

Изменение гидратации при комплексообразовании ароматических лигандов с ДНК: моделирование методом молекулярной динамики

В. В. Костюков, Н. М. Хомутова, М. П. Евстигнеев

Севастопольский национальный технический университет МОН Украины
Ул. Университетская, 33, Севастополь, Украина, 99053

max_evstigneev@mail.ru

Цель. Исследование изменения гидратации при образовании комплексов с ДНК ароматических биологически активных соединений (БАС): антибиотиков актиномицина D, дауномицина, ногаламицина, новантрона и мутагенов бромистого этидия и профлавина. **Методы.** Молекулярная динамика. **Результаты.** Вычислены гидратационные индексы для двуспиральной ДНК и лигандов в свободном состоянии и в составе комплекса. Проведен критический анализ современных представлений об изменении водного окружения при связывании с ДНК ароматических лигандов. **Выводы.** Показано, что при взаимодействии ароматических БАС с ДНК происходит значительное (от 2,6 для новантрона до 13,1 для актиномицина D) высвобождение молекул воды гидратных оболочек с разрывом водородных связей.

Ключевые слова: двуспиральная ДНК, ароматический лиганд, гидратационный индекс, высвобождение воды.

Введение. Ароматические биологически активные соединения (БАС) широко используют в медицине для химиотерапии различных заболеваний [1]. Медико-биологическое действие большинства ароматических БАС основано на их интеркаляционном связывании с молекулами нуклеиновых кислот в клетке и последующем ингибировании процессов репликации и транскрипции ДНК и РНК [1].

Поскольку реакции образования комплексов ароматических БАС с ДНК и РНК происходят в водной среде, большое влияние на их протекание оказывает взаимодействие с молекулами воды (гидратация). Вкладу водного окружения в стабилизацию вторичных структур нуклеиновых кислот посвящено значительное количество фундаментальных исследований (см., например, обзор [2]),

однако в последнее время в научной литературе наблюдается заметный рост внимания к данному вопросу. Для класса ДНК-связывающихся ароматических БАС можно найти этому, как минимум, два объяснения. Во-первых, все чаще появляются сообщения о том, что водная среда может выступать в роли регулятора специфичности связывания лиганда с ДНК. Примерами могут служить аллостерический эффект при связывании антибиотика актиномицина D с ДНК, возникающий благодаря вовлечению молекул воды [3]; дестабилизация биологически важных шпилек ДНК при связывании лигандов, обусловленная изменением структуры внутримолекулярных водных мостиков [4]; существенно различный профиль гидратации двух подобных антибиотиков дауномицина и доксорубицина, предположительно ответственный за различие в их биологической активности [5], и пр.

Второе объяснение повышенному интересу ко вкладу водного окружения при связывании низкомолекулярных соединений с ДНК заключается в том, что именно для этого класса лигандов представления о роли гидратации на сегодняшний день оказываются явно противоречивыми. Обобщая известные нам литературные данные по изменению гидратации при комплексообразовании лигандов с ДНК, можно четко выделить существование двух полярных взглядов на данный процесс. Первый основывается на представлении о том, что комплексообразование лиганда сопровождается высвобождением части молекул воды, связанных с ДНК (см. обзор [6]).

Второй базируется на диаметрально противоположном выводе – вода не высвобождается, а, наоборот, захватывается при комплексообразовании (см. обзор [7]). Такое расхождение во взглядах, фактически, не позволяет определить роль водного окружения при комплексообразовании лигандов с ДНК.

В настоящей работе методами молекулярной динамики (МД) рассчитана гидратация при связывании с ДНК шести ароматических БАС – интеркаляторов ДНК: антиопухолевых антибиотиков актиномицина D (AMD), дауномицина (DAU), ногаламицина (NOG), новантрона (NOV) и мутагенов бромистого этидия (EB) и профлавина (PF) (рис. 1). С использованием полученных нами в данном исследовании, а также в предыдущей работе [8] результатов отмеченное выше противоречие во взглядах на гидратацию ароматических БАС поддается критическому анализу.

Методы. *Пространственные структуры комплексов.* В качестве модельного дуплекса ДНК в настоящей работе, как и ранее [6, 8], использовали самокомплементарный декамер d(GCGTCGACGC)₂. Пространственная структура декамера ДНК, соответствующая В-форме, построена с помощью программы NuregChem 8.0. При интеркаляции лигандов их хромофоры встраиваются в центральный CpG-сайт дуплекса. Пространственные структуры исследуемых лигандов взяты из Protein Data Bank [9]. Параметры атомов и атом-атомных взаимодействий ДНК и лигандов соответствуют силовому полю AMBER для нуклеиновых кислот. Заряды ато-

мов и начальные структуры комплексов исследуемых молекул взяты из работы [10].

Явное задание водного окружения производилось с помощью молекул воды модели TIP3P, размещенных в кубическом боксе с длиной ребра 0,35 нм (1423 молекулы). Нейтрализация зарядов фосфатов ДНК осуществлялась 18 ионами Na⁺, размещенными на расстояниях 0,6 нм от атомов фосфора на биссектрисах углов O1P-P-O2P. Оптимизацию геометрии комплексов лиганд–ДНК выполняли, минимизируя потенциальную энергию методом сопряженных градиентов.

Молекулярная динамика. Расчет МД лигандов, ДНК и их комплексов в процессе теплового движения проводили с помощью программы X-PLOR, версия 3.1 [11]. После минимизации потенциальной энергии осуществляли процедуру МД по алгоритму Verlet с временным шагом $t = 2$ фс и использованием алгоритма SHAKE при постоянной температуре $T = 298$ К. В процессе моделирования фиксировали внешнюю водную оболочку для препятствования выходу молекул воды в вакуум. Свободный (нефиксированный) водный слой соответствовал толщине ближней гидратной оболочки, т. е. бимолекулярному слою 0,4 нм [12]. Суммарное время эволюции составляло 2 нс. Координаты всех атомов записывали каждую 1 пс.

Водородные связи с водой. Усредненные количества молекул воды, формирующих водородные связи с гидрофильными атомами (N, O) молекул ДНК и БАС, рассчитывали по траекториям теплового движения в течение последних 40 пс МД. Наличие водородной связи фиксировали, если расстояния между электроотрицательными атомами молекул и атомами кислорода (водорода) воды не превышали 0,32 (0,24) нм соответственно [13]. При этом учитывали оба типа образования Н-связи между молекулой воды и растворенным веществом: с участием атома водорода воды, а также кислорода воды в качестве донора и с участием атома водорода ДНК (лиганда) и кислорода воды как акцептора [14].

Количественная оценка гидратации. Степень гидратированности лиганда, ДНК и их комплекса (K) оценивали в данной работе по гидратационному индексу N , равному усредненному числу моле-

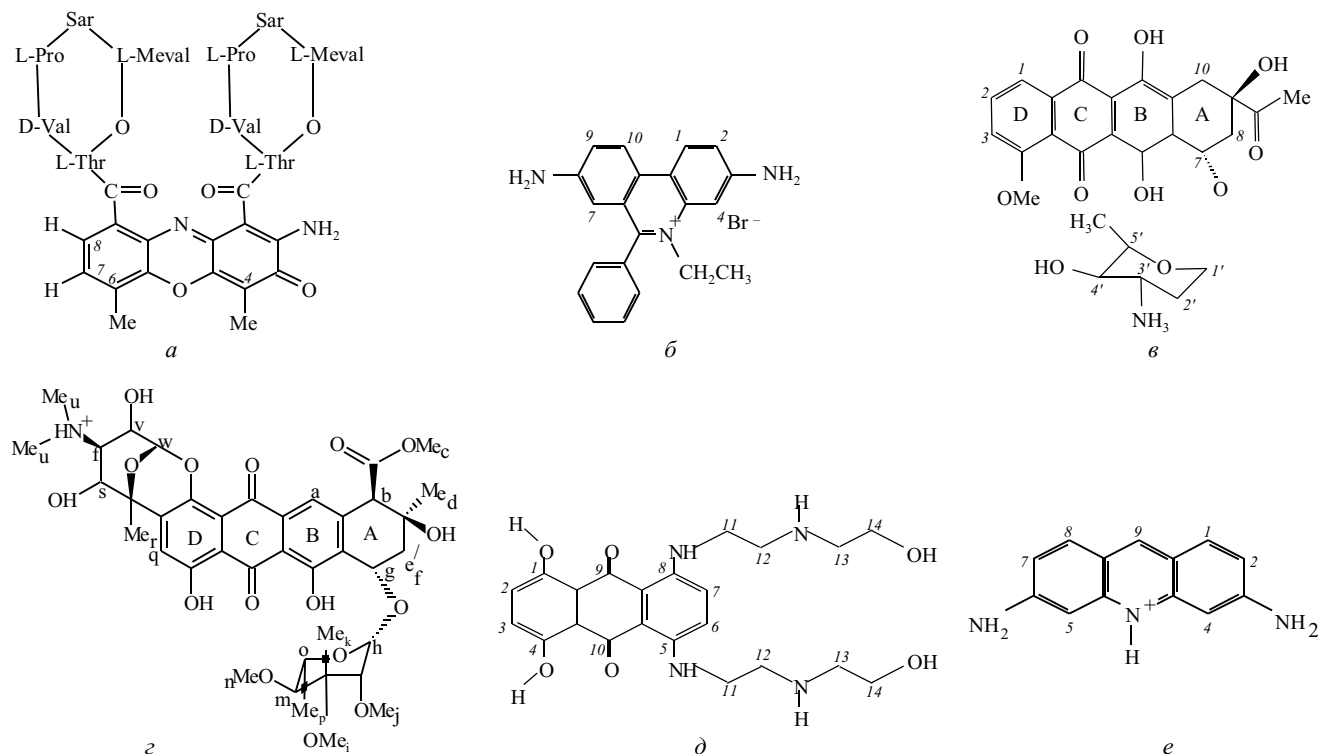
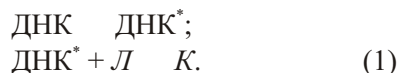


Рис. 1. Структуры ароматических лигандов: актиномицина D (а), бромистого этидия (б), дауномицина (в), ногамицина (г), новантрона (д) и профлавина (е)

кул воды, формирующих водородные связи с гидрофильными атомами растворенной молекулы в процессе МД. При этом рассматривали двухстадийный процесс интеркаляции БАС в ДНК: локальное раскручивание ДНК с образованием интеркаляционной полости (ДНК*) и встраивание в нее лиганда (L) [15]:



Соответствующие изменения гидратации на этапах раскручивания N_p , встраивания N_e и всего процесса интеркаляции N оценивали как:

$$\begin{array}{l} N_p = N_{\text{ДНК}^*} - N_{\text{ДНК}}; \\ N_e = N_{\text{ДНК}-K} + N_{L-K} - N_{\text{ДНК}^*} - N_L; \\ N = N_p + N_e, \end{array} \quad (2)$$

где $N_{\text{ДНК}-K}$ и N_{L-K} – гидратационные индексы ДНК и лиганда соответственно в составе комплекса.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе в качестве количественной характеристики изменения ближайшего гидратного слоя при комплексообразовании ароматических лигандов с ДНК использован гидратационный индекс N , равный среднему числу молекул воды, образующих Н-связи с гидратно-активными группами лигандов, ДНК или комплексов в процессе эволюции систем в МД. Результаты вычислений индексов для всех рассматриваемых лигандов представлены в таблице.

Гидратация свободных лигандов и ДНК. Гидратационные индексы N_L лигандов в свободном состоянии хорошо коррелируют с их размерами и количеством гидрофильных центров (таблица и рис. 2). Так, наименьшие значения N_L имеют малые молекулы EB и PF, содержащие всего по две аминогруппы. При этом наличие дополнительной иминогруппы у PF с положительно заряженным атомом N^+ обуславливает несколько большую величину N_L . Отметим, что молекула AMD с двумя объемными пентапептидными кольцами, содержащими

Расчетные величины гидратационных индексов (\pm СКО) и их изменений при комплексообразовании ароматических БАС с ДНК

Лиганд	N_L	$N_{\text{ДНК}}$	$N_{\text{ДНК}^*}$	N_p	$N_{\text{ДНК-к}}$	$N_{\text{Л-к}}$	N_w	N
AMD	11,8 \pm 1,7	168 \pm 5	170 \pm 3	2,1	154 \pm 5	10,4 \pm 1,6	-15,2	-13,1
DAU	12,4 \pm 2,2		170 \pm 3	2,0	165 \pm 4	8,3 \pm 1,3	-7,5	-5,5
EB	5,9 \pm 1,0		171 \pm 4	3,1	166 \pm 5	2,5 \pm 0,8	-5,9	-2,8
NOG	10,8 \pm 1,9		169 \pm 4	0,7	158 \pm 5	8,0 \pm 1,4	-13,3	-12,6
NOV	8,8 \pm 2,1		170 \pm 3	2,0	166 \pm 5	6,7 \pm 1,8	-4,6	-2,6
PF	6,4 \pm 1,0		171 \pm 4	3,0	164 \pm 5	4,1 \pm 0,7	-6,3	-3,3

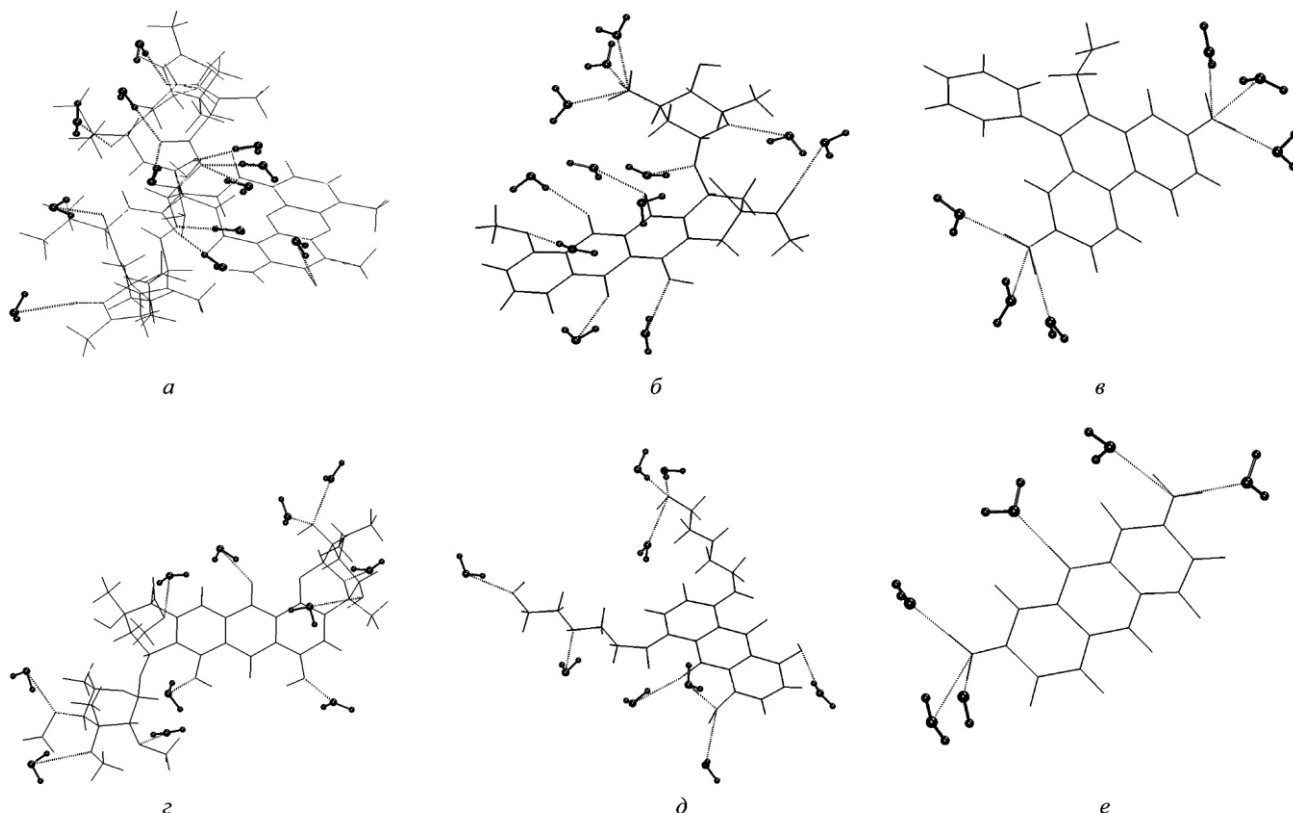


Рис. 2. Рассчитанная методом молекулярной динамики гидратация свободных лигандов: актиномицина D (а), дауномицина (б), бромистого этидия (в), ногаламицина (з), новантрона (д) и профлавина (е)

большое количество кето- и иминогрупп, в свободном состоянии гидратирована даже слабее, чем значительно меньшая молекула DAU. По всей видимости, указанные гидрофильные центры AMD в составе колец менее доступны для контактов с молекулами воды, чем выступающие в раствор кето- и оксигруппы DAU (рис. 1). Молекулы NOG и NOV занимают промежуточное положение по степени гидратации.

Из данных таблицы следует, что изменение гидратационного индекса $N_{\text{ДНК}}$ в процессе раскручивания ДНК положительно ($N_p > 0$), что вполне ожидаемо и означает захватывание молекул воды. Важно отметить, что указанное увеличение доступности гидратно-активных групп для молекул воды также сопровождается увеличением поверхности раскрученной ДНК, доступной для растворителя ($SASA$), $A_p > 0$, рассчитанной в работе [8]. Одна-

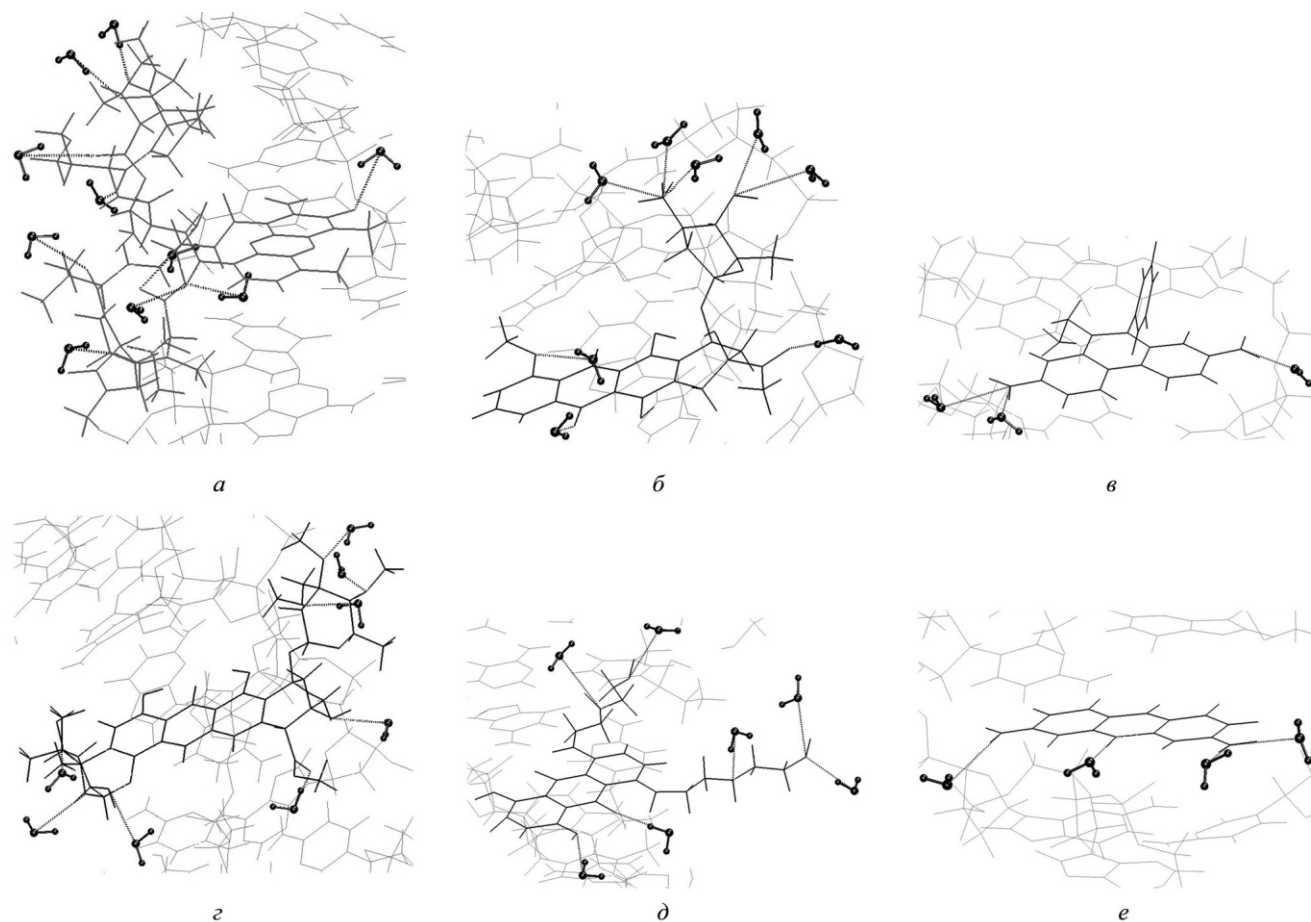


Рис. 3. Рассчитанная методом молекулярной динамики гидратация лигандов в составе комплексов с дуплексной ДНК: актиномицина D (а), дауномицина (б), бромистого этидия (в), ногамицина (г), новантрона (д) и профлавина (е)

ко выраженной корреляции между ними не наблюдается.

Изменение гидратации при интеркаляции. На этапе встраивания всех исследованных лигандов изменение гидратационного индекса отрицательно $N_g < 0$, т. е. имеет место высвобождение молекул воды (таблица). Наибольшую дегидратацию дуплекса ДНК вызывают молекулы AMD и NOG, что связано со значительным экранированием от водного окружения поверхности ДНК их объемными боковыми группами (рис. 3).

Полное изменение гидратации во всем процессе интеркаляции N отрицательно, что также свидетельствует о высвобождении молекул воды (таблица). При этом ряд N хорошо коррелирует с этапом встраивания лиганда N_g ($r = 0,989$) и, кроме этого, наблюдается выраженная корреляция ($r = 0,91$) ме-

жду величинами N_g и изменением SASA при встраивании A_g , рассчитанном в [8].

Наиболее важным результатом, представленным в таблице, является то, что изменение гидратационного индекса N процесса интеркаляции всех без исключения рассматриваемых лигандов оказалось отрицательным, т. е. имеет место высвобождение как минимум N молекул воды при связывании. Отметим, что полученные величины N и N_g для связывания DAU с ДНК количественно хорошо согласуются с результатами работы [16]. Гидратационный индекс не является однозначной мерой изменения структуры гидратной оболочки, поскольку в явном виде характеризует только гидратацию гидратно-активных групп исследуемых соединений. Вместе с тем, согласно выводам авторов работы [17], именно наиболее сильно связанные

молекулы воды ближайшей гидратной оболочки определяют экспериментально измеряемые параметры гидратации. Нарушение гидратной оболочки может быть также охарактеризовано с помощью изменения поверхности молекулы, доступной для растворителя ($SASA$), детально проанализированной в работе [8] для рассматриваемых лигандов. Показано, что знак $SASA$ однозначно свидетельствует об уменьшении гидратации при интеркаляции. Следовательно, два основных фактора, характеризующих изменение водного окружения в явном (N) и неявном ($SASA$) виде, указывают на высвобождение молекул воды при интеркаляции. Данный вывод находится в полном согласии с результатами, полученными другими авторами также методами молекулярного моделирования (см., например, работы [15, 16, 18]).

Известные экспериментальные исследования по изменению гидратации при образовании комплексов интеркаляторов с нуклеиновыми кислотами условно можно разделить на две основные группы.

К первой группе относятся работы, выполняемые методами волюметрии (денсиметрии) [19–22] и инфракрасной спектроскопии [18]. Во всех известных нам случаях авторы приходят к выводу о том, что при связывании ДНК и ароматического лиганда гидратация комплекса меньше, чем исходных веществ в свободном состоянии, т. е. некоторое число ($N < 0$) молекул воды гидратных оболочек вытесняется в раствор. Таким образом, этот результат согласуется с выводами, полученными в настоящей работе и другими авторами методами молекулярного моделирования.

Ко второй группе можно отнести результаты осмометрического метода, впервые опубликованные авторами [5, 7] на EB, йодистом пропидии, DAU, доксорубине, PF и аналоге AMD, приведшие к неожиданному выводу: комплекс гидратирован сильнее, чем его компоненты в свободном состоянии, т. е. часть молекул воды при комплексобразовании вовлекается в гидратную оболочку комплекса из раствора. Таким образом, для всех молекул (кроме EB) $N > 0$. Данные результаты нашли подтверждение в более ранних исследованиях также осмометрическим методом связывания с ДНК неароматических соединений – желобочни-

ков типа нетропсина [23] и DAPI [17, 23], – вызывающего дополнительный захват, а не высвобождение воды в комплексе. Параллельное изучение этих и других типов желобочников методами молекулярной динамики [24] и волюметрии [19, 22] вновь привело к обратному результату – связывание сопровождается вытеснением воды, а не захватом. Таким образом, проблема гидратации выходит за рамки только класса ароматических соединений и, по-видимому, является общей для систем лиганд–ДНК.

Из проведенного выше анализа проблематики исследования изменения водного окружения при комплексобразовании БАС с ДНК можно выделить два общих момента.

1. Ни в одной из известных нам работ, выполненных двумя взаимоисключающими методами, не дано интерпретации имеющегося расхождения, хотя авторы во многих случаях признают сам факт противоречия. Попытка косвенной интерпретации сделана в работе [17], где авторы предположили, что методы осмометрии и волюметрии измеряют разную по качеству связанную воду. В работе [21] осуществлена искусственная привязка результатов измерений по волюметрии и осмометрии за счет исключения из рассмотрения гидратации самого лиганда при комплексобразовании (см. табл. 3 в работе [21]), что, очевидно, некорректно. Все это, однако, никоим образом не проясняет ситуации и не дает основания для предпочтения какого-либо из методов.

2. Выводы о захвате молекул воды при связывании лиганда вытекают исключительно как результат применения метода осмометрии и не следуют ни из какого другого доступного метода. Это неизбежно вызывает вопрос о том, не являются ли результаты осмометрии по гидратации следствием самого метода измерения, а не природы процесса? Здесь уместно рассмотреть единственный пример применения осмометрического метода [3], когда происходит не захват, а высвобождение воды при связывании аналога AMD с ДНК, т. е. результат согласуется как с данными настоящей работы, так и данными других методов. Методическая сторона этой работы подверглась серьезной критике в публикации [7], где аналогичным методом получен ди-

аметрально противоположный результат о захвате воды при интеркаляции AMD. В частности, в указанной работе авторы апеллируют к некорректности использования двухсайтовой модели связывания при получении констант комплексообразования, что, по их мнению, привело к неверному результату в сообщении [3]. На наш взгляд, подобное утверждение не может быть однозначным, поскольку большинство рассматриваемых ароматических лигандов демонстрируют два типа связывания с дуплексной ДНК [25], причем в присутствии осмолитов соотношение концентрации типов комплексов может существенно изменяться. Не вдаваясь далее в подробности этого вопроса, мы считаем важным отметить, что выводы метода осмометрии, по-видимому, могут принципиально меняться в зависимости от априорно предполагаемого в модели характера связывания лиганда с ДНК. Это свойство чрезвычайно затрудняет использование осмометрии, поскольку установление характера связывания с ДНК, как правило, представляет собой самостоятельную задачу.

В целом, как мы полагаем, современный уровень осмысления измеряемых параметров гидратации как в методе волюметрии (денсиметрии), так и в осмометрии не дает возможности явно предпочесть один метод другому. Тем не менее, проведенный выше анализ по набору косвенных признаков позволяет все же отдать предпочтение концепции вытеснения воды при комплексообразовании ее захвату как минимум по причине того, что факт высвобождения воды независимо подтверждается различными методами анализа. Однако существует еще один аспект метода осмометрии, о котором ранее не упоминалось в известных нам работах.

В основу измерения методом осмометрии характера изменения водного окружения при комплексообразовании положен эффект уменьшения активности воды из-за добавления осмолитов (сахароза, бетаин и др.). Введение осмолитов равносильно изменению «концентрации» воды, что позволяет количественно оценить изменение связанной воды N из уравнения [7]

$$\frac{\ln(K_s / K_0)}{[Osm]} = \frac{N}{55,5}, \quad (3)$$

где K_s и K_0 – константы комплексообразования лиганда в присутствии и в отсутствие осмолита; $[Osm]$ – концентрация осмолита.

На наш взгляд, использование уравнения (3) для анализа изменения гидратации в процессах комплексообразования не является корректным по следующей причине. Введение осмолита означает, что система становится четырехкомпонентной (вода–осмолит–ДНК–лиганд). Расчет константы K_s обычно проводят в рамках стандартной модели МакГи-фонХиппела, выведенной в предположении трехкомпонентного раствора (вода–ДНК–лиганд). Если рассматривать систему вода–осмолит как однокомпонентную систему (измененная вода с уменьшенной активностью), то применение модели МакГи-фонХиппела действительно допустимо, но только в предположении, что свойства измененной воды остаются прежними в процессе комплексообразования. Однако, как нам кажется, это не является справедливым в стандартной методике осмометрии, применяемой в работах [5, 7]. Осмолиты относятся к классу соединений, разрушающих структуру воды (см. обзор [26]). Это означает, что процесс высвобождения либо связывания воды при комплексообразовании лиганд–ДНК также будет зависеть от концентрации самого осмолита и степени упорядоченности воды в его окрестности. Иными словами, параметр K_s в (3) косвенно содержит чисто энтропийный вклад от взаимодействия воды и осмолита, следовательно, N включает в себя информацию об изменении водного окружения как при образовании комплекса лиганд–ДНК, так и в окрестности самого осмолита. В более простой интерпретации этот эффект является следствием того, что в уравнении (3) для нахождения параметра N в четырехкомпонентной системе используется параметр K_s , измеряемый по отношению к трехкомпонентной системе, что не является методически корректным. Здесь важно упомянуть, что для обоснования метода осмометрии авторы [5] приводят аналогичный по сути и общепризнанный способ определения ионного вклада в процессы комплексообразования, базирующийся на выражении, подобном (3), и использующий титрование концентрации ионов. Ионы металлов не создают полости, как осмолиты, т. е. не меняют структуры воды в той

ступені, як це має місце для осмолитов, відповідно, такий метод по відношенню до іонного вкладу являється вповні коректним, але некоректним для осмометрії.

Таким чином, принципіальним висновком цієї роботи є обґрунтування факта звільнення молекул води при зв'язуванні ароматических лігандов з ДНК, а також припущення про некоректність використання методу осмометрії при аналізі зміни водного середовища в реакціях комплексотворення. Цей висновок зменшує принципіальне протиріччя, існуюче в літературі по відношенню до ролі води при зв'язуванні лігандов з ДНК.

V. V. Kostjukov, N. M. Khomytova, M. P. Evstigneev

Hydration change on complexation of aromatic ligands with DNA: molecular dynamics simulations

Summary

Aim. Analysis of the hydration changes at formation of DNA complexes with biologically active aromatic compounds (BAC): antibiotics actinomycin D, daunomycin, nogalamycin, novantrone and mutagens ethidium bromide and proflavine. **Methods.** Molecular dynamics simulations. **Results.** The hydration indexes for double-helical DNA and ligands in a free and complexed states were calculated. A critical analysis of modern ideas about changing water environment at binding of aromatic ligands to DNA was performed. **Conclusions.** It is shown that upon binding of aromatic BAC with DNA a significant (from 2.6 for novantrone to 13.1 for actinomycin D) liberation of water molecules out of hydration shells with the disruption of hydrogen bonds takes place.

Keywords: double-helical DNA, aromatic ligand, hydration index, water release.

B. B. Костюков, Н. М. Хомутова, М. П. Євстигнєєв

Зміна гідратації при комплексотворенні ароматических лігандів з ДНК: моделювання методом молекулярної динаміки

Резюме

Мета. Дослідження зміни гідратації при утворенні комплексів з ДНК ароматических біологічно активних сполук (БАС): антибіотиків актиноміцину D, дауноміцину, ноґаламіцину, новантронну і мутагенів бромистого етидію і профлавіну. **Методи.** Молекулярна динаміка. **Результати.** Обчислено гідратаційні індекси для двоспіральної ДНК і лігандів у вільному стані та у складі комплексу. Проведено критичний аналіз сучасних уявлень щодо зміни водного оточення при зв'язуванні з ДНК ароматических лігандів. **Висновки.** Показано, що при взаємодії ароматических БАС з ДНК відбувається значне (від 2,6 для новантронну до 13,1 для актиноміцину D) вивільнення молекул води гідратних оболонок з розривом водневих зв'язків.

Ключові слова: двоспіральна ДНК, ароматический ліганд, гідратаційний індекс, вивільнення води.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Brana M. F., Cacho M., Gradillas A., de Pascual-Teresa B., Ramos A. Intercalators as anticancer drugs // *Curr. Pharm. Des.*—2001.—7, N 17.—P. 1745–1780.
2. Haq I. Thermodynamics of Drug-DNA interactions // *Arch. Biochem. Biophys.*—2002.—403, N 1.—P. 1–15.
3. Neto J. R., Colombo M. F. Water regulation of actinomycin-D binding to DNA: the interplay among drug affinity, DNA long-range conformation, and hydration // *Biopolymers.*—2000.—53, N 1.—P. 46–59.
4. Kostjukov V. V., Lantushenko A. O., Davies D. B., Evstigneev M. P. On the origin of the decrease in stability of the DNA hairpin d(GCGAAGC) on complexation with aromatic drugs // *Biophys. Chem.*—2007.—129, N 1.—P. 56–59.
5. Yu H. J., Ren J. S., Chaires J. B., Qu X. G. Hydration of drug-DNA complexes: greater water uptake for adriamycin compared to daunomycin // *J. Med. Chem.*—2008.—51, N 19.—P. 5909–5911.
6. Kostjukov V. V., Khomytova N. M., Evstigneev M. P. Partition of thermodynamic energies of drug-DNA complexation // *Biopolymers.*—2009.—91, N 9.—P. 773–790.
7. Qu X., Chaires J. B. Hydration changes for DNA intercalation reactions // *J. Am. Chem. Soc.*—2001.—123, N 1.—P. 1–3.
8. Kostjukov V. V., Khomytova N. M., Lantushenko A. O., Evstigneev M. P. Hydrophobic contribution to the free energy of complexation of aromatic ligands with DNA // *Biopolym. cell.*—2009.—25, N 2.—P. 133–141.
9. Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E. The protein data bank // *Nucl. Acids Res.*—2000.—28, N 1.—P. 235–242.
10. Kostjukov V. V., Khomytova N. M., Davies D. B., Evstigneev M. P. Electrostatic contribution to the energy of binding of aromatic ligands with DNA // *Biopolymers.*—2008.—89, N 8.—P. 680–690.
11. Brunger A. T. X-PLOR. A system for X-ray crystallography and NMR.—Yale: Univ. Press, 1992.—382 p.
12. Chalikian T. V., Sarvazyan A. P., Breslauer K. J. Hydration and partial compressibility of biological compounds // *Biophys. Chem.*—1994.—51, N 2.—P. 89–109.
13. Teplukhin A. V., Poltev V. I., Chuprina V. P. Dependence of the hydration shell structure in the minor groove of the DNA double helix on the groove width as revealed by Monte Carlo simulation // *Biopolymers.*—1991.—31, N 12.—P. 1445–1453.
14. Reha D., Kabelac M., Ryjacek F., Sponer J., Elstner M., Suhai S., Hobza P. Intercalators. 1. Nature of stacking interactions between intercalators (Ethidium, Daunomycin, Ellipticine, and 4'-diaminide-2-phenylindole) and DNA base pairs // *J. Amer. Chem. Soc.*—2002.—124, N 13.—P. 3366–3376.
15. Baginski M., Fogolari F., Briggs J. M. Electrostatic and non-electrostatic contributions to the binding free energies of anthracycline antibiotics to DNA // *J. Mol. Biol.*—1997.—274, N 2.—P. 253–267.
16. Mukherjee A., Lavery R., Bagchi B., Hynes J. T. On the molecular mechanism of drug intercalation into DNA: a simulation study of the intercalation pathway, free energy, and DNA structural changes // *J. Am. Chem. Soc.*—2008.—130, N 30.—P. 9747–9755.
17. Degtyareva N. N., Wallace B. D., Bryant A. R., Loo K. M., Petty J. T. Hydration changes accompanying the binding of minor groove ligands with DNA // *Biophys. J.*—2007.—92, N 3.—P. 959–965.

18. *Maleev V., Semenov M., Kruglova E. B., Bolbukh T., Gasan A., Bereznyak E., Shestopalova A.* Spectroscopic and calorimetric study of DNA interaction with a new series of actinocin derivatives // *J. Mol. Struct.*–2003.–**645**, N 2.–P. 145–158.
19. *Chalikian T. V., Breslauer K. J.* Volumetric properties of nucleic acids // *Biopolymers.*–1998.–**48**, N 4.–P. 264–280.
20. *Marky L. A., Macgregor R. B. J.* Hydration of dAdT polymers: role of water in the thermodynamics of ethidium and propidium intercalation // *Biochemistry.*–1990.–**29**, N 20.–P. 4805–4811.
21. *Han F., Chalikian T. V.* Hydration changes accompanying nucleic acid intercalation reactions: volumetric characterizations // *J. Amer. Chem. Soc.*–2003.–**125**, N 24.–P. 7219–7229.
22. *Shi X., Macgregor R. B. J.* Volume and hydration changes of DNA-ligand interactions // *Biophys. Chem.*–2007.–**125**, N 2.–P. 471–482.
23. *Sidorova N. Y., Rau D. C.* The osmotic sensitivity of netropsin analog binding to DNA // *Biopolymers.*–1995.–**35**, N 4.–P. 377–384.
24. *Shaikh S. A., Ahmed S. R., Jayaram B.* A molecular thermodynamic view of DNA-drug interactions: a case of 25 minor-groove binders // *Arch. Biochem. Biophys.*–2004.–**429**, N 1.–P. 81–99.
25. *Baranovsky S. F., Bolotin P. A., Evstigneev M. P., Chernyshev D. N.* Complexation of heterocyclic ligands with DNA in aqueous solution // *J. Appl. Spectrosc.*–2008.–**75**, N 2.–P. 242–249.
26. *Zavitsas A. A.* Properties of water solutions of electrolytes and nonelectrolytes // *J. Phys. Chem. B.*–2001.–**105**, N 32.–P.7805–7817.

УДК 577.113:577.32
Надійшла до редакції 20.07.09