



УДК 541.64:539.2

## МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИЗИНОВОГО ДЕНДРИМЕРА И ПЕПТИДОВ СЕМАКС

Е.В. Попова<sup>a,b</sup>, О.В. Шавыкин<sup>c</sup>, И.М. Неелов<sup>c,a</sup>, Ф. Лирмэйкерс<sup>d</sup><sup>a</sup> Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация<sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Российская Федерация<sup>c</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация<sup>d</sup> Университет г. Вагенинген, г. Вагенинген, 8038, 6700ЕК, Нидерланды

Адрес для переписки: i.neelov@mail.ru

### Информация о статье

Поступила в редакцию 04.05.16, принята к печати 29.05.16

doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-4-716-724

Язык статьи – русский

**Ссылка для цитирования:** Попова Е.В., Шавыкин О.В., Неелов И.М., Лирмэйкерс Ф. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия лизинового дендримера и пептидов Семакс // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2016. Т. 16. № 4. С. 716–724. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-4-716-724

### Аннотация

Методами молекулярного моделирования исследована возможность образования комплекса между терапевтическими пептидами Семакс и дендримером. Дендримеры часто применяются для доставки лекарственных препаратов и биологических молекул (например, ДНК, пептидов и полисахаридов). Поскольку лизиновые дендримеры менее токсичны, чем обычные синтетические дендримеры (например, полиамидоаминовый (ПАМАМ) дендример), мы выбрали именно их и изучили две системы, содержащие этот дендример и различное число пептидов Семакс. Изучение проводилось с помощью метода молекулярной динамики. Получено, что в обоих случаях образуются устойчивые комплексы. Исследованы равновесные структуры этих комплексов. Эти комплексы могут быть использованы в будущем в терапии различных заболеваний, поскольку пептиды Семакс оказывают значительное антиоксидантное, антигипоксическое и нейропротекторное действие.

### Ключевые слова

лизинные дендримеры, пептиды Семакс, компьютерное моделирование, метод молекулярной динамики

### Благодарности

Работа выполнена с использованием ресурсов суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В. Ломоносова. Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ 074-U01 и грантов РФФИ 16-03-00775 и 15-33-20693mol\_a\_ved.

## MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF LYSINE DENDRIMER AND SEMAX PEPTIDES INTERACTION

E.V. Popova<sup>a,b</sup>, O.V. Shavykin<sup>c</sup>, I.M. Neelov<sup>c,a</sup>, F. Leermakers<sup>d</sup><sup>a</sup> Institute of Macromolecular Compounds RAS, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation<sup>b</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, 195251, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>c</sup> ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation<sup>d</sup> Wageningen University, Wageningen, 8038, 6700ЕК, The Netherlands

Corresponding author: i.neelov@mail.ru

### Article info

Received 04.05.16, accepted 29.05.16

doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-4-716-724

Article in Russian

**For citation:** 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. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-4-716-724

### Abstract

The paper deals with the possibility of complex formation of therapeutic Semax peptides with lysine dendrimer by molecular modeling methods. Dendrimers are often used for delivery of drugs and biological molecules (e.g., DNA, peptides and

polysaccharides). Since lysine dendrimers are less toxic than conventional synthetic dendrimers (e.g., polyamidoamine (PAMAM) dendrimer), we chose them and studied two systems containing dendrimer and the different number of Semax peptides. The study was carried out by molecular dynamics method. It was obtained that the stable complexes were formed in both cases. The equilibrium structures of these complexes were investigated. These complexes can be used in the future in therapy of various diseases as Semax peptides have significant antioxidant, antihypoxic and neuroprotecting action.

#### Keywords

lysine dendrimers, Semax peptides, computer simulation, molecular dynamics method

#### Acknowledgements

The research was prepared with the use of supercomputer system resources of Lomonosov Moscow State University. This work was supported by grants of the Russian Federation Government 074-U01 and RFBR 16-03-00775 and 15-33-20693mol\_a\_ved.

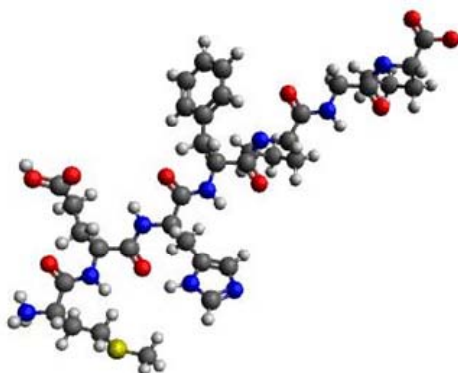
### Введение

С начала 80-х годов XX века, когда были синтезированы первые дендримеры [1], интерес к ним растет с каждым годом. Большое число публикаций посвящено в первую очередь методам синтеза различных видов дендримеров и их поведению в тех или иных физико-химических условиях, позволяющим предсказать свойства дендримеров в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Дендример – это макромолекула с симметричной разветвленной структурой. Интерес к этим макромолекулам связан в первую очередь с уникальностью и стабильностью этой структуры. Дендримеры при нормальных условиях имеют постоянное число заряженных групп и постоянный размер, что делает возможным создание хорошо охарактеризованных комплексов с другими соединениями. Наиболее широко исследованными дендримерами являются в настоящее время полиамидаминовые (ПАМАМ) дендримеры, однако они довольно токсичны, поэтому в наших работах мы использовали пептидные (лизиновые) дендримеры на основе натурального аминокислотного остатка лизина.

В настоящее время применение дендримеров весьма обширно, например, в качестве носителей лекарственных препаратов, в генной терапии, в качестве разветвленного носителя для вакцин, в качестве противовирусных и антибактериальных агентов, в качестве анти-амилоидных агентов и для лечения нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера, Паркинсона и других), в качестве противовоспалительных препаратов.

В литературе [2] показано, что в некоторых случаях комплексы дендримеров, содержащие лекарственные препараты (и, в частности, различные терапевтические пептиды), являются в сотни и тысячи раз более эффективными лекарствами, чем лекарственный препарат без дендримеров в той же концентрации. Кроме того, дендримеры позволяют уменьшить токсическое действие этих препаратов и добиться их направленной доставки в целевые клетки (например, раковые).

В настоящей работе в качестве модельного пептида был выбран терапевтический пептид Семакс. Семакс относится к классу регуляторных пептидов. Он оказывает антиоксидантное, антигипоксическое и нейропротекторное действие и используется для профилактики острого ишемического инсульта, при лечении черепно-мозговых травм, в ходе восстановления человека после инсульта, при заболевании зрительного нерва, а также при глаукомной оптической нейропатии. В настоящий момент препарат известен только в качестве раствора для инъекций. Выбранный пептид имеет молекулярную массу, равную 863 Да и изоэлектрическую точку (isoelectric point, *pI*) *pI* = 5,13. Аминокислотная последовательность данного препарата приведена на рис. 1.



Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro

Рис. 1. Аминокислотная последовательность и общий вид молекулы пептида Семакс

В работе [2] приведено большое количество примеров, подтверждающих достоинства дендримеров как потенциальных носителей. Они улучшают растворимость лекарственных препаратов в воде, увеличивают время их циркуляции, обладают направленным действием по отношению к определенным тканям, улучшают перенос через биологические барьеры, замедляют метаболизм лекарственных соедине-

ний. При этом в формировании комплекса дендример–целевой объект участвуют как электростатические, так и неэлектростатические взаимодействия. Из литературы известно, что в процесс формирования комплексов с белками и пептидами включено несколько видов взаимодействий:

- электростатические взаимодействия между конечными группами дендримера и заряженными белковыми аминокислотными группами;
- водородные связи между внутренними группами дендримера и аминокислотными остатками;
- гидрофобные взаимодействия между неполярными группами;
- специфические взаимодействия между карбоксильными группами дендримера и алифатическими кислотами в структуре белка.

Целью настоящей работы было исследование взаимодействия лизинового дендримера и терапевтических пептидов Семакс с помощью компьютерного моделирования методом молекулярной динамики для определения возможности использования данного дендримера для доставки выбранных пептидов в клетки.

#### 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 [3] для моделирования двумерной системы жестких дисков (2D-модели одноатомного газа), а затем использовался для моделирования различных жидкостей, включая воду [4, 5]. В 1972 году этот метод был впервые применен для моделирования простой модели линейной полимерной цепи, состоящей из атомов, соединенных жесткими связями [6]. В 1974 г. метод был применен для моделирования двух моделей макромолекул, состоящих из атомов, соединенных упругими или жесткими связями [7]. В 1975 году была рассмотрена динамика коротких *n*-алканов [8]. 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. И 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 [9] и одного из наиболее современных силовых полей AMBER\_99SB-ildn [10].

#### Модель и метод расчета

Моделирование проводили методом молекулярной динамики для системы, включающей в себя один лизиновый дендример, имеющий 32 положительно заряженные  $\text{NH}_3^+$  концевые группы, 8 или 16 пептидов Семакс, молекулы воды и противоионы 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 химического редактора Avogadro, и они соответствовали вытянутой конформации основной цепи в  $\beta$ -листе ( $\beta$ -sheet). Полученные структуры оптимизировали вначале 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 [11–16]. Во всех расчетах были выбраны следующие условия: температура 300 К, давление 1 атм, растворитель: вода, содержащая противоионы  $\text{Cl}^-$  для компенсации избыточного заряда системы дендример-пептиды. Все вычисления были проведены на суперкомпьютере «Ломоносов» суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В. Ломоносова [17].

#### 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 для ясности на этих рисунках не показаны). Из рисунков хорошо видно, что в начале расчета (рис. 2, а, г) молекулы пептидов находятся далеко от дендримера. Через 20 нс (рис. 2, б, д) часть молекул пептидов уже «села» на поверхность дендримера, а в конце расчета (рис. 2, в, е) все молекулы в обеих системах находятся на его поверхности.

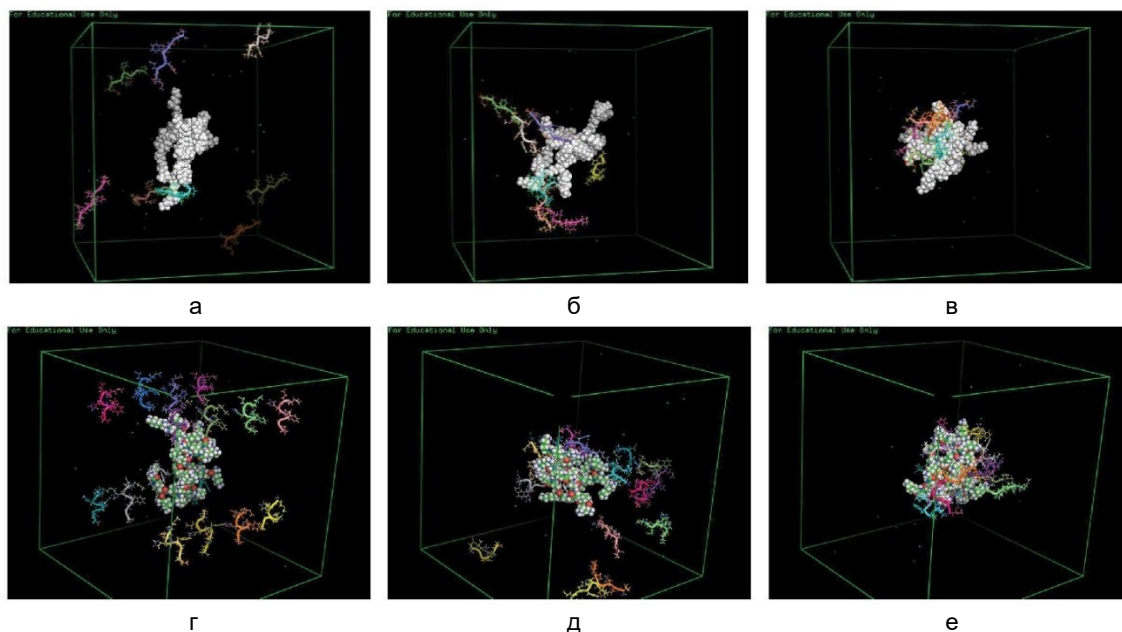


Рис. 2. Стадии формирования комплекса дендримера (начальная, промежуточная и конечная) и пептидов Семакс: система дендример и 8 пептидов:  $t = 0$  (а);  $t = 20$  нс (б);  $t = 160$  нс (в); система дендример и 16 пептидов:  $t = 0$  (г);  $t = 20$  нс; (д);  $t = 160$  нс (е). Атомы молекулы дендримера (в центре) на рисунке показаны шариками с диаметрами, равными их ван-дер-ваальсовым радиусам. Валентные связи различных пептидов изображены на рисунке цветными линиями разного цвета

В качестве характеристики размера комплексов и их компонентов использовался средний квадрат радиуса инерции  $\langle R_g^2 \rangle$ . Эту величину можно рассчитать по формуле

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

где  $R$  – центр масс дендримера,  $r_i$  и  $m_i$  – координаты и масса  $i$ -го атома,  $N$  – полное число атомов в дендримере,  $M$  – масса всего дендримера, а  $\langle \rangle$  означает усреднение мгновенных значений квадрата радиуса инерции по всему времени расчета. Данная функция была рассчитана при помощи функции  $g\_gyrate$  программного пакета GROMACS.

### Моделирование процесса установление равновесия

Зависимость изменения радиуса инерции от времени в начале расчета характеризует процесс установления равновесия в системе с образованием комплекса (рис. 3). Из рисунка видно, что комплекс дендримера с 8 пептидами формируется в течение примерно 30 нс. В случае системы с 16 пептидами комплекс формируется приблизительно в два раза медленнее. После этих времен размеры комплексов немного флуктуируют, но их средние значения практически не меняются со временем. Исходя из этого, можно считать, что системы находятся в равновесном состоянии.

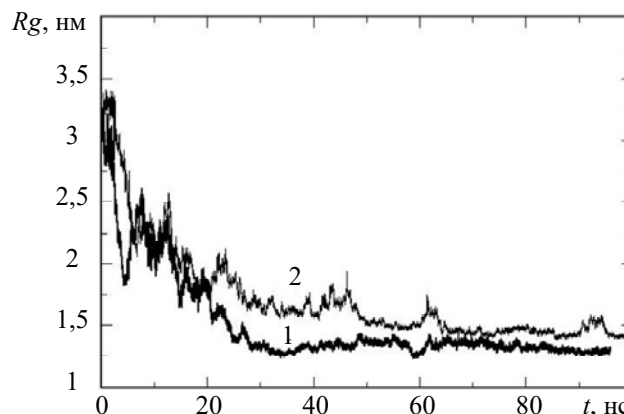


Рис. 3. Графики зависимости радиуса инерции комплекса  $R_g$  относительно его центра масс от времени  $t$ : система с 8 пептидами Семакс (1); система с 16 пептидами Семакс (2)

Другой величиной, которая может характеризовать установление равновесия и образование комплексов, является общее число водородных связей ( $N$ ) между дендримером и пептидами. Оно показывает, как увеличивается со временем число специфических контактов между ними (рис. 4). Данная функция была посчитана при помощи функции  $g\_hbonds$  пакета GROMACS.

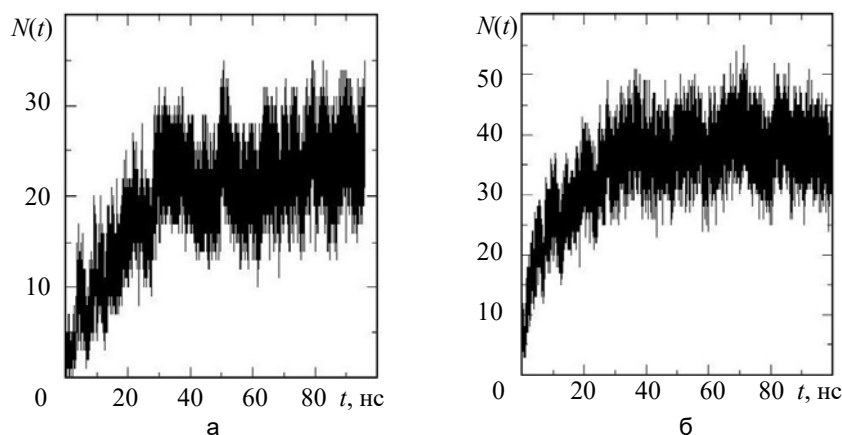


Рис. 4. Зависимость числа водородных связей  $N$  от времени  $t$  при образовании комплекса G3 и 8 Семакс (а) и комплекса G3 и 16 Семакс (б)

Из рис. 4 можно сделать вывод о том, что первая система (рис. 4, а) достигает равновесия (выход на плато) уже через 30 нс. Вторая система (рис. 4, б) достигает равновесия позже, что коррелирует с результатами для установления равновесия по радиусам инерции, полученными на рис. 3.

#### Моделирование равновесного состояния

В равновесном состоянии размеры  $R_g$  первого комплекса (G3 и 8 Семакс) несколько больше, чем размеры самого дендримера, а размеры второго комплекса (G3 и 16 Семакс) несколько больше, чем размеры первого (табл. 1). Этот результат является вполне естественным, поскольку он коррелирует с увеличением молекулярной массы комплексов по сравнению с молекулярной массой отдельного дендримера. Форма обоих комплексов может быть охарактеризована соотношениями главных компонент их тензоров инерции ( $R_g^{11}, R_g^{22}, R_g^{33}$ ), которые приведены в табл. 1. Например, в простейшем случае анизотропия 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 (G3)	0,98	1,224	1,316	1,444
G3 и 8 Семакс	1,044	1,308	1,452	1,581
G3 и 16 Семакс	1,236	1,340	1,512	1,663

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

Это отношение для дендримера равно 1,34, для комплекса с 8 пептидами – 1,39, для комплекса с 16 пептидами – 1,22. Таким образом, зависимость анизотропии от молекулярной массы для рассмотренных систем оказалась немонотонной. Наибольшая компонента тензора инерции  $R_g^{33}$  комплекса с 16 пептидами только в 1,04 раза больше, чем у комплекса с 8 пептидами. В то же время наименьшая компонента  $R_g^{11}$  комплекса с 16 пептидами в 1,2 раза больше, чем у комплекса с 8 пептидами. Следовательно, различие анизотропии для комплексов определяется в основном различием наименьших собственных значений тензора инерции в этих системах.

Функции распределения  $p(R_g)$  радиусов инерции  $R_g$  дает более подробную информацию о величине и амплитуде флуктуаций этой величины для комплексов дендримеров с пептидами. Эти функции приведены на рис. 5. Из полученных кривых видно, что функция  $p(R_g)$  комплекса с 16 пептидами сдвинута в область более высоких значений  $R_g$ . Кроме того, наличие у второго комплекса «хвоста» функции  $p(R_g)$  в области больших  $R_g$ , свидетельствует о том, что пептиды в этом комплексе, по-видимому, связаны с дендримером слабее, чем в первом комплексе.

Информация о внутренней структуре равновесного комплекса может быть получена на основании функций радиального распределения числа атомов относительно центра масс как для самого комплекса, так и для его отдельных компонент (рис. 6):

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

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. 6).

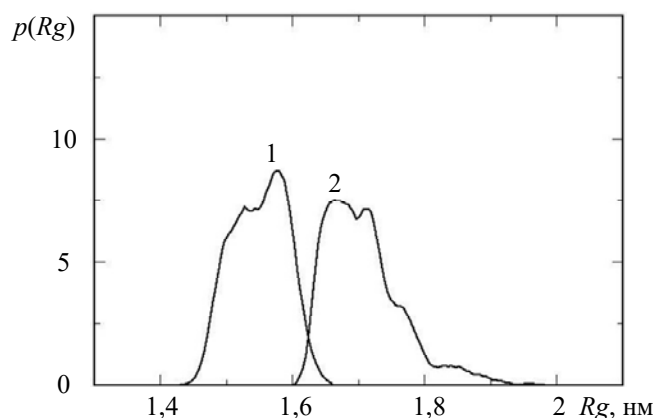


Рис. 5. Функция распределения  $p(Rg)$  по радиусам инерции  $Rg$ : комплекс G3 и 8 Семакс (1); комплекс G3 и 16 Семакс (2)

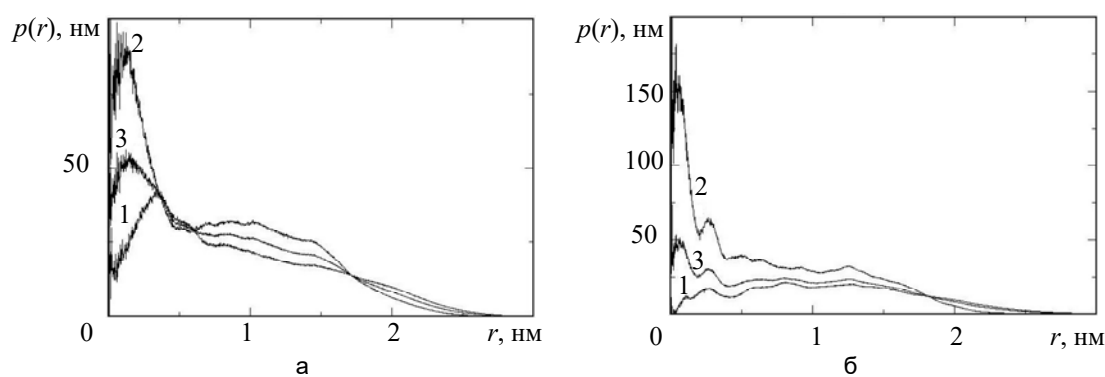


Рис. 6. Профили радиального распределения  $p(r)$  атомов для системы: система дендример и 8 пептидов (а) и дендример и 16 пептидов (б). Кривые распределения: атомы пептидов (1); атомы дендримера (2); атомы всех молекул комплекса (3)

Полученные данные свидетельствуют о том, что дендример (кривая 1, рис. 6) находится в центре комплексов, а пептиды (кривая 2, рис. 6) – в основном на поверхности и мало проникают внутрь дендримера, особенно в случае второго комплекса (рис. 6, б).

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  $t > 30$  нс) для первого комплекса равно примерно 23, а для второго (при  $t > 60$  нс) – примерно 39. Поскольку пептидов во втором комплексе вдвое больше, можно было ожидать, что число водородных связей также будет вдвое больше. Однако их соотношение равно 1,7, что подтверждает вывод из данных, приведенных на рис. 5? о том, что пептиды во втором комплексе связаны с дендримером слабее, чем в первом.

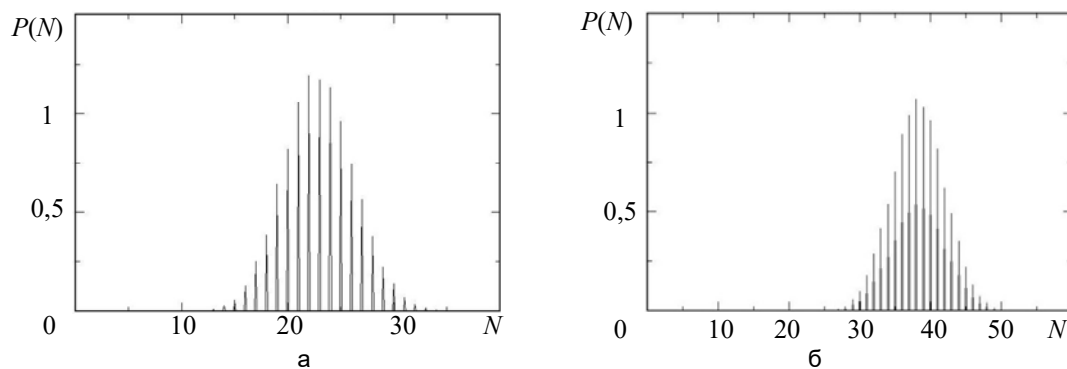


Рис. 7. Функция распределения  $P(N)$  по числу  $N$  водородных связей комплекса: комплекс G3 и 8 Семакс (а); комплекс G3 и 16 Семакс (б)

Функции распределения по числу водородных связей (рис. 7) показывают, насколько число водородных связей в данной системе может флуктуировать относительно среднего значения. Полученные функции

для обоих комплексов имеют пиковые значения при числах связей, близких к средним (23 и 39 соответственно) и являются довольно симметричными. Флуктуации числа водородных связей могут происходить в первом случае в интервале 15–33 связей, а во втором – 27–49.

Другой характеристикой числа контактов между дендримером и пептидами в комплексе является распределение числа ионных пар между ними. На рис. 8 приведена зависимость числа ионных пар от расстояния между дендримером и пептидом для обоих комплексов. Из этого графика видно, что в обоих случаях имеется острый пик, отвечающий непосредственному контакту положительно заряженных групп  $\text{NH}_3^+$  дендримера и карбоксильных групп глутаминовой кислоты пептидов. В случае первого комплекса пик (кривая 1) почти вдвое выше, что подтверждает сделанные ранее выводы о более плотном контакте пептидов с дендримером в первом комплексе.

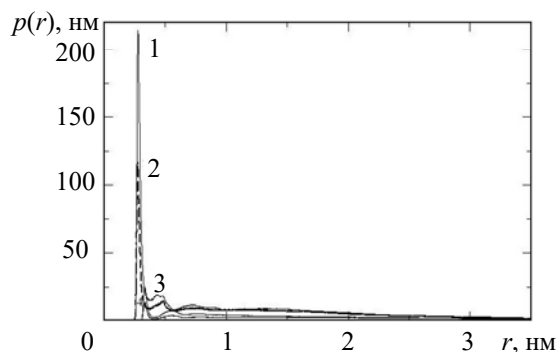


Рис. 8. Функция радиального распределения ионных пар: 1 – комплекс G3+8 Semaх  $\text{NH}_3^+$  группы дендримера и  $\text{COO}^-$  пептидов; 2 – комплекс G3+16 Semaх,  $\text{NH}_3^+$  группы дендримера и  $\text{COO}^-$  пептидов; 3 – комплекс G3+8 Semaх,  $\text{NH}_3^+$  группы дендримера и контрионов  $\text{Cl}^-$ ; 4 – комплекс G3+16 Semaх,  $\text{NH}_3^+$  группы дендримера и контрионов  $\text{Cl}^-$

Чтобы оценить поступательную подвижность наших комплексов, для них были вычислены временные зависимости среднеквадратичных смещений центров инерции (mean square displacement (MSD), рис. 9). Данная функция была рассчитана при помощи функции *g\_msd* пакета GROMACS.

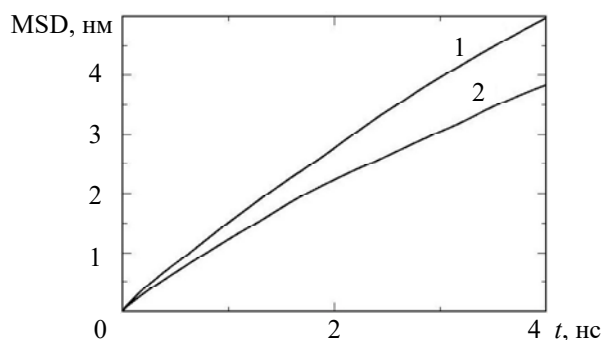


Рис. 9. Среднеквадратичное смещение центра инерции: комплекс G3 и 8 Семакс (1); комплекс G3 и 16 Семакс (2)

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

Система	$D, \times 10^5 \text{ см}^2/\text{с}$
G3 и 8 Семакс	$0,17 \pm 0,02$
G3 и 16 Семакс	$0,10 \pm 0,05$

Таблица 2. Коэффициенты диффузии для комплексов дендримера G3 с пептидами Семакс

Было получено, что коэффициент поступательной диффузии комплекса дендримера и 8 пептидов в примерно в 1,7 раз выше, чем комплекса с 16 пептидами. Это означает, что гидродинамические радиусы комплексов должны отличаться также в 1,7 раз. Поскольку радиусы инерции первого ( $1,58 \text{ нм}^2$ ) и второго комплексов ( $1,66 \text{ нм}^2$ ) отличались незначительно (в 1,05 раз), то различие гидродинамических радиусов комплексов может быть объяснено или тем, что у второго комплекса анизотропия больше, или тем, что во второму комплексу «прилипает» большее количество молекул воды. Но для первого комплекса анизотропия была выше (табл. 1), поэтому остается только второе предположение. Для проверки этого предполо-



жения мы рассчитали количество водородных связей между молекулами, входящими в комплексы, и водой. Для первого комплекса получилось число водородных связей, равное 274, а для второго – 415. Отношение числа водородных связей равно 1,52, что близко к величине 1,7.

Если считать, что в среднем одну водородную связь с комплексом образует одна молекула воды, то число «прилипших» к комплексу молекул воды будет больше для второго комплекса в 1,52 раза. Таким образом, различие в радиусах можно объяснить, по крайней мере до некоторой степени, отличием количества «прилипших» к комплексу молекул воды.

### Заключение

В работе исследован процесс образования и равновесная структура комплексов лизинового дендримера третьего поколения и терапевтических пептидов Семакс. Были рассмотрены две системы, состоящие из дендримера и 8 пептидов и дендримера и 16 пептидов Семакс. Показано, что в обеих рассмотренных системах быстро (за 30–60 нс) образуются дендример-пептидные комплексы. Равновесный размер (радиус инерции  $R_g$ ) и анизотропии обоих комплексов оказываются близкими. В то же время гидродинамический радиус комплекса, содержащего большее количество пептидов, оказывается примерно в 1,7 раз больше. Это различие в гидродинамических радиусах можно до некоторой степени объяснить отличием в количестве «прилипших» к комплексу молекул воды. Радиальная функция распределения числа атомов показывает, что в обоих комплексах дендример находится внутри, а пептиды – в основном на его поверхности. Число водородных связей и ионных пар во втором комплексе меньше, чем в первом, что говорит о менее плотном контакте между дендримером и пептидами в этом комплексе.

### References

1. Buhleier E, Wehner W, Vögtle F. “Cascade”- and “nonskid-chain-like” synthesis of molecular cavity topologies. *Synthesis*, 1978, vol. 9, no. 2, pp. 155–158.
2. Abbasi E., Aval S.F., Akbarzadeh A., Milani M., Nasrabadi H.T., Joo S.W., Hanifehpour Y., Nejati-Koshki K., Pashaei-Asl R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Research Letters*, 2014, vol. 9, no. 1, p. 247. doi: 10.1186/1556-276X-9-247
3. Alder B.J., Wainwright T.E. Molecular dynamics by electronic computers. *Proc. International Symposium on Transport Processes in Statistical Mechanics*. Brussel, 1956, pp. 97–131.
4. 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
5. 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.
6. Balabaev N.K., Gritsov A.G., Shnol' E.E. *Chislennoe Modelirovanie Dvizheniya Molekul: Preprint IPM* [Numerical Modeling of Molecular Motion: Preprint IPM]. Moscow, 1972, 38 p.
7. Neelov I.M. *Uravneniya Dvizheniya i Vremena Relaksatsii Tsepnoi Makromolekuly. Diplomnaya Rabota* [Equations of Motion and Relaxation Times of the Chain Macromolecule. Graduate Work]. Leningrad, LSU Publ., 1974.
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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. doi: 10.1039/9781849737296-00099
14. Neelov I.M., Janaszewska A., Klajnert B., Bryszewska M., Makova N., Hicks D., Pearson H., Vlasov G.P., Piyash 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  $\alpha\alpha$ -peptides and neuronal cells. *Current Medical Chemistry*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 134–143. doi: 10.2174/09298673130113



15. 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).
16. 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
17. Voevodin V.I., Zhumatii S.A., Sobolev S.I., Antonov A.S., Bryzgalov P.A., Nikitenko D.A., Stefanov K.S., Voevodin Vad.V. Praktika superkomp'yutera "Lomonosov". *Otkrytye Sistemy. SUBD*, 2012, no. 7, pp. 36–39.

- Попова Елена Викторовна** – аспирант, Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; инженер, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Российская Федерация, arabka2008@mail.ru
- Шавыкин Олег Валерьевич** – аспирант, инженер-исследователь, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, kupala-89@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
- Лирмэйкерс Франц** – профессор, Университет г. Вагенинген, г. Вагенинген, 8038, 6700ЕК, Нидерланды, frans.leermakers@wur.nl
- Elena V. Popova** – postgraduate, Institute of Macromolecular Compounds RAS, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation; engineer, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, 195251, Saint Petersburg, Russian Federation, arabka2008@mail.ru
- Oleg V. Shavykin** – postgraduate, research engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, kupala-89@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, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation, i.neelov@mail.ru
- Frans Leermakers** – PhD, Professor, Wageningen University, Wageningen, 8038, 6700ЕК, The Netherlands, frans.leermakers@wur.nl