ПДАДМАХ-а приводит к тому, что отток молекул воды к раствору пентанол-толуен растет. Такое предположение совпадает с результатами реального эксперимента [11], где получилось, что наличие полиамфолитов на основе ДАДМАХ приводит к изменению коэффициента диффузии молекул воды.

Отметим также, что изменение структуры воды может привести к изменению поведения плавления воды [11-13]. В результате реальных экспериментов выяснено, что существуют молекулы воды разных типов. Так, согласно классификации Сенатры [13], есть так называемая “свободная” или “объемная” (около 0°C), “межслойная” или “предельная” (в диапазоне от -5° С до -9° С) и “связанная” вода (в диапазоне < -10°C). Выяснилось, что наличие ПДАДМАХ-а приводит к уменьшению “межслойной” или “предельной” воды, следовательно, приводя к росту количество молекул “связанной” воды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты представим в виде следующих выводов:

1. Из сравнительных результатов программных пакетов GROMACS и NAMD можно сделать вывод, что в задачах параллелизации важное значение имеет характер силового поля, а также коммуникация между процессорами. Благодаря “объединенному” характеру силового поля растет быстродействие пакета GROMACS.

В отличие от быстрорействующей оптико-кабельной сетевой системы Myrinet, сетевая система Gigabit Ethernet обладает малой пропускоспособностью и значительно большим временем передачи, в результате чего во время моделирования довольно много времени тратится на передачи данных между процессорами, то есть, низкая пропускоспособность создает очереди, на которые и тратится время. Отметим, что в вопросах параллелизации также важны алгоритмические подходы программных пакетов.

Можно утверждать, что в зависимости от характера исследуемой задачи (отношение число частиц/линейные размеры системы) рекомендуется использовать гибридное

частичное/доменное деление или гибридное силовое/пространственное деление. Надо отметить, что из результатов, полученных для систем, содержащих равное количество атомов, можно сделать вывод, что пакет GROMACS в несколько раз быстрее анализирует задачу, чем пакет NAMD. В плане быстродействия, несомненно, программный пакет GROMACS показывает лучший результат, в то время, как увеличение количества процессоров во многих случаях приводит к обратному эффекту, что обусловлено алгоритмом деления. В конце отметим, что изменение “мультиплетного шага” существенно не повлияло на быстродействие.

2. На супермощных расчетных платформах высокой производительности IBM Blue Gene/P и HP CP4000BL подробные исследования программного пакета GROMACS показали, что для достижения высокой производительности желательно использовать множество параметров программного пакета GROMACS и расчетной системы, представленное по умолчанию. Но с другой стороны, в зависимости от особенностей исследуемой системы, рекомендуется менять ряд сетевых и программных параметров во избежание потери параллелизации.

Таким образом, полученные результаты показывают, что отношение частица-частица/ПМЭ 7:1, в отличие от автоматического выбора отношения частица-частица/ПМЭ программного пакета GROMACS (обычно отношение частица-частица/ПМЭ 3:1) приводит к максимальному значению быстродействия без какой-либо потери параллелизации. С другой стороны, маленькое отклонение количества процессоров, предназначенных для вычисления электростатического составляющего, приводит к резкому снижению быстродействия, что в свою очередь приводит к большой потере параллелизации.

Однако для сравнительно больших систем, указанное отношение 7:1 приводит к существенному увеличению ошибки. С другой стороны, надо отметить, что выбор количества процессоров сильно зависит также от особенностей вычислительной машины и в данном случае не оптимальное распределение процессоров приводит к нарушению баланса (*load imbalance*).

3. Из исследований молекулярных ассоциатов амфифильных веществ в водных растворах становится ясно, что результаты компьютерного эксперимента, сделанного силовыми полями “всеатомарного” (*all-atom*) характера более близки к результатам, полученным реальным экспериментом. В частности, “всеатомарный” подход довольно удачно описывает поведение углеводородных хвостов, а также точно аппроксимирует поверхностные эффекты бислоя. Причиной определенной ошибки, пожалуй, является короткое время компьютерного эксперимента, а также “несовершенство” силовых полей, дальнейшая обработка и совершенствование которых приведет к более точному воспроизводству реальной картины.

Параметры, полученные в результате исследования, дают довольно хорошее совпадение с данными реального эксперимента, а также с данными, полученными в других подобных работах. Среднее значение межплоскостного расстояния (~6.14 нм), полученное посредством компьютерного эксперимента, довольно хорошо совпадает с данными, полученными реальным опытом. В указанных системах посредством компьютерного эксперимента наблюдалось разделение воды на сильно связанную, которая достигает своего максимального значения на расстоянии ~0.4 нм от поверхности, и слабо связанную – на расстоянии ~0.6 нм, а после – на свободную воду.

Из результатов эксперимента стало ясно, что приблизительно 70% ионов натрия находится на расстоянии приблизительно 0.4-0.45 нм от атомов серы, то есть, фактически, наблюдается скопление противоположных, связанных в первом слое воды. Для исследования

динамического поведения молекул системы рассчитаны коэффициенты диффузии воды и молекул АВ, которые дали довольно хорошее совпадение с результатами, полученными экспериментальным путем.

4. Впервые наблюдался процесс самосборки поверхностно-активных веществ методом компьютерного моделирования, исследуя в широком температурном диапазоне системы сульфонат/вода с длинными алкильными хвостами. Сам процесс можно разделить на несколько фаз, образование, так называемой, неупорядоченной “мицеллоподобной” структуры, после чего наблюдается состояние, когда присутствуют определенные “бислоеподобные” структуры, которые отделены друг от друга водными доменами. Реальный бислой образуется начиная с 7нс моделирования, что ясно видно на представленных мгновенных изображениях. При фиксированной температуре $T=323\text{K}$ образуется гель фаза с взаимопроникающими углеводородными хвостами, хотя мы предполагаем также так называемую гель фазу, где есть также жидко-кристаллические состояния, то есть сосуществование двух фаз.

Таким образом, мы наблюдаем полное взаимопроникновение друг в друга алкильных хвостов ПДСН, расположенных в противоположных частях бислоя, однако вместе с упорядоченными молекулами заметны также так называемые “неупорядоченные домены” или “кластерные части”, из чего можем предположить образование гель фазы, которое сосуществует с ламеллярной фазой. С другой стороны, подобные фазы могут быть представлены как метастабильные гель фазы с долей неупорядоченных доменов, что часто наблюдается также в фосфолипидных мембранах.

Подробное исследование траектории показывает, что произошел фазовый гель – жидко-кристаллический переход, а так называемая точка фазового перехода, которая оценена из температурных кривых, получилась приблизительно в $\sim 335\text{K}$. В целом, как показали результаты, наблюдается довольно хорошее совпадение с результатами реального эксперимента, совершенного нашей группой.

5. Нами, с помощью компьютерного эксперимента впервые было доказано, что в водных растворах амфифильных веществ (системы АВ/вода) определенное количество водорастворимых макромолекул приводит к образованию двух разных фаз (ламеллярных). Надо отметить, что образование фаз непосредственно зависит от концентрации полимера и температуры системы. Исследования динамического поведения макромолекулы показали, что на поверхности бислоя АВ есть полимеры с двумя разными конформациями, с разной степенью погружения молекулы в бислой. Можно предположить, что твердость поверхности бислоя обусловлена наличием молекулы полиэлектролита, что также очевидно из мгновенных изображений системы. Из мгновенных изображений видны также взаимопроникновение хвостов, а также ориентация молекул деканола и воды.

Значения, полученные посредством эксперимента моделирования, дают довольно хорошее совпадение с результатами реального эксперимента. Исследование системы полимер/обратная мицелла показали, что наличие полимера (ПДАДМАХ) (в концентрационном интервале до 5% - $M_n = 4.815 \text{ г/моль}$ и $M_w = 8.911 \text{ г/моль}$) не приводит к изменению фазы L_2 , что проверено также экспериментальным термоаналитическим методом. Из подробного исследования молекул воды стало ясно, что поведение молекул воды меняется, когда в капле есть полимер ПДАДМАХ.

Было выяснено также, что наличие ПДАДМАХ-а приводит к уменьшению “межслойной” или “предельной” воды, следовательно, приводя к росту молекул “связанной” воды. В результате исследования выяснилось также, что при наличии ПДАДМАХ-а углеводородные хвосты молекулы АВ становятся более упорядоченными,

причина чего заключается именно в твердости межфазного слоя, в результате имея большое значение вязкости. Кстати, в результате реальных экспериментов тоже фиксируется рост измеряемой вязкости при наличии ПДАДМАХ-а.

Из подробного исследования молекул воды стало ясно, что поведение молекул воды меняется, когда в капле есть полимер ПДАДМАХ. Наличие ПДАДМАХ-а вызывает поток молекул воды к раствору пентанол/толуен. Таким образом, полученные результаты компьютерного эксперимента довольно точно согласуются с результатами реального эксперимента.

Цитированная литература

1. Шагинян А.А. // Изд-во АН АрмССР, Ереван, **1985**
2. Минасянц М.Х. и др. // *Кристаллография*. **24**:319-321, **1979**
3. Daillant J. et al. // *J. Meunier. Europhys. Lett.*, **8**:453-458, **1989**
4. Belorgey O. et al. // *Phys. Rev. Lett.*, **66**:313-316, **1991**
5. Ben-Shaul A. et al. // Springer-Verlag, New York, **1994**
6. Shinoda K. et al. // NY, Academic Press, **1963**
7. Tenchov B. et al. // *Biophys. J.*, **80**:1873-1890, **2001**
8. Davis J. H. // *Biophys. J.*, **27**:339-358, **1979**
9. Koetz J. et al. // *Colloids Surf. A*, **123**:265- 276, **1997**
10. Hellweg Th. et al. // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **4**:2612–2616, **2002**
11. Note C. et al. // *J. Coll. And Polymer Sci.*, **283**:1334-1342, **2005**
12. Fechner M. et al. // *J. Coll. And Polymer Sci.*, **287**:1145-1153, **2009**
13. Senatra G. et al. // *Europhys. Letter*, **2**:455-463, **1986**

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах

1. Poghosyan A.H., Shahinyan A.A. “Two Dimensional Problem of Simulation of Lipid Membranes and Plane Micelles”. *Third International Conference on Computer Science and Information Technologies (CSIT)*, **2001**, pp. 414-417. Yerevan, Armenia.
2. Yeghiazaryan G.A., Poghosyan A.H., Shahinyan A.A. “The water molecules orientation around the dipalmitoylphosphatidylcholine head group: A molecular dynamics study”. *Physica A*, **2006**, 362:197-203.
3. Poghosyan A.H., Yeghiazaryan G. A., Gharabekyan H. H. Shahinyan A. A. “The GROMACS and NAMD software packages comparison”. *Communications in Computational Physics (CiCP)*. **2006**, 1:736-743.
4. Poghosyan A.H., Gharabekyan H.H., Shahinyan A.A. “Molecular Dynamics Simulation of DMPC/DPPC mixed bilayers”. *International Journal of Modern Physics C (IJMP C)*, **2007**, 18(1): 73-89.
5. Molecular Simulation Studies in Materials and Biological Sciences – in Chapter 4. – Shahinyan A.A., Shahinyan K.A., Poghosyan A.H., Yeghiazaryan G.A. Computational Membranology: Molecular Dynamic Study of Phospholipid Membranes; pp. 31-39 Editor: Kholmurzo T. Kholmurodov (Joint Institute for Nuclear Research – Dubna, Russia), Nova Publishers, **2007**.
6. Шагинян А.А., Гарабекян Г.А., Погосян А.Г., Арсенян Л.Г. “Исследование некоторых задач молекулярной биологии и химии поверхностно-активных соединений при помощи компьютерного эксперимента, проведенного на Армкластере”, *Четвертая сибирская школа-семинар по параллельным и высокопроизводительным вычислениям*, 9-11 октября **2007**, Томск, стр. 94-107, Россия.
7. Poghosyan A.A., Yeghiazaryan G. A., Gharabekyan H.H., Koetz J., Shahinyan A.A. “A molecular dynamics study of Na–dodecylsulfate/water liquid crystalline phase”. *Molecular Simulation*, **2007**, 33(14):1155–1163.
8. Arsenyan L. A., Poghosyan A. H. “Molecular Dynamic Simulation of Aqueous Solution of Detergent”. Proceedings of Conference “Perspectives for Development of Molecular And Cellular Biology”, 5-6 May, **2008**, Yerevan, p. 51. Armenia.
9. Shahinyan A. A., Arsenyan L. H., Poghosyan A. H., Shahinyan K. A. “Molecular Dynamics Study of Lyotropic Liquid Crystals”. *Proceedings of Conference “Modern Problems of Chemical Physics”*, 21-24 October, **2008**, Yerevan, pp. 14-15., Armenia.
10. Nakobyan P.K., Gharabekyan H.H., Poghosyan A.H., Shahinyan A.A. “The modeling of dynamic structure of complex systems using molecular dynamics method by the example of the erythrocyte cell membrane”. *Book of Abstracts of International Conference On Electrons, Positrons, Neutrons and X-Rays Scattering Under External Influences*, October **2009**, Yerevan-Meghri, Armenia, pp. 60-61.
11. Poghosyan A.H., Arsenyan L. H., Gharabekyan H. H., Koetz J., Shahinyan A. A. “Molecular dynamics study of poly diallyldimethylammonium chloride (PDADMAC)/sodium dodecyl sulfate (SDS)/decanol/water system”. *The Journal of Physical Chemistry B*. **2009**, 113(5):1303-1310.
12. Poghosyan A.H., Shahinyan A.A. “A new parameter for validation molecular dynamics simulation (MD) data”. *Computer Physics Communications*, **2009**, 180(2):238-240.
13. Арсенян Л.Г., Погосян А.Г., Шагинян А.А. “Молекулярно-динамическое исследование структуры микромulsionии воды, стабилизированной додецилсульфатом натрия, в растворе толуол/пентанол”. *Материалы II конференции Армянского*

химического общества “Новые материалы и процессы”, 4-8 октября, **2010**, Ереван-Горис, Армения.

14. Shahinyan A.A., Arsenyan L.H., Poghosyan A.H. “The Study of lyotropic liquid crystal structure using the molecular dynamics simulation method”. *Proceedings of 14th International Topical Meeting Optics of Liquid Crystals, 25th Anniversary*, 25. Sept- 1 Oct., **2011**, O-19.
15. Poghosyan A.H., Arsenyan L.H., Gharabekyan H.H., Falkenhagen S., Koetz J., Shahinyan A.A. “Molecular dynamics simulations of inverse sodium dodecyl sulfate (SDS) micelles in a mixed toluene/pentanol solvent in the absence and presence of poly(diallyldimethylammonium chloride) (PDADMAC)”. *Journal of Colloid and Interface Science*, **2011**, 358:175-181.
16. Պողոսյան Ա.Հ., Շահինյան Ա.Ա. “Համակարգչային կենսաբանություն և կենսաինֆորմատիկա, Մ. Ա. : Մոլեկուլային դինամիկա և մոդելավորում”– Եր. : Նաիրի, **2011**, 208 էջ – ISBN 978-5-550-01639-8.
17. Poghosyan A. H., Arsenyan L. A., Astsatryan H. V. “Comparative NAMD benchmarking on BlueGene/P”. *MIPRO, 2012 Proceedings of the 35th International Convention*. pp. 319-322., **2012**, Opatija, Croatia.
18. Shahinyan A.A., Arsenyan L.H., Poghosyan A.H. “The Study of Phase Diagram of the Surfactant/Water System by Molecular Dynamics Simulation”, *Book of Abstracts of 5th Japan – Russia International Workshop “Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences”*, 9-12 September, Dubna **2012**, pp. 32-33, Russia.
19. Shahinyan A. A. , Hakobyan P. K., Arsenyan L. H., Poghosyan A. H. ”The Study of Lyotropic Liquid Crystal Structure Using the Molecular Dynamics Simulation Method”, *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, **2012**, 561: 155–169.
20. Շահինյան Ա.Ա., Հակոբյան Պ.Կ., Դարաբեկյան Հ.Ա., Պողոսյան Ա.Հ. “Բազմակրմապոնենտ ֆուսթոլիպիդային երկմոլեկուլային շերտի մոդելավորումը և կառուցվածքի ուսումնասիրությունը մոլեկուլային դինամիկայի մեթոդով”, *Գիտական Տեղեկագիր*, **2012**, 2(17):6-13.
21. Models in Bioscience and Materials Research: Molecular Dynamics and Related Techniques -in Chapter 5. – Shahinyan A.A., Arsenyan L. H., Poghosyan A.H. The Study of Phase Diagram of the Surfactant/Water System by Molecular Dynamics Simulation; pp. 71-79 Editor: Kholmirzo T. Kholmurodov (Joint Institute for Nuclear Research – Dubna, Russia), Nova Publishers, **2013**.
22. Molecular Dynamics of Nanobiostructures -in Chapter 3. – Shahinyan A.A., Hakobyan P.K., Poghosyan A.H. Molecular Dynamics Study of Human Red Blood Cell Membrane; pp. 43-62 Editor: Kholmirzo T. Kholmurodov (Joint Institute for Nuclear Research – Dubna, Russia), Nova Publishers, **2013**.
23. Poghosyan A.H., Arsenyan L.H., Shahinyan A.A. “Molecular Dynamics Study of Intermediate Phase of Long Chain Alkyl Sulfonate/Water Systems”. *Langmuir*. **2013**, 29(1):29-37.
24. Poghosyan A.H., Astsatryan H.V., Shahinyan A.A. “Parallel Peculiarities and Performance of GROMACS Package on HPC Platforms”. *International Journal of Scientific and Engineering Research*. **2013**, 4(12):1755-1761.
25. Շահինյան Ա.Ա., Արսենյան Լ.Հ., Պողոսյան Ա.Հ. “Լիոտրոպ հեղուկ բյուրեղի հետազոտությունը համակարգչային փորձի օգնությամբ”, *Գիտական Տեղեկագիր*, **2013**, 1:117-125.

26. Шагинян А.А., Арсенян Л.Г., Погосян А.Г. “Молекулярно-динамическое исследование структуры и механизма образования молекулярных ассоциатов в водном растворе поверхностно активных веществ”. *Известия Академии Наук, Серия химическая*, **2013**, 7(62):1519-1524.
27. Պողոսյան Ա.Հ., “Երկսեր նյութ/ջուր համակարգի լամելային փուլի ուսումնասիրությունը մոլեկուլային դինամիկայի մեթոդով”, *Հայաստանի Կենսաբանական Հանդես*, **2014**, 66(3):78-80.
28. Шагинян А.А., Погосян А.Г., Арсенян Л.Г. “Исследование процесса расщепления агрегатов поверхностно-активного вещества на мицеллы, в воде методом молекулярно-динамического моделирования”. *Материалы IV конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”*, 7-11 октября, **2014**, Ереван-Ванадзор, Армения.
29. High-Performance Computing Infrastructure for South East Europe’s Research Communities -in Life Science chapter – Poghosyan A.H., Arsenyan L.H., Asatsryan H.V. Dynamic Features of Complex Systems: A Molecular Simulation Study, pp. 117-121, Editor: S.Patnaik, I.K. Seithi, X.Li, Springer, **2014**.
30. Պողոսյան Ա.Հ., “Ալկիլսուլֆոնատ/ջուր համակարգերում, ջերմաստիճանից կախված, փուլային անցումների ուսումնասիրությունը մոլեկուլային դինամիկայի մեթոդով”, *ՀՀ ԳԱԱ Ձեկույցներ*, **2014**, 114(3):261-266.
31. Poghosyan A.H., Arsenyan L.H., Shahinyan A.A., “Long-chain alkyl sulfonate micelle fission: a molecular dynamics study”. *Colloid and Polymer Science*, **2014**, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00396-014-3364-z>, DOI:10.1007/s00396-014-3364-z
32. Poghosyan A.H., Antonyan L.A., Arsenyan L.H., Shahinyan A.A., “Atomic Level and Coarse-Grained Simulation of Long Chain Alkyl Sulfonate: Micelle Self-assembly”. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2014**, 462:99-106.

ԱՐՄԵՆ ՀԱՄԼԵՏԻ ԴՈՂՈՍՅԱՆ

*ԲԶԶԱՅԻՆ ԹԱՂԱՆԹԻ ԱՌԱՋԱՅՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻՉՄԱՆԵՐԻ
ՌԻՍՏՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՈՂԵԼԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ԿՐԱ,
ՍՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՄԵԹՐՈՂԿ*

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հանգուցային բառեր՝ բարձր արտադրողականության հաշվողական մեքենաներ, երկսեր նյութեր, կենսաբանական մոդելային թաղանթներ, մոլեկուլային դինամիկա:

Սույն աշխատանքը նվիրված է ժամանակակից գիտության ամենարագ զարգացող ճյուղերից մեկին՝ համակարգչային փորձին և նրա կիրառությանը բարդ մոլեկուլային համակարգերի՝ երկսեր նյութերի (ԵՆ) ջրային խառնուրդներում առաջացող լիոտրոպ համակարգերի ուսումնասիրության մեջ: Այս համակարգերի, հատկապես կենսաբանական թաղանթների և միցելների առաջացման սկզբունքները դեռևս գտնվում են իրենց զարգացման փուլում, որտեղ հիմնական ուսումնասիրությունները վերաբերվում են գլխավորապես դրանց վերմոլեկուլային կառուցվածքներին, մինչդեռ այն հարցերը, որոնք կապված են համակարգերը կազմող հիմնական տարրերի միցելների և երկչերտերի առաջացման մեխանիզմների և մոլեկուլային դինամիկ կառուցվածքների հետ դեռևս բավարար ուսումնասիրված չեն: Հարկ է նշել, որ նման համակարգերի համակարգչային փորձի օգնությամբ դինամիկ ուսումնասիրությունների կարևորությունը հենց այսօրվանվորված է այդ ուղղությամբ ուսումնասիրությունների փաստացի բացակայությամբ:

Ատենախոսության հպատակն է հանդիսանում.

- Բացահայտել ԵՆ/ջուր համակարգերի կառուցվածքի դինամիկ օրինաչափությունները կախված ջրում ԵՆ/ջուր կոնցենտրացիաներից և ջերմատիճանից՝ ստանալով ջերմատիճանային և կոնցենտրացիոն բավականին լայն տիրույթում ԵՆ/ջուր համակարգի փուլային դիագրամը:
- Բացահայտել ԵՆ/ջուր բարդ խառնուրդային համակարգերում պոլիմերային մոլեկուլների հետ ԵՆ-ի մոլեկուլների դինամիկ փոխազդեցության օրինաչափությունները համակարգի տարբեր փուլերում:
- ԵՆ-ի մոլեկուլների հակադարձ խմբավորումների (հակադարձ միցելների) ուսումնասիրությունը պոլիէլետրոլիտների հետ փոխազդեցության այսօրվաններում:
- Ալկիլսուլֆոնատ/ջուր համակարգերում փուլային անցման առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունը:
- Զուգահեռացման տեսանկյունից համեմատել օգտագործվող ծրագրային փաթեթները, համակարգչային փորձի իրականացման համար օպտիմալ տարբերակի ընտրության նպատակով:

Աշխատանքի գիտական նորությունը կայանում է նրանում, որ սույն աշխատանքում առաջին անգամ ԵՆ/ջուր և ԵՆ/պոլիմեր/ջուր բարդ խառնուրդային համակարգերի կառուցվածքի և դինամիկ հատկությունների ուսումնասիրության համար օգտագործվել է համակարգչային փորձի եղանակը մոլեկուլային

դինամիկայի մեթոդով հանդերձ՝ փոխելով ջրային լուծույթներում ԵՆ-ի մոլեկուլների ինքնահավաքման պրոցեսի վերաբերյալ պատկերացումները և առաջարկելով ԵՆ-ի մոլեկուլների ինքնահավաքման նոր դինամիկ տեսություն ժամանակային փոքր տիրույթում:

Կիրառական արժեքը թերևս կայանում է նրանում, որ ԵՆ-ի մոլեկուլները, միցելները և երկչերտերը մտնում են սելեկտիվ փոխազդեցության մեջ տարբեր բարձրա և ցածրամոլեկուլային միացությունների հետ և կախված ջերմաստիճանից և կոնցենտրացիայից, որի արդյունքում տեղի է ունենում երկու տարբեր փուլերի համագոյացում:

Հիմնական արդյունքները հակիրճ ներկայացնենք հետևյալ եզրակացությունների տեսքով.

- GROMACS և NAMD ծրագրային փաթեթների համեմատական արդյունքներից կարելի է եզրակացնել, որ զուգահեռացման խնդիրներում կարևոր նշանակություն ունի ուժային դաշտի բնույթը, ինչպես նաև պրոցեսորների միջև հաղորդակցությունը:
- Բարձր արտադրողականության հաշվարկային IBM Blue Gene/P և HP CP4000BL գերիզոլ պլատֆորմների վրա GROMACS ծրագրային փաթեթի զուգահեռացման մանրամասն ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ բարձր կատարողականության հասնելու համար ցանկալի է օգտագործել GROMACS ծրագրային փաթեթի և հաշվարկային համակարգի լռելյան ներկայացվող պարամետրերի բազմությունը:
- Երկսեր նյութերի ջրային լուծույթներում մոլեկուլային խմբավորումների ուսումնասիրություններից պարզ է դառնում, որ “ամբողջական” բնույթի ուժային դաշտերով արված համակարգչային փորձի արդյունքները ավելի մոտ են իրական փորձով ստացված արդյունքներին: Նշված համակարգերում համակարգչային փորձի միջոցով դիտվել է երկչերտի մակերեսին գտնվող ջրի տարանջատում՝ ուժեղ կապված ջրի, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում մակերեսից ~0.4նմ հեռավորության վրա և թույլ կապված ջրի՝ ~0.6նմ հեռավորության վրա, իսկ այնուհետև ազատ ջրի:
- Առաջին անգամ դիտվել է մակերևութային ակտիվ նյութերի ինքնահավաքման պրոցեսը համակարգչային մոդելավորման եղանակով՝ ուսումնասիրելով ջերմաստիճանային լայն դիսպազոնում երկար ալիլային պոլիմերով սուլֆոնատ/ջուր համակարգերը: Հետագծի մանրամասն ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ տեղի է ունեցել գել- հեղուկ բյուրեղական փուլային անցում, իսկ այսպես կոչված փուլային անցման կետը, որը գնահատվել է ջերմաստիճանային կորերից, ստացվել է մոտավորապես ~335K:
- Մեր կողմից առաջին անգամ համակարգչային փորձի օգնությամբ ապացուցվել է, երկսեր նյութերի ջրային լուծույթներում (ԵՆ/ջուր համակարգեր) ջրալույծ մակրոմոլեկուլների որոշակի քանակությունը բերում է երկու տարբեր փուլերի (լամելային) առաջացմանը: Պոլիմեր/հակադարձ միցել համակարգի ուսումնասիրությունը յուղային միջավայրում ցույց են տվել, որ պոլիմերի (ՊՂԱԴՄԱԲ) առկայությունը հակադարձ մակերևութային ակտիվ նյութի մեջ չի բերում L₂ փուլի փոփոխությանը, որը ստուգվել է նաև փորձնական ջերմասնալիտիկ եղանակով:

ARMEN HAMLET POGHOSYAN

THE STUDY OF FORMATION MECHANISMS OF THE CELL MEMBRANE BASED ON MODEL COMPOUNDS. A MOLECULAR DYNAMICS METHOD

SUMMARY

Keywords: amphiphilic substances, biological model membranes, high-performance machine, molecular dynamics.

This thesis devotes to one of the fastest growing areas of modern science – to computational experiments and its usage in the study of complex molecular systems, namely the lyotropic liquid crystalline systems, i.e. aqueous solutions of amphiphilic aggregations (AM). Concepts of mentioned systems, especially from the point of view of biological membranes and micelles formation, are still in progress, where the main observations relate to their supramolecular structures, while the problems, concerning formation and molecular dynamical structures of micelles and biological membranes – are not yet investigated sufficiently. It should be noted, that the importance of computer simulations of these systems is due to the lack of research in this field.

The aim of the thesis is:

- To reveal the dynamical peculiarities of AM/water structures, depending on the temperature and concentration of AM in water, by obtaining the phase diagrams of the AM/water systems at wide range of temperature and concentration.
- To reveal the peculiarities of dynamical interactions between AM molecules and polymeric molecules in complex AM/water systems at various phases.
- To investigate inverse aggregations (inverse or reserve micelles) of AM molecules in interaction with polyelectrolytes.
- To investigate peculiarities of phase transition in alkylsulfonate/water systems.
- To compare utilized software packages from parallelization point of view, aiming to choose the optimal option for the realization of computational experiment.

Scientific novelty of the thesis is that, the first time for the study of dynamical features and structures of complex mixed systems - AM/water and AM/polymer/water, the computer simulation method (molecular dynamics simulation method) has been used, thus changing the conceptions of self-organization mechanisms of AM molecule in aqueous solution, and suggesting a new dynamical theory of self-assembly of AM molecule in short-timescale interval.

The practical application is that the AM molecules, micelles and bilayers are involved in selective interaction with various high- and low-molecular aggregations and depending on temperature and concentration, as a result, the coexistence of two various phases has been occurred.

The main results can be represented as the following conclusions:

- By comparing GROMACS and NAMD software packages, one can conclude, that in parallelization tasks, the force field type, as well as the communication between processors has a great importance.
- Detailed investigation of the parallelization of software packages GROMACS on high-performance machines IBM Blue Gene/P and HP CP4000BL, shows that it is better to use the default set of parameters of the GROMACS software package and supermachine in order to reach the high performance.
- It is clear from the investigation of molecular aggregation of AM molecules in aqueous solution, the results coming from all-atom simulation is more relevant to real experiment finding.
- At the first time, the process of self-organization of surfactant molecules using molecular dynamics simulation has been observed, by investigating the systems consisting of long - chain alkyl sulfonates in long-timescale interval. At fixed temperature $T=323\text{K}$, the gel phase is formed with interdigitated hydrocarbon chains, at the same time, we consider the gel phase, where the liquid crystalline state is available, i.e. coexistence of two phase has been observed. The detailed analysis of trajectories shows that the gel-to-liquid crystall phase transition occurs, and the so called transition point, which is estimated from temperature curves, is about $\sim 335\text{K}$.
- For the first time, using the computational experiment, it has been proved, that in AM aqueous solutions (AM/water systems), some amount of macromolecule leads to the formation of two various phases (lamellar). The study of dynamic behaviour of macromolecule shows that at the surface of AM bilayers, two polymers with various configurations have been observed - with various degree of swelling. The study of polymer/inverse micelle system in oil media reveals that the presence of PDADMAC (concentration interval up to 5% - $M_n = 4.815 \text{ g/mol}$ and $M_w = 8.911 \text{ g/mol}$) does not lead to the change of L_2 phase, which is seen also by real experiment.

