

УДК 541.64:539.2

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИЗИНОВОГО ДЕНДРИМЕРА И ПЕПТИДОВ ЭПИТАЛОН

Д.Н. Хамидова^a, А.В. Попова^b, В.В. Безродный^b, С.Е. Михтанюк^b, Е.В. Попова^c, И.М. Неелов^b,
Ф. Леермакерс^d

^a Таджикский национальный университет, Душанбе, 734025, Таджикистан

^b Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

^c Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Санкт-Петербург, 188663, Российская федерация

^d Университет г. Вагенинген, Вагенинген, 6700ЕК, Нидерланды

Адрес для переписки: i.neelov@mail.ru

Информация о статье

Поступила в редакцию 29.04.18, принята к печати 27.05.18

doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-4-595-605

Язык статьи – русский

Ссылка для цитирования: Хамидова Д.Н., Попова А.В., Безродный В.В., Михтанюк С.Е., Попова Е.В., Неелов И.М., Леермакерс Ф. Компьютерное моделирование взаимодействия лизинового дендримера и пептидов Эпиталон // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2018. Т. 18. № 4. С. 595–605. doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-4-595-605

Аннотация

Предмет исследования. Дендримеры являются суперразветвленными полимерными молекулами, регулярно ветвящимися из единого центра. Дендримеры используются в биомедицинских приложениях для доставки лекарственных препаратов и генетического материала в клетки. В данной работе исследовано образование комплексов лизиновых дендримеров с терапевтическими тетрапептидами и равновесные свойства этих комплексов. Были изучены две системы, состоящие из одного лизинового дендримера второго поколения и 16 тетрапептидов. В первом случае система состояла из дендримера и 16 свободных молекул пептида Эпиталон. Во втором случае система состояла из дендримера и 16 химически связанных с его концами молекул пептида Эпиталон. **Метод.** Исследование выполнено с помощью компьютерного моделирования методом молекулярной динамики. **Основные результаты.** Проведено сравнение размеров и внутренней структуры комплекса и конъюгата молекул пептида с дендримером. Получено, что в случае свободных молекул пептида Эпиталон эти молекулы адсорбируются не только на поверхности, но и проникают внутрь дендримера, образуют с ним стабильный комплекс. В случае конъюгата пептиды меньше проникают внутрь дендримера, но, находясь в основном на его поверхности, поджимают дендример внутрь комплекса, образуя с ним более компактную структуру. **Практическая значимость.** Подобные комплексы и конъюгаты могут быть использованы в будущем для доставки различных терапевтических пептидов и других лекарственных молекул в органы-мишени.

Ключевые слова

лизинный дендример, пептид Эпиталон, компьютерное моделирование, метод молекулярной динамики

Благодарности

Работа выполнена при государственной поддержке ведущих университетов Российской Федерации (субсидия 08-08). Все вычисления были проведены на суперкомпьютере «Ломоносов» суперкомпьютерного центра МГУ.

COMPUTER MODELING OF INTERACTION OF LYSINE DENDRIMER WITH EPITHALON PEPTIDES

D.N. Khamidova^a, A.V. Popova^b, V.V. Bezrodnyi^b, S.E. Mikhtanyuk^b, E.V. Popova^c, I.M. Neelov^b,
F. Leermakers^d

^a Tajik National University, Dushanbe, 734025, Tajikistan

^b ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

^c Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Saint Petersburg, 188663, Russian Federation

^d Wageningen University, Wageningen, 8038, 6700ЕК, The Netherlands

Corresponding author: i.neelov@mail.ru

Article info

Received 29.04.18, accepted 27.05.18

doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-4-595-605

Article in Russian

For citation: Khamidova D.N., Popova A.V., Bezrodnyi V.V., Mikhtanyuk S.E., E.V. Popova, Neelov I.M., Leermakers F. Computer modeling of interaction of lysine dendrimer with Epithalon peptides. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 595–605 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-4-595-605

Abstract

Subject of Study. Dendrimers are hyperbranched polymeric molecules that regularly branch from a single center. Dendrimers are used in biomedical applications to deliver drugs and genetic material to cells. The present work considers the study of the formation of lysine dendrimer complexes with therapeutic tetrapeptides and the equilibrium properties of the complex. Two systems were studied consisting of one second-generation lysine dendrimer and 16 tetrapeptides. In the first case, the system consisted of a dendrimer and 16 free molecules of Epithalon peptide. In the second case, the system consisted of a dendrimer and 16 chemically bound to its ends Epithalon peptide molecules. **Method.** The study was carried out by computer simulation by the molecular dynamics method. **Main Results.** The sizes and internal structure of the complex and conjugate of peptide molecules with dendrimer were compared. It is found that in the case of free Epithalon, peptide molecules are adsorbed not only on the surface but can also penetrate into the dendrimer to form a stable complex with it. In the case of a conjugate, the peptides penetrate less into the dendrimer, but, being mainly on the dendrimer surface, they compress the dendrimer inwards, forming a more compact structure than the structure of complex. **Practical Relevance.** Such complexes and conjugates can be used in the future to deliver various therapeutic peptides and other drug molecules to target organs.

Keywords

lysine dendrimers, Epithalon peptide, computer simulation, molecular dynamics method

Acknowledgements

This work was financially supported by the Government of the Russian Federation (grant 08-08). All calculations were carried out on the supercomputer "Lomonosov" in supercomputer center of Moscow State University.

Введение

Биологически активные регуляторные пептиды являются перспективными и эффективными лекарственными средствами при лечении широкого круга заболеваний. Такие пептиды являются эффективными при низких концентрациях, избирательными, многофункциональными и полностью биоразлагаемыми, а также не имеют побочных эффектов. Эпиталон – регуляторный тетрапептид, с последовательностью аминокислотных остатков аланин-глутамат-аспарагин-глицин (AENG), который является синтетическим аналогом пептидного препарата эпиталамин, выделенного из эпифиза мозга животных [1–3]. Одним из самых важных свойств этого пептида считается активация фермента теломеразы в организме. Из других наиболее известных фармакологических свойств Эпиталона можно выделить следующие:

1. регуляция нейроэндокринной системы;
2. увеличение чувствительности гипоталамуса к эндогенным гормональным эффектам;
3. нормализация уровня гонадотропиновых гормонов, мочевой кислоты и холестерина;
4. укрепление иммунной системы;
5. ингибирование спонтанного и индуцированного канцерогенеза;
6. улучшение реологических свойств крови, снижение образование тромбов.

В настоящий момент существуют четыре способа введения препарата в организм пациента – пероральный, назальный, внутримышечный и подкожный. Основная проблема применения данных форм препарата – быстрая распада пептида в организме, крайне низкая проходимость через гемато-энцефалический барьер, а при увеличении концентрации препарата – сильный иммунный ответ организма.

Сегодня одним из наиболее актуальных направлений в области биофармацевтики является поиск новых биосовместимых носителей для целевой доставки различных терапевтических пептидов к определенному органу. Разветвленные полимерные макромолекулы (например, дендримеры) являются одними из таких носителей. Дендримеры при нормальных условиях имеют постоянное число заряженных групп и постоянный размер, что делает возможным создание хорошо охарактеризованных комплексов с другими соединениями. Кроме того, дендримеры позволяют уменьшить токсическое действие некоторых пептидных препаратов в процессе их доставки в целевые клетки. Одним из важнейших классов дендримеров являются лизиновые дендримеры [4–12].

В процессе формирования комплексов с регуляторными пептидами возможно несколько видов взаимодействий: электростатические взаимодействия между концевыми группами дендримера и заряженными белковыми аминокислотными группами; водородные связи между внутренними группами дендримера и аминокислотными остатками; гидрофобные взаимодействия между неполярными группами, а также химическое сшивание пептидов с дендримером (рис. 1). Взаимодействие лизиновых дендримеров с некоторыми регуляторными пептидами исследовалось нами ранее [13–22]. Однако взаимодействие лизиновых дендримеров с молекулами пептида Эпиталон до сих пор практически не изучалось.

Целью настоящей работы было исследование взаимодействия лизинового дендримера второго поколения и тетрапептида Эпиталон с помощью компьютерного моделирования методом молекулярной динамики.

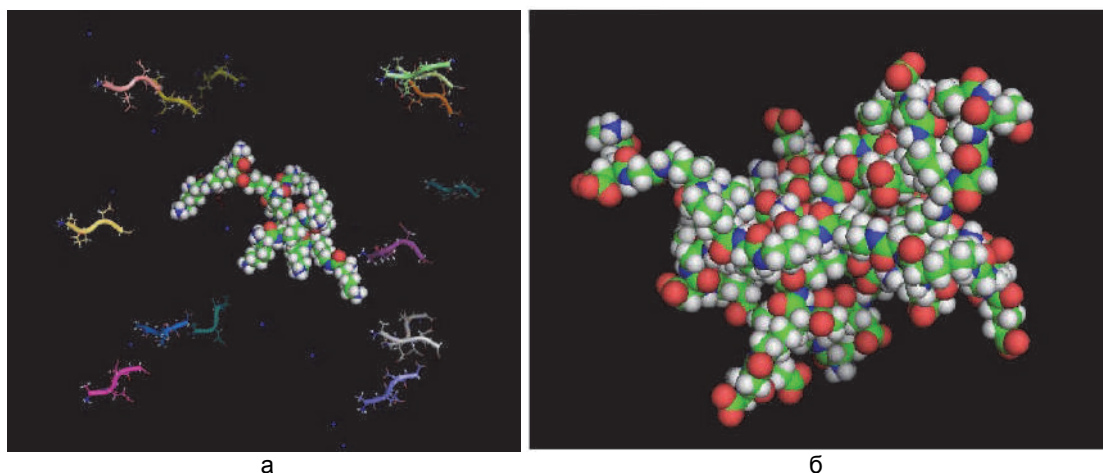


Рис. 1. Лизиновый дендример второго поколения и: свободные пептиды (а); химически пришитые пептиды (б)

Метод молекулярной динамики

Метод молекулярной динамики является в настоящее время основным методом моделирования сложных полимерных и биополимерных систем. Метод состоит в численном решении классических уравнений движения Ньютона для всех атомов всех молекул, входящих в рассматриваемую систему. В последние годы широкое распространение получили пакеты стандартных программ, в которых наборы параметров, адекватно описывающих свойства исследуемых молекул, определены для достаточно широкого круга соединений. Наиболее популярными из них в настоящее время являются пакеты GROMACS, AMBER, CHARMM и некоторые другие. В данной работе моделирование проводилось методом молекулярной динамики с использованием пакета программ GROMACS 4.5.6 [23] и одного из наиболее современных силовых полей AMBER_99SB-ildn [24].

В данной работе моделирование проводили методом молекулярной динамики для систем, включающих в себя один лизиновый дендример второго поколения (G2), имеющий 16 положительно заряженных NH_3^+ концевых групп, 16 молекул тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly и противоионы.

В работе были рассмотрены следующие системы:

1. лизиновый дендример второго поколения и 16 пептидов Ala-Glu-Asp-Gly, свободно распределенных по ячейке;
2. лизиновый дендример второго поколения и 16 пептидов Ala-Glu-Asp-Gly, пришитых к его концам.

Системы помещали в кубическую ячейку размером 9 нм с периодическими граничными условиями. Начальные конформации для пептида с углами внутреннего вращения $\varphi = -135^\circ$, $\psi = 135^\circ$, $\theta = 180^\circ$ задавали с помощью химического редактора Avogadro, и они соответствовали вытянутой конформации основной цепи в β -листе (β -sheet). Полученные структуры оптимизировали в начале в вакууме методом молекулярной механики на полноатомной модели с силовым полем AMBER. Дальнейшую минимизацию энергии и моделирование проводили с использованием пакета программ GROMACS 4.5.6 и силового поля AMBER_99SB-ildn. Потенциальная энергия в этом силовом поле состоит из энергий деформации валентных связей и углов, углов внутреннего вращения, ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий. Процедура моделирования подробно описана в работах [25–37] для линейных незаряженных полимеров, в [38–43] – для линейных заряженных полимеров и в [44–47] – для дендримеров. Во всех расчетах были выбраны следующие условия: температура 300 К, давление 1 атм, растворитель – вода, содержащая противоионы для компенсации избыточного заряда системы дендример-пептиды. Все вычисления были проведены на суперкомпьютере «Ломоносов» суперкомпьютерного комплекса МГУ им. М.В. Ломоносова [48].

Результаты и их обсуждение

Процесс формирования комплексов. Для характеристики размеров систем использовался мгновенный квадрат радиуса инерции $Rg(t)$, рассчитывавшийся с помощью функции `g_gyrate` программы GROMACS. Временная зависимость радиуса инерции $Rg(t)$ в ходе расчета описывает процесс установления равновесия подсистем, состоящей из дендримера и пептидов. Из рис. 2, а, очевидно, что первая подсистема (со свободными пептидами) имеет большой начальный размер $Rg(t=0) = 3,70$ нм, поскольку пептиды находятся довольно далеко от дендримера в начале расчета (рис. 1, а). Затем расстояние между дендримером и пептидами сокращается в результате межмолекулярных и особенно электростатических взаимодействий, и радиус инерции подсистемы становится все меньше и меньше. В результате все пептиды адсорбируются на дендример, и комплекс с 16 свободными пептидами Эпиталона формируется в

течение 7–10 нс. После этого размер комплекса немного флуктуирует, но его среднее значение практически не меняется со временем. Таким образом, можно утверждать, что система находится в состоянии равновесия, и рассчитать равновесное значение $\langle R_g \rangle$ (где $\langle \rangle$ – среднее значение в равновесной части полученной траектории, в работе для этой цели использовалась часть траектории при $t > 30$ нс).

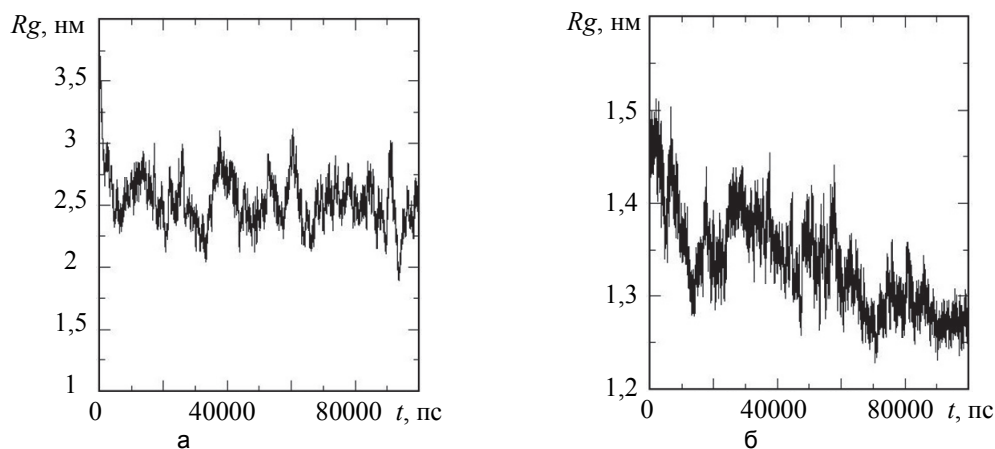


Рис. 2. Зависимости радиуса инерции комплекса R_g (в нанометрах) относительно его центра масс от времени t (в пикосекундах): подсистема дендример 2-го поколения и свободные пептиды (а); подсистема дендример 2-го поколения и пришитые пептиды (б)

Для второй подсистемы, состоящей из дендримера и 16 химически пришитых к нему молекул пептида Эпиталон (рис. 2, б), начальное значение $R_g(t=0)=1,45$ нм. Данное значение радиуса инерции значительно меньше, чем для системы со свободными пептидами, поскольку пришитые к дендримеру пептиды в начале расчета находятся ближе к дендримеру. В ходе расчета величина радиуса инерции для данной подсистемы уменьшается в результате упаковывания пептидов на поверхности дендримера и их частичному проникновению внутрь него. В данном случае (т.е. в случае химически пришитых к дендримеру молекул пептида), комплекс достигает равновесного состояния только после 70 нс.

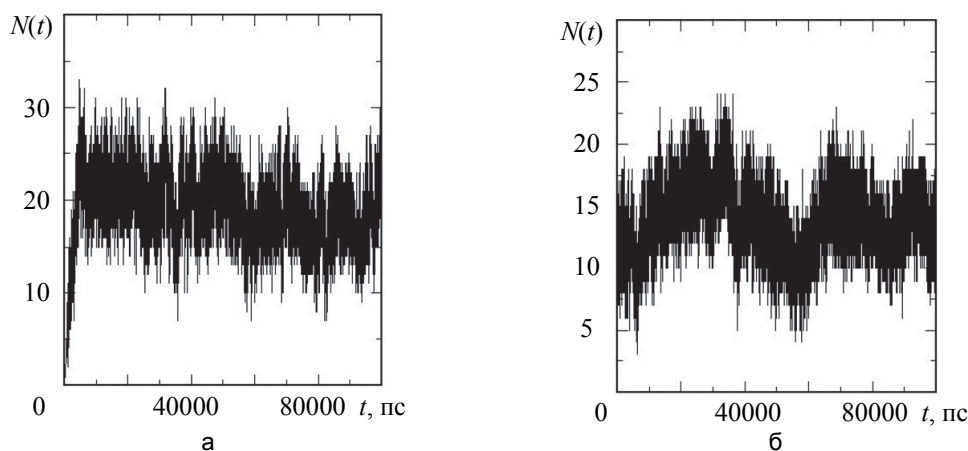


Рис. 3. Зависимость числа водородных связей N от времени t (в пикосекундах) при образовании комплекса: дендример 2-го поколения – свободные пептиды (а); дендример 2-го поколения – пришитые пептиды (б)

Другой величиной, которая может характеризовать установление равновесия и образование комплекса, является общее число водородных связей ($N(t)$) между дендримером и пептидами. Зависимость была рассчитана с помощью функции `g_hbonds` системы GROMACS. В первой подсистеме (рис. 3, а) в начале расчета $N(t=0)=0$, поскольку дендример находится далеко от пептидов и, таким образом, не имеет с ними контактов. По мере адсорбции пептидов на дендример число контактов между пептидами и дендримером растет. Таким образом, зависимость $N(t)$ характеризует формирования комплекса. Зависимость $N(t)$ между дендримером и пептидами представлена для первой подсистемы на рис. 3, а. Из нее видно, что в начале расчета $N(t)$ в первой подсистеме быстро растет, а потом достигает равновесия (плато) примерно через 7–10 нс. После этого времени в системе наблюдаются достаточно большие флуктуации $N(t)$, но среднее значение практически не зависит от времени.

Во второй подсистеме (рис. 3, б) начальное число водородных связей $N(t)$ между дендримером и пептидами в начале моделирования было равно 13, поскольку пептиды изначально химически пришиты к

дендримеру. По мере уменьшения радиуса инерции (уплотнения системы) (рис. 2, б), число контактов между пептидами и дендримером (рис. 3, б) вначале немного увеличивается, а затем почти не меняется со временем.

Количество водородных связей между дендримером и пептидами показывает, насколько плотно пептиды связаны с дендримерами. Из рис. 4 следует, что число водородных связей в равновесном состоянии (при $t > 10$ нс) для первого комплекса равно примерно 20, а для второго – примерно 14.

Равновесное состояние систем. После того, как системы достигли равновесного состояния, можно рассчитать равновесное значение размеров (радиуса инерции R_g):

$$R_g = \sqrt{\langle Rg^2(t) \rangle},$$

где $t > t_{рав}$, а $\langle \rangle$ – среднее значение на равновесной части траектории при $t > t_{рав}$ (в данной работе мы выбрали $t_{рав} = 30$ нс для системы со свободными пептидами и $t_{рав} = 70$ нс для системы с пришитыми пептидами).

В равновесном состоянии размеры R_g первого комплекса (G2 и 16 свободных молекул пептида Эпиталон) в 2,17 раза больше, чем размеры самого дендримера (G2), а размеры второго комплекса (G2 и 16 пришитых молекул пептида Эпиталон) в 1,14 раз больше, чем размеры дендримера G2 (табл. 1). Это происходит потому, что во втором случае пептиды химически пришиты к дендримеру и связаны с ним более плотно. Визуальный анализ полученных мгновенных снимков траектории (не представлены) показывает, что в первой подсистеме пептиды присоединяются к дендримеру только одним концом, а их второй конец находится в среднем довольно далеко от центра дендримера. Во второй подсистеме все пептиды связаны с дендримером химически и упаковываются на поверхности более плотно. Таким образом, средний размер полученной подсистемы оказывается меньше, чем размер подсистемы со свободными пептидами.

Форма обоих комплексов может быть охарактеризована соотношениями главных компонент их тензоров инерции ($Rg^{11}, Rg^{22}, Rg^{33}$), которые приведены в табл. 1. Например, в простейшем случае анизотропия формы может характеризоваться отношением Rg^{33} / Rg^{11} . Это отношение для дендримера 2-го поколения равно 1,69, для комплекса G2 и 16 свободных пептидов – 1,28, для комплекса G2 и 16 пришитых пептидов – 1,16. Таким образом, значения анизотропии формы и для комплекса, и для конъюгата меньше, чем соответствующее значение для дендримера, и близки к 1, т.е. в обоих случаях форма этих систем близка к сферической.

| Система | R_g^{11} , нм | R_g^{22} , нм | R_g^{33} , нм | R_g , нм |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| Дендример (G2) | 0,64 | 0,97 | 1,08 | 1,12 |
| G2 и 16 Эпиталонов (свободных) | 1,76 | 2,08 | 2,26 | 2,44 |
| G2 и 16 Эпиталонов (пришитых) | 0,98 | 1,05 | 1,14 | 1,28 |

Таблица 1. Собственные значения тензоров инерции $R_g^{11}, R_g^{22}, R_g^{33}$ для дендримера и пептидов

Функция распределения $p(R_g)$ радиусов инерции R_g дает более подробную информацию о величине и амплитуде флуктуаций размеров как самих дендримеров в комплексе (или в конъюгате), так и всего комплекса или конъюгата. Эти функции приведены на рис. 4. Из полученных кривых (рис. 4, а) очевидно, что эта функция для дендримера в конъюгате G2 с 16 пептидами сдвинута в область более малых значений R_g по сравнению с дендримером в комплексе. Кроме того, в случае с химически пришитыми пептидами функция $p(R_g)$ для всех атомов второй системы (рис. 4, б) также сильно сдвинута в область меньших значений r , чем в случае комплекса. Таким образом, оказывается, что конъюгат имеет существенно меньшие размеры, чем комплекс, а также сильнее «поджимает» дендример к центру комплекса.

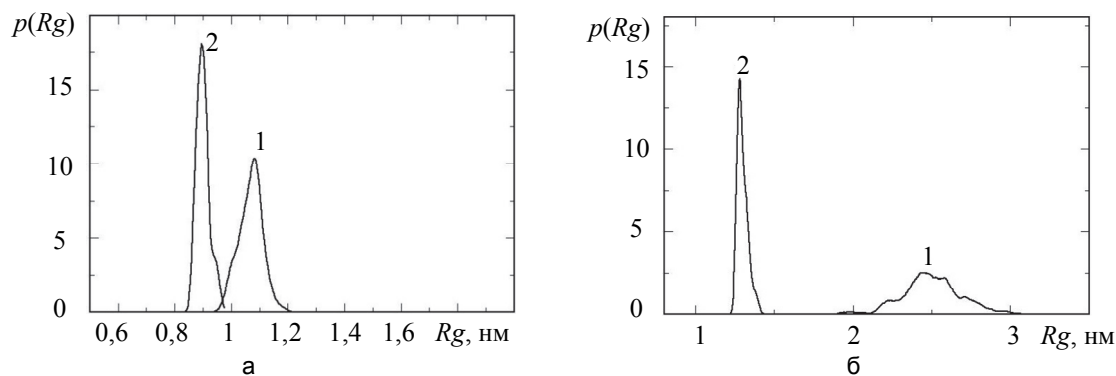


Рис. 4. Функция распределения $p(Rg)$ по радиусам инерции Rg (в нанометрах): G2 в комплексе G2 и 16 свободных пептидов (1); G2 в комплексе G2 и 16 пришитых пептидов (2) (а); комплекс G2 и 16 свободных пептидов (1); комплекс G2 и 16 пришитых пептидов (2) (б)

Мы также рассчитали распределение средних значений чисел водородных связей N дендримера с пептидами в равновесном состоянии и сравнили их для обеих систем (рис. 5, а, б). Полученные функции для обоих комплексов (рис. 5) имеют пиковые значения при числах связей, близких к средним (18 и 14 соответственно) и являются довольно симметричными. Флуктуации числа водородных связей могут происходить в первом случае в интервале 9–29 связей, а во втором – 5–20. Более узкое распределение для второй системы согласуется с ранее полученными меньшими флуктуациями размеров (рис. 4, б) конъюгата по сравнению с комплексом.

Информация о внутренней структуре равновесного комплекса может быть получена на основании функций радиального распределения числа атомов относительно центра масс комплекса или конъюгата (рис. 6). Данные функции были получены с помощью функции `g_rdf` пакета GROMACS. Нетрудно заметить, что атомы дендримеров (кривая 2, рис. 6) расположены в основном в центре комплексов (на небольших расстояниях r от центра комплекса). Атомы пептидов в комплексе дендримера с пептидами (кривая 1, рис. 6, а) находятся как на поверхности комплекса, так и в его центре. В конъюгате пептиды также находятся на поверхности дендримера и, частично, но меньше, проникают внутрь подсистемы (кривая 1, рис. 6, б). В то же время, как мы уже отмечали ранее, в последнем случае пептиды сильнее поджимают дендример к центру комплекса, что приводит к существенному уплотнению всей системы и появлению периодических пиков плотности вблизи центра комплекса. В этом случае выражены четыре пика общей плотности при $r = 0,25, 0,5, 0,75$ и $1,0$ нм (кривая 3, рис. 6, б).

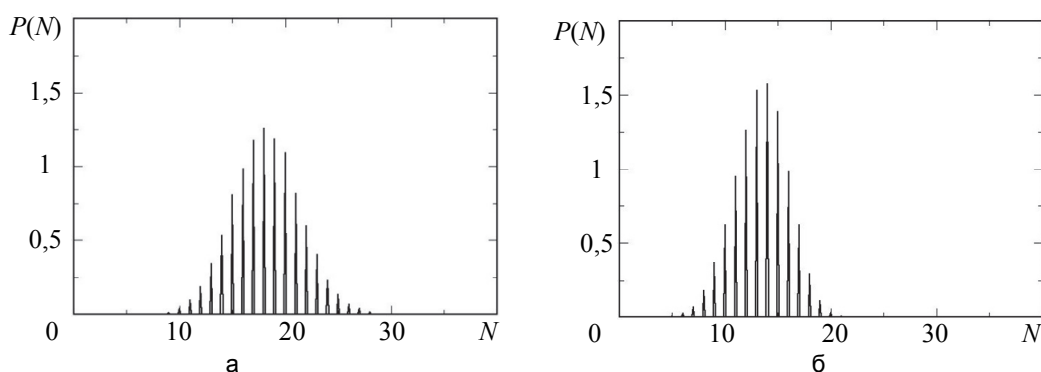


Рис. 5. Функция распределения $P(N)$ по числу N водородных связей комплексов: дендример 2-го поколения и свободные пептиды (а) и дендример 2-го поколения и пришитые пептиды (б)

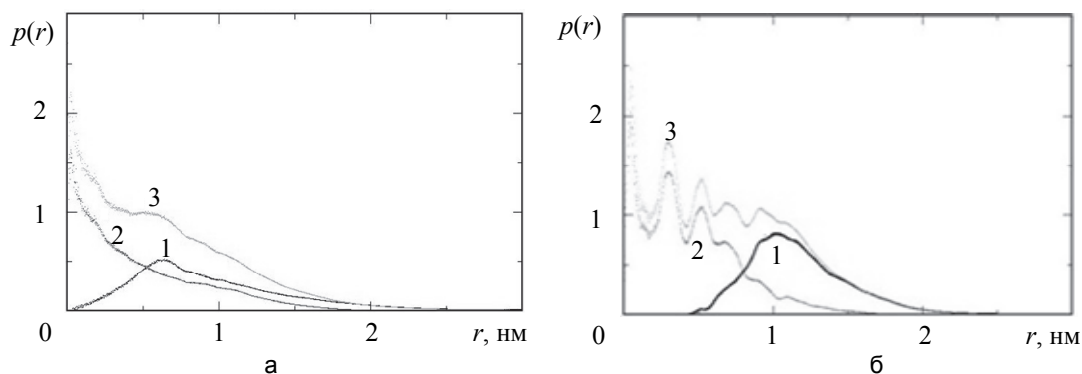


Рис. 6. Профили радиального распределения $p(r)$ атомов для системы (а) дендример 2-го поколения и 16 свободных пептида и (б) дендример 2-го поколения и 16 пришитых к нему пептида. Атомы пептидов (1); атомы дендримера (2); атомы всех молекул комплекса (3). Радиальное расстояние r дано в нанометрах

Другой характеристикой числа контактов между дендримером и пептидами (кривые 1 и 2, рис. 7, а) в комплексе является распределение числа ионных пар между положительно заряженными группами дендримера (NH_3^+) и отрицательными группами пептидов COO^- .

На рис. 7 приведена зависимость числа ионных пар от расстояния r между положительно заряженными ионами дендримера и отрицательно заряженными ионами пептидов для комплекса и конъюгата. Из этого графика видно, что во всех случаях имеется острый пик, отвечающий непосредственному контакту положительно заряженных групп NH_3^+ дендримера и карбоксильных групп глутаминовой кислоты и аспарагина пептидов. Высота этого пика, пропорциональная числу ионных пар в системе, оказывается большей в конъюгате, что хорошо согласуется с меньшими размерами и большей плотностью атомов в конъюгате по сравнению с комплексом.

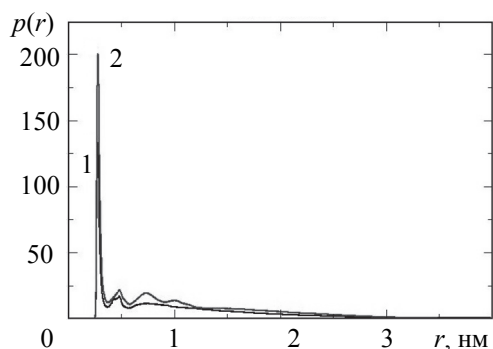


Рис. 7. Функция распределения числа противоположно заряженных ионов от расстояний r между ними: NH_3^+ группы дендримера и COO^- группы пептидов. 1 – комплекс G2 и 16 пептидов, 2 – конъюгат G2 и 16 пришитых пептида. Расстояние r дано в нанометрах

Чтобы оценить поступательную подвижность комплексов, для них были вычислены временные зависимости среднеквадратичных смещений центров инерции (mean square displacement (MSD), рис. 8). Данная функция была рассчитана при помощи функции `g_msd` пакета GROMACS.

Зависимости среднеквадратичных смещений центров инерции от времени для комплекса и конъюгата оказались близки к линейным (как в линейном, так и в двойном логарифмическом масштабе) в интервале, равном нескольким наносекундам. Это свидетельствует о наличии диффузионного режима в этом интервале времени. По наклону полученных зависимостей были определены коэффициенты поступательной диффузии D комплекса и конъюгата (табл. 2) и получено, что значения D для конъюгата больше, чем значение для комплекса, что коррелирует с меньшими размерами конъюгата.

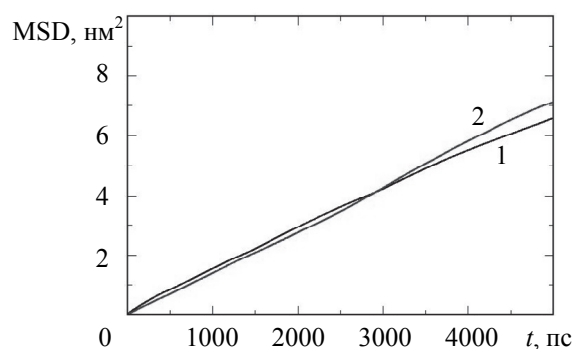


Рис. 8. Среднеквадратичное смещение центра инерции (в квадратных нанометрах) от времени t (в пикосекундах): комплекс G2 и 16 свободных молекул пептида Эпиталон (1); комплекс G2 и 16 пришитых молекул пептида Эпиталон (2)

| Система | $D, \times 10^5 \text{ см}^2/\text{с}$ |
|--------------------------------------|----------------------------------------|
| G2 и 16 свободных пептидов Эпиталона | $0,21 \pm 0,03$ |
| G2 и 16 пришитых пептидов Эпиталона | $0,25 \pm 0,06$ |

Таблица 2. Коэффициенты диффузии для комплексов дендримеров с пептидами

Заключение

В работе исследован процесс установления равновесия и равновесная структура комплексов и конъюгатов лизиновых дендримеров второго поколения с 16 молекулами пептида Эпиталон. Показано, что в системе со свободными пептидами быстро (за 7–10 нс) образуется дендример-пептидный комплекс. В то же время в конъюгате G2, с 16 пришитыми к концам дендримера молекулами пептида Эпиталон, установление равновесия происходит существенно медленнее (примерно за 70 нс). Получено, что равновесные размеры (радиус инерции R_g) и анизотропии комплексов сильно отличаются друг от друга. Радиальная функция распределения числа атомов показывает, что в комплексе со свободными пептидами дендример находится внутри, а пептиды – на его поверхности и, частично, внутри комплекса. В случае комплекса с пришитыми к концам дендримера пептидами дендример находится внутри комплекса, а пептиды – только на его поверхности и сильно «поджимают» дендример внутрь комплекса. В обоих случаях имеется сильное взаимодействие положительно заряженных групп NH_3^+ дендримера и карбоксильных групп глутаминовой и аспарагиновой кислоты молекул пептида Эпиталон. Поступательная подвижность

конъюгата оказывается большей, чем поступательная подвижность комплекса, что коррелирует с различием размеров этих систем.

Литература

References

1. Козина Л.С., Арутюнян А.В., Стволинский С.Л., Хавинсон В.Х. Оценка биологической активности регуляторных пептидов в модельных экспериментах *in vitro* // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21. №1. С. 68–73.
2. Хавинсон В.Х., Бондарев И.Э., Бутогов А.А. Пептид Эпиталон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 135. №6. С. 692–695.
3. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К. Модель комплементарного взаимодействия олигопептидов с двойной спиралью ДНК // Медицинский академический журнал. 2005. Т. 5. С. 15–23.
4. Falkovich S., Markelov D., Neelov I., Darinskii A. Are structural properties of dendrimers sensitive to the symmetry of branching? Computer simulation of lysine dendrimers // Journal of Chemical Physics. 2013. V. 139. N 7. Art. 064903. doi: 10.1063/1.4817337
5. Неелов И.М., Маркелов Д.А., Фалькович С.Г., Ильяш М.Ю., Округин Б.М., Даринский А.А. Математическое моделирование лизинового дендримера. Температурные зависимости // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2013. Т. 55. №7. С. 963–970. doi: 10.7868/S0507547513050115
6. Neelov I., Falkovich S., Markelov D., Paci E., Darinskii A., Tenhu H. Molecular dynamics of lysine dendrimers. Computer simulation and NMR / In: Dendrimers in Biomedical Applications. London, Royal Society of Chemistry, 2013. P. 99–114.
7. Markelov D.A., Falkovich S.G., Neelov I.M., Ilyash M.Yu., Matveev V.V., Lahderanta E., Ingman P., Darinskii A.A. Molecular dynamics simulation of spin-lattice NMR relaxation in poly-L-lysine dendrimers. Manifestation of the semiflexibility effect. *Physical Chemistry and Chemical Physics*. 2015. V. 17. P. 3214–3226. doi: 10.1039/c4cp04825c
8. Neelov I., Ilyash M., Falkovich S., Darinskii A. Computer simulation of lysine dendrimers by molecular dynamics method / In: Synthesis, Characterization and Modelling of Nano-Sized Structures. Nova Science Publisher, 2016. P. 147–156.
9. Шавыкин О.В., Попова Е.В., Даринский А.А., Неелов И.М., Леермакерс Ф. Компьютерное моделирование методом броуновской динамики локальной подвижности в дендримерах с асимметричным ветвлением // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2016. №5. С. 893–902. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-5-893-902
10. Shavykin O.V., Neelov I.M., Darinskii A.A. Is the manifestation of the local dynamics in the spin-lattice NMR relaxation in dendrimers sensitive to excluded volume interactions? // Physical Chemistry Chemical Physics. 2016. V. 18. N 35. P. 24307–24317. doi: 10.1039/c6cp01520d
11. Okrugin B.M., Neelov I.M., Borisov O.V., Leermakers F.A.M. Structure of asymmetrical peptide dendrimers: Insights given by self-consistent field theory // Polymer. 2017. V. 125. P. 292–302. doi: 10.1016/j.polymer.2017.07.060
12. Shavykin O.V., Leermakers F.A.M., Neelov I.M., Darinskii A.A. Self-assembly of lysine-based dendritic surfactants modeled by the self-consistent field approach // Langmuir. 2018. V. 34. N 4. P. 1613–1626. doi: 10.1021/acs.langmuir.7b03825
13. Neelov I.M., Janaszewska A., Klajnert B., Bryszewska M., Makova N., Hicks D., Pearson H., Vlasov G.P., Ilyash M.Yu., Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M., Tumanova N.L., Zhuravin I.A., Turner A.J., Nalivaeva N.N. Molecular properties of lysine dendrimers and their interactions with A β -peptides and neuronal cells // Current Medical Chemistry. 2013. V. 20. N 1. P. 134–143. doi: 10.2174/092986731301113
14. Klajnert B., Bryszewska M., Cladera J. Molecular interactions of dendrimers with amyloid peptides: pH dependence // Biomacromolecules. 2006. V. 7. N 7. P. 2186–2191. doi: 10.1021/bm060229s
1. Kozina L.S., Arutjunyan A.V., Stvolinsky S.L., Khavinson V.Kh. The valuation of biological activity of regulatory peptides in model experiments *in vitro*. *Advances in Gerontology*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 68–73. (in Russian)
2. Khavinson V.K., Bondarev I.E., Butyugov A.A. Epithalon peptide induces telomerase activity and telomere elongation in human somatic cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2003, vol. 135, no. 6, pp. 590–592. doi: 10.1023/A:1025493705728
3. Khavinson V.K., Shataeva L.K. Model of complementary interaction of oligopeptides with double helix DNA. *Meditsinskii Akademicheskii Zhurnal*, 2005, vol. 5, pp. 15–23. (in Russian)
4. Falkovich S., Markelov D., Neelov I., Darinskii A. Are structural properties of dendrimers sensitive to the symmetry of branching? Computer simulation of lysine dendrimers. *Journal of Chemical Physics*, 2013, vol. 139, no. 7, art. 064903. doi: 10.1063/1.4817337
5. Neelov I.M., Markelov D.A., Falkovich S.G., Ilyash M.Yu., Okrugin B.M., Darinskii A.A. Mathematical simulation of lysine dendrimers: Temperature dependences. *Polymer Science - Series C*, 2013, vol. 55, no. 1, pp. 154–161. doi: 10.1134/S1811238213050032
6. Neelov I., Falkovich S., Markelov D., Paci E., Darinskii A., Tenhu H. Molecular dynamics of lysine dendrimers. Computer simulation and NMR. In: *Dendrimers in Biomedical Applications*. London, Royal Society of Chemistry, 2013, pp. 99–114.
7. Markelov D.A., Falkovich S.G., Neelov I.M., Ilyash M.Yu., Matveev V.V., Lahderanta E., Ingman P., Darinskii A.A. Molecular dynamics simulation of spin-lattice NMR relaxation in poly-L-lysine dendrimers. Manifestation of the semiflexibility effect. *Physical Chemistry and Chemical Physics*, 2015, vol. 17, pp. 3214–3226. doi: 10.1039/c4cp04825c
8. Neelov I., Ilyash M., Falkovich S., Darinskii A. Computer simulation of lysine dendrimers by molecular dynamics method. In *Synthesis, Characterization and Modelling of Nano-Sized Structures*. Nova Science Publisher, 2016, pp. 147–156.
9. Shavykin O.V., Popova E.V., Darinskii A.A., Neelov I.M., Leermakers F. Computer simulation of local mobility in dendrimers with asymmetric branching by Brownian dynamics method. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2016, vol. 16, no. 5, pp. 893–902. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-5-893-902
10. Shavykin O.V., Neelov I.M., Darinskii A.A. Is the manifestation of the local dynamics in the spin-lattice NMR relaxation in dendrimers sensitive to excluded volume interactions? *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2016, vol. 18, no. 35, pp. 24307–24317. doi: 10.1039/c6cp01520d
11. Okrugin B.M., Neelov I.M., Borisov O.V., Leermakers F.A.M. Structure of asymmetrical peptide dendrimers: insights given by self-consistent field theory. *Polymer*, 2017, vol. 125, pp. 292–302. doi: 10.1016/j.polymer.2017.07.060
12. Shavykin O.V., Leermakers F.A.M., Neelov I.M., Darinskii A.A. Self-assembly of lysine-based dendritic surfactants modeled by the self-consistent field approach. *Langmuir*, 2018, vol. 34, no. 4, pp. 1613–1626. doi: 10.1021/acs.langmuir.7b03825
13. Neelov I.M., Janaszewska A., Klajnert B., Bryszewska M., Makova N., Hicks D., Pearson H., Vlasov G.P., Ilyash M.Yu., Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M., Tumanova N.L., Zhuravin I.A., Turner A.J., Nalivaeva N.N. Molecular properties of lysine dendrimers and their interactions with A β -peptides and neuronal cells. *Current Medical Chemistry*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 134–143. doi: 10.2174/092986731301113
14. Klajnert B., Bryszewska M., Cladera J. Molecular interactions of dendrimers with amyloid peptides: pH dependence.

15. Ilyash M.Yu., Khamidova D.N., Okrugin B.M., Neelov I.M. Computer simulation of lysine dendrimers and their interactions with amyloid peptides // *WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine*. 2015. V. 12. P. 79–86.
16. Popova E., Okrugin B., Neelov I. Molecular dynamics simulation of interaction of short lysine brush and oppositely charged Semax peptides // *Natural Science*. 2016. V. 8. N 12. P. 499–510. doi: 10.4236/ns.2016.812051
17. Попова Е.В., Шавыкин О.В., Неелов И.М., Леермакерс Ф. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия лизинового дендримера и пептидов Семакс // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2016. №4. С. 716–724. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-4-716-724
18. Попова Е.В., Хамидова Д.Н., Неелов И.М., Комилов Ф.С., Леермакерс Ф. Компьютерное моделирование взаимодействия лизиновых дендримеров со стопкой амилоидных пептидов // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2017. Т. 17. № 6. С. 1033–1044. doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-6-1033-1044
19. Neelov I., Popova E. Molecular dynamics simulation of complex formation by lysine dendrigraft of second generation and semax peptide // *International Journal of Materials*. 2017. V. 4. P. 16–21.
20. Neelov I., Popova E., Khamidova D., Komilov F. Interaction of lysine dendrimers of 2nd and 3rd generation with stack of amyloid peptides. Molecular dynamics simulation // *International Journal of Biology and Biomedical Engineering*. 2017. V. 11. P. 95–100.
21. Neelov I., Popova E., Khamidova D., Tarasenko I. Interaction of lysine dendrimers and Semax peptides. Molecular dynamics simulation // *International Journal of Biology and Biomedical Engineering*. 2017. V. 2. P. 6–12.
22. Popova E., Khamidova D., Neelov I., Komilov F. Lysine dendrimers and their complexes with therapeutic and amyloid peptides. Computer simulation // *Dendrimers. Fundamentals and Applications*. IntechOpen, 2018. P. 29–45. doi: 10.5772/intechopen.71052
23. Hess B., Kutzner C., Van Der Spoel D., Lindahl E. GROMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation // *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2008. V. 4. N 3. P. 435–447. doi: 10.1021/ct700301q
24. Hornak V., Abel R., Okur A., Strockbine D., Roitberg A., Simmerling C. Comparison of multiple amber force fields and development of improved protein backbone parameters // *Proteins: Structure Function and Genetics*. 2006. V. 65. N 3. P. 712–725. doi: 10.1002/prot.21123
25. Gotlib Y.Y., Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M. Investigation of local motions in polymers by the method of molecular dynamics // *Macromolecules*. 1980. V. 13. N 3. P. 602–608. doi: 10.1021/ma60075a023
26. Gotlib Ya.Yu., Darinsky A.A., Klushin L.I., Neelov I.M. Properties of kinetic element and local mobility of polymer chains // *Acta Polymerica*. 1984. V. 35. N 2. P. 124–129. doi: 10.1002/actp.1984.010350203
27. Даринский А.А., Готлиб Ю.Я., Люлин А.В., Неелов И.М. Моделирование на ЭВМ локальной динамики полимерной цепи в ориентирующем поле жидкокристаллического типа // *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 1991. Т. 33. С. 1211–1220.
28. Darinskii A., Gotlib Yu., Lukyanov M., Neelov I. Computer simulation of the molecular motion in LC and oriented polymers // *Progress in Colloid & Polymer Science*. 1993. V. 91. P. 13–15.
29. Darinskii A., Lyulin A., Neelov I. Computer simulations of molecular motion in liquid crystals by the method of Brownian dynamics // *Macromolecular Theory and Simulations*. 1993. V. 2. P. 523–530. doi: 10.1002/mats.1993.040020402
30. Neelov I.M., Binder K. Brownian dynamics of grafted polymer brushes // *Macromolecular Theory and Simulations*. 1995. V. 4. N 1. P. 119–136. doi: 10.1002/mats.1995.040040108
31. Neelov I.M., Binder K. Brownian dynamics of grafted polymer chains: time dependent properties // *Macromolecular Theory and Simulations*. 1995. V. 4. N 6. P. 1063–1084. doi: 10.1002/mats.1995.040040108
32. Ilyash M.Yu., Khamidova D.N., Okrugin B.M., Neelov I.M. Computer simulation of lysine dendrimers and their interactions with amyloid peptides. *WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine*, 2015, vol. 12, pp. 79–86.
33. Popova E., Okrugin B., Neelov I. Molecular dynamics simulation of interaction of short lysine brush and oppositely charged Semax peptides. *Natural Science*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. 499–510. doi: 10.4236/ns.2016.812051
34. Popova E.V., Shavykin O.V., Neelov I.M., Leemakers F. Molecular dynamics simulation of lysine dendrimer and semax peptides interaction. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 716–724. (in Russian) doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-4-716-724
35. Popova E.V., Khamidova D.N., Neelov I.M., Komilov F.S., Leemakers F. Computer simulation of interaction of lysine dendrimers with stack of amyloid peptides. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2017, vol. 17, no. 6, pp. 1033–1044 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-6-1033-1044
36. Neelov I., Popova E. Molecular dynamics simulation of complex formation by lysine dendrigraft of second generation and semax peptide. *International Journal of Materials*, 2017, vol. 4, pp. 16–21.
37. Neelov I., Popova E., Khamidova D., Komilov F. Interaction of lysine dendrimers of 2nd and 3rd generation with stack of amyloid peptides. Molecular dynamics simulation. *International Journal of Biology and Biomedical Engineering*, 2017, vol. 11, pp. 95–100.
38. Neelov I., Popova E., Khamidova D., Tarasenko I. Interaction of lysine dendrimers and Semax peptides. Molecular dynamics simulation. *International Journal of Biology and Biomedical Engineering*, 2017, vol. 2, pp. 6–12.
39. Popova E., Khamidova D., Neelov I., Komilov F. Lysine dendrimers and their complexes with therapeutic and amyloid peptides. Computer simulation. *Dendrimers. Fundamentals and Applications*. IntechOpen, 2018, pp. 29–45. doi: 10.5772/intechopen.71052
40. Hess B., Kutzner C., Van Der Spoel D., Lindahl E. GROMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2008, vol. 4, no. 3, pp. 435–447. doi: 10.1021/ct700301q
41. Hornak V., Abel R., Okur A., Strockbine D., Roitberg A., Simmerling C. Comparison of multiple amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins: Structure Function and Genetics*, 2006, vol. 65, no. 3, pp. 712–725. doi: 10.1002/prot.21123
42. Gotlib Y.Y., Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M. Investigation of local motions in polymers by the method of molecular dynamics. *Macromolecules*, 1980, vol. 13, no. 3, pp. 602–608. doi: 10.1021/ma60075a023
43. Gotlib Ya.Yu., Darinsky A.A., Klushin L.I., Neelov I.M. Properties of kinetic element and local mobility of polymer chains. *Acta Polymerica*, 1984, vol. 35, no. 2, pp. 124–129. doi: 10.1002/actp.1984.010350203
44. Darinskii A.A., Gotlib Yu.Ya., Lyulin A.V., Neelov I.M. Computer simulation of local dynamics of polymer chain in the orienting field of the LC type. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya, Seriya A*, 1991, vol. 33, no. 6, pp. 1211–1220. (In Russian)
45. Darinskii A., Gotlib Yu., Lukyanov M., Neelov I. Computer simulation of the molecular motion in LC and oriented polymers. *Progress in Colloid & Polymer Science*, 1993, vol. 91, pp. 13–15.
46. Darinskii A., Lyulin A., Neelov I. Computer simulations of molecular motion in liquid crystals by the method of Brownian dynamics. *Macromolecular Theory and Simulations*, 1993, vol. 2, pp. 523–530. doi: 10.1002/mats.1993.040020402
47. Neelov I.M., Binder K. Brownian dynamics of grafted polymer brushes. *Macromolecular Theory and Simulations*, 1995, vol. 4, no. 1, pp. 119–136. doi: 10.1002/mats.1995.040040108

- 10.1002/mats.1995.040040605
32. Балабаев Н.К., Даринский А.А., Неелов И.М., Лукашева Н.В., Эмри И. Молекулярно-динамическое моделирование двумерного полимерного расплава // Высокомолекулярные соединения. Серия С. 2002. V. 44. P. 781–790.
 33. Neelov I.M., Adolf D.B., Lyulin A.V., Davies G.R. Brownian dynamics simulation of linear polymers under elongational flow: bead-rod model with hydrodynamic interactions // *Journal of Chemical Physics*. 2002. V. 117. N 8. P. 4030–4041. doi: 10.1063/1.1493187
 34. Neelov I.M., Adolf D.B., McLeish T.C.B., Paci E. Molecular dynamics simulation of dextran extension by constant force in single molecule AFM // *Biophysical Journal*. 2006. V. 91. N 10. P. 3579–3588. doi: 10.1529/biophysj.105.079236
 35. Yudin V.E., Dobrovolskaya I.P., Neelov I.M. et al. Wet spinning of fibers made of chitosan and chitin nanofibrils // *Carbohydrate Polymers*. 2014. V. 108. N 1. P. 176–182. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.02.090
 36. Неелов И.М., Мистонов А.А., Хватов А.Ю., Безродный В.В. Молекулярно-динамическое моделирование пептидных полиэлектролитов // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2014. № 4(92). С. 169–175.
 37. Gowdy J., Batchelor M., Neelov I., Paci E. Nonexponential kinetics of loop formation in proteins and peptides: A signature of rugged free energy landscapes? // *Journal of Physical Chemistry B*. 2017. V. 121. N 41. P. 9518–9525. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b07075
 38. Ennari J., Elomaa M., Neelov I., Sundholm F. Modelling of water-free and water containing solid polyelectrolytes // *Polymer*. 2000. V. 41. N 3. P. 985–990. doi: 10.1016/S0032-3861(99)00235-9
 39. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Comparison of cell multipole and Ewald summation methods for solid polyelectrolyte // *Polymer*. 2000. V. 41. N 6. P. 2149–2155. doi: 10.1016/S0032-3861(99)00382-1
 40. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Molecular dynamics simulation of the PEO sulfonic acid anion in water // *Computational and Theoretical Polymer Science*. 2000. V. 10. N 5. P. 403–410.
 41. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Molecular dynamics simulation of the structure of PEO based solid polymer electrolytes // *Polymer*. 2000. V. 41. N 11. P. 4057–4063.
 42. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Estimation of the ion conductivity of a PEO-based polyelectrolyte system by molecular modeling // *Polymer*. 2001. V. 42. N 3. P. 8043–8050.
 43. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Modelling of gas transport properties of polymer electrolytes containing various amount of water // *Polymer*. 2004. V. 45. N 12. P. 4171–4179. doi: 10.1016/j.polymer.2004.03.096
 44. Neelov I.M., Adolf D.B. Brownian dynamics simulations of dendrimers under elongational flow: bead-rod model with hydrodynamic interactions // *Macromolecules*. 2003. V. 36. N 18. P. 6914–6924. doi: 10.1021/ma030088b
 45. Sheridan P.F., Adolf D.B., Lyulin A.V., Neelov I., Davies G.R. Computer simulations of hyperbranched polymers: the influence of the Wiener index on the intrinsic viscosity and radius of gyration // *Journal of Chemical Physics*. 2002. V. 117. N 16. P. 7802–7812. doi: 10.1063/1.1507774
 46. Neelov I.M., Adolf D.B. Brownian dynamics simulation of hyperbranched polymers under elongational flow // *Journal of Physical Chemistry B*. 2004. V. 108. N 10. P. 7627–7636. doi: 10.1021/jp030994q
 47. Mazo M.A., Shamaev M.Y., Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M. Conformational mobility of carboxilane dendrimer: molecular dynamics simulation // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2004. V. 6. N 6. P. 1285–1289.
 48. Sadovnichy V., Tikhonravov A., Voevodin V., Opanasenko V. "Lomonosov": supercomputing at Moscow State University / In: *Contemporary High Performance Computing: From Petascale Toward Exascale*. Boca Raton, USA, CRC Press, 2013. P. 283–307.
 31. Neelov I.M., Binder K. Brownian dynamics of grafted polymer chains: time dependent properties. *Macromolecular Theory and Simulations*, 1995, vol. 4, no. 6, pp. 1063–1084. doi: 10.1002/mats.1995.040040605
 32. Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M., Lukasheva N.V., Emri I. Molecular dynamics simulation of a two-dimensional polymer melt. *Polymer Science Series C*, 2002, vol. 44, no. 7, pp. 781–790.
 33. Neelov I.M., Adolf D.B., Lyulin A.V., Davies G.R. Brownian dynamics simulation of linear polymers under elongational flow: bead-rod model with hydrodynamic interactions. *Journal of Chemical Physics*, 2002, vol. 117, no. 8, pp. 4030–4041. doi: 10.1063/1.1493187
 34. Neelov I.M., Adolf D.B., McLeish T.C.B., Paci E. Molecular dynamics simulation of dextran extension by constant force in single molecule AFM. *Biophysical Journal*, 2006, vol. 91, no. 10, pp. 3579–3588. doi: 10.1529/biophysj.105.079236
 35. Yudin V.E., Dobrovolskaya I.P., Neelov I.M. et al. Wet spinning of fibers made of chitosan and chitin nanofibrils. *Carbohydrate Polymers*, 2014, vol. 108, no. 1, pp. 176–182. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.02.090
 36. Neelov I.M., Misonova A.A., Khvatov A.Y., Bezrodny V.V. Molecular dynamic simulation of peptide polyelectrolytes. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2014, no. 4, pp. 169–175. (In Russian).
 37. Gowdy J., Batchelor M., Neelov I., Paci E. Nonexponential kinetics of loop formation in proteins and peptides: A signature of rugged free energy landscapes? *Journal of Physical Chemistry B*, 2017, vol. 121, no. 41, pp. 9518–9525. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b07075
 38. Ennari J., Elomaa M., Neelov I., Sundholm F. Modelling of water-free and water containing solid polyelectrolytes. *Polymer*, 2000, vol. 41, no. 3, pp. 985–990. doi: 10.1016/S0032-3861(99)00235-9
 39. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Comparison of cell multipole and Ewald summation methods for solid polyelectrolyte. *Polymer*, 2000, vol. 41, no. 6, pp. 2149–2155. doi: 10.1016/S0032-3861(99)00382-1
 40. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Molecular dynamics simulation of the PEO sulfonic acid anion in water. *Computational and Theoretical Polymer Science*, 2000, vol. 10, no. 5, pp. 403–410.
 41. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Molecular dynamics simulation of the structure of PEO based solid polymer electrolytes. *Polymer*, 2000, vol. 41, no. 11, pp. 4057–4063.
 42. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Estimation of the ion conductivity of a PEO-based polyelectrolyte system by molecular modeling. *Polymer*, 2001, vol. 42, no. 3, pp. 8043–8050.
 43. Ennari J., Neelov I., Sundholm F. Modelling of gas transport properties of polymer electrolytes containing various amount of water. *Polymer*, 2004, vol. 45, no. 12, pp. 4171–4179. doi: 10.1016/j.polymer.2004.03.096
 44. Neelov I.M., Adolf D.B. Brownian dynamics simulations of dendrimers under elongational flow: bead-rod model with hydrodynamic interactions. *Macromolecules*, 2003, vol. 36, no. 18, pp. 6914–6924. doi: 10.1021/ma030088b
 45. Sheridan P.F., Adolf D.B., Lyulin A.V., Neelov I., Davies G.R. Computer simulations of hyperbranched polymers: the influence of the Wiener index on the intrinsic viscosity and radius of gyration. *Journal of Chemical Physics*, 2002, vol. 117, no. 16, pp. 7802–7812. doi: 10.1063/1.1507774
 46. Neelov I.M., Adolf D.B. Brownian dynamics simulation of hyperbranched polymers under elongational flow. *Journal of Physical Chemistry B*, 2004, vol. 108, no. 10, pp. 7627–7636. doi: 10.1021/jp030994q
 47. Mazo M.A., Shamaev M.Y., Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M. Conformational mobility of carboxilane dendrimer: molecular dynamics simulation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2004, vol. 6, no. 6, pp. 1285–1289.
 48. Sadovnichy V., Tikhonravov A., Voevodin V., Opanasenko V. "Lomonosov": supercomputing at Moscow State University. In: *Contemporary High Performance Computing: From Petascale Toward Exascale*. Boca Raton, USA, CRC Press, 2013, pp. 283–307.

Авторы

Хамидова Дилором Насруллоевна – ассистент, Таджикский национальный университет, Душанбе, 734025, Таджикистан, Scopus ID: 57201133864, ORCID ID: 0000-0003-0716-6209, Deya757@mail.ru

Попова Анастасия Владимировна – студент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 7005423662, ORCID ID: 0000-0003-4187-6810, nastya1712_2011@mail.ru

Безродный Валерий Валерьевич – аспирант, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0003-0204-080X, v.v.bezrodny@mail.ru

Михтанюк Софья Егоровна – студент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0001-9637-790X, mikhtanyuk@mail.ru

Попова Елена Викторовна – кандидат химических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Санкт-Петербург, 188663, Российская федерация, ORCID ID: 0000-0001-6056-1983, arabka2008@mail.ru

Неелов Игорь Михайлович – доктор физико-математических наук, профессор, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 7005423662, ORCID ID: 0000-0003-4187-6810, i.neelov@mail.ru

Леермакерс Франц – доктор наук, профессор, профессор, Университет г. Вагенинген, Вагенинген, 6700ЕК, Нидерланды, Scopus ID: 7004464687, ORCID ID: 0000-0001-5895-2539, Frans.leermakers@wur.nl

Authors

Dilorom N. Khamidova – assistant, Tajik National University, Dushanbe, 734025, Tajikistan, Scopus ID: 57201133864, ORCID ID: 0000-0003-0716-6209, Deya757@mail.ru

Anastasiya V. Popova – student, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 7005423662, ORCID ID: 0000-0003-4187-6810, nastya1712_2011@mail.ru

Valeriy V. Bezrodnyi – postgraduate, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0003-0204-080X, v.v.bezrodny@mail.ru

Sofia E. Mikhtanyuk – student, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation ORCID ID: 0000-0001-9637-790X, mikhtanyuk@mail.ru

Elena V. Popova – PhD, Scientific researcher, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Saint Petersburg, 188663, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0001-6056-1983, arabka2008@mail.ru

Igor M. Neelov – D.Sc., Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 7005423662, ORCID ID: 0000-0003-4187-6810, i.neelov@mail.ru

Frans Leermakers – D.Sc., Full Professor, Wageningen University, Wageningen, 8038, 6700ЕК, The Netherlands, Scopus ID: 7004464687, ORCID ID: 0000-0001-5895-2539, Frans.leermakers@wur.nl