

# Гидрофобный вклад в свободную энергию комплексообразования ароматических лигандов с ДНК

В. В. Костюков, Н. М. Хомутова, А. О. Лантушенко, М. П. Евстигнеев

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

max\_evstigneev@mail.ru

---

*Рассчитана гидрофобная составляющая энергии комплексообразования двуспиральной ДНК с биологически активными ароматическими соединениями с использованием двух полуэмпирических методов – корреляций гидрофобной энергии с изменениями теплоемкости ( $C_p$ ) и площади поверхности, доступной для растворителя (SASA). Вычислены площади данных поверхностей для свободных лигандов и олигомеров ДНК, раскрученных дуплексов ДНК и комплексов ДНК–Лиганд. Найдены изменения полярной и неполярной площадей поверхностей молекул, доступных для растворителя, при связывании лигандов с ДНК. Рассчитаны гидрофобные вклады на обоих этапах комплексообразования. Показано, что расчет гидрофобной энергии по методу SASA является более корректным, чем метод  $C_p$  для ДНК-интеркалирующих лигандов.*

*Ключевые слова: двуспиральная ДНК, ароматический лиганд, гидрофобный вклад, доступная для растворителя площадь поверхности.*

---

**Введение.** Биологически активные соединения (БАС), относящиеся к классу ароматических молекул, играют значительную роль в регуляции многих биологически важных процессов в организме и находят широкое применение в клинической практике для лечения различных заболеваний. В качестве примера можно привести группу ароматических антибиотиков, среди которых дауномицин, актиномицин D, новантрон и др., активно используемых в настоящее время как базовых элементов химиотерапии раковых опухолей [1], и некоторых ароматических соединений, обладающих полезными химиотерапевтическими свойствами.

Анализ литературы показывает, что в большинстве случаев механизм действия ароматических БАС сводится к непосредственному связыванию с нуклеиновыми кислотами в клетке либо с ДНК-за-

висимыми белками [2–4]. Такой механизм обусловлен наличием в структуре ароматического лиганда плоского ароматического хромофора, обеспечивающего возможность интеркаляции молекулы между парами оснований нуклеотидной последовательности.

В настоящее время можно считать общепризнанным, что стабилизация интеркалированного комплекса происходит в основном за счет стекинг-взаимодействий между хромофором лиганда и смежными парами оснований интеркаляционной полости, а также межмолекулярных водородных связей [4–6]. Стекинг-взаимодействия включают в себя ван-дер-ваальсовы [7], гидрофобные [8] и электростатические [9] взаимодействия. И несмотря на то, что термодинамика связывания ароматических лигандов с ДНК исследована в настоящее время достаточно хорошо [10, 11], относительный

вклад указанных взаимодействий в полную энергию комплексообразования и по сей день остается предметом активных дискуссий. Одна из причин этого состоит в отсутствии единого подхода к расчету основных энергетических вкладов в свободную энергию  $G$  реакции комплексообразования ароматических лигандов с ДНК. В частности, гидрофобный вклад  $G_{\text{гф}}$ , обусловленный высвобождением части молекул воды, связанных с ДНК и лигандом при интеркаляции, является одним из наиболее важных в энергетике комплексообразования с ДНК. Однако в настоящее время существуют как минимум два различных подхода к оценке его эффективности: 1) вычислительный – с использованием молекулярной динамики [12] и вероятностных методов [13] и 2) эмпирический, основанный на факте существования корреляции энергии гидрофобного растворения с изменением площади поверхности, доступной растворителю (SASA – Solvent Accessible Surface Area) [14, 15], либо с изменением теплоемкости ( $C_p$ ) в реакции комплексообразования [16].

Второй способ получил наибольшее распространение в оценке гидрофобного вклада для ДНК-связывающихся ароматических лигандов [11, 17], при этом сравнительный анализ методов корреляции с SASA и  $C_p$  до сих пор проведен не был. Следует также отметить, что оценку гидрофобного вклада при интеркаляции лиганда в молекулу ДНК по методу SASA ранее производили лишь для антибиотика дауномицина и его производных [17].

В настоящей работе рассчитан гидрофобный вклад  $G_{\text{гф}}$  в свободную энергию комплексообразования различных ароматических лигандов (рис. 1) – антибиотиков актиномицина D (AMD), дауномицина (DAU), ногаламицина (NOG), новантрона (NOV), мутагенов бромистого этидия (EB) и профлавина (PF) – с модельным фрагментом ДНК при использовании корреляции  $G_{\text{гф}}$  с SASA и  $C_p$ , а также проведен критический анализ двух описанных выше подходов.

**Материалы и методы.** *Структуры лигандов и ДНК-рецептора.* Пространственные структуры исследуемых лигандов, представленные на рис. 1, взяты из Protein Data Bank [18] (PDB IDs 1OVF, 1JO2, 1JTY, 1L0R, 2FUM и 1QVT соответственно).

Ван-дер-ваальсовы радиусы атомов лигандов отвечают силовому полю AMBER 99 [19].

Известно, что специфичность данных интеркаляторов к определенным последовательностям ДНК не является сильно выраженной, однако анализ литературы [20–23] свидетельствует о том, что все рассматриваемые лиганды демонстрируют специфичность к CG- и GC-сайтам. Учитывая, что DAU проявляет большее сродство не к динуклеотидам CG, а к триплетным CGA-сайтам ДНК [20], в качестве минимального участка посадки лигандов в данной работе принят самокомплементарный фрагмент  $d(\text{TCGA})_2$ , фланкируемый с концов CG-парами. Таким образом, модельным фрагментом ДНК служил самокомплементарный декамер  $d(\text{GCGTCGACGC})_2$ . Пространственная структура дуплекса В-ДНК построена с помощью программы HyperChem 8.0 (Hypercube Inc., Канада).

*Структуры комплексов.* При интеркаляции лигандов их хромофоры встраиваются в центральный CpG-сайт дуплекса. Величины ван-дер-ваальсовых радиусов и зарядов атомов ДНК в настоящей работе также соответствуют силовому полю AMBER 99 [19]. Пространственные структуры комплексов олигомеров ДНК с БАС построены с помощью программы X-PLOR, версия 3.1 [24].

Комплексообразование интеркаляторов с ДНК в настоящей работе рассматривается как процесс, состоящий из двух этапов: образование интеркационной полости в дуплексе ДНК (т. е. переход спирали ДНК из В-формы в раскрученную ДНК\*) и встраивание лиганда в раскрученную ДНК\* [17, 25]. Формирование сайта интеркаляции осуществляли отдельно для каждого лиганда, отодвигая половину всех атомов декамера вдоль оси спирали на 0,34 нм и поворачивая их вокруг нее на угол  $\theta$ , значения которого принимали равными величинам  $\theta$  при интеркаляции соответствующих БАС в двойную спираль ДНК [26–28]. Начальные структуры комплексов Лиганд–ДНК для последующей минимизации по потенциальной энергии в X-PLOR задавали на основании известной из литературы информации о характере интеркаляции рассматриваемых молекул в ДНК: AMD, DAU и EB при комплексообразовании встраиваются в CpG-сайт со стороны малой канавки ДНК [3, 29]; NOV и PF – со

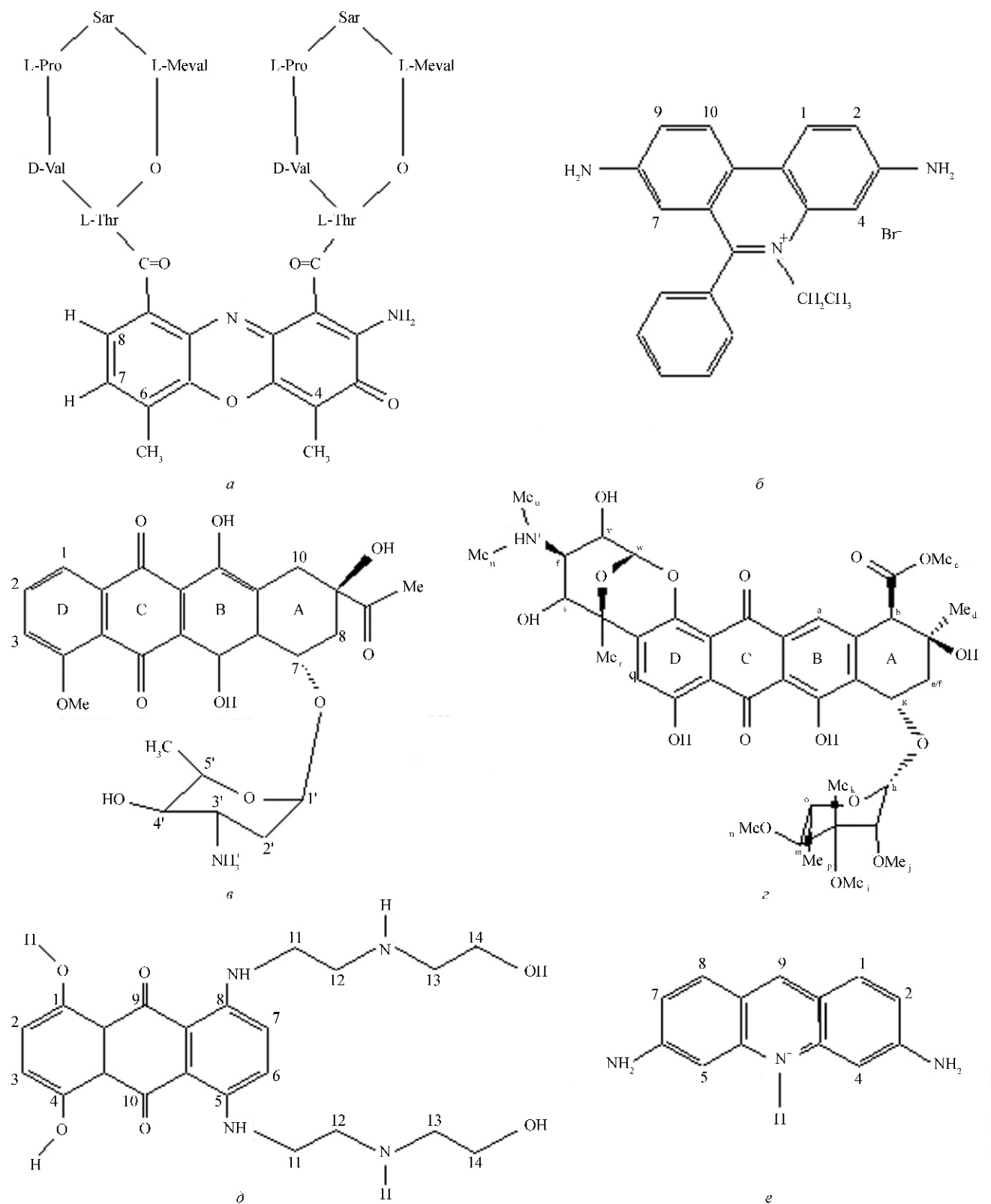


Рис. 1. Структурные формулы исследованных ароматических лигандов: актиномицина D (а), бромистого этидия (б), дауномицина (в), ногамицина (г), новантрона (д) и профлавина (е)

стороны большой канавки [30]; при интеркаляции молекулы NOG аминсахарное кольцо локализуется в большой канавке, а сахарная группа (ногало-за) – в малой [29]. Оптимизацию структур комплексов выполняли минимизацией их потенциальной энергии методом сопряженных градиентов. Центральные участки пространственных структур комплексов декамера ДНК с ароматическими лигандами показаны на рис. 2.

**Результаты и обсуждение.** Расчет гидрофобного вклада при использовании корреляции  $G_{гф}$  с изменением площади, доступной растворителю. Гидрофобный вклад рассчитывали согласно выражению (1) [32, 33], основанному на ранее установленном факте существования линейной корреляции между энергией гидрофобного растворения простых углеводов и аминокислот:

$$G_{гф} = A, \quad (1)$$

где  $\gamma$  – микроскопический коэффициент поверхностного натяжения;  $A$  – изменение площади поверхности молекулы, доступной растворителю, на этапах комплексообразования. В разных источниках имеет различные значения (см. обсуждение проблемы в работе [15]), однако в последнее время большинство авторов использует величину  $\gamma = 50$  кал/(моль  $\text{Å}^2$ ) как для расчета энергии белково-нуклеинового связывания [33], так и для энергии стекинга азотистых оснований ДНК [34] и комплексов Лиганд–ДНК [17], учитывающую различие в размерах молекул лигандов и растворителя [15].

Полная площадь поверхности комплекса SASA Лиганд–ДНК включает в себя полярный (гидрофильный)  $A_{п}$  и неполярный (гидрофобный)  $A_{нп}$  вклады [11]:

$$A = A_{п} + A_{нп}; \quad A = A_{п} + A_{нп}, \quad (2)$$

где

$$A_{нп} = A_{нп}(\text{комплекс}) - \{A_{нп}(\text{ДНК}) + A_{нп}(\text{свободного лиганда})\}; \quad (3)$$

$$A_{п} = A_{п}(\text{комплекс}) - \{A_{п}(\text{ДНК}) + A_{п}(\text{свободного лиганда})\}. \quad (4)$$

Полная площадь поверхности, доступной растворителю, и ее вклады рассчитаны в настоящей работе при помощи программы GETAREA, версия 1.1 [35]. Молекула растворителя (воды) представлена в виде сферы с радиусом 0,14 нм (величина ван-дер-ваальсового радиуса атома кислорода в молекуле  $\text{H}_2\text{O}$  [35]). SASA представляет собой площадь поверхности, образованной движением центра пробной сферы по ван-дер-ваальсовой поверхности молекул растворенного вещества или комплекса [36]. В свою очередь, ван-дер-ваальсова поверхность молекулы является совокупностью сфер с центрами, совпадающими с соответствующими атомами и величинами радиусов, равными ван-дер-ваальсовым для данных атомов. Результаты расчета приведены в таблице.

Расчет гидрофобного вклада с использованием корреляции  $G_{гф}$  с изменением теплоемкости  $C_p$  в реакции комплексообразования. Ранее показано, что энергия гидрофобного растворения линейно коррелирует с изменением теплоемкости  $C_p$  в реакции комплексообразования [37]:

$$G_{гф} = 80(\pm 10) C_p. \quad (5)$$

Также изменение теплоемкости линейно коррелирует с изменением неполярной SASA  $A_{нп}$  [37] или (как показано в более поздней работе тех же авторов [38]) с изменением полярной и неполярной площадей поверхности SASA белково-нуклеиновых комплексов. В работе [11] линейная корреляция  $G_{гф}$  с  $A_{нп}$  и  $A_{п}$  скорректирована на основании экспериментальных калориметрических данных для комплексов Лиганд–ДНК в виде

$$C_p = 0,382 A_{нп} - 0,121 A_{п}. \quad (6)$$

В настоящей работе выражения (5) и (6) использованы для оценки гидрофобного вклада в реакции комплексообразования ароматических лигандов с ДНК. Результаты расчета представлены в таблице.

Сравнение методов расчета гидрофобного вклада в энергетику реакций комплексообразования интеркаляторов с ДНК. Приведенные в таблице расчетные величины  $G_{гф}$  достаточно хорошо согласуются с соответствующими энергиями на

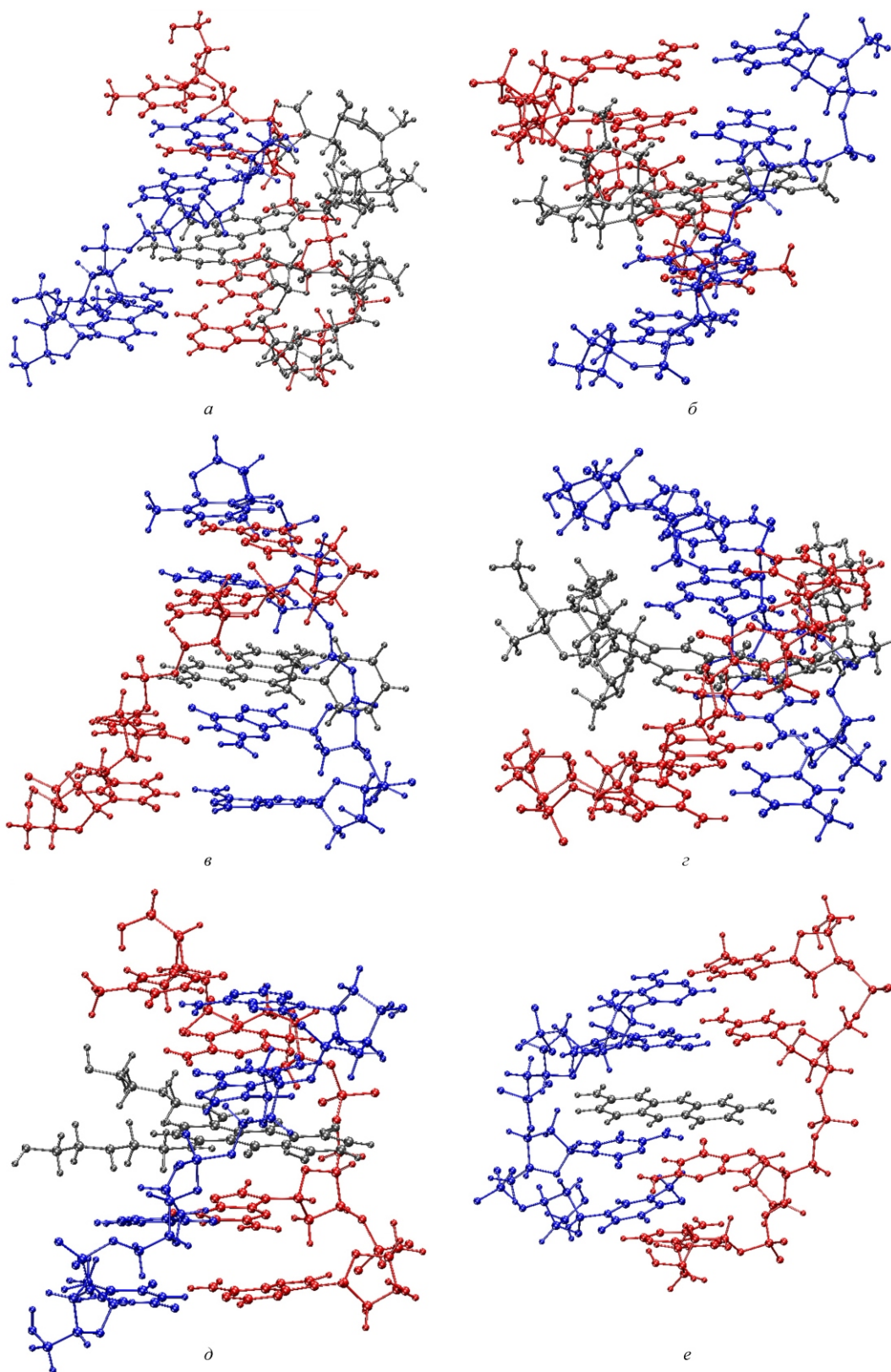


Рис. 2. Центральные участки расчетных структур комплексов дуспиральной ДНК с ароматическими лигандами актиномицином D (а), бромистым этидием (б), дауномицином (в), ногаламицином (г), новантроном (д) и профлавином (е)

Расчетные значения площадей поверхностей молекул и их комплексов ( $\text{\AA}^2$ ) и соответствующие им величины гидрофобного вклада (ккал/моль)

Лиганд	Площадь	A (Л)	A (ДНК)	Раскручивание ДНК			
				A (ДНК*)	A	$G_{cp}$	G
AMD	Полярная	130	2540	2508	-219	23,4	23,8
	Неполярная	1203	1523	1890	695		
	Полная	1333	4063	4398	476		
DAU	Полярная	208	2540	2664	124	3,7	14,2
	Неполярная	562	1523	1682	159		
	Полная	770	4063	4347	284		
EB	Полярная	68	2540	2658	118	1,8	10,7
	Неполярная	504	1523	1618	96		
	Полная	572	4063	4277	214		
NOG	Полярная	271	2540	2646	106	1,9	10,0
	Неполярная	741	1523	1617	94		
	Полная	1012	4063	4263	200		
NOV	Полярная	200	2540	2669	129	2,0	11,8
	Неполярная	569	1523	1630	107		
	Полная	769	4063	4299	236		
PF	Полярная	139	2540	2655	115	1,9	10,7
	Неполярная	279	1523	1622	99		
	Полная	419	4063	4278	215		
Лиганд	Площадь	Вставка лиганда				Суммарный вклад	
		A (К)	A	$G_{cp}$	G	$G_{cp}$	G
AMD	Полярная	2321	-317	-23,7	-59,6	-0,3	-35,8
	Неполярная	2218	-875				
	Полная	4539	-1192				
DAU	Полярная	2486	-386	-11,3	-43,9	-7,6	-29,7
	Неполярная	1752	-492				
	Полная	4239	-878				
EB	Полярная	2507	-219	-12,2	-34,5	-10,5	-23,8
	Неполярная	1653	-470				
	Полная	4160	-689				
NOG	Полярная	2409	-508	-13,8	-56,0	-11,9	-46,0
	Неполярная	1746	-612				
	Полная	4155	-1120				
NOV	Полярная	2536	-334	-9,2	-37,0	-7,2	-25,2
	Неполярная	1792	-407				
	Полная	4328	-741				
PF	Полярная	2530	-265	-5,7	-26,7	-3,7	-16,0
	Неполярная	1633	-269				
	Полная	4163	-534				

Примечание. Л – лиганд; К – комплекс;  $G_{cp}$ , G – значение гидрофобной энергии по методу  $G_{cp}$  и SASA соответственно.

этапе вставки лигандов EB и DAU в ДНК, рассчитанными по методу (5) в работе [11], и со значениями  $G_{гф}$  раскручивания ДНК и вставки DAU, полу-

ченными по методу (1) в [17]. Это дает основание для проведения однозначного сравнения методов расчета  $G_{гф}$ , используемых различными авторами.

Наиболее важным следствием, вытекающим из сравнения  $G_{\text{гф}}$  в таблице для различных этапов комплексообразования, является то, что гидрофобные энергии, рассчитанные двумя разными способами, различаются от двух (ЕВ) до 10 (AMD) раз! На наш взгляд, такое существенное различие является принципиальным и требует пояснения.

Существуют три основных допущения, на которых базируется метод расчета  $G_{\text{гф}}$  через изменение теплоемкости (5) [31, 37–39]:

- существование линейной взаимосвязи энтальпии и энтропии гидрофобного растворения или комплексообразования с изменением теплоемкости реакции;

- изменение теплоемкости полностью определяется гидрофобным эффектом;

- изменение теплоемкости линейно связано с изменением SASA (см. уравнение (6)).

Первое допущение верифицируется экспериментально для широкого набора простых углеводов и некоторых белков [37, 39]. Второе допущение, в свою очередь, предполагает незначительный вклад изменения вибрационных степеней свободы, что по косвенным признакам подтверждается для реакций с участием белков [37]. И, наконец, третье допущение, как правило, вытекает из структурно-термодинамического анализа экспериментальных данных [37, 38]. Следствием перечисленных выше условий является выражение (6), а также соотношение

$$G_{\text{гф}} = C_p(T - T_H) - C_p T \ln(T/T_S), \quad (7)$$

где  $T_H = 295 \text{ K}$ ;  $T_S = 386 \text{ K}$  – температуры, при которых энтальпийный и энтропийный вклады в гидрофобную энергию соответственно обнуляются [37, 39]. При условии  $T = T_H$  из (7) получается выражение (5).

Из таблицы и выражения (6) следует, что вклад полярной составляющей в изменение SASA минимум в 3 раза меньше, чем вклад неполярной, поэтому можно опустить второе слагаемое в (6) и с учетом (5) получить

$$G_{\text{гф}} \approx 30 A_{\text{нп}}. \quad (8)$$

Сравнение (8) с (1) позволяет предсказать как минимум двукратную разницу (учитывая, что при связывании лигандов с ДНК  $A > A_{\text{нп}}$ , как следует из таблицы) в результатах расчета  $G_{\text{гф}}$  по методу SASA и  $C_p$ . Таким образом, можно сделать вывод о существовании систематического различия двух сравниваемых методов в оценке гидрофобного вклада для ДНК-интеркалирующих лигандов.

На наш взгляд, существуют две главные причины, позволяющие утверждать некорректность использования метода расчета  $G_{\text{гф}}$ , основанного на изменении теплоемкости (6), (7), для ДНК-интеркалирующих лигандов. Во-первых, как следует из описанного выше вывода соотношения (5), величина коэффициента 80 в (5) полностью определяется значениями температур перехода  $T_H$  и  $T_S$  в (7). В свою очередь, эти температуры экспериментально установлены для углеводов преимущественно алифатической природы [31, 37, 39], однако известно, что даже для простейших ароматических групп температуры  $T_H$  и  $T_S$  существенно изменяются [31]. Следовательно, расчет  $G_{\text{гф}}$  при связывании ароматических лигандов с ДНК по методу (5) должен использовать уточненное значение коэффициента при  $C_p$ .

Во-вторых, метод расчета через изменение теплоемкости, по-видимому, достаточно корректен только в тех случаях, когда основной вклад в энергию реакции растворения или комплексообразования дают гидрофобные взаимодействия (что, как правило, имеет место для белков) [37]. При этом условии изменение теплоемкости ожидается сравнительно большим, а корреляции (6), (7) являются статистически значимыми. В случае комплексообразования интеркаляторов с ДНК изменение теплоемкости существенно меньше, чем для белковых систем (для сравнения см. данные в работах [11] и [37]), и гидрофобные взаимодействия не являются всецело доминирующими [11, 17, 21]. Кроме того, вклад вибрационных степеней свободы в суммарную теплоемкость реакции до сих пор остается не выясненным.

В отличие от рассмотренного выше способа расчета гидрофобного вклада метод SASA (1) фактически базируется на одном единственном допущении о существовании линейной зависимости

между энергией гидрофобного растворения простых углеводов и величиной SASA, подтвержденном экспериментально и теоретически [15, 34]. Основная проблема метода заключается в поиске корректного значения коэффициента  $\beta$ , отвечающего реальному гидрофобному вкладу. Проведенная нами недавно «калибровка» коэффициента  $\beta$  [40] подтвердила корректность использования стандартного значения  $\beta = 50$  кал/(моль·Å<sup>2</sup>) для класса ароматических лигандов. В связи с этим анализ гидрофобного вклада будет далее проведен с применением метода SASA (энергия  $G$  в таблице).

*Анализ гидрофобного вклада в энергию комплексообразования лигандов с ДНК.* Полученные в настоящей работе величины  $A$  и  $G_{\text{гф}}$  для связывания дуплекса ДНК с DAU (см. таблицу) для обоих этапов интеркаляции достаточно хорошо согласуются с результатами работы [17]; небольшие различия обусловлены, вероятнее всего, тем, что в [17] использованы ван-дер-ваальсовы радиусы атомов, соответствующие силовому полю CHARMM.

Согласно данным таблицы, гидрофобная выгодность связывания лигандов с ДНК убывает в ряду: NOG > AMD > DAU > NOV > EB > PF. Полученная последовательность хорошо коррелирует со степенью разветвленности боковых цепей рассматриваемых лигандов: от массивных молекул NOG и AMD до сравнительно небольшой молекулы PF, содержащей лишь две гидрофильные аминокислотные группы в положениях 3, 6 хромофора (см. рис. 1, e), и также согласуется с рядом убывания по степени гидрофобного вклада: AMD > DAU > EB, полученным в работе [11].

Объемность боковых цепей определяет эффективность вытеснения молекул воды гидратных оболочек ДНК и лиганда при комплексообразовании и, следовательно, гидрофобный вклад тем больше, чем более объемны боковые группы интеркаляторов, укладываемые при встраивании в дуплекс ДНК в ее канавки. Эффект вытеснения воды также косвенно подтверждается тем фактом, что суммарное изменение общей площади поверхности, доступной растворителю, на этапах раскручивания ДНК и встраивания лиганда оказывается отрицательным (см. таблицу).

*V. V. Kostjukov, N. M. Khomutova, A. O. Lantushenko, M. P. Evstigneev*

Hydrophobic contribution to the free energy of complexation of aromatic ligands with DNA

*Summary*The hydrophobic component of complexation energy of double-stranded DNA with biologically active aromatic compounds was calculated using two semi-empirical methods – correlations of hydrophobic energy with changes of a heat capacity ( $C_p$ ) and solvent-accessible surface area (SASA). These surface areas were calculated for free ligands and DNA oligomers, unwound DNA duplexes and DNA-ligand complexes. The changes of polar and non-polar SASAs of molecules upon binding ligands to DNA were found. The hydrophobic contribution at both complexation stages were calculated. It was shown that the calculation of hydrophobic energy by SASA method is more correct than ( $C_p$ ) method for DNA-binding ligands.

*Keywords:* double-stranded DNA, aromatic ligand, hydrophobic contribution, solvent-accessible surface area.

*V. V. Kostjukov, N. M. Khomutova, A. O. Lantushenko, M. P. Evstigneev*

Гідрофобний внесок у вільну енергію комплексоутворення ароматичних лігандів з ДНК

Резюме

*Розраховано гідрофобну складову енергії комплексоутворення двоспіральної ДНК з біологічно активними ароматичними сполуками з використанням двох напівемпіричних методик – кореляцій гідрофобної енергії зі змінами теплоємності ( $C_p$ ) та площі поверхні, доступної для розчинника (SASA). Обчислено площі зазначених поверхонь для вільних лігандів та олігомерів ДНК, розкручених дуплексів ДНК і комплексів ДНК–Ліганд. Знайдено зміни полярної та неполярної площі поверхонь молекул, доступних для розчинника, при зв'язуванні лігандів з ДНК. Розраховано гідрофобні внески на обох етапах комплексоутворення. Показано, що розрахунок гідрофобної енергії за методом SASA є коректнішим, ніж метод  $C_p$  для лігандів, що інтеркалюють у ДНК.*

*Ключові слова:* двоспіральна ДНК, ароматичний ліганд, гідрофобний внесок, доступна для розчинника площа поверхні.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chu E., DeVita V. T. Physicians' cancer chemotherapy drug manual.–London: Jones and Bartlett publ., 2003.–512 p.
2. Neidle S., Waring M. J. Molecular aspects of anti-cancer drug action.–London: Macmillan, 1983.–483 p.
3. Pullman B. Molecular mechanism of specificity in DNA-antitumor drug interactions // Adv. Drug Res.–1989.–**18**.–P. 2–112.
4. Graves D. E., Velea L. M. Intercalative binding of small molecules to nucleic acids // Curr. Org. Chem.–2000.–**4**, N 9.–P. 915–928.
5. Sartorius J., Schneider H.-J. Intercalation mechanisms with ds-DNA: binding modes and energy contributions with benzene, naphthalene, quinoline and indole derivatives including some antimalarials // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.–1997.–P. 2319–2327.



6. *Reha D., Kabelac M., Ryjacek F., Sponer J., Sponer J. E., Elstner M., Suhai S., Hobza P.* Intercalators. 1. Nature of stacking interactions between intercalators (ethidium, daunomycin, ellipticine, and 4',6'-diaminide-2-phenylindole) and DNA base pairs. *Ab initio* quantum chemical, density functional theory, and empirical potential study // *J. Amer. Chem. Soc.*—2002.—**124**, N 13.—P. 3366–3376.
7. *Kubar T., Hanus M., Ryjacek F., Hobza P.* Binding of cationic and neutral phenanthridine intercalators to a DNA oligomer is controlled by dispersion energy: quantum chemical calculations and molecular mechanics simulations // *Chem. Eur. J.*—2006.—**12**.—P. 280–290.
8. *Luo R., Gilson H. S. R., Potter M. J., Gilson M. K.* The physical basis of nucleic acid base stacking in water // *Biophys. J.*—2001.—**80**, N 1.—P. 140–148.
9. *Medhi C., Mitchell J. B. O., Price S. L., Tabor A. B.* Electrostatic factors in DNA intercalation // *Biopolymers.*—1999.—**52**.—P. 84–93.
10. *Lane A. N., Jenkins T. C.* Thermodynamics of nucleic acids and their interactions with ligands // *Quart. Rev. Biophys.*—2000.—**33**, N 3.—P. 255–306.
11. *Ren J., Jenkins T. C., Chaires J. B.* Energetics of DNA intercalation reactions // *Biochemistry.*—2000.—**39**, N 29.—P. 8439–8447.
12. *Meirovitch H.* Recent developments in methodologies for calculating the entropy and free energy of biological systems by computer simulation // *Curr. Opin. Struct. Biol.*—2007.—**17**.—P. 181–186.
13. *Sokolov V. F., Chuev G. N.* A probabilistic method for the calculation of energy of hydrophobic interactions // *Biophys. J.*—2006.—**51**, N 2.—P. 207–213.
14. *Lin M. S., Fawzi N. L., Head-Gordon T.* Hydrophobic potential of mean force as a solvation function for protein structure prediction // *Structure* — 2007.—**15**.—P. 727–740.
15. *Sharp K. A., Nicholls A., Fine R. F., Honig B.* Reconciling the magnitude of the microscopic and macroscopic hydrophobic effects // *Science.*—1991.—**252**, N 5002.—P. 106–109.
16. *Dill K. A., Privalov P. L., Gill S. J., Murphy K. P.* The meaning of hydrophobicity // *Science.*—1990.—**250**, N 4978.—P. 297–298.
17. *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.
18. *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.
19. *Cheatham T. E., Cicplak P., Kollman P. A.* A modified version of the Cornell et al. force field with improved sugar pucker phases and helical repeat // *J. Biomol. Struct. and Dyn.*—1999.—**16**, N 4.—P. 845–862.
20. *Brana M. F., Cacho M., Gradillas A., Pascual-Teresa B., Ramos A.* Intercalators as anticancer drugs // *Curr. Pharm. Des.*—2001.—**7**, N 17.—P. 1745–1780.
21. *Neidle S., Pearl L. H., Herzyk P., Berman H. M.* A molecular model for proflavine-DNA intercalation // *Nucl. Acids Res.*—1988.—**16**, N 18.—P. 8999–9016.
22. *Davies D. B., Djimant L. N., Baranovsky S. F., Veselkov A. N.* <sup>1</sup>H-NMR determination of the thermodynamics of drug complexation with single-stranded and double-stranded oligonucleotides in solution: ethidium bromide complexation with the deoxytetranucleotides 5'-d(ApCpGpT), 5'-d(ApGpCpT) and 5'-d(TpGpCpA) // *Biopolymers.*—1997.—**42**, N 3.—P. 285–295.
23. *Snyder J. G., Hartman N. G., D'Estaintoit B. L., Kennard O., Remeta D. P., Breslauer K. J.* Binding of actinomycin D to DNA: Evidence for a nonclassical high-affinity binding mode that does not require GpC sites // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1989.—**86**, N 11.—P. 3968–3972.
24. *Brunger A. T.* X-PLOR. A system for X-ray crystallography and NMR—Yale: Univ. Press, 1992.—382 p.
25. *Misra V. K., Honig B.* On the magnitude of the electrostatic contribution to Ligand-DNA interactions // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—**92**, N 10.—P. 4691–4695.
26. *Feigon J., Denny W. A., Leupin W., Kearns D. R.* Interactions of antitumor drugs with natural DNA: <sup>1</sup>H NMR study of binding mode and kinetics // *J. Med. Chem.*—1984.—**27**, N 4.—P. 450–465.
27. *Waring M.* Variation of the supercoils in closed circular DNA by binding of antibiotics and drugs: evidence for molecular models involving intercalation // *J. Mol. Biol.*—1970.—**54**, N 2.—P. 247–279.
28. *Kapuscinski J., Darzynkiewicz Z., Traganos F., Melamed M. R.* Interactions of a new antitumor agent, 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]-ethyl]amino]-9,10-anthracene nedione, with nucleic acids // *Biochem. Pharm.*—1981.—**30**, N 3.—P. 231–240.
29. *Yang X.-L., Wang A. H.-J.* Structural studies of atom-specific anticancer drugs acting on DNA // *Pharm. Ther.*—1999.—**83**, N 3.—P. 181–215.
30. *Searle M. S.* NMR studies of drug-DNA interactions // *Progr. NMR Spectr.*—1993.—**25**, N 5.—P. 403–480.
31. *Makhatadze G. I., Privalov P. L.* Energetics of protein structure // *Adv. Protein Chem.*—1995.—**47**.—P. 307–425.
32. *Janin J.* Angstroms and calories // *Structure.*—1997.—**5**, N 4.—P. 473–479.
33. *Noskov S. Yu., Lim C.* Free energy decomposition of protein-protein interactions // *Biophys. J.*—2001.—**81**, N 2.—P. 737–750.
34. *Friedman R. A., Honig B.* A Free energy analysis of nucleic acid base stacking in aqueous solution // *Biophys. J.*—1995.—**69**, N 4.—P. 1528–1535.
35. *Fraczkiewicz R., Braun W.* Exact and efficient analytical calculation of the accessible surface areas and their gradients for macromolecules // *J. Comp. Chem.*—1998.—**19**, N 3.—P. 319–333.
36. *Lee B., Richards F. M.* The interpretation of protein structures: estimation of static accessibility // *J. Mol. Biol.*—1971.—**55**, N 3.—P. 379–400.
37. *Ha J.-H., Spolar R. S., Record M. T.* Role of the hydrophobic effect in stability of site-specific Protein-DNA complexes // *J. Mol. Biol.*—1989.—**209**, N 4.—P. 801–816.
38. *Spolar R. S., Record M. T.* Coupling of local folding to site-specific binding of proteins to DNA // *Science.*—1994.—**263**, N 5148.—P. 777–784.
39. *Baldwin R. L.* Temperature dependence of the hydrophobic interaction in protein folding // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1986.—**83**, N 21.—P. 8069–8072.
40. *Kostjukov V. V., Khomytova N. M., Evstigneev M. P.* «Calibration» of hydrophobic contribution to the free energy of reaction of aromatic molecules complexation in solution // *Russ. J. Phys. Chem. A.*—2009 (in press).