

## اثر آرایش مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم بر منحنی گذار مولکول دی ان ای

## دیگرسون: یک مطالعه شبیه سازی دینامیک مولکولی

کبری ایزانلو\*

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، گروه شیمی، بجنورد، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۲۴

تاریخ تصحیح: ۹۳/۴/۲۰

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۵

## چکیده:

شبیه سازی دینامیک مولکولی روی ساختار B-DNA با توالی (CGCGAATTCGCG) d و در محیطی با غلظت یک مولار از نمک سدیم کلرید انجام شد. مطالعه در هفت دمای مختلف از ۲۸۰ تا ۴۰۰ کلوین با فاصله دمایی ۲۰ کلوین با زمان شبیه سازی ۵۰ نانو ثانیه برای هر دما انجام گرفت. در هر دما تابع توزیع شعاعی برای مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم در اطراف اتم‌های مختلفی از مولکول دی ان ای محاسبه شد. محاسبات نشان داد در طی فرآیند ذوب شدن که مولکول دی ان ای از حالت دو رشته‌ای به تک رشته‌ای تغییر حالت می‌دهد، مولکول‌های آب از اطراف مولکول دی ان ای آزاد می‌شوند و در مقابل فاصله کاتیون‌های سدیم از اتم‌های دی ان ای کاهش می‌یابد. این رفتار در محدوده دمای گذار به طور شارپ و تیزی روی نمی‌دهد. بنابراین آزاد شدن مولکول‌های آب و نزدیک شدن کاتیون‌های سدیم در تیزی منحنی ذوب شدن مؤثر نیستند. بیشترین تعداد مولکول‌های آب اطراف اتم‌های اکسیژن گروه فسفات که دارای بار منفی هستند، دیده می‌شود. مولکول‌های آبی که بعد از دمای گذار از شیار کوچک دی ان ای آزاد می‌شوند بیشتر از شیار بزرگ است و همچنین نفوذ کاتیون‌ها به شیار کوچک بیشتر از شیار بزرگ است. تبادل پروتون‌های ایمینو در تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل مشاهده شد. سرعت تبادل پروتون‌های ایمینو به نوع باز آروماتیک بستگی دارد و در باز آدنین سریعتر از گوانین و سیتوزین می‌باشد.

واژگان کلیدی: مولکول دی ان ای، تابع توزیع شعاعی، فرآیند ذوب شدن، شبیه سازی دینامیک مولکولی

## ۱- مقدمه:

نقش آب در سیستم‌های بیولوژیکی و طبیعی مانند پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۱]. پایداری ساختار و صورتبندی مارپیچ مضاعف دی ان ای (دی اکسی ریبو نوکلئیک اسید) بسیار وابسته به مولکول‌های اطراف آن مانند مولکول‌های آب و یون‌ها می‌باشد [۲، ۳]. آبپوشی در مولکول دی ان ای نقش بسیار مهمی در پایداری ساختار سه بعدی و نیز در تبدیل صورتبندی‌های مختلف این مولکول (فرم‌های A، B و Z) به یکدیگر دارد [۴-۶]. بسیاری از پروتئین‌های

\* نویسنده مسئول: کبری ایزانلو، استادیار شیمی فیزیک، دانشکده شیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد Email: c\_izanloo@yahoo.com

آنزیمی برای انجام فعالیت بیولوژیکی در اتصال به دی ان ای بطور گزینشی عمل می‌کنند و به توالی‌های خاصی از مولکول متصل می‌شوند. مولکول‌های آب نقش بسیاری مهمی در شناخت این توالی برای پروتئین‌های آنزیمی بازی می‌کنند [۴، ۶]. بنابراین لایه‌ای از مولکول‌های آب که در مجاورت مولکول دی ان ای قرار دارند در عملکرد این مولکول مؤثرند [۷]. از آنجایی که اتم‌های اکسیژن گروه‌های فسفات مولکول دی ان ای دارای بار منفی هستند، بنابراین کاتیون‌های محیط با پوشاندن این بارهای منفی نقش مهمی در پایداری ساختار مولکول و نیز در فعالیت لایه آبپوشی اطراف آن دارند [۸-۱۰].

یکی از ویژگی‌های بسیار مهم مولکول دی ان ای خاصیت از حالت طبیعی خارج شدن حرارتی<sup>۱</sup> یا فرآیند ذوب شدن<sup>۲</sup> است. در اثر این پدیده دو رشته مولکول با افزایش دما از یکدیگر جدا می‌شوند و مولکول دورشته‌ای به حالت تک رشته‌ای تبدیل می‌شود [۱۱]. در تجربه مشخص شده است که این گذر فاز بسیار تیز است. به عبارت دیگر از نوع گذر فاز مرتبه اول می‌باشد [۱۲]. نتایج آزمایشات تجربی کالریتری<sup>۳</sup> و پراکندگی نوترونی شبه الاستیک<sup>۴</sup> نشان می‌دهد که آبپوشی مولکول دی ان ای دو رشته‌ای با تک رشته‌ای با یکدیگر متفاوت است. با افزایش دما و تبدیل حالت دو رشته‌ای به تک رشته‌ای در طی فرآیند ذوب شدن، تعداد مولکول‌های آب در لایه آبپوشی مجاور دی ان ای کاهش می‌یابد [۱۳]. اسپینگ و همکارانش با مطالعه توالی E.coli DNA و poly(dA)- poly(dT) مشخص کردند که این تعداد به طور متوسط چها مولکول آب به ازای هر جفت باز آروماتیک در زنجیره دی ان ای می‌باشد [۱۴]. روزنر و همکارانش آبپوشی قطعات کوتاهی از مولکول دی ان ای را در محیط‌های مختلفی با حضور مولکول‌هایی با حجم‌های متفاوت با روش فشار اسمزی<sup>۵</sup> بررسی کردند و نقش آنها را در تعداد مولکول‌های آبی که در فرآیند ذوب شدن آزاد می‌شود را مطالعه کردند [۱۵]. چارلز و همکارانش آبپوشی توالی‌های مختلفی از مولکول دی ان ای را در طی فرآیند ذوب شدن و در محیط‌های مختلف با روش جذب اشعه ماوراء بنفش در طول موج ۲۶۰ نانو متر اندازه‌گیری کردند. آنها نشان دادند که میزان اتصال کاتیونها به دی ان ای متأثر از میزان آبپوشی است [۱۶]. تحقیقات نشان می‌دهد که آبپوشی نوکلئیک اسیدها حتی در تشخیص کدهای ژنتیکی نیز دارای اهمیت می‌باشد [۱۷].

مطالعه کریستالوگرافی اشعه ایکس<sup>۶</sup> و رزونانس مغناطیسی هسته‌ای محلول<sup>۷</sup> نشان می‌دهد اتم‌های اکسیژن گروه فسفات در مولکول دی ان ای که دارای بار منفی هستند، میزان آبپوشی بالایی دارند. همچنین در مجاورت توالی AATT در سمت شیار کوچک ستون فقراتی از مولکول‌های آب تشکیل می‌شود که پایداری ویژه‌ای برای مولکول دی ان ای ایجاد می‌کند

<sup>1</sup> Thermal denaturation

<sup>2</sup> Melting process

<sup>3</sup> Calorimetric

<sup>4</sup> Neutron quasi elastic scattering

<sup>5</sup> Osmotic stressing

<sup>6</sup> x-ray crystallographic

<sup>7</sup> solution nuclear magnetic resonance

[۱۸ و ۱۹]. از آنجایی که شیار کوچک باریک و عمیق است لذا مولکول‌های آب موجود در این شیار نسبت به شیار بزرگ منظم‌تر قرار می‌گیرند و دارای حرکت آرام‌تری هستند [۲۰].

هدف از این مطالعه بررسی تغییر آرایش مولکول‌های آب و یون‌های کاتیون اطراف اتم‌های مختلف مولکول دی ان ای در طی مسیر فرآیند ذوب شدن است. تا طی آن اثر مولکول‌های آب و کاتیون‌ها را در فرآیند ذوب شدن بررسی کنیم و همچنین تفاوت اتم‌های مختلف مولکول دی ان ای را از این لحاظ نشان دهیم. دمای گذار دمایی تعریف می‌شود که در آن نصف پیوندهای هیدروژنی بین رشته‌ای مولکول دی ان ای در فرآیند ذوب شدن گسسته می‌شود. منحنی گذار در دمای گذار دارای شیب بسیار تندی است که نشان می‌دهد گذر این مولکول از حالت دو رشته‌ای به تک رشته‌ای یک گذار مرتبه اول محسوب می‌شود. ایزانلو و همکارانش [۲۱] نشان دادند که شکست پیوندهای هیدروژنی بین دو رشته‌ای و برهم‌کنش‌های انباشتگی در تیزی منحنی گذار شرکت می‌کنند. با توجه به این به دنبال پاسخ این سوال خواهیم بود که آیا تغییر آرایش مولکول‌های آب و کاتیون‌ها در طی مسیر ذوب شدن در تیزی این منحنی اثر می‌گذارد؟ چون شبیه سازی‌ها در محیطی با غلظت بالای نمک (یک مولار نمک سدیم کلرید) انجام می‌گیرد، بنابراین اثر این محیط نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

## ۲- تکنیک‌های شبیه سازی

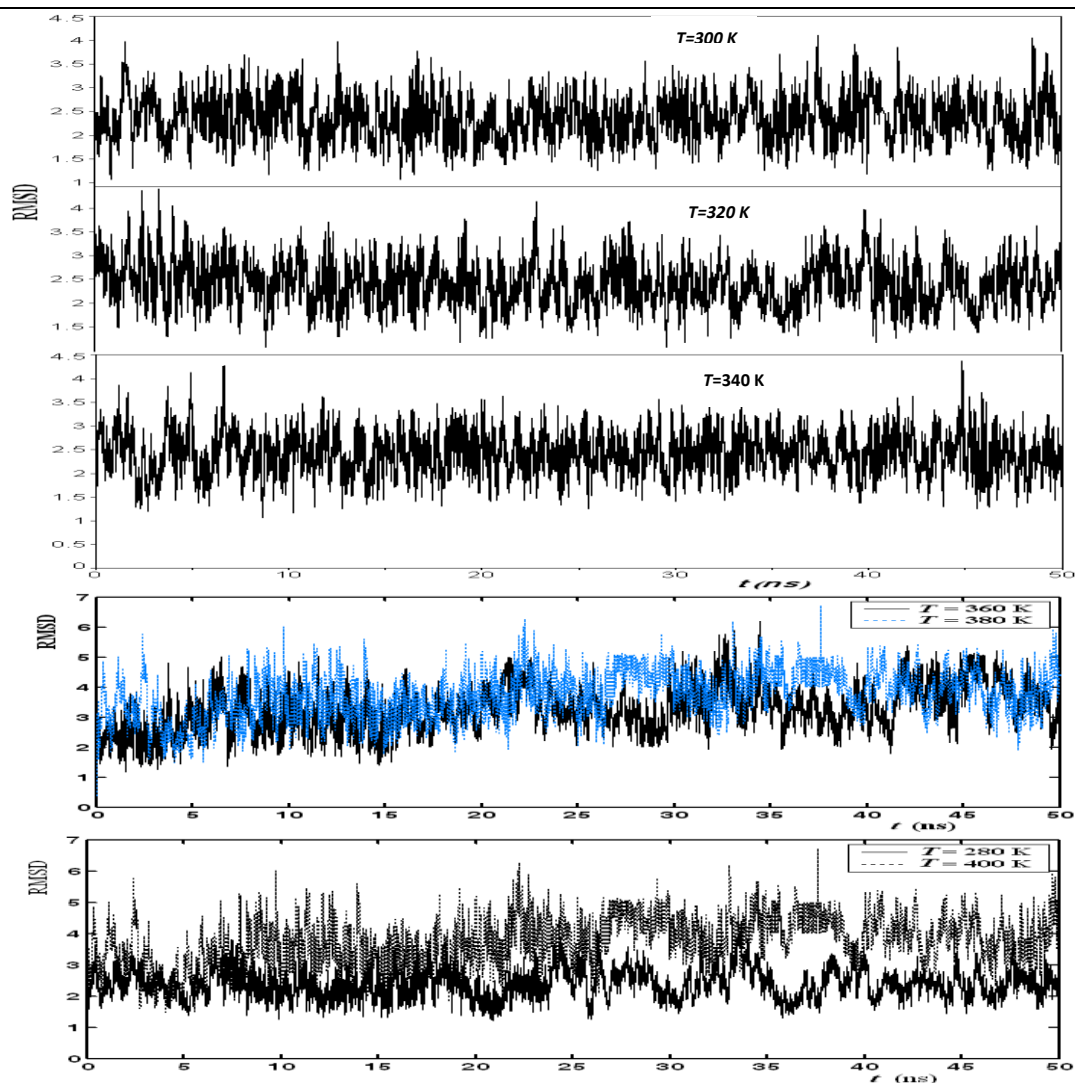
شبیه‌سازی در یک سلول هگزاگونال با اعمال شرایط مرزی در سه راستای  $x$ ،  $y$  و  $z$  اجرا شد. قطعه DNA انتخاب شده، توالی Drew-Dickerson با ساختار B-DNA و دارای ۱۲ جفت باز با توالی  $d(CGCGAATTCGCG)$  است که دارای ساختار دوتایی و مارپیچی می‌باشد. علت انتخاب این توالی این است که در بخش مرکزی آن بر روی نوکوتیدهای AATT از سمت شیار کوچک ستون فقراتی از آب می‌نشینند و باعث ایجاد پایداری خاصی در این مولکول می‌شود [۲۲] و لذا بسیار هم از لحاظ نظری و هم ساختاری مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۳]. همچنین این توالی محل اتصال آنزیم EcoRI است که پیوند فسفو دی استری را در ساختار دو رشته‌ای مولکول DNA می‌شکند. بسیاری از آنزیم‌ها که مسئول باز کردن دو رشته DNA از هم هستند معمولاً از توالی GAATTC به آن نزدیک می‌شوند. ساختار اولیه شبیه‌سازی که ساختار بلوری این مولکول می‌باشد و مختصات اتم‌های آن بر اساس پرتونگاری اشعه ایکس به دست آمده‌اند، از سایت بانک داده‌های پروتئین معروف به 1BNA.pdb گرفته شده است [۲۴]. این مولکول در مرکز سلول شبیه‌سازی قرار داده شد و با فاصله  $10 \text{ \AA}$  از آن مولکول‌های آب به عنوان حلال به سلول شبیه‌سازی اضافه شد. مدلی که برای مولکول‌های آب انتخاب شد، مدل TIP3P بود. چون نرم‌افزار VMD در این بررسی استفاده شد، این مدل برای آب با این نرم‌افزار سازگاری دارد. این لایه از مولکول‌های آب بدین جهت انتخاب شد تا مطمئن باشیم مولکول در طول مسیر شبیه‌سازی کاملاً در لایه‌ای از مولکول‌های آب شناور است. بنابراین در کل ۳۵۵۸ مولکول آب در داخل سلول قرار داده شد. برای اینکه بارهای منفی مولکول را (دارای ۲۲ بار منفی) خنثی کنیم به گونه‌ای که دارای یک محیطی با غلظت ۱ مولار از نمک باشیم، ۴۵ یون سدیم و ۲۳ یون کلر به محیط اضافه

کردیم. افزایش یونها با نرم‌افزار VMD انجام شد. موقعیت اولیه یونها تصادفی و با فاصله  $5\text{\AA}$  انتخاب شد. شبیه‌سازی برای هفت دمای مختلف از  $280-400$  کلوین با فاصله دمایی  $20$  کلوین در یک آنسامبل *NPT* (مجموعه هم‌دم-هم‌فشار) انجام شد. شبیه‌سازی برای همه دماها تا  $50$  نانو ثانیه ادامه یافت. گام زمانی شبیه‌سازی  $2$  فمتو ثانیه انتخاب شد، که یک گام زمانی متداول در شبیه‌سازی سیستم‌های بیو می‌باشد. پیوندهایی که دارای اتم هیدروژن می‌باشند، دارای ارتعاشاتی با فرکانس بالا می‌باشند. بدین منظور از الگوریتم SHAKE برای مقید کردن پیوندها در مقادیر تعادلی خود برای شبیه‌سازی استفاده شد [25]. برای ثابت نگه داشتن دما و فشار از دینامیک لائوین استفاده شد. مقدار فشار در طول شبیه‌سازی  $1$  اتمسفر قرار داده شد. برای برهم‌کنش‌های بلند برد الکتروستاتیک از روش توسعه یافته جمع اوالد یعنی روش ذرات مش اوالد استفاده شد. شعاع یا فاصله قطع برای برهم‌کنش‌های وان‌دروالسی  $12\text{\AA}$  انتخاب شد. همه شبیه‌سازی‌ها با استفاده از مدل 27 CHARMM برای میدان نیرو انجام شد. از برنامه دینامیک مولکولی NAMD 2.6 برای اجرای شبیه‌سازی‌ها و نرم‌افزار گرافیک مولکولی VMD برای آنالیز نتایج حاصل از شبیه‌سازی استفاده شد. ابعاد سلول شبیه‌سازی که حاوی قطعه DNA، مولکول‌های آب و یون‌ها می‌باشد  $42.5 \times 46.9 \times 63.9 \text{\AA}^3$  است.

### ۳- نتایج:

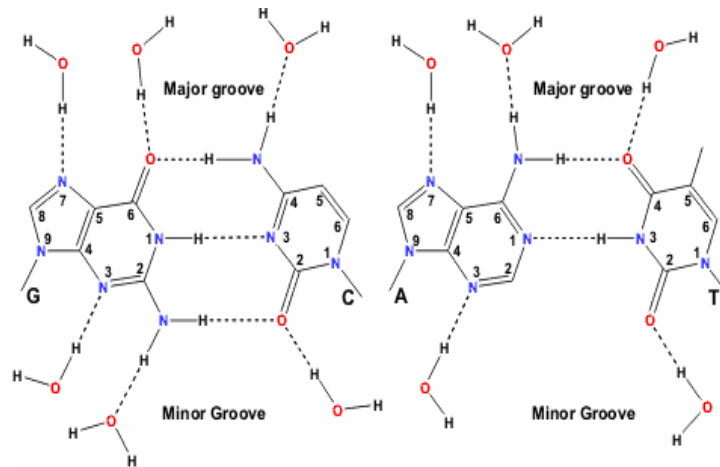
یکی از معیارها که معمولاً در شبیه‌سازی‌های مکانیک مولکولی جهت تعیین پایداری ساختاری و به تعادل‌رسانی سیستم استفاده می‌شود، جذر میانگین مربع جابه‌جایی  $1$  یا RMSD است. شکل ۱ مقادیر RMSD های محاسبه شده در دماهای مختلف را نشان می‌دهد. واضح است که RMSD با افزایش دما زیاد می‌شود، اما این افزایش بین دو دمای  $340$  و  $360$  کلوین بیشتر از سایر دماهای متوالی است. دمای گذار تجربی به دست آمده برای دی ان ای دیکرسون در غلظت یک مولار از نمک سدیم کلرید  $341$  کلوین است [26].

<sup>1</sup> Root mean square deviation



شکل ۱: مقدار RMSD محاسبه شده (بر اساس تمام اتم‌های مولکول DNA) در دماهای مختلف.

مولکول‌های آب می‌توانند پیوندهای هیدروژنی با اتم‌های اکسیژن گروه‌های فسفات مولکول دی ان ای و اتم‌هایی از بازهای آروماتیک تشکیل دهند. شکل ۲ اتم‌هایی از بازهای آروماتیک (گوانین، سیتوزین، تیمین، و آدنین) را که قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با آب هستند را در دو سمت شیار بزرگ و کوچک نشان می‌دهد. برای باز آدنین اتم‌های N7 و NH6 در شیار بزرگ و N3 در شیار کوچک، برای باز تیمین اتم O4 در شیار بزرگ و O2 در شیار کوچک، باز گوانین اتم‌های O6 و N7 در شیار بزرگ و N3 و NH2 در شیار کوچک، باز سیتوزین اتم NH4 در شیار بزرگ و O2 در شیار کوچک قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با مولکول‌های آب هستند [۲۷].



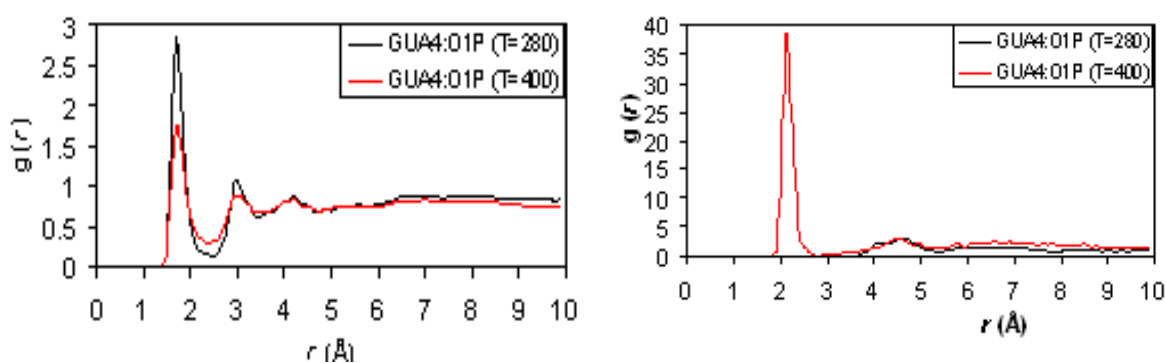
شکل ۲: نمایش بخشی از ساختار مولکول دی ان ای. در این ساختار پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل و نیز پیوند هیدروژنی بین اتم‌هایی از بازهای آدنین (A)، تیمین (T)، گوانین (G)، و سیتوزین (C) با مولکول‌های آب در دو سمت شیار بزرگ (major groove) و شیار کوچک (minor groove) به صورت نقطه چین نمایش داده شده است [۲۸].

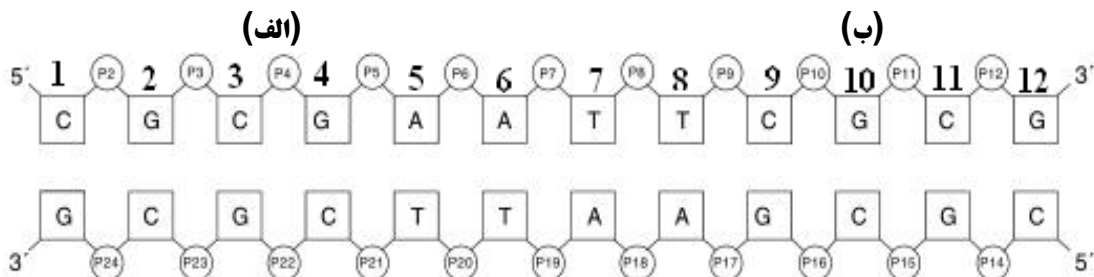
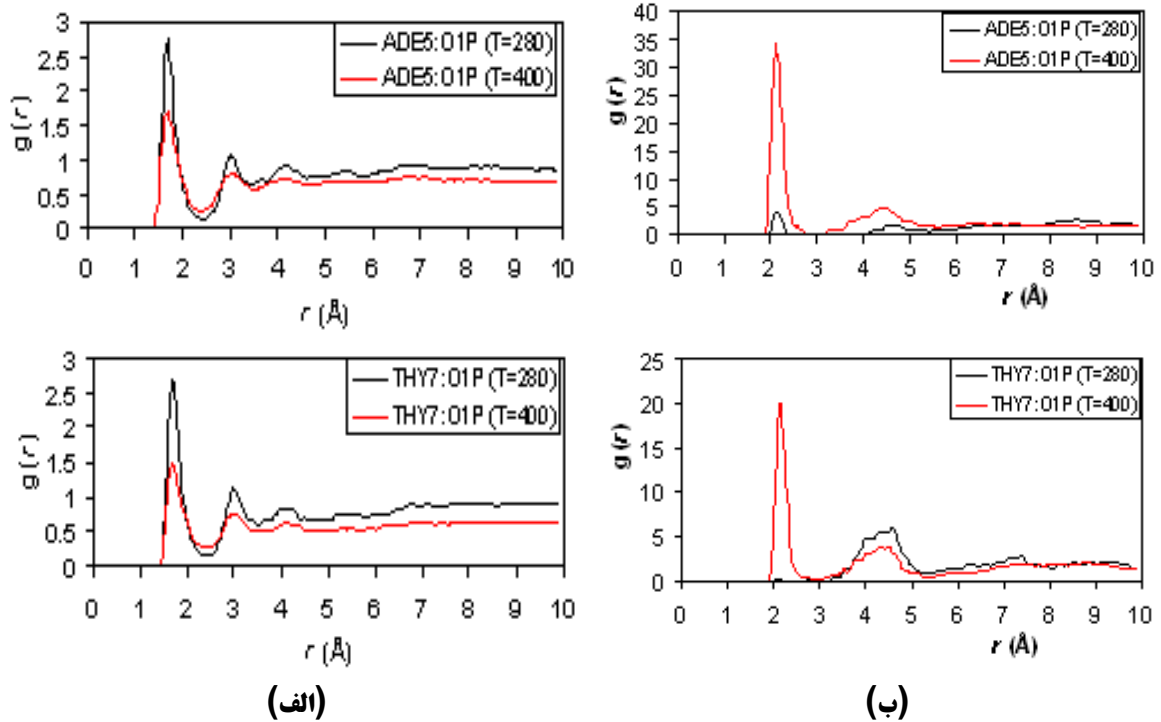
به جهت اینکه تغییر آرایش مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم را در طی مسیر فرآیند ذوب شدن بررسی کنیم، اتم‌های مولکول دی ان ای را به سه گروه تقسیم می‌کنیم: (۱) اتم‌های اکسیژن گروه فسفات که دارای بار منفی هستند (۲) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که هم‌قادرند در پیوند هیدروژنی بین دو رشته شرکت کنند و هم با آب پیوند هیدروژنی تشکیل دهند و (۳) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین دو رشته مارپیچ مضاعف دی ان ای شرکت نمی‌کنند اما قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند.

برای بررسی رفتار مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم در مسیر ذوب شدن از محاسبه تابع توزیع شعاعی ( $g(r)$ ) بهره برده‌ایم. این کمیت احتمال یافتن مولکولی را در اطراف یک مولکول مرجع نشان می‌دهد. شکل ۳ تابع توزیع شعاعی را برای مولکول‌های آب در اطراف اتم اکسیژن گروه فسفات (PO) در دو دمای ۲۸۰ کلوین (دمای پایین تر از دمای گذار) و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) نشان می‌دهد. دمای گذاری که به طور تجربی برای توالی Drew-Dickerson در غلظت یک مولار از نمک سدیم کلرید اندازه‌گیری شده، ۳۴۱ کلوین است [۲۶]. ایزائلو و همکارانش بر اساس روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی این دما را ۳۴۹ کلوین برای این توالی و در این غلظت گزارش کرده‌اند [۲۱]. جهت محاسبه تابع توزیع شعاعی از برنامه نوشته شده به زبان tlc که توسط نرم‌افزار VMD پشتیبانی می‌شود، استفاده شد. این برنامه با عنوان RDF.tcl توسط ژانوو لیو نوشته شده است [۲۹]. محاسبه تابع توزیع شعاعی برای همه اتم‌های اکسیژن فسفات موجود در توالی دی ان ای انجام شد، اما چون نتایج یکسانی بدست آمد بنابراین در شکل ۳ تنها برای بازهای آدنین، گوانین و سیتوزین نتایج گزارش شده است. لذا بر این اساس آپوشی اکسیژن‌های فسفات در طول زنجیره دی ان ای بایستی وابسته به توالی نوکلئوتیدها نباشد. در انتهای شکل ۳ توالی بازهای موجود در زنجیره دی ان ای با عدد مشخص شده است. در دمای ۲۸۰

کلوین مولکول دی ان ای کاملاً پایدار است. پایداری در این مولکول نتیجه‌ای از پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل دو رشته، برهم‌کنش‌های انباشتگی بین بازهای مجاور در طول زنجیره دی ان ای و همچنین برهم‌کنش با مولکول‌های آب و کاتیون‌های اطراف می‌باشد. با افزایش دما به ویژه در دمای ۴۰۰ کلوین که بالاتر از دمای گذار قرار دارد پیوندهای هیدروژنی بین دو رشته و برهم‌کنش‌های انباشتگی بین بازهای مجاور گسسته می‌شود [۲۱]. بر اساس نتایج بدست آمده در شکل ۳ (الف) دیده می‌شود که با افزایش دما ماکزیمم اولین پیک مشاهده شده در تابع توزیع شعاعی کاهش می‌یابد و این امر حاکی از این است که تعداد مولکول‌های آب موجود در لایه اول آبپوشی کاهش می‌یابد. در مقابل در شکل ۳ (ب) مشاهده می‌کنیم که با افزایش دما فاصله کاتیون‌های سدیم نسبت به اتم‌های اکسیژن کاهش می‌یابد و این نشان می‌دهد که بین مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم در نزدیکی به دی ان ای رقابت وجود دارد. زمانی که مولکول دی ان ای پایدار است و حالت دو رشته‌ای دارد مولکول‌های آب لایه اول آبپوشی را تشکیل می‌دهند، اما کاتیون‌های سدیم نمی‌توانند مستقیماً به اتم‌های اکسیژن فسفات متصل شوند چرا که اولین پیک در فاصله ۳ تا ۴ انگسترومی دیده می‌شود. اما با کاهش مولکول‌های آب از اطراف دی ان ای در اثر افزایش دما کاتیون‌های سدیم به آنها نزدیک‌تر می‌شوند.

اولین پیک مشاهده شده در نمودار تابع توزیع شعاعی مربوط به اولین لایه آبپوشی است. سطح زیر نمودار تا اولین مینیمم تعداد مولکول‌های آب موجود در اولین لایه آبپوشی را نشان می‌دهد. لذا برای اینکه مقایسه بهتری برای همه اتم‌های اکسیژن فسفات برای نوکلئوتیدهای مختلف را در دماهای شبیه سازی شده داشته باشیم، نمودار ۱ نتایج مربوط به محاسبه سطح زیر نمودار تابع توزیع شعاعی را برای هفت دمای مختلف نشان می‌دهد. محاسبه سطح زیر نمودار را از روش انتگرالگیری عددی بر اساس قانون trapezoidal انجام داده‌ایم.





شکل ۳: تابع توزیع شعاعی  $g(r)$  در مقابل فاصله بر حسب آنگستروم در دو دمای مختلف (الف) برای مولکول‌های آب و (ب) کاتیون‌های سدیم در اطراف اتم اکسیژن گروه فسفات. محاسبات تنها برای سه باز مختلف آدنین (ADE)، گوانین (GUA)، و تیمین (THY) نشان داده شده‌اند. توالی بازهای آروماتیک موجود در زنجیره دی ان ای با عدد مشخص شده که در پایین شکل آورده شده است. دمای ۲۸۰ کلوین (دمای پایین تر از دمای گذار) با خطوط مشکی و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) با خطوط قرمز مشخص شده است.

همانطور که از نمودار ۱ مشخص است تقریباً برای همه بازهای موجود در زنجیره دی ان ای نتایج یکسانی بدست آمده است. با افزایش دما تعداد مولکول‌های آب کاهش می‌یابد، اما این کاهش در دمای گذار که برای توالی Drew-Dickerson بین دمای ۳۴۰ و ۳۶۰ کلوین است، کاهش شارپ و تیزی را نشان نمی‌دهد. بنابراین این چنین بر می‌آید که کاهش مولکول‌های آب از اطراف دی ان ای در مسیر فرآیند گذار در تیزی منحنی ذوب شدن این مولکول بی تأثیر باشد. اما پیوندهای هیدروژنی مولکول دی ان ای با مولکول‌های آب، در پایداری این مولکول مهم است چرا که در دمای ۴۰۰ کلوین که مولکول به حالت دو رشته جدا از هم در می‌آید، تعداد مولکول‌های آب در لایه اول آبیوشی کم می‌شوند.

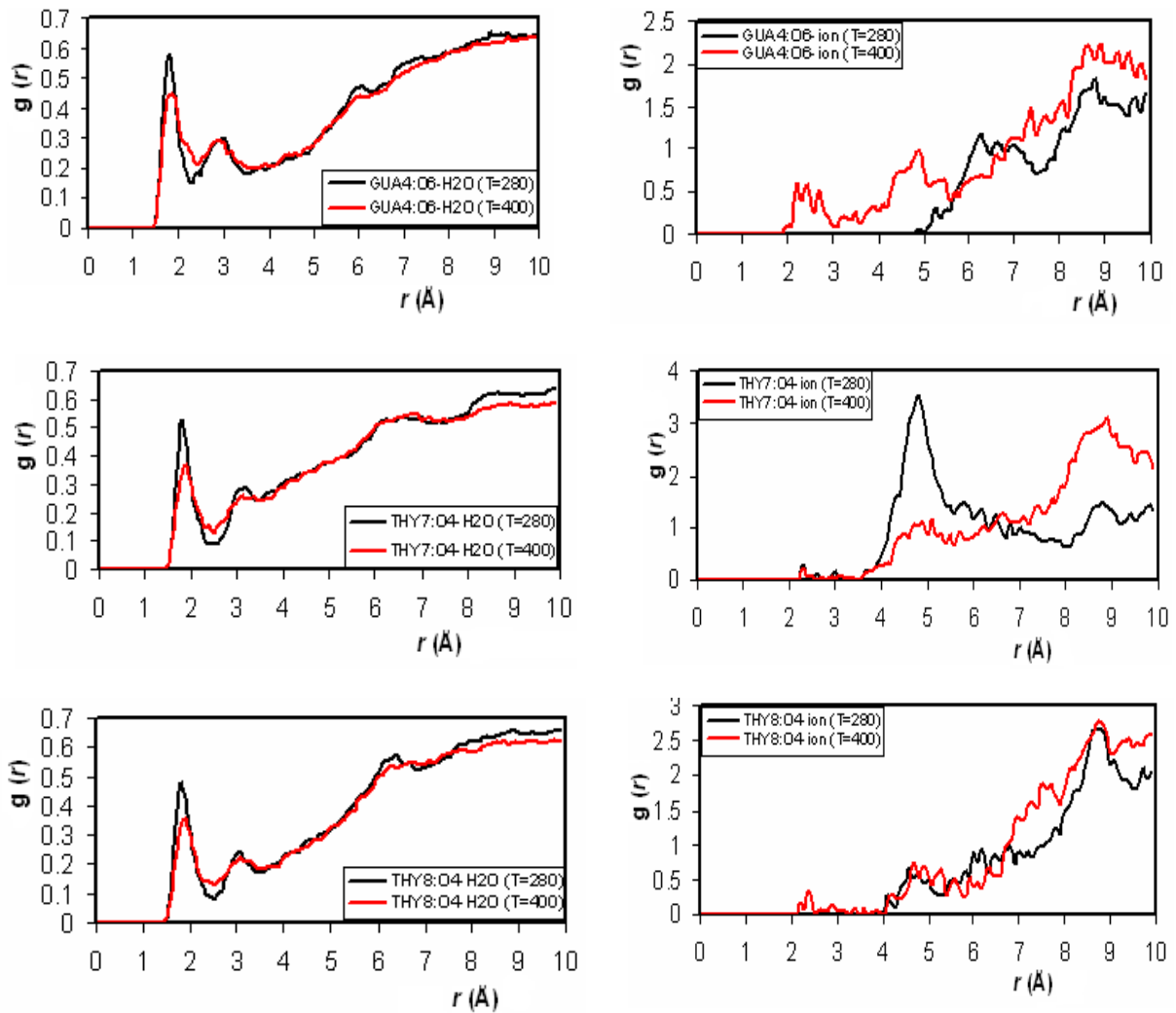


نمودار ۱: سطح زیر منحنی تابع توزیع شعاعی برای مولکول‌های آب در اطراف اتم‌های اکسیژن گروه فسفات (O1P و O2P). نتایج در هفت دمای مختلف برای بازهای آدنین (ADE)، تیمین (THY)، گوانین (GUA)، و سیتوزین (CYT) نشان داده شده است.

	$T=280K$	$T=300K$	$T=320K$	$T=340K$	$T=360K$	$T=380K$	$T=400K$
GUA4:O1P	0.99502	0.89839	0.77740	0.91181	0.92071	0.84533	0.79733
ADE5:O1P	0.97848	1.00581	0.91323	0.88241	0.90273	0.90599	0.77720
THY7:O1P	0.98170	0.96801	0.92011	0.95965	0.83068	0.94613	0.66695
CYT9:O1P	0.97503	0.964831	0.940299	0.96920	0.854513	0.912385	0.779489
CYT9:O2P	0.931112	1.032368	0.945781	0.945329	0.940423	0.824968	0.663419

گروه فسفات دارای دو اتم اکسیژن است که دارای بار منفی هستند. در شکل ۳ تنها تابع توزیع محاسبه شده برای یکی از این اتم‌ها (O1P) نشان داده شده است. نتایج برای اتم O2P نیز تقریباً مشابه با اتم O1P است. در نمودار ۱ به عنوان نمونه نتایج برای اتم اکسیژن گروه فسفات نوکلئوتید دارای باز سیتوزین با شماره ۹ در زنجیره (CYT9:O2P) آورده شده است. مولکول‌های آب به طور دائم با دو اتم اکسیژن گروه فسفات برهم‌کنش دارند اما ظاهراً به نظر می‌آید کمی اتم O1P را ترجیح می‌دهند.

شکل ۴ تابع توزیع شعاعی را در دو دمای ۲۸۰ کلوین (دمای پایین تر از دمای گذار) و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) برای اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که هم در پیوند هیدروژنی بین دو رشته مولکول دی ان ای شرکت می‌کنند و هم قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند، نشان می‌دهد. این اتم‌ها شامل اتم O6 و NH2 در گوانین، NH4 و O2 در سیتوزین، NH6 در آدنین و O4 در تیمین هستند. همانطور که در شکل‌های ۳ (الف) و (ب) مشخص است با افزایش دما تعداد مولکول‌های آب برای همه اتم‌ها در اولین لایه آبپوشی کاهش می‌یابد و در عوض فاصله کاتیونهای سدیم با این اتم‌ها کاهش می‌یابد. نمودار ۲ نتایج مربوط به انتگرالگیری از سطح زیر منحنی تابع توزیع شعاعی را برای همه اتم‌ها در هفت دمای مختلف نشان می‌دهد. همانطور که مشخص است برای همه اتم‌ها با افزایش دما تعداد مولکول‌های آب کاهش می‌یابد اما این کاهش در محدوده دمای گذار شارپ و تیز نیست. لذا قابل نتیجه‌گیری است که شکست پیوندهای هیدروژنی اتم‌های دی ان ای با مولکول‌های آب در تیزی منحنی گذار شرکت نمی‌کنند.



(الف)

(ب)

شکل ۴: تابع توزیع شعاعی ( $g(r)$ ) در مقابل فاصله بر حسب آنگستروم در دو دمای مختلف برای برخی اتم‌ها از بازهای آروماتیک که هم در پیوند هیدروژنی بین دو رشته دی ان ای شرکت دارند و هم قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند. شکل (الف) تابع توزیع شعاعی برای مولکول‌های آب و شکل (ب) برای کاتیون‌های سدیم در اطراف این اتم‌ها را نشان می‌دهد. دمای ۲۸۰ کلوین (دمای پایین تر از دمای گذار) با خطوط مشکی و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) با خطوط قرمز مشخص شده است.

اتم‌های N2، N6 و N4 (شکل ۲) دارای دو هیدروژن هستند که یکی در پیوند هیدروژنی بین دو رشته شرکت می‌کند و دیگری با مولکول‌های آب پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهد. نتایج در نمودار ۲ نشان می‌دهد که اطراف هر دو هیدروژن مولکول آب وجود دارد بنابراین این دو اتم با یکدیگر می‌توانند جابه جا شوند. اما یک نکته دیگر این است که تعداد مولکول‌های آب در اطراف این اتم‌های هیدروژن از بازی به باز دیگر متفاوت است. در دمای کمتر از دمای ذوب شدن، تعداد مولکول‌های آب در اطراف اتم NH42 بسیار بیشتر از اتم NH41 در سیتوزین و همچنین در اتم NH22 نسبت به اتم NH21 در گوانین است. بنابراین سرعت تبادل این دو اتم هیدروژن بایستی آهسته‌تر از اتم‌های NH61 و NH62 در آدنین باشد. چرا که تعداد مولکول‌های آب در اطراف دو اتم هیدروژن اخیر در دمای کمتر از دمای گذار کمی به هم نزدیکتر است. البته باز هم در یکی

بیشتر از دیگری است و این بخاطر درگیری یکی در پیوند هیدروژنی بین دو رشته است. این هیدروژنها که به پروتون‌های ایمیدو معروف هستند، می‌توانند با یکدیگر جابه‌جا شوند اما سرعت این جابه‌جایی به نوع باز آروماتیک وابسته است. همچنین این نشان‌دهنده این واقعیت است که پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل می‌توانند برای لحظاتی گسسته شود و دوباره تشکیل دهد. مشخص شده این زمان برای بازهای گوانین-سیتوزین در حد ده‌ها میلی‌ثانیه و بازهای آدنین-تیمین در حد میلی‌ثانیه است [۳۰]. اما بعد از دمای گذار که پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شکسته می‌شود تعداد مولکول‌های آب اطراف هر دو هیدروژن تقریباً برابر است.

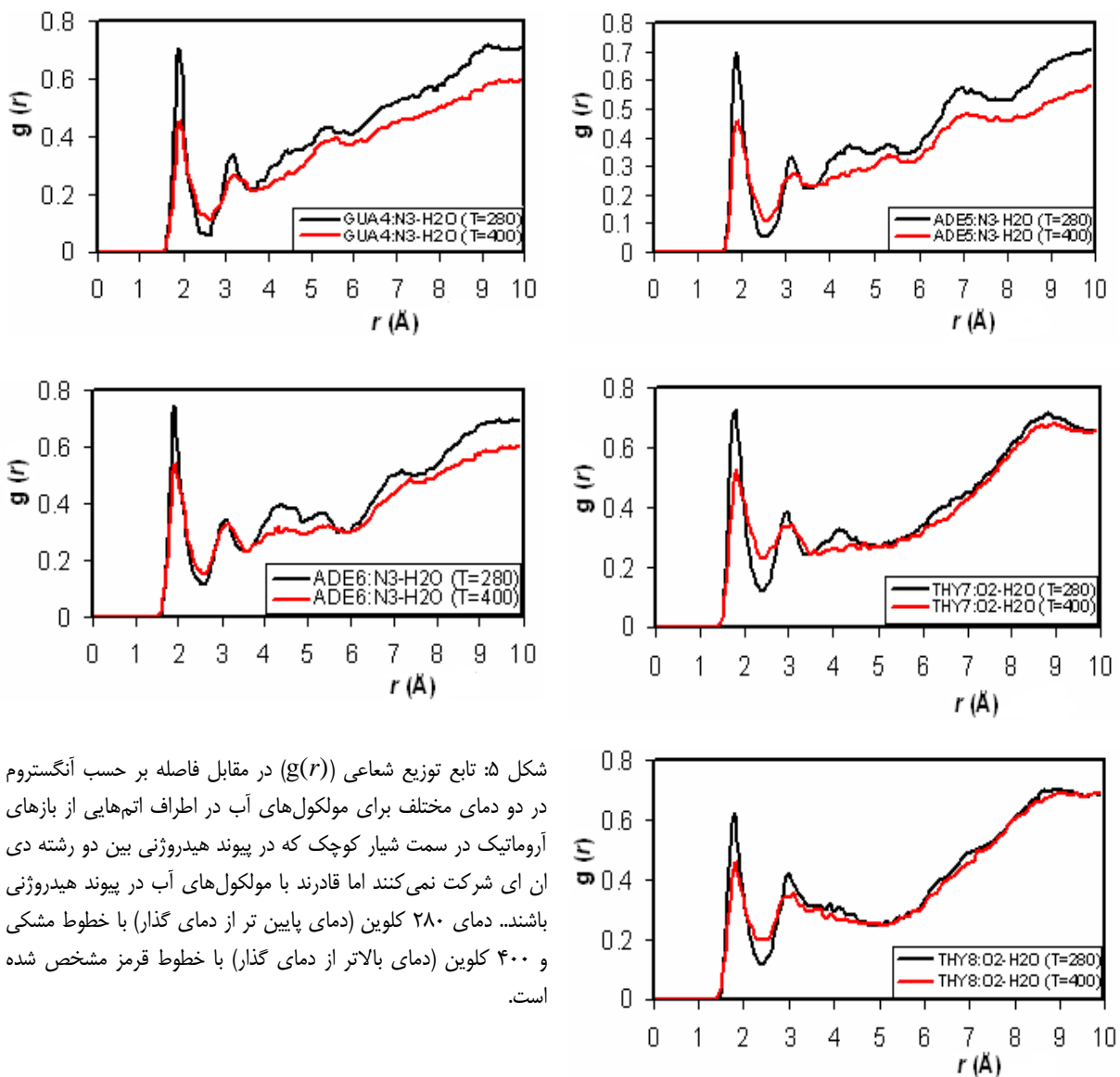
نمودار ۲: سطح زیر منحنی تابع توزیع شعاعی در هفت دمای مختلف برای مولکول‌های آب در اطراف اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که هم در پیوند هیدروژنی بین دو رشته شرکت می‌کنند و هم قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند.

	$T=280\text{ K}$	$T=300\text{ K}$	$T=320\text{ K}$	$T=340\text{ K}$	$T=360\text{ K}$	$T=380\text{ K}$	$T=400\text{ K}$
GUA4:O6	0.29428	0.27964	0.26730	0.26890	0.29392	0.29099	0.27818
GUA4:NH21	0.00093	0.01604	0.01460	0.01949	0.01329	0.01878	0.45510
GUA4:NH22	0.54355	0.4947	0.50827	0.56638	0.48683	0.49729	0.01595
ADE5:NH61	0.31671	0.25201	0.18157	0.20106	0.21970	0.20828	0.16744
ADE5:NH62	0.12074	0.18365	0.20239	0.16772	0.17187	0.21454	0.14994
ADE6:NH61	0.32981	0.34940	0.23934	0.26586	0.21358	0.23503	0.18359
ADE6:NH62	0.14371	0.14917	0.22027	0.22764	0.19648	0.21758	0.17001
THY7:O4	0.23853	0.24112	0.23912	0.24359	0.22666	0.21717	0.22288
THY8:O4	0.23661	0.22006	0.22275	0.23850	0.21162	0.20475	0.19548
CYT9:O2	0.30681	0.31095	0.29663	0.26333	0.29594	0.28754	0.29386
CYT9:NH41	0.00057	0.00985	0.01078	0.01247	0.41924	0.08374	0.26030
CYT9:NH42	0.52514	0.50265	0.57134	0.46600	0.09877	0.3888	0.24980

دسته سوم از اتم‌ها که بررسی کردیم اتم‌هایی از بازهای آروماتیک هستند که در پیوند هیدروژنی بین دو رشته شرکت نمی‌کنند اما در سمت شیار کوچک و بزرگ مولکول دی‌ان‌ای با مولکول‌های آب پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند. شکل ۵ تابع توزیع شعاعی را برای مولکول‌های آب و شکل ۶ برای کاتیون‌های سدیم در اطراف این دسته از اتم‌ها را در سمت شیار کوچک نشان می‌دهد. نمودار ۳ تعداد مولکول‌های آب موجود در لایه اول آبیوشی این دسته از اتم‌ها را در سمت شیار کوچک که از انتگرال‌گیری سطح زیر نمودار تابع توزیع شعاعی محاسبه می‌گردد را نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود برای این دسته از اتم‌ها هم با افزایش دما تعداد مولکول‌های آب کاهش می‌یابد و در عوض فاصله کاتیون‌های سدیم با این اتم‌ها کاهش می‌یابد. همچنین کاهش مولکول‌های آب در محدوده دمای گذار شارپ و تیز نیست. شکل ۷ تابع توزیع شعاعی را برای (الف) مولکول‌های آب و (ب) کاتیون‌های سدیم در اطراف این دسته از اتم‌ها در سمت شیار بزرگ نشان می‌دهد. برای این گروه از

<sup>1</sup> Imino protons

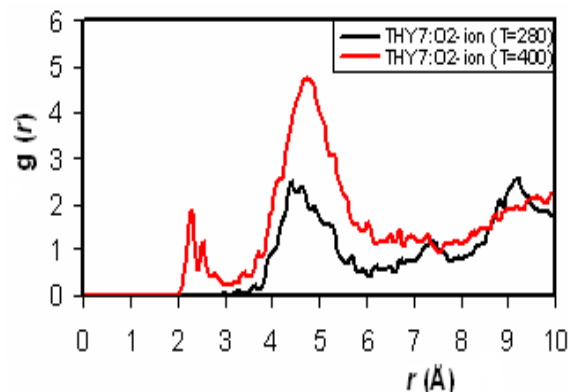
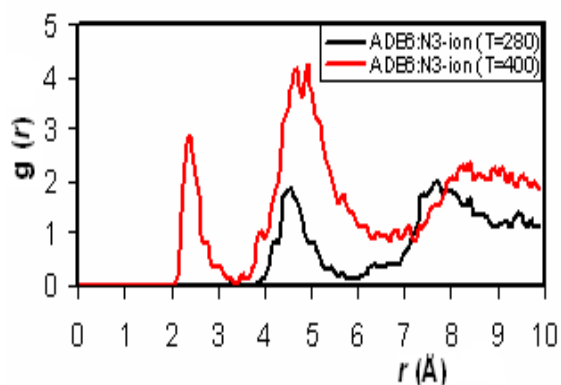
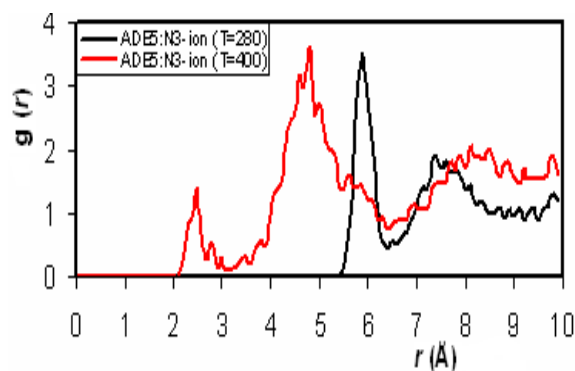
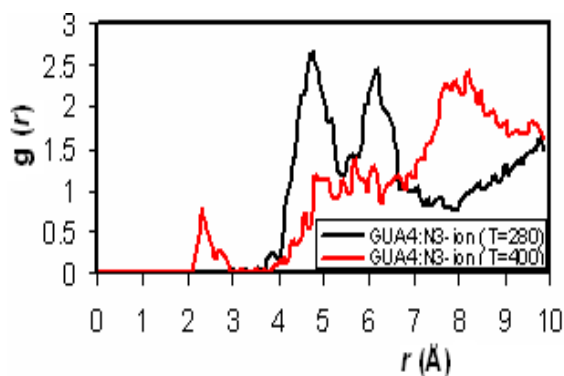
اتم‌ها نیز روند سایر اتم‌ها دیده می‌شود. با مقایسه شکل‌های ۷ (ب) و شکل ۶ می‌توان دید که نفوذ کاتیون‌ها در سمت شیار کوچک بعد از دمای گذار یعنی وقتی مولکول دی ان ای به حالت دو رشته‌ای جدا از هم در می‌آید، بیشتر از شیار بزرگ است. نمودار ۴ تعداد مولکول‌های آب موجود در لایه اول آبیوشی را در هفت دمای مختلف برای اتم‌های دسته سوم در سمت شیار بزرگ نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود با افزایش دما این تعداد کاهش می‌یابد اما در این گروه برای اتم N7 در آدنین با شماره ۵ در توالی زنجیره دی ان ای (ADE5:N7) این کاهش مشاهده نمی‌شود. علتی که برای این رفتار می‌توان ذکر کرد پایداری مولکول دی ان ای در محیطی با غلظت بالای نمک سدیم کلرید یک مولار است. مطالعه ایزائلو و همکارانش نشان می‌دهد که دی ان ای در این غلظت نمک حتی در دمای بالای ۴۰۰ کلوین تمام پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل آن گسسته نمی‌شوند [۲۱].



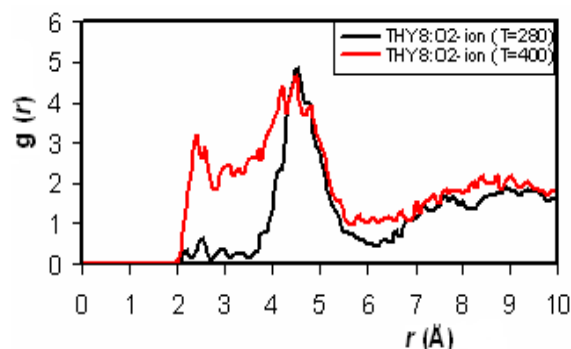
شکل ۵: تابع توزیع شعاعی ( $g(r)$ ) در مقابل فاصله بر حسب آنگستروم در دو دمای مختلف برای مولکول‌های آب در اطراف اتم‌هایی از بازهای آروماتیک در سمت شیار کوچک که در پیوند هیدروژنی بین دو رشته دی ان ای شرکت نمی‌کنند اما قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند. دمای ۲۸۰ کلوین پایین تر از دمای گذار) با خطوط مشکی و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) با خطوط قرمز مشخص شده است.

نمودار ۳: سطح زیر نمودار تابع توزیع شعاعی در لایه اول آبیوشی در هفت دمای مختلف برای اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت نمی‌کنند اما قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با مولکول‌های آب در سمت شیار کوچک می‌باشند.

	$T=280$ K	$T=300$ K	$T=320$ K	$T=340$ K	$T=360$ K	$T=380$ K	$T=400$ K
GUA4:N3	0.27773	0.27834	0.27121	0.26618	0.26893	0.24859	0.23112
ADE5:N3	0.26532	0.26742	0.28459	0.27877	0.27525	0.25075	0.23840
ADE6:N3	0.31891	0.30400	0.31402	0.32061	0.30402	0.29249	0.29553
THY7:O2	0.32775	0.31375	0.32026	0.29735	0.27504	0.27232	0.30463
THY8:O2	0.28412	0.30999	0.26209	0.27677	0.24883	0.27003	0.27602

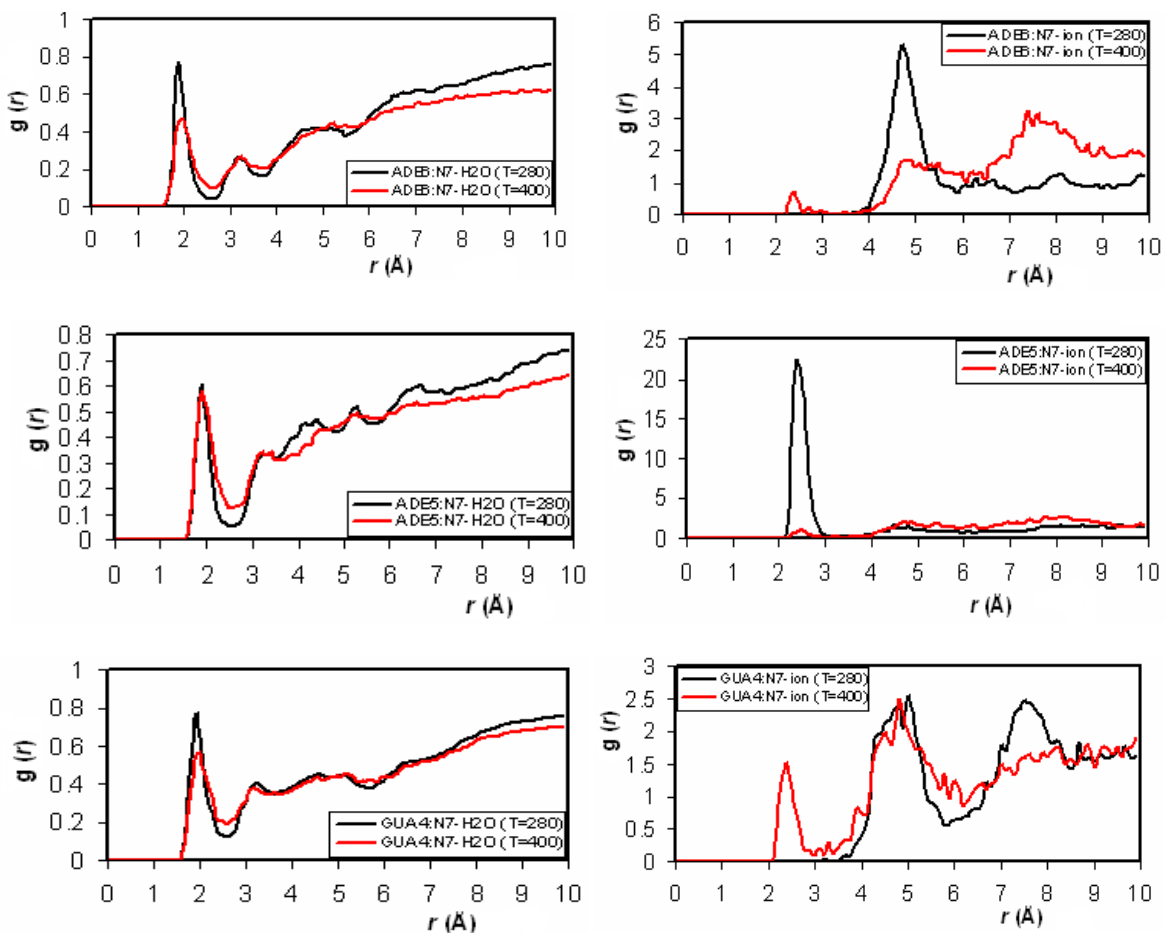


شکل ۶: تابع توزیع شعاعی ( $g(r)$ ) در مقابل فاصله بر حسب آنگستروم در دو دمای مختلف برای کاتیون‌های سدیم در اطراف اتم‌هایی از بازهای آروماتیک در سمت شیار کوچک که در پیوند هیدروژنی بین دو رشته دی ان ای شرکت نمی‌کنند اما قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند. دمای ۲۸۰ کلوین (دمای پایین تر از دمای گذار) با خطوط مشکی و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) با خطوط قرمز مشخص شده است.



نمودار ۴: سطح زیر نمودار تابع توزیع شعاعی در لایه اول آبیوشی در هفت دمای مختلف برای اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت نمی‌کنند اما قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با مولکول‌های آب در سمت شیار بزرگ می‌باشند.

	$T=280\text{ K}$	$T=300\text{ K}$	$T=320\text{ K}$	$T=340\text{ K}$	$T=360\text{ K}$	$T=380\text{ K}$	$T=400\text{ K}$
<b>GUA4:N7</b>	0.34552	0.36104	0.30381	0.34141	0.32214	0.31982	0.33020
<b>ADE5:N7</b>	0.22935	0.32464	0.30471	0.30071	0.31363	0.30986	0.28530
<b>ADE6:N7</b>	0.27468	0.25839	0.26760	0.26555	0.26015	0.25672	0.25125



(الف)

(ب)

شکل ۷: تابع توزیع شعاعی ( $g(r)$ ) در مقابل فاصله بر حسب آنگستروم در دو دمای مختلف برای (الف) مولکول‌های آب و (ب) کاتیون‌های سدیم در اطراف اتم‌هایی از بازهای آروماتیک در سمت شیار بزرگ که در پیوند هیدروژنی بین دو رشته دی ان ای شرکت نمی‌کنند اما قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند. دمای ۲۸۰ کلوین (دمای پایین تر از دمای گذار) با خطوط مشکی و ۴۰۰ کلوین (دمای بالاتر از دمای گذار) با خطوط قرمز مشخص شده است.

## ۴- بحث و نتیجه گیری:

شبیه سازی دینامیک مولکولی روی قطعه دی ان ای با توالی d(CGCGAATTCGCG) و ساختار B-DNA در محیطی با غلظت یک مولار از نمک سدیم کلرید انجام شد. شبیه سازی در آنسامبل هم-دما-هم-فشار (NPT) در هفت دمای مختلف از ۲۸۰ تا ۴۰۰ کلوین با فاصله دمایی ۲۰ کلوین تا ۵۰ نانو ثانیه در هر دما انجام شد. در هر دما تابع توزیع شعاعی برای مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم در اطراف سه دسته از اتم‌های مولکول دی ان ای محاسبه شد. اتم‌هایی از مولکول دی ان ای که در محاسبات مورد توجه قرار گرفتند شامل: (۱) اتم‌های اکسیژن گروه فسفات که دارای بار منفی هستند. (۲) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت می‌کنند و همچنین قادرند با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی باشند. (۳) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت ندارند اما در سمت شیار کوچک و یا شیار بزرگ مولکول دی ان ای با مولکول‌های آب در پیوند هیدروژنی هستند (شکل ۲). بر اساس شکل‌های ۳، ۴، ۵، ۶، و ۷ برای تمام اتم‌های مورد بررسی تابع توزیع شعاعی نشان می‌دهد که با افزایش دما برای حالتی که مولکول دی ان ای از حالت دو رشته‌ای در ۲۸۰ کلوین به حالت تک رشته‌ای در ۴۰۰ کلوین تغییر حالت می‌دهد، تعداد مولکول‌های آب در لایه اول آبپوشی کاهش می‌یابد و در عوض فاصله کاتیون‌های سدیم نسبت به اتم‌های مولکول دی ان ای کاهش می‌یابد. با اینکه با افزایش دما و شکست پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل، اتم‌هایی که قبلاً درگیر پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل بودند حال می‌توانند با مولکول‌های آب پیوند هیدروژنی داشته باشند ولی در طی فرآیند ذوب شدن مولکول‌های آب از اطراف دی ان ای آزاد می‌شوند. در دمای پایین که مولکول دی ان ای پایدار است کاتیون‌های سدیم مستقیماً به دی ان ای متصل نمی‌شوند چرا که اولین پیک در تابع توزیع شعاعی در فاصله ۳ الی ۴ آنگسترومی مولکول دی ان ای مشاهده می‌شود. اما با افزایش دما بین مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم رقابتی ایجاد می‌شود به گونه‌ای که با کاهش تعداد مولکول‌های آب از لایه اول آبپوشی کاتیون‌های سدیم فاصله خود را با اتم‌های دی ان ای کم می‌کنند. با توجه به نتایج در نمودارهای ۱ تا ۴، که تعداد مولکول‌های آب را در لایه اول آبپوشی (حاصل انتگرالگیری عددی از سطح زیر منحنی پیک اول تابع توزیع شعاعی) در هفت دمای شبیه سازی شده نشان می‌دهد، می‌توان گفت که کاهش تعداد مولکول‌های آب از لایه اول آبپوشی در محدوده دمای گذار یا دمای ذوب شدن به طور شارپ و یا تیز مشاهده نمی‌شود. منحنی ذوب شدن و یا گذار دی ان ای از حالت دو رشته‌ای به تک رشته‌ای با افزایش دما یک منحنی شارپ در دمای گذار است که نشان دهنده یک گذار مرتبه اول برای این فرآیند می‌باشد. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که شکست پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل و برهم‌کنش‌های انباشتی بین بازهای مجاور در شارپ بودن این منحنی دخیل هستند [۲۱]. اما مطالعات ما نشان می‌دهد که برهم‌کنش مولکول دی ان ای با مولکول‌های آب و کاتیون‌های سدیم در تیزی این منحنی اثر گذار نیست اما در پایداری حالت دو رشته‌ای مولکول دی ان ای مهم است. به عبارت دیگر مولکول‌های آب مانند زبیدی دو رشته‌ای ان ای را به یکدیگر متصل

نگه می‌دارند. نمودار ۵ تعداد مولکول‌های آبی که از اطراف اتم‌های مختلف مولکول دی ان ای در طی فرآیند ذوب شدن آزاد می‌شود ( $\Delta n_w$ ) را نشان می‌دهد. این کمیت از تفاوت تعداد مولکول‌های آب لایه اول آبپوشی در دمای ۴۰۰ و ۲۸۰ کلوین بدست آمده است. بر اساس این نتایج بیشترین تعداد مولکول‌های آب در اطراف اتم‌های اکسیژن گروه فسفات قرار می‌گیرد چرا که دارای بار منفی هستند. البته دو اتم اکسیژن هستند که بار منفی دارند. مطالعات ما نشان می‌دهند که هر دو این اتم‌ها (O1P و O2P) به طور متناوب با مولکول‌های آب در پیوند هستند ولی اندکی ترجیح با اتم O1P می‌باشد (نمودار ۱). اعداد منفی در اتم‌های دسته دوم مربوط به پروتون‌های ایمینو است که این پروتون‌ها در تشکیل پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل قادر به جابه جایی هستند. سرعت این جابه جایی به نوع باز آروماتیک بستگی دارد به گونه‌ای که در آدنین سریعتر از گوانین و تیمین می‌باشد. بنابراین مولکول‌های آب در اطراف هر دو هیدروژن ایمینوی باز آدنین قبل از دمای ذوب شدن وجود دارند البته در یکی به دلیل شرکت بیشتر در پیوند هیدروژنی بین دو رشته‌ای بیشتر از دیگری است. بعد از دمای ذوب شدن به دلیل اینکه هر دو هیدروژن آزاد هستند بنابراین تعداد مولکول‌های آب اطراف هر دو تقریباً یکسان است. با توجه به تعداد مولکول‌های آبی که در اتم‌های دسته سوم (الف) و (ب) در طی فرآیند ذوب شدن از شیار کوچک آزاد می‌شوند به مراتب بیشتر از شیار بزرگ است. این مساله به خاطر پدیده "ستون فقرات آب" می‌باشد که در مجاورت توالی AATT تشکیل می‌شود. مشخص شده است که این ستون بعد از دمای گذار ویران می‌شود [۳۱]. با مقایسه شکل‌های ۷ (ب) و شکل ۶ می‌توان دید که نفوذ کاتیون‌ها در سمت شیار کوچک بعد از دمای گذار یعنی وقتی مولکول دی ان ای به حالت دو رشته‌ای جدا از هم در می‌آید، بیشتر از شیار بزرگ است. عدد منفی در اتم ADE5:N7 از اتم‌های دسته سوم (ب) می‌تواند مربوط به پایداری مولکول دی ان ای در غلظت یک مولار باشد. زیرا مطالعات نشان می‌دهد در این غلظت از نمک حتی در دمای بالای ۴۰۰ کلوین تمام پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل گسسته نمی‌شود [۲۱].

نمودار ۵: تعداد مولکول‌های آب آزاد شده از اطراف اتم‌های مختلف مولکول دی ان ای در طی فرآیند ذوب شدن

$\Delta n_w$	
(۱) اتم‌های اکسیژن گروه فسفات	
<b>GUA4:O1P</b>	0.19769
<b>ADE5:O1P</b>	0.201287
<b>THY7:O1P</b>	0.314751
<b>CYT9:O1P</b>	0.195541
(۲) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت می‌کنند و همچنین قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با مولکول‌های آب هستند.	
<b>GUA4:O6</b>	0.016102
<b>GUA4:NH21</b>	-0.45507
<b>GUA4:NH22</b>	0.527593
<b>ADE5:NH61</b>	0.149271
<b>ADE5:NH62</b>	-0.0292
<b>ADE6:NH61</b>	0.146225
<b>ADE6:NH62</b>	-0.0263
<b>THY7:O4</b>	0.015647
<b>THY8:O4</b>	0.041137
<b>CYT9:O2</b>	0.012944



CYT9:NH41	-0.25972
CYT9:NH42	0.275345
۳) الف) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت نمی‌کنند اما قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با مولکول‌های آب در شیار کوچک هستند.	
GUA4:N3	0.046607
ADE5:N3	0.026922
ADE6:N3	0.023381
THY7:O2	0.023122
THY8:O2	0.008102
۳) ب) اتم‌هایی از بازهای آروماتیک که در پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل شرکت نمی‌کنند اما قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با مولکول‌های آب در شیار بزرگ هستند.	
GUA4:N7	0.015315
ADE5:N7	-0.05595
ADE6:N7	0.023433

## منابع:

- [1] B. Bagchi, Chem. Rev., Washington, D.C., **105** (2005) 3197-3219.
- [2] R. E. Franklin, and R. G. Gosling, Nature, **171** (1953) 740-741.
- [3] C. F Anderson, and M. T Jr Record, Annu. Rev. Phys. Chem., **46** (1995) 657-700.
- [4] V. A. Bloomfield, D. M. Crothers, and I. Jr. Tinoco, University Science Books, Sausalito, CA, 2000.
- [5] W. Saenger, Springer-Verlag, New York/Berlin/Hidelberg/Tokyo, 1984.
- [6] G. M. Blackburn, and M. J. Gait, Oxford University Press ,Oxford, UK, 1990.
- [7] K. M. Vossen, R. Wolz, M. A. Daugherty, and M. G. Fried, Biochemistry, **36** (1997) 11640-11647.
- [8] J. H. Wang, J. Am. Chem. Soc., **77** (1955)258 –260.
- [9] M. G. Kubinec , and D. E. Wemmer, J. Am. Chem. Soc., **114** (1992) 8739–8740.
- [10] D. C. Rau, and A. Parsegian, Biophys. J., **61** (1992) 246–259.
- [11] R. M. Wartell and A. S. Benight, Phys. Rep., **126** (1985) 67 -107.
- [12] M. Barbi, S. Lepri, M. Peyrard, and N. Theodorakopoulos, Phys. Rev. E, **68** (2003) 061909-061923.
- [13] M. Bastos, V. Castro, G. Mrevlishvili, and J. Teixeira, Biophys. J., **86** (2004) 3822–3827.
- [14] C. H. Spink, and J. B Chaires, Biochemistry, **38** (1999) 496-508.
- [15] E. Rozners, and J. Moulder, Nucleic Acids Research, **32** (2004) 248-254
- [16] H. Charles Spink, and B. J. Chaires, Biochemistry, **38** (1999) 496-508.
- [17] M. Sundaralingam, and B. Pan, Biophys. Chem., **95** (2002) 273–282.
- [18] H. R. Drew, R. M. Wing, T. Takano, C. Broka, S. Tanaka, K. Itakura, and R. E. Dickerson, Proc. Natl Acad. Sci. USA, **78** (1981) 2179-2183.
- [19] H. R. Drew, and R. E. Dickerson, J. Mol. Biol., **151** (1981) 535-556.

- [20] S. Pal, P. K. Maiti, B. Bagchi, J. Chem. Phys., **125** (2006) 234903.
- [21] C. Izanloo, G. A. Parsafar, H. Abroshan, and H. Akbarzadeh, J. Comput. Chem., **32** (2011) 3354-3361.
- [22] B. Schneider, H. M. Berman, Biophys. J., **69** (1995) 2661-2669.
- [23] H. R. Drew, R. E. Dickerson, J. Mol. Biol. **151** (1981) 535-556.
- [24] www.pdb.org
- [25] سیف‌الله جلیلی، شبیه‌سازی رایانه‌ای (دینامیک مولکولی و مونت کارلو)، انتشارات دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، ۱۳۸۶.
- [26] J. W. Jaroszewski, V. Clausen, J. S. Cohen, and O. Dahl, Nucleic Acids Res., **24** (1996) 829-834.
- [27] D. L. Nelson and M. M. Cox, Worth Publishers: New York, 2000.
- [28] www.lsbu.ac.uk/water/nucleic
- [29] [http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/mailling\\_list/namd-1/5324.html](http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/mailling_list/namd-1/5324.html)
- [30] J. L. Leroy, E. Charretier, M. Gueron, Biochemistry, **27** (1998) 8894-8898.
- [31] Y. Z. Chen and E. W. Prohofsky, Biophys. J., **64** (1993) 1385-1393.