

УДК 541.64:539.2

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИЗИНОВЫХ ДЕДРИМЕРОВ СО СТОПКОЙ АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ

Е.В. Попова^{a,b}, Д.Н. Хамидова^c, И.М. Неелов^{a,d}, Ф.С. Комилов^c, Ф. Леермакерс^e

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

^b ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация

^c Таджикский национальный университет, Душанбе, 734025, Таджикистан

^d Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация

^e Университет г. Вагенингена, г. Вагенинген, 6700ЕК, Нидерланды

Адрес для переписки: i.neelov@mail.ru

Информация о статье

Поступила в редакцию 01.08.17, принята к печати 02.10.17

doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-6-1033-1044

Язык статьи – русский

Ссылка для цитирования: Попова Е.В., Хамидова Д.Н., Неелов И.М., Комилов Ф.С., Леермакерс Ф. Компьютерное моделирование взаимодействия лизинового дедримера 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

Аннотация

Предмет исследования. Дендримеры являются полимерными молекулами, регулярно ветвящимися из единого центра. Дендримеры могут быть использованы как антибактериальные, противовирусные и антиамилоидные агенты. Недавно экспериментально было показано, что некоторые дендримеры могут препятствовать образованию амилоидных фибрилл и разрушать уже существующие фибриллы, состоящие из стопок амилоидных пептидов. В данной статье исследованы две системы, содержащие лизинового дендримеры 2-го или 3-го поколения и стопку из 16 амилоидных пептидов в водном растворе. **Метод.** Исследование выполнено с помощью компьютерного моделирования методом молекулярной динамики. **Основные результаты.** Получено, что лизинового дендримеры 2-го и 3-го поколений разрушают амилоидную стопку и образуют устойчивые комплексы с пептидами. Исследованы как кинетика разрушения стопок и образования комплексов амилоидных пептидов с дендримерами, так и равновесные структуры образующихся комплексов. В частности, показано, что основную роль в разрушении стопок играют электростатические взаимодействия между заряженными группами дендримеров и пептидов. В полученных комплексах пептиды находятся в основном на поверхности дендримеров и мало проникают внутрь комплексов. **Практическая значимость.** Полученные данные могут быть использованы в будущем в терапии болезни Альцгеймера, поскольку считается, что одной из причин ее возникновения является образование олигомеров и фибрилл, состоящих из амилоидных пептидов.

Ключевые слова

лизинового дендримеры, амилоидные фибриллы, компьютерное моделирование, метод молекулярной динамики

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ 074-U01 и гранта РФФИ 16-03-00775. Авторы благодарны за предоставление компьютерных ресурсов суперкомпьютерному центру МГУ имени М.В. Ломоносова.

COMPUTER SIMULATION OF INTERACTION OF LYSINE DENDRIMERS WITH STACK OF AMYLOID PEPTIDES

E. V. Popova^{a,b}, D. N. Khamidova^c, I. M. Neelov^{a,d}, F. S. Komilov^c, F. Leermakers^e

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

^b Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningradskaya oblast, 188663, Russian Federation

^c Tajik National University, Dushanbe, 734025, Tajikistan

^d Institute of Macromolecular Compounds RAS, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation

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

Corresponding author: i.neelov@mail.ru

Article info

Received 01.08.17, accepted 02.10.17

doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-6-1033-1044

Article in Russian

For citation: Popova E.V., Khamidova D.N., Neelov I.M., Komilov F.S., Leermakers 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**Abstract**

Subject of Research. Dendrimers are polymer molecules that regularly branch from a single center. Dendrimers can be used as antibacterial, antiviral and anti-amyloid agents. Recently, it has been shown experimentally that some dendrimers can prevent the formation of amyloid fibrils and destroy already existing fibrils consisting of stacks of amyloid peptides. Two systems containing lysine dendrimers of the second or third generation and a stack of 16 amyloid peptides in aqueous solution were studied in the present paper. **Method.** The study was carried out by computer simulation with the use of the molecular dynamics method. **Main Results.** It was shown that lysine dendrimers of the second or third generations destroy amyloid stack and form stable complex with peptides. Both kinetics of the amyloid stack destruction and formation of complexes with dendrimers, and the equilibrium structures of the complexes formed were studied. In particular, it was shown that electrostatic interactions between charged groups of dendrimers and peptides play the main role in the destruction of stacks. In the complexes obtained, the peptides are located mainly on the surface of the dendrimer and only slightly penetrate into the complex. **Practical Relevance.** The data obtained can be used in the future in the treatment of Alzheimer's disease, since it is believed that one of the reasons for its occurrence is the formation of oligomers and fibrils consisting of stacks of amyloid peptides.

Keywords

lysine dendrimers, amyloid fibrils, computer simulation, molecular dynamics method

Acknowledgements

This work was supported by grants of the Russian Federation Government 074-U01 and RFBR 16-03-00775. The authors express their gratitude to Supercomputer Center of Lomonosov Moscow State University for submission of computer resources.

Введение

Многие пептиды и белки обладают способностью к самосборке в фибриллярные структуры. Агрегация амилоидных пептидов происходит за счет взаимодействия гидрофобных областей двух–трех пептидов, которые группируются в плоские структуры, складывающиеся в стопки, имеющие вид длинных нитей. Эти нити, объединяясь в пучки, образуют фибриллы [1]. Амилоид-образующие пептиды включают в себя молекулы, ассоциированные с нейродегенеративными заболеваниями, например, амилоидный β -пептид в болезни Альцгеймера, R – синуклеиновый белок в болезни Паркинсона и ислет-амилоидный пептид (IAPP или амилин) в сахарном диабете второго типа. Наиболее исследованными являются амилоидные пептиды, связанные с болезнью Альцгеймера, которые называются амилоидными- β -пептидами или сокращенно A β -пептидами.

Болезнь Альцгеймера в настоящее время является одним из самых распространенных неизлечимых заболеваний. Это нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется накоплением в тканях головного мозга амилоидных бляшек, в состав которых входят A β -пептиды. Диагностировать болезнь Альцгеймера крайне затруднительно даже самыми современными методами, поскольку ее первичные симптомы начинаются задолго до появления серьезных патологий и зачастую совпадают с симптомами других заболеваний нервной системы. При лечении больных наиболее часто применяются три типа препаратов: ингибиторы холинэстеразы (галантамин, донепезил и их аналоги); препараты, снижающие активность медиатора глутамата (мемантин); антипсихотические препараты для подавления психозов и агрессии. Данная болезнь на ранних стадиях вызывает расстройства кратковременной памяти, а в дальнейшем приводит к расстройствам долговременной памяти, нарушению речи и когнитивных функций и, в конечном счете, к смерти. Ингибирование агрегации амилоидных пептидов является одним из наиболее перспективных направлений борьбы с этим заболеванием.

В последние годы появились экспериментальные исследования взаимодействия положительно заряженных полиаминов с амилоидными фибриллами. В них было показано, что полиамины могут ингибировать агрегацию прионов и амилоидов [2]. Например, было получено, что синтетические протонированные дендримеры (в частности, полиамидаминовые (ПАМАМ)) могут изменять способность отдельных амилоидных пептидов к агрегации, а также разрушать уже существующие зрелые амилоидные фибриллы в растворе. Кроме того, было показано [3], что разрушение фибрилл дендримерами зависит от pH среды. При pH, близком к 5, разрушение фибрилл наиболее эффективно, поскольку каждый амилоидный пептид в этом случае заряжен отрицательно, что ведет к электростатическому притяжению и формированию комплекса с положительно заряженным дендримером. Лизиновые дендримеры (рис. 1) широко применяются в биомедицине, хотя они и не так хорошо исследованы по сравнению с ПАМАМ и некоторыми другими синтетическими дендримерами. Недавно было экспериментально показано, что лизиновые дендримеры также могут разрушать амилоидные фибриллы [4].

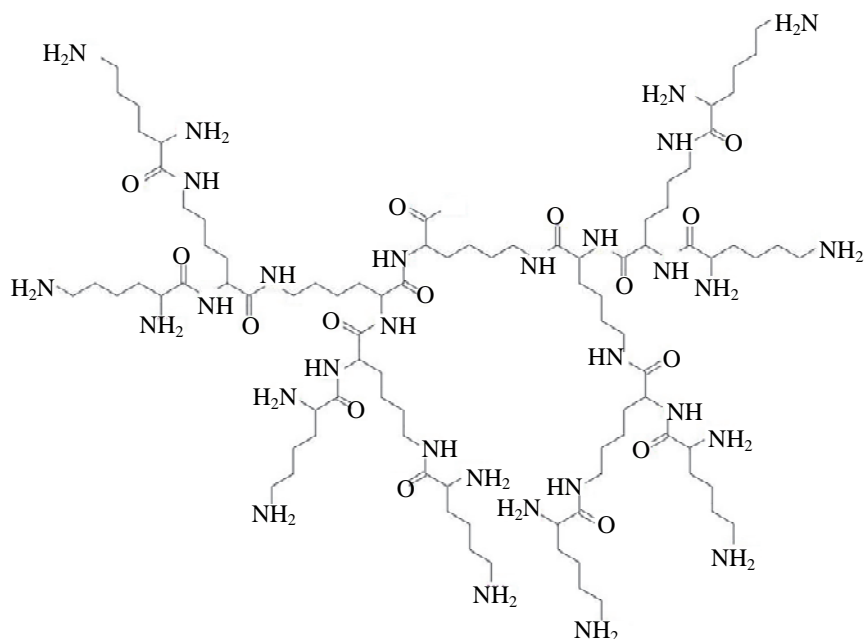


Рис. 1. Структура лизинового дендримера 1-го поколения

Целью настоящей работы было компьютерное моделирование взаимодействия лизиновых дендримеров второго и третьего поколения и стопки амилоидных пептидов с целью установления механизма, ответственного за разрушение этими дендримерами амилоидных фибрилл.

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. Он был впервые применен в середине пятидесятых годов прошлого века [5] для моделирования двумерной системы жестких дисков (2D-модели одноатомного газа), а затем использовался для моделирования различных жидкостей, включая воду [6, 7]. В 1972 году этот метод был впервые применен для моделирования простой модели линейной полимерной цепи, состоящей из атомов, соединенных жесткими связями [8]. В 1974 г. метод был применен для моделирования двух моделей макромолекул, состоящих из атомов, соединенных упругими или жесткими связями [9]. В 1975 году была рассмотрена динамика коротких *n*-алканов [10]. В последующие годы были разработаны модификации метода молекулярной динамики для детального исследования конкретных сложных молекул с учетом всех входящих в них атомов (полноатомные модели). В этих моделях учитываются не только потенциалы валентных связей, соединяющих соседние по цепи атомы, но и потенциалы валентных и двугранных углов. Кроме потенциалов, учитывающих ван-дер-ваальсовы взаимодействия в них, также учитываются кулоновские взаимодействия. Определение набора параметров, адекватно описывающих свойства исследуемых молекул, является сложной задачей и требует использования экспериментальных данных для этих молекул, квантово-химических расчетов, а также итерационных процедур и очень большого количества машинного времени. Такие вычисления под силу только большим коллективам специалистов. Поэтому в последние годы широкое распространение получили пакеты стандартных программ, в которых эти параметры определены для достаточно широкого круга молекул. 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 [11] и одного из наиболее современных силовых полей AMBER_99SB-ildn [12].

Модель и метод расчета

Моделирование проводили методом молекулярной динамики для системы, включающей в себя один лизиновый дендример, имеющий 16 (для дендримера второго поколения G2) или 32 (для дендримера третьего поколения G3) положительно заряженных NH_3^+ концевых групп, линейную стопку, состоящую из 16 молекул пептида LVFFAE, молекул воды и противоионов хлора. 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 молекулярного редактора Avogadro, и они соответствовали вытянутой конформации основной цепи в β -листе (β -sheet). Полученные структуры оптимизировали вначале в вакууме методом молекулярной механики на полно-

атомной 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 [13–43]. Все расчеты проводились при температуре 300 К в воде, содержащей противоионы Cl^- для компенсации избыточного заряда дендримера и пептидов. Все вычисления были проведены на суперкомпьютере «Ломоносов» суперкомпьютерного Центра МГУ им. М.В. Ломоносова [44].

Результаты и их обсуждение

В процессе моделирования делались мгновенные снимки системы, состоящей из дендримера, пептидов, ионов и воды, которые приведены на рис. 2 (молекулы воды и ионы для ясности на этих рисунках не показаны). Из рисунков хорошо видно, что в начале расчета (рис. 2, а, г) стопка пептидов находится далеко от дендримера. Через 20 нс (рис. 2, б, д) большинство молекул пептидов уже приблизились к поверхности дендримера, а в конце расчета (рис. 2, в, е) практически все молекулы (кроме одного пептида в первой системе на рис. 2, в) в обеих системах находятся на его поверхности.

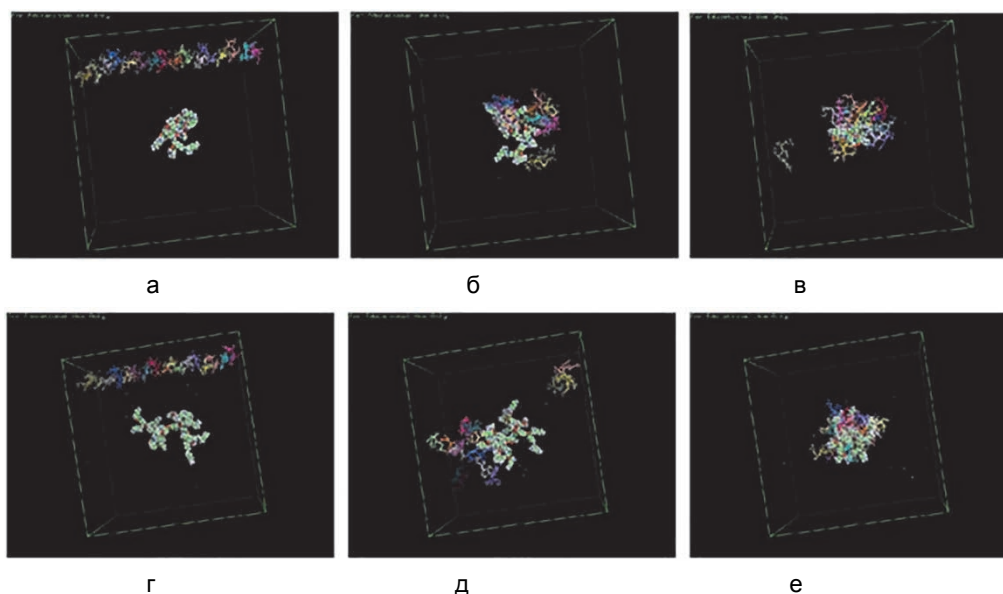


Рис. 2. Стадии разрушения фибриллы и формирования комплекса дендримера G2 (начальная, промежуточная и конечная) и пептидов при $t = 0$ (а); $t = 20$ нс (б); $t = 160$ нс (в); G3 и пептидов в те же моменты времени (г, д, е). Атомы молекулы дендримера (в центре) показаны шариками с диаметрами, равными их ван-дер-ваальсовым радиусам

Кинетика разрушения амилоидной стопки и образования комплекса

В качестве характеристики размера дендримера и подсистемы дендример–пептиды (комплекса) в момент времени t использовался квадрат радиуса инерции $R_g^2(t)$. Эту величину можно рассчитать по формуле

$$R_g^2(t) = \frac{1}{M} \times \left[\sum_{i=1}^N m_i \times |r_i(t) - R|^2 \right],$$

где R – координаты центра масс дендримера; r_i и m_i – координаты и масса i -го атома; N – полное число атомов в дендримере; M – масса всего дендримера. Данная величина была рассчитана при помощи функции g_gyrate программного пакета GROMACS.

Зависимость изменения радиуса инерции подсистемы, состоящей из дендримера и пептидов, от времени характеризует процесс разрушения линейной амилоидной стопки и образования комплекса (рис. 3). Из рис. 3, а, видно, что в системе с дендримером 2-го поколения разрушение стопки и образование дендример–пептидного комплекса происходит в течение 15–20 нс. После этого времени размеры комплекса флуктуируют (для первого комплекса это связано с тем, что 1–2 пептида из 16 могут ненадолго покинуть комплекс и затем возвращаться назад, что подтверждается рис. 2, в), но его среднее значение практически не меняется со временем. В связи с этим можно считать, что при $t > 15$ –20 нс комплекс находится в равновесном состоянии. В системе с дендримером 3-го поколения (рис. 3, б) разрушение стопки и образование комплекса происходит примерно за 40–50 нс.

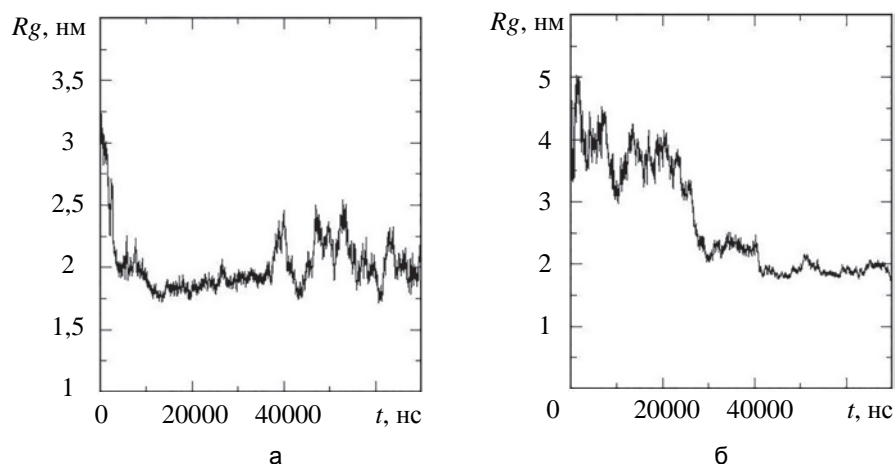


Рис. 3. Графики зависимости радиуса инерции комплекса R_g относительно его центра масс от времени t : подсистема дендример 2-го поколения – пептиды (а); подсистема дендример 3-го поколения – пептиды (б)

Другой величиной, которая может характеризовать разрушение стопки амилоидных пептидов и образование комплекса, является общее число водородных связей (N) между дендримером и пептидами. Оно показывает, как увеличивается со временем число контактов между ними (рис. 4).

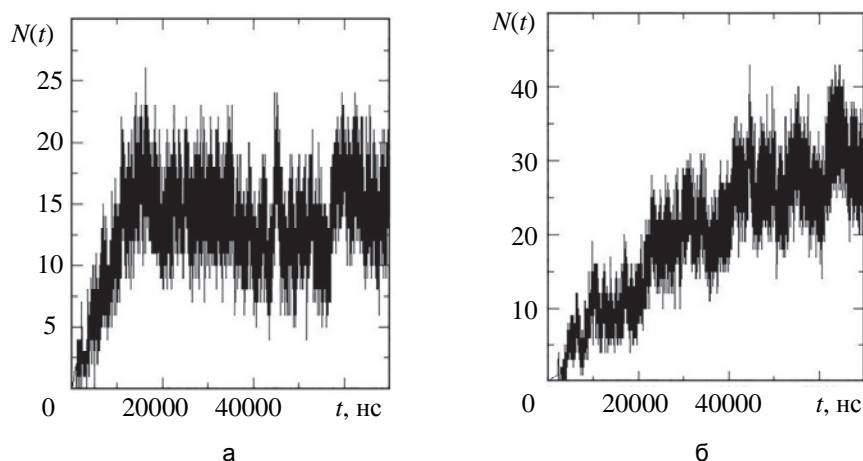


Рис. 4. Зависимость числа водородных связей N от времени t при образовании комплекса: дендример 2-го поколения – пептиды (а); дендример 3-го поколения – пептиды (б)

Из рис. 4 можно сделать вывод о том, что первый контакт между дендримером и пептидами происходит уже через 2–3 тысячи пикосекунд (2–3 нс) после начала моделирования. При этом число водородных связей в первой системе (рис. 4, а) достигает равновесия (выход на плато) примерно через 15–20 нс. Вторая система (рис. 4, б) достигает равновесия несколько позже (примерно через 50 нс), что коррелирует с результатами для установления равновесия по радиусам инерции подсистем, полученными на рис. 3.

Функция изменения расстояния между пептидами, являющимися соседями в стопке, позволяет оценить скорость разрушения амилоидной стопки пептидов и формирования комплекса дендример-пептиды, а также подтвердить достижение комплексом равновесного состояния (рис. 5). При разрушении стопки и формировании комплекса с дендримером 2-го поколения расстояние между пептидами первые 40 нс растет постепенно. Это означает, что разрушение стопки пептидов и образование их комплекса с дендримером происходит одновременно. После 40 нс функция флуктуирует, что подтверждает полученный ранее вывод о том, что некоторые пептиды неплотно связаны с комплексом и могут периодически ненадолго отрываться от него и возвращаться назад. В случае формирования комплекса с дендримером 3-го поколения существует большое начальное увеличение расстояний между соседними пептидами стопки. Это означает, что в этой системе (при t от 0 до 20 нс) пептиды вначале отрываются друг от друга (т.е. происходит разрушение стопки) и только потом (при $t < 20$ нс) садятся на дендример и образуют с ним комплекс. После 40–50 нс все пептиды уже находятся на дендримере, и система приходит в равновесие. После 50 нс среднее расстояние (r) между пептидами в первом и втором комплексе оказывается практически одинаковым и примерно в три раза большим, чем начальное расстояние между соседними пептидами в амилоидной стопке.

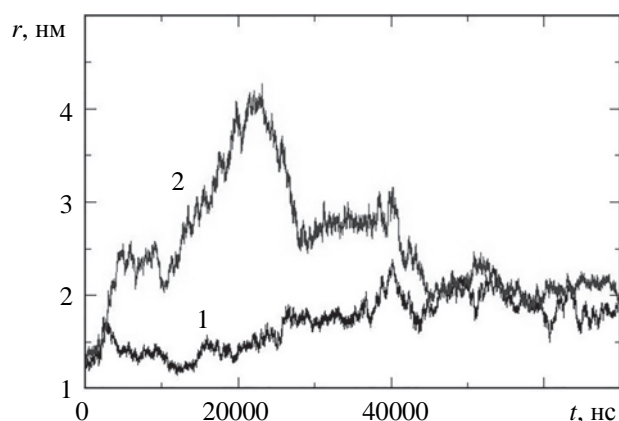


Рис. 5. Изменение расстояния между соседними пептидами в процессе формирования комплекса: 1 – дендример 2-го поколения; 2 – дендример 3-го поколения

Моделирование равновесного состояния

В равновесном состоянии среднеквадратичные размеры R_g первого комплекса (G2 и 16 LVFFAE) в 1,7 раз больше, чем размеры отдельного дендримера G2, а размеры второго комплекса (G3 и 16 LVFFAE) в 1,3 раза больше, чем размеры дендримера G3 (табл. 1). Этот результат является вполне естественным, поскольку он коррелирует с увеличением молекулярной массы и, соответственно, объема комплексов по сравнению с молекулярной массой отдельных дендримеров. Форма обоих комплексов может быть охарактеризована соотношениями главных компонент тензоров инерции (R_g^{11} , R_g^{22} , R_g^{33}), которые приведены в табл. 1. В простейшем случае анизотропия формы дендримеров и комплексов может характеризоваться отношением R_g^{33} / R_g^{11} .

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
Дендример (G3)	0,98	1,22	1,32	1,44
G2 и 16 LVFFAE	1,26	1,78	1,83	1,98
G3 и 16 LVFFAE	1,25	1,58	1,65	1,85

Таблица 1. Собственные значения тензоров инерции цепей R_g^{11} , R_g^{22} , R_g^{33} для дендримеров и комплексов дендримеров и пептидов

Это отношение для дендримера 2-го поколения равно 1,69, для дендримера 3-го поколения равно 1,35, для комплекса G2 и 16 пептидов – 1,45, для комплекса G3 и 16 пептидов – 1,32. Следовательно, дендример второго поколения является наиболее анизотропной из рассмотренных систем. Добавление к нему пептидов уменьшает анизотропию комплекса по сравнению с анизотропией самого дендримера. В то же время дендример 3-го поколения изначально является менее анизотропным. В этой связи добавление к нему пептидов почти не меняет анизотропию соответствующего комплекса по сравнению с анизотропией исходного дендримера. В результате оба комплекса имеют близкую анизотропию.

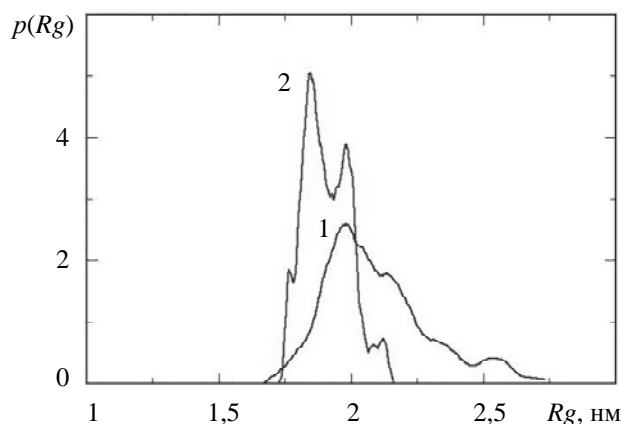


Рис. 6. Функция распределения $p(R_g)$ по радиусам инерции R_g : комплекс G2 и 16 LVFFAE (1); комплекс G3 и 16 LVFFAE (2)

Функции распределения $p(R_g)$ радиусов инерции R_g дают более подробную информацию о величине и амплитуде флуктуаций этой величины для комплексов дендримеров с пептидами. Эти функции при-

ведены на рис. 6. Из полученных кривых видно, что наибольшее значение функции $p(R_g)$ комплекса G2 с 16 пептидами сдвинуто в область больших значений R_g . Кроме того, наличие у первого комплекса «хвоста» функции $p(R_g)$ в области больших R_g подтверждает наш предыдущий вывод о том, что пептиды в этом комплексе связаны с дендримером слабее, чем во втором комплексе (на основе дендримера G3).

Информация о внутренней структуре равновесного комплекса может быть получена на основании функций радиального распределения числа атомов относительно центра масс комплекса и его отдельных компонент (рис. 7):

$$p(r) = \frac{m_{\text{комп}}(r)}{V_{\text{комп}}(r)},$$

где $m_{\text{комп}}$ – масса всех атомов комплекса; $V_{\text{комп}}$ – объем комплекса. Данные функции были получены с помощью функции *g_rdf* пакета GROMACS (рис. 7).

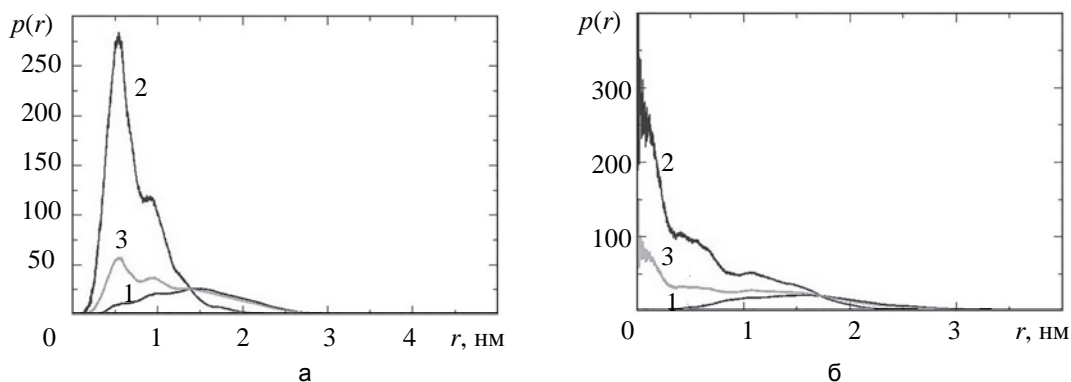


Рис. 7. Профили радиального распределения $p(r)$ атомов для системы: дендример 2-го поколения и 16 пептидов (а), дендример 3-го поколения и 16 пептидов (б). Атомы пептидов (1); атомы дендримера (2); атомы всех молекул комплекса (3)

Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство атомов дендримеров (кривые 2, рис. 7) находятся ближе к центру обоих комплексов (т.е. к точке $r=0$), а атомы пептидов (кривые 1, рис. 7) – в основном на поверхности во всех системах. В то же время некоторые пептиды проникают внутрь дендримеров, но это проникновение меньше (кривые 1) для комплекса на основе дендримера G3 (рис. 7, б), чем для комплекса на основе G2 (рис. 7, а).

Равновесное среднее число 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 $t > 20$ нс) для первого комплекса равно примерно 15, а для второго (при $t > 50$ нс) – примерно 29. Так как число дендримеров и пептидов в обоих комплексах одинаково, это означает, что в первом комплексе каждый пептид в среднем связан с дендримером одной водородной связью, а во втором – с двумя.

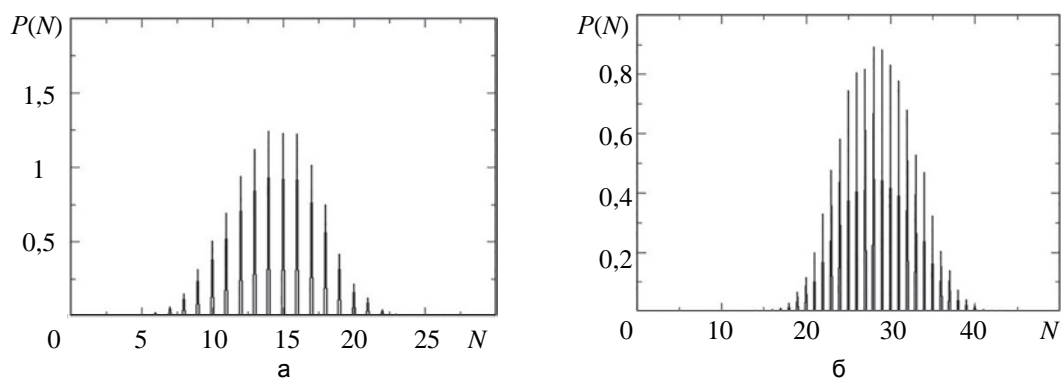


Рис. 8. Функция распределения $P(N)$ по числу N водородных связей комплексов: дендример 2-го поколения (а) и дендример 3-го поколения (б)

Эти функции для обоих комплексов (рис. 8) имеют пиковые значения также при числах связей, близких к средним (15 и 29 соответственно), и являются довольно симметричными. Таким образом, во второй системе дендример и пептиды связаны между собой практически вдвое большим числом водородных связей, что является дополнительным подтверждением большей устойчивости второго комплекса. Флуктуации числа водородных связей могут происходить в первом случае в интервале 7–23 связей, а во втором – в интервале 15–45 связей.

Другой характеристикой числа контактов между дендримером и пептидами (1, 2) в комплексе является распределение числа ионных пар между ними. На рис. 9 приведена зависимость числа ионных пар от расстояния между положительными зарядами дендримера и отрицательными зарядами пептидов для обоих комплексов.

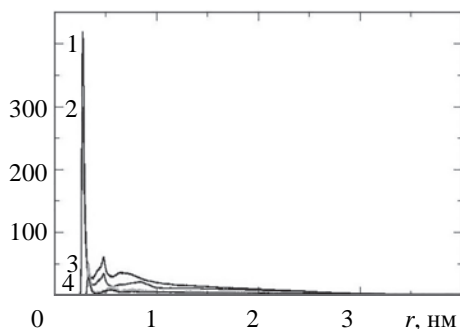


Рис. 9. Функция радиального распределения ионных пар:

- 1 – в комплексе G2+16 LVFFAE между NH_3^+ группами дендримера и COO^- группами пептидов;
- 2 – в комплексе G3+16 LVFFAE между NH_3^+ группами дендримера и COO^- группами пептидов;
- 3 – в комплексе G2+16 LVFFAE между NH_3^+ группы дендримера и контрионами Cl^- ;
- 4 – в комплексе G3+16 LVFFAE между NH_3^+ группами дендримера и контрионами Cl^-

Из графика (рис. 9) видно, что для обеих систем имеется острый пик, отвечающий непосредственному контакту положительно заряженных групп NH_3^+ дендримера и карбоксильных групп COO^- глутаминовой кислоты пептидов (кривые 1 и 2). В то же время NH_3^+ группы дендримера образуют намного меньше ионных пар с ионами хлора Cl^- (кривые 3 и 4).

Чтобы оценить поступательную подвижность комплексов как целого (после установления равновесия), были вычислены временные зависимости среднеквадратичных смещений центров инерции (mean square displacement (MSD), рис. 10). Данная функция была рассчитана при помощи функции *g_msd* пакета GROMACS.

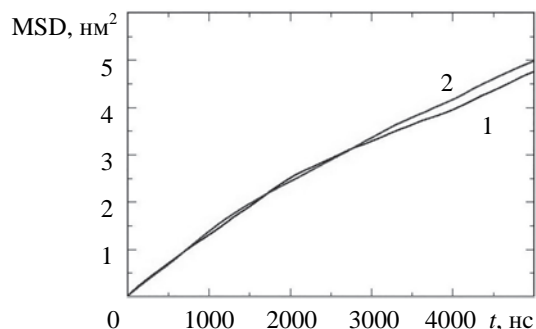


Рис. 10. Среднеквадратичное смещение центра инерции: комплекс G2 и 16 LVFFAE (1); комплекс G3 и 16 LVFFAE (2)

Зависимости среднеквадратичных смещений центров инерции от времени для двух комплексов оказались близки к линейным в интервале, равном нескольким наносекундам. Это говорит о наличии диффузионного режима в этом интервале времени. По наклону полученных зависимостей были определены коэффициенты поступательной диффузии комплекса (табл. 2).

Система	$D, \times 10^5 \text{ см}^2/\text{с}$
G2 и 16 LVFFAE	$0,13 \pm 0,04$
G3 и 16 LVFFAE	$0,14 \pm 0,02$

Таблица 2. Коэффициенты диффузии для комплексов дендримеров с пептидами

Было получено, что коэффициент поступательной диффузии комплекса дендримера 3-го поколения и 16 пептидов в примерно в 1,1 раз выше, чем комплекса дендримера 2-го поколения с 16 пептидами. Это означает, что если комплексы имеют форму, близкую к сферической, то их гидродинамические радиусы должны отличаться тоже в 1,1 раза, т.е. они довольно близки к друг другу.

Заключение

В работе исследован процесс разрушения стопок, состоящих из 16 амилоидных пептидов LVFFAE (имеющих заряд -1) противоположно заряженными лизиновыми дендримерами второго и третьего поко-

ления (имеющими заряд, 16 и 32 соответственно), а также процесс образования и структура полученных после этого разрушения дендример-пептидных комплексов. Показано, что в обоих рассмотренных системах быстро (за 15–20 и 40–50 нс соответственно) разрушается стопочная структура пептидов и образуются дендример-пептидные комплексы.

В случае с системой G2 и 16 LVFFAE после 40 нс наблюдаются периодические кратковременные отрывы 1–2 из 16 пептидов от образованного комплекса. Это означает, что такое число пептидов близко к максимальному количеству, которое может адсорбировать на себе меньший из двух дендримеров, имеющих вдвое меньшее число положительно заряженных групп, что нужно учитывать в различных биомедицинских приложениях (например, при оценке числа пептидов, которые могут доставляться или выводиться из организма одним дендримером). Равновесные размеры (радиус инерции R_g) и анизотропии обоих комплексов оказываются близкими. Радиальная функция распределения числа атомов показывает, что в обоих комплексах дендример находится внутри, а пептиды – в основном на его поверхности. В обоих случаях было продемонстрировано наличие сильных электростатических взаимодействий между дендримерами и пептидами в комплексе (контакт положительно заряженных групп NH_3^+ дендримеров и отрицательно заряженных карбоксильных групп глутаминовой кислоты пептидов).

Литература

References

- Petkova A.T., Yau W.M., Tycko R. Experimental constraints on quaternary structure in Alzheimer's β -amyloid fibrils // *Biochemistry*. 2006. V. 45. N 2. P. 498–512. doi: 10.1021/bi051952q
- Paravastu A.K., Leapman R.D., Yau W.M., Tycko R. Molecular structural basis for polymorphism in Alzheimer's β -amyloid fibrils // *Proc. National Academy of Science USA*. 2008. V. 105. N 47. P. 18349–18354. doi: 10.1073/pnas.0806270105
- 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
- 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: 10.2174/09298673130113
- Alder B.J., Wainwright T.E. Molecular dynamics by electronic computers // *Proc. Int. Symposium on Transport Processes in Statistical Mechanics*. Brussel, 1956. P. 97–131.
- Verlet L. Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules // *Physical Review*. 1967. V. 159. N 1. P. 98–103. doi: 10.1103/PhysRev.159.98
- Stillinger F.H., Rahman A. Molecular dynamics study of temperature effects on water structure and kinetics // *The Journal of Chemical Physics*. 1972. V. 57. N 3. P. 1281–1292.
- Балабаев Н.К., Гривцов А.Г., Шноль Э.Э. Численное моделирование движения молекул. Препринт ИПМ. Москва, 1972. 38 с.
- Неелов И.М. Уравнения движения и времена релаксации цепной макромолекулы. Дипломная работа. Ленинград, ЛГУ, 1974.
- Ryckaert J.P., Ciccotti G., Berendsen H.J.C. Numerical integration of Cartesian equations of motion of a systems with constraints-molecular dynamics of n-alkanes // *Journal of Computational Physics*. 1977. V. 23. N 3. P. 327–341. doi: 10.1016/0021-9991(77)90098-5
- 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
- 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
- Darinskii A., Gotlib Yu., Lukyanov M., Neelov I. Computer simulation of the molecular motion in LC and oriented
- Petkova A.T., Yau W.M., Tycko R. Experimental constraints on quaternary structure in Alzheimer's β -amyloid fibrils. *Biochemistry*, 2006, vol. 45, no. 2, pp. 498–512. doi: 10.1021/bi051952q
- Paravastu A.K., Leapman R.D., Yau W.M., Tycko R. Molecular structural basis for polymorphism in Alzheimer's β -amyloid fibrils. *Proc. National Academy of Science USA*, 2008, vol. 105, no. 47, pp. 18349–18354. doi: 10.1073/pnas.0806270105
- Klajnert B., Bryszewska M., Cladera J. Molecular interactions of dendrimers with amyloid peptides: pH dependence. *Biomacromolecules*, 2006, vol. 7, no. 7, pp. 2186–2191. doi: 10.1021/bm060229s
- 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: 10.2174/09298673130113
- Alder B.J., Wainwright T.E. Molecular dynamics by electronic computers. *Proc. Int. Symposium on Transport Processes in Statistical Mechanics*. Brussel, 1956, pp. 97–131.
- Verlet L. Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Physical Review*, 1967, vol. 159, no. 1, pp. 98–103. doi: 10.1103/PhysRev.159.98
- Stillinger F.H., Rahman A. Molecular dynamics study of temperature effects on water structure and kinetics. *The Journal of Chemical Physics*, 1972, vol. 57, no. 3, pp. 1281–1292.
- Balabaev N.K., Grivtsov A.G., Shnol' E.E. *Numerical Modeling of Molecular Motion: Preprint IPM*. Moscow, 1972, 38 p. (In Russian).
- Neelov I.M. *Equations of Motion and Relaxation Times of the Chain Macromolecule*. Graduate Work. Leningrad, LSU Publ., 1974. (In Russian).
- Ryckaert J.P., Ciccotti G., Berendsen H.J.C. Numerical integration of Cartesian equations of motion of a systems with constraints-molecular dynamics of n-alkanes. *Journal of Computational Physics*, 1977, vol. 23, no. 3, pp. 327–341. doi: 10.1016/0021-9991(77)90098-5
- 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
- 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

- polymers // *Progress in Colloid & Polymer Science*. 1993. V. 91. P. 13–15.
14. Даринский А.А., Готлиб Ю.Ю., 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.
 15. 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
 16. 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
 17. 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.1995.040040605
 18. 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
 19. 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
 20. Molecular dynamics simulation of the PEO sulfonic acid anion in water // *Computational and Theoretical Polymer Science*. 2000. V. 10. N 5. P. 403–410.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. Mazo M.A., Shamaev M.Y., Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M. Conformational mobility of carbosilane dendrimer: molecular dynamics simulation // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2004. V. 6. N 6. P. 1285–1289.
 29. 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
 30. 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
 31. Falkovich S., Markelov D., Neelov I., Darinskii A. Are structural properties of dendrimers sensitive to the symmetry of
 13. 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.
 14. 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. *Vysokomolekulyanye Soedineniya, Seriya A*, 1991, vol. 33, no. 6, pp. 1211–1220. (In Russian).
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. Molecular dynamics simulation of the PEO sulfonic acid anion in water. *Computational and Theoretical Polymer Science*, 2000, vol. 10, no. 5, pp. 403–410.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. Mazo M.A., Shamaev M.Y., Balabaev N.K., Darinskii A.A., Neelov I.M. Conformational mobility of carbosilane dendrimer: molecular dynamics simulation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2004, vol. 6, no. 6, pp. 1285–1289.
 29. 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
 30. 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*

- branching? Computer simulation of lysine dendrimers // *Journal of Chemical Physics*. 2013. V. 139. N 7. P. 064903. doi: 10.1063/1.4817337
32. 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.
 33. 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
 34. Неелов И.М., Мистоннова 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.
 35. 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
 36. 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
 37. Piyash 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.
 38. 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
 39. Markelov D.A., Falkovich S.G., Neelov I.M., Piyash 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
 40. 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
 41. Neelov I., Popova E. Complexes of lysine dendrimer of 2nd/3rd generations and semax peptides. molecular dynamics simulation // *WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine*. 2017. V. 14. P. 75–82.
 42. 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
 43. 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.
 44. 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.
 51. 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, p. 064903. doi: 10.1063/1.4817337
 32. 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.
 33. 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
 34. Neelov I.M., Mistonova 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).
 35. Popova E.V., Shavykin O.V., Neelov I.M., Leermakers 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
 36. 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. (In Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-5-893-902
 37. Piyash 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.
 38. 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
 39. Markelov D.A., Falkovich S.G., Neelov I.M., Piyash 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
 40. 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
 41. Neelov I., Popova E. Complexes of lysine dendrimer of 2nd/3rd generations and semax peptides. molecular dynamics simulation. *WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine*, 2017, vol. 14, pp. 75–82.
 42. 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
 43. 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.
 44. 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

Попова Елена Викторовна – инженер, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; научный сотрудник, ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация, arabka2008@mail.ru

Хамидова Дилором Насруллоевна – ассистент, Таджикский национальный университет, Душанбе, 734025, Таджикистан, Deya757@mail.ru

Неелов Игорь Михайлович – доктор физико-математических наук, профессор, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник, Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация, i.neelov@mail.ru

Комилов Файзали Сагдуллоевич – доктор физико-математических наук, профессор, профессор, Таджикский национальный университет, Душанбе, 734025, Таджикистан, komfaiz@mail.ru

Леермакерс Франц – профессор, Университет г. Вагенингена, г. Вагенинген, 6700ЕК, Нидерланды, frans.leermakers@wur.nl

Authors

Elena V. Popova – engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation; Scientific Researcher, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningradskaya oblast, 188663, Russian Federation, arabka2008@mail.ru

Dilorom N. Khamidova – Assistant, Tajik National University, Dushanbe, 734025, Tajikistan, Deya757@mail.ru

Igor M. Neelov – D.Sc., Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation; leading scientific researcher, Institute of Macromolecular Compounds RAS, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation, i.neelov@mail.ru

Fayzali S. Komilov – D.Sc., Full Professor, Assistant, Tajik National University, Dushanbe, 734025, Tajikistan, komfaiz@mail.ru

Frans Leermakers – Professor, Wageningen University, Wageningen, 8038, 6700ЕК, The Netherlands, frans.leermakers@wur.nl