

# بررسی نقش محافظتی نانومحموله پروتئینی روی نانولوله DNA اریگامی به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

مطهره سازور

کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک و هوافضا، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران،  
motsr1376@gmail.com

رضا حسن‌زاده قاسمی\*

دانشیار، گروه مهندسی مکانیک و هوافضا، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران، r.hasanzadeh@hsu.ac.ir

## چکیده

ساختارهای DNA اریگامی از جمله نانولوله‌ها، به دلیل کاربردهای متنوع و گسترده آن‌ها از جمله انتقال دارو بسیار مورد توجه هستند. مسئله پایداری و محافظت از نانولوله‌های DNA اریگامی در مقابل تغییرات محیطی، یک چالش مهم و قابل توجه است. در این مقاله، پایداری نانولوله DNA اریگامی در حضور محموله پروتئینی با بار مثبت و محموله پروتئینی با بار منفی درون آن‌ها در دماهای متفاوت با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شده است. برای به‌دست آوردن نتایج کمی، نقاط مشخصی روی هر مارپیچ نانولوله DNA اریگامی، در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله‌ها در نظر گرفته شده و سپس فاصله هر دو مارپیچ مجاور به‌صورت میانگین در طی زمان مشخص محاسبه شده است. نتایج نشان داد، حضور محموله با بار مثبت سبب افزایش پایداری و حضور محموله با بار منفی سبب کاهش پایداری نانولوله DNA اریگامی شده است. در نتیجه محموله پروتئینی با بار مثبت می‌تواند به عنوان ابزاری برای محافظت از نانولوله DNA اریگامی در برابر تنش‌های دمایی محیط بکار برده شود. این مساله می‌تواند در طراحی نانولوله به عنوان حامل دارو مهم و اساسی باشد.

واژه‌های کلیدی: نانولوله DNA اریگامی، نانومحموله پروتئینی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، پایداری، کدنانو، RMSD.

## Investigating the protective role of protein nanocargo on DNA Origami nanotube using molecular dynamics simulation

M. Sazvar

Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

R. Hasanzadeh Ghasemi

Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

### Abstract

DNA origami structures such as nanotubes, due to their diverse and extensive applications including drug delivery, are highly regarded. The issue of stability and protection of DNA origami nanotubes against environmental changes is a significant and noteworthy challenge. In this paper, the stability of DNA origami nanotubes in the presence of positively charged protein cargo and negatively charged protein cargo inside them has been investigated at different temperatures using molecular dynamics simulation. To obtain quantitative results, specific points on each helix of the DNA origami nanotube have been considered at three sections: the beginning, the middle, and the end of the nanotubes. Then, the distance between each adjacent pair of helices has been calculated as an average over a specific period of time. The results indicate that the presence of a positive cargo increases the stability, while the presence of a negative cargo decreases the stability of the DNA origami nanotube. Consequently, positive protein cargo can be utilized as a tool to protect DNA origami nanotubes against environmental thermal stresses. This finding could be crucial in the design of nanotubes as drug carriers.

**Keywords:** DNA origami nanotube, Protein nanocargo, Molecular dynamics simulation, Stability, caDNAno, RMSD.

پیدایش نانوفناوری DNA، روش‌های زیادی برای ساخت نانوساختار DNA گزارش شده است. DNA اریگامی<sup>۲</sup> یک روش آسان و سریع برای ایجاد ساختارهای بسیار متنوع DNA است [۳، ۴]. در حال حاضر این تکنیک، متداول‌ترین روش برای تولید ساختارهای DNA در مقیاس نانو است [۵]. DNA اریگامی از زمان معرفی، توجه زیادی را به خود جلب کرده است و در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی مورد استفاده قرار گرفته است [۶، ۷].

DNA اریگامی که برای اولین بار توسط روتوموند در سال ۲۰۰۶ معرفی شد [۸]، با تا کردن DNA ژنوم ویروسی تکرار شده‌ای بلند<sup>۳</sup> به

### ۱- مقدمه

با توجه به فعل و انفعالات خاص بازهای آلی، DNA می‌تواند مبنایی برای ایجاد ساختارهای مختلف در مقیاس نانو باشد. پیشنهاد اتصال خاص اسید نوکلئیک توسط ند سیمن<sup>۱</sup> در سال ۱۹۸۲ زمینه نانوفناوری DNA را آغاز کرد [۱]. در طول تاریخچه نانوفناوری DNA، تحولات قابل توجهی رخ داده است. اولین ساختارهای DNA شامل تنها چند رشته DNA بوده و اکنون ساختارهای پیچیده DNA ایجاد می‌شود که از صدها رشته DNA تشکیل شده است [۲]. از زمان

<sup>2</sup> DNA Origami

<sup>3</sup> Scaffold

<sup>1</sup> Ned Seeman

اشکال دلخواه با استفاده از صدها الیگونوکلئوتید کوتاه که رشته‌های منگنه<sup>۱</sup> هستند، شکل می‌گیرد [۶]. در واقع، تکنیک DNA اریگامی، یک استراتژی کارآمد برای مهندسی نانو ساختارهای پیچیده با اشکال دلخواه، ارائه می‌کند [۹، ۱۰].

نانولوله‌های DNA اریگامی در نانوفناوری DNA به‌عنوان وسیله‌ای برای ایجاد ساختارهای متنوعی که می‌توانند به عنوان نانو جزء استفاده شوند، ظهور کرده‌اند [۱۱، ۱۲]. با توجه به توالی DNA، هندسه، ساختار و دیگر ویژگی‌های نانولوله‌های DNA اریگامی، این ساختارها می‌توانند عملکرد مناسبی داشته باشند [۱۳]. نانولوله‌های DNA کاربرد گسترده‌ای در بارگیری محموله، تحویل دارو و بیوراکتورها نشان داده‌اند [۱۴]. نانولوله DNA اریگامی به نظر می‌رسد یک گزینه عالی برای مهار و کنترل نانومحموله‌ها درون حفره نانولوله باشد [۱۵]. این نانولوله‌های DNA نسبت به DNA تک یا دو رشته‌ای، سفت‌تر هستند و در برابر تخریب آنزیمی نیز مقاوم‌تر می‌باشند [۱۱، ۱۶]. در سال ۲۰۰۸ بین و همکاران، اولین ایده ساخت نانولوله‌های DNA را به‌وسیله روش DNA اریگامی مطرح کردند. آن‌ها ۷ نانولوله DNA ۴ تایی، ۵ تایی، ۶ تایی، ۷ تایی، ۸ تایی، ۱۰ تایی و ۲۰ تایی را ساختند [۱۵].

یکی از الزامات رایج در کاربرد نانو ساختارهای DNA، پایدار بودن آن‌ها در شرایط فیزیولوژیکی است [۱۷]. بنابراین محافظت از ساختارهای DNA اریگامی به‌منظور حفظ ویژگی‌های ساختاری آن‌ها در محیط‌های مختلف، یک چالش بزرگ است [۱۸]. به دنبال پیشرفت‌های اخیر در تولید انبوه و همچنین توسعه استراتژی‌های متعدد برای تثبیت ساختارها در سیالات فیزیولوژیکی، کاربرد نانومواد مبتنی بر DNA اریگامی برای کاربردهای زیست‌پزشکی در حال بررسی است [۱۹]. DNA می‌تواند در طیف وسیعی از محیط‌ها پایداری خود را حفظ کند و می‌تواند اطلاعات ژنتیکی را در طول قرن‌ها حفظ کند [۲۰، ۲۱]؛ اما وجود آنزیم‌ها به عنوان مثال، نوکلئازها، تغییر pH محلول، قدرت یونی و دما از عواملی هستند که می‌توانند بر پایداری ساختارهای DNA اریگامی تأثیر بگذارند یا حتی به آن‌ها آسیب برسانند [۲۲، ۲۳].

وجود رشته‌های متعدد در ساختارهای DNA اریگامی، منجر به تعداد زیادی شکاف DNA در آن‌ها می‌شود. علاوه بر این، DNA با بار منفی متراکم در ساختار DNA اریگامی، منجر به دافعه الکترواستاتیکی قوی می‌شود که معمولاً با حضور کاتیون‌های دو ظرفیتی (معمولاً Mg<sup>2+</sup> در محدوده میلی‌مولار) خنثی می‌شود [۲۳]. دما یک پارامتر مهم در زمینه پایداری DNA اریگامی است. ساختارهای DNA اریگامی معمولاً در دماهای بالا آسیب قابل توجهی می‌بینند. در دماهای پایین، ساختارهای DNA اریگامی می‌تواند تا سال‌ها پایدار بماند [۲۴].

روش‌های زیادی برای افزایش پایداری در ساختارهای DNA اریگامی توسعه یافته‌اند. از جمله این روش‌ها، استراتژی‌های پوششی مانند پوشش‌های پروتئینی می‌باشند. پوشش نانو ساختارهای DNA اریگامی با پروتئین‌ها می‌تواند از تخریب آن‌ها جلوگیری کند و می‌تواند یک عامل کلیدی در افزایش پایداری این ساختارها باشد [۵، ۲۵]. چندین پژوهش در رابطه با اثر پوشش‌های پروتئینی بر پایداری

ساختارهای DNA اریگامی انجام شده‌اند که برخی از آن‌ها در ادامه بیان می‌شوند.

در سال ۲۰۱۴ کاستیاین و همکاران از پروتئین‌های کپسید ویروس (CCMV)<sup>۲</sup> استفاده کردند که می‌توانند از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیکی روی سطوح DNA اریگامی متصل شوند [۲۶]. در غلظت کم، مستطیل‌های دوبعدی DNA اریگامی پوشش داده شده، مانند رول<sup>۳</sup> کیک پیچیده می‌شوند [۲۲]. مشاهده شد که پایداری DNA اریگامی پوشش داده شده افزایش یافته است [۲۶]. همچنین در سال ۲۰۱۷ از آلبومین سرم گاوی (BSA)<sup>۴</sup> و یک دندرون دارای ۲۷ آمین استفاده شد و با اتصال الکترواستاتیکی این ترکیب پروتئینی به DNA اریگامی، پایداری آن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که پوشش پروتئینی، به‌طور قابل توجهی، پایداری DNA اریگامی را در برابر اندونوکلئازها<sup>۵</sup> بهبود می‌بخشد [۲۷].

در سال ۲۰۱۹ فنگ و همکاران، رویکردی موثر برای افزایش پایداری با پوشاندن DNA اریگامی با یک پروتئین کاتیونی زیست-سازگار به نام آلبومین سرم انسانی (HSA)<sup>۶</sup> از طریق تعامل الکترواستاتیکی ارائه کردند. آن‌ها نشان دادند که DNA اریگامی پوشش داده شده با این پروتئین کاتیونی در شرایط فیزیولوژیکی پایدار است [۱۷، ۲۸]. در سال ۲۰۲۱ مقیسه و همکاران، پایداری سه نانوحامل طراحی شده با روش DNA اریگامی را مقایسه کردند و نشان دادند که تعداد و موقعیت تقاطع‌ها به‌طور قابل توجهی بر پایداری ساختاری نانوحامل‌های DNA اریگامی تأثیر می‌گذارد [۲۹].

با توجه به اهمیت پایداری ساختارهای DNA اریگامی، در این مقاله از محموله‌های پروتئینی به منظور افزایش پایداری نانو مورد استفاده قرار می‌گیرد. نانولوله‌ها به دلیل قابلیت ویژه برای انتقال محموله‌های مختلف، لازم است از نظر پایداری حین انتقال این محموله‌ها بررسی گردند. در واقع نانولوله‌ها می‌توانند در معرض محموله‌های دارای بارهای الکترواستاتیکی مختلف، پایداری ساختاری متفاوتی داشته باشند. این مقاله اثر بار الکترواستاتیکی نانومحموله‌های مثبت و منفی روی نانولوله DNA اریگامی را به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد تحلیل قرار می‌دهد.

## ۲- مواد و روش‌ها

نانولوله DNA اریگامی شامل شش DNA دوتایی مارپیچ، به‌وسیله نرم‌افزار کدنانو<sup>۷</sup> طراحی شده است. نانولوله DNA اریگامی، متشکل از یک رشته بلند، ۱۲ رشته کوتاه و ۳۷۴ جفت باز آلی است که داربست و رشته‌ها دارای ۱۱ تقاطع<sup>۷</sup> می‌باشد (شکل ۱).

<sup>2</sup> Cowpea Chlorotic Mottle Virus

<sup>3</sup> Bovine Serum Albumin

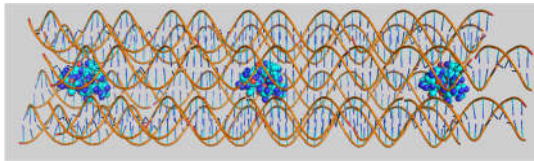
<sup>4</sup> Endonucleases

<sup>5</sup> Cationic Human Serum Albumin

<sup>6</sup> caDNAno

<sup>7</sup> Crossover

<sup>1</sup> Staple



شکل ۳- نانولوله DNA اریگامی با سه محموله پروتئینی درون آن

شبه‌سازی دینامیک مولکولی<sup>۱</sup> برای نانولوله‌های DNA اریگامی با استفاده از نرم‌افزار گرومکس<sup>۲</sup> انجام و از میدان نیرویی AMBER99SB و مدل TIP3P برای مولکول‌های آب استفاده شده است. نانولوله‌ها در جعبه آب مکعب مستطیل شکلی با ابعاد  $X=13/0.51 \text{ nm}$ ،  $Z=3/0.44 \text{ nm}$  و  $Y=12/0.8 \text{ nm}$  که دارای ۱۴۶۹۱۹ مولکول آب است، قرار داده شده‌اند. به منظور خنثی سازی محلول برای هر دو نانولوله در دو حالت بدون محموله، با محموله پروتئینی مثبت و با محموله پروتئینی منفی از یون منیزیم استفاده شده است. برای مقید کردن تمام پیوندها در طول زمان شبه‌سازی از الگوریتم LINCS استفاده شده و گام زمانی نیز ۲ فمتوثانیه<sup>۳</sup> می‌باشد. همچنین به منظور حذف تماس‌های نامناسب بین اتم‌ها، انرژی سیستم با استفاده از الگوریتم steepest descent کمینه شده است.

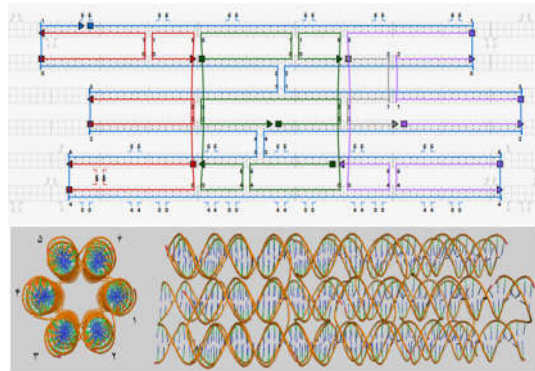
شبه‌سازی با قیدهای موقعیت برای اتم‌های سنگین برای رساندن سیستم به حالت تعادل در دو مرحله انجام گرفته است. در مرحله اول، شبه‌سازی تحت شرایط دما ثابت (NVT) و در زمان ۱۰۰ پیکوثانیه<sup>۴</sup> انجام شده است. دما توسط الگوریتم V-rescale ثابت نگه داشته شد. در مرحله دوم، شبه‌سازی تحت شرایط فشار ثابت (NPT) در زمان ۱۰۰ پیکوثانیه با کوپلینگ Berendsen برای ثابت نگه داشتن فشار در ۱ بار انجام و سیستم متعادل شد. برای مشاهده تغییرات هر یک از نانولوله‌های DNA اریگامی و بررسی پایداری آن‌ها در دو حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت و منفی، شبه‌سازی در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین در زمان ۳ نانوثانیه<sup>۵</sup> انجام گرفته است.

### ۳- نتایج و بحث

به منظور بررسی کمی و دقیق اثرات محموله‌های مختلف روی نانوله DNA اریگامی، در این بخش معیارهای مختلفی بررسی می‌شود. یکی از معیارها فاصله بین مارپیچ‌های نانولوله است که می‌تواند برای بخش‌های مختلف نانولوله و در دماهای مختلف محاسبه و مقایسه شود. استفاده از نمودار RMSD برای بررسی پایداری ساختاری نانولوله‌ها در طول شبه‌سازی نیز می‌تواند یکی دیگر از معیارهای بررسی کمی اثر محموله‌های باشد که در این بخش بررسی و تحلیل می‌گردد.

#### ۳-۱- میانگین فواصل مارپیچ‌ها

به منظور بررسی دقیق هر دو نانولوله DNA اریگامی طراحی شده و نتایج به دست آمده از آن‌ها و همچنین بررسی پایداری هر یک از



شکل ۱- طراحی نانولوله DNA اریگامی در نرم‌افزار کدنانو و نمایش نانولوله در نرم‌افزار پایمول

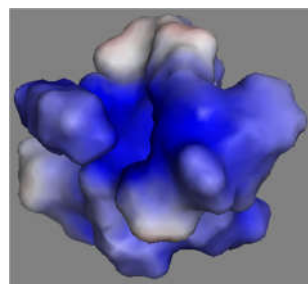
نانومحلوله مثبت، ترکیبی از آمینواسیدهای لیزین و آرژنین است و توالی آن به صورت زیر می‌باشد:

LYS- ARG- LYS- LYS- LYS- ARG- ARG- LYS- LYS- LYS- ARG- ARG- ARG- LYS- ARG- LYS - ARG

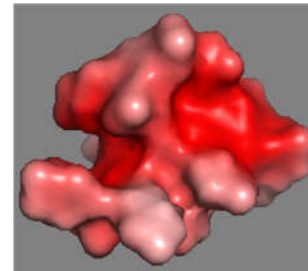
با استفاده از نرم‌افزار پایمول، آمینواسیدهای آرژنین و لیزین با آمینواسیدهای آسپارتیک‌اسید و گلوتامین جایگزین شدند و نانومحلوله منفی بدست آورده می‌شود. توالی این محموله پروتئینی به صورت زیر است:

ASP- GLU- ASP- GLU- ASP- GLU- ASP- GLU- ASP- ASP- ASP- GLU- ASP- GLU- ASP- GLU- ASP- GLU- ASP

نانومحلوله‌های مثبت و منفی در شکل ۲ آورده شده است.



(الف)



(ب)

شکل ۲- نانومحلوله پروتئینی (الف) با بار مثبت، (ب) با بار منفی

نانومحلوله پروتئینی مثبت و منفی به ترتیب با ۱۷ بار مثبت و ۱۷ بار منفی و به قطر تقریبی  $1/4 \text{ nm}$  که از قطر داخلی دو نانولوله، کوچک‌تر است، درون نانولوله‌های DNA اریگامی در سه مقطع ابتدایی، میانی و انتهایی قرار داده می‌شود (شکل ۳). لازم به ذکر است که قطر داخلی نانولوله  $2 \text{ nm}$  و قطر خارجی آن  $6 \text{ nm}$  است.

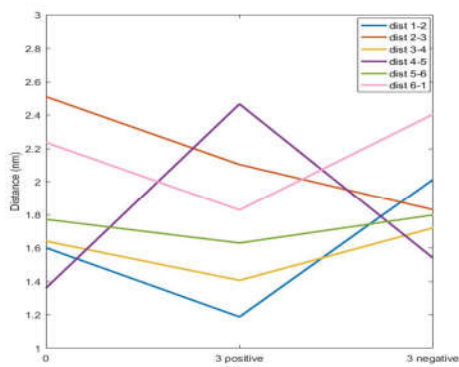
<sup>1</sup> Molecular dynamics Simulation

<sup>2</sup> GROMACS

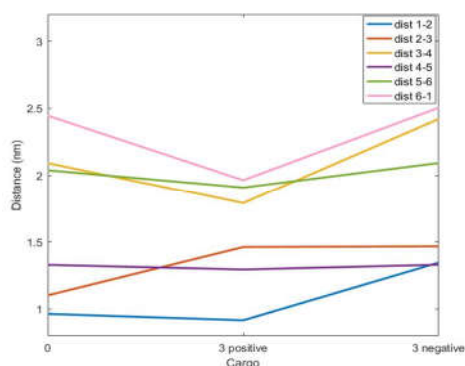
<sup>3</sup> Femtosecond ( $10^{-15} \text{ s}$ )

<sup>4</sup> Picosecond ( $10^{-12} \text{ s}$ )

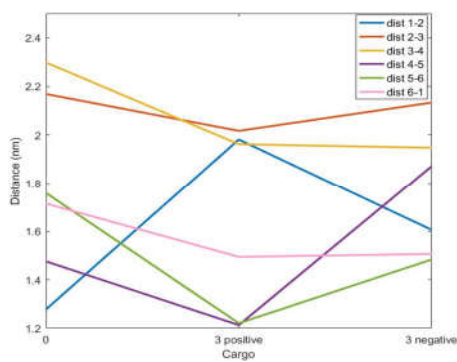
<sup>5</sup> Nanosecond ( $10^{-9} \text{ s}$ )



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۴- میانگین فواصل مارپیچ‌های مجاور برای سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی نانولوله DNA اریگامی برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با محموله مثبت و نانولوله با محموله منفی در دماهای ۲۹۰ کلوین

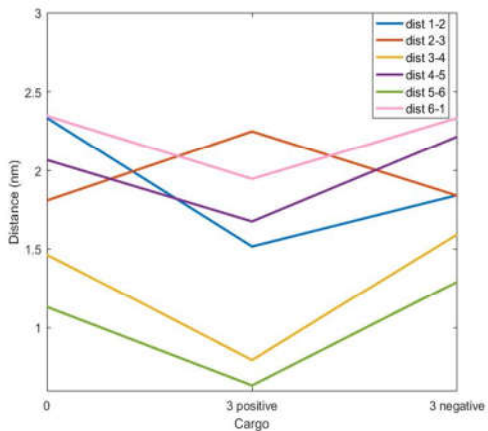
نانولوله‌ها، فاصله هر دو مارپیچ DNA کنار هم در نانولوله محاسبه و با فاصله همان دو مارپیچ در نانولوله دارای محموله مثبت و نانولوله دارای محموله منفی مقایسه گردید. ترتیب شماره‌گذاری مارپیچ‌های نانولوله در شکل ۱ نشان داده شده است. بدین منظور، شش نقطه در فواصل مکانی مشخص در سه مقطع ابتدا، وسط و انتها برای نانولوله DNA اریگامی در نظر گرفته شد.

فواصل مورد نظر، با اتصال اتم‌های فسفر روی ستون فقرات مارپیچ‌های DNA در هر مقطع نانولوله DNA اریگامی در نظر گرفته شده‌اند. سعی شده است که اتم‌های فسفر انتخاب شده در دو مارپیچ مجاور، در یک فاصله نسبتاً یکسان از ابتدای نانولوله باشند. همچنین، این اتم‌ها در مقطع داخلی نانولوله DNA اریگامی در نظر گرفته شدند. سپس، فاصله نقاط انتخاب شده روی هر دو مارپیچ مجاور هم، به صورت میانگین در طی زمان از ۲۵۰۰ تا ۳۰۰۰ پیکوثانیه، توسط نرم‌افزارهای گرومکس و MATLAB محاسبه و ترسیم شد.

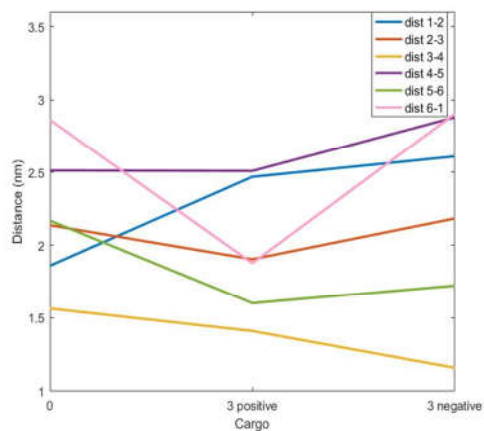
شکل‌های ۴ تا ۶، میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله DNA اریگامی در سه مقطع ابتدایی، میانی و انتهایی را برای سه حالت نانولوله بدون محموله (حالت صفر) و نانولوله با محموله مثبت و با محموله منفی در در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین نشان می‌دهد. براساس نمودارهای نشان داده شده در اکثر نمودارها، مقدار میانگین فاصله مارپیچ‌های مجاور برای نانولوله DNA اریگامی در حالت دارای محموله مثبت، کمتر از حالت بدون محموله است. این مسئله، نشان از افزایش پایداری موضعی در این نقاط است. طبق نمودارها، مشاهده می‌شود که در برخی از فواصل، نه تنها کاهش مقدار عددی میانگین فاصله دو مارپیچ از یکدیگر در نانولوله با محموله پروتئینی مثبت نسبت به نانولوله بدون محموله، تغییر چندانی نداشته است، بلکه افزایش یافته است و کمی ناپایداری ایجاد شده است. با این حال، در نمودارهای دیگر، این کاهش مقدار دیده می‌شود.

به‌طور کلی می‌توان گفت که محموله پروتئینی مثبت در بخش-هایی از نانولوله DNA اریگامی که محموله به آن‌ها نزدیک شده است، پایداری موضعی را ایجاد کرده است ولی در مارپیچ‌هایی از نانولوله که محموله از آن‌ها دور شده است، ناپایداری ایجاد شده است.

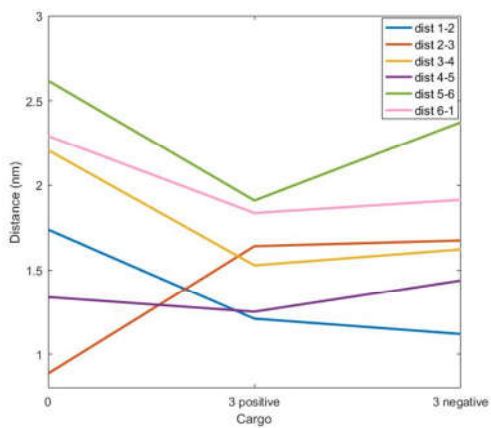
همچنین طبق نمودارها، برای هر سه مقطع در هر دما مشاهده می‌شود که در اکثر نمودارها، فاصله بین مارپیچ‌ها برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، بیشتر است که نشان می‌دهد نانولوله در حضور محموله منفی در این نقاط، مقداری باز شده است. در واقع این نقاط از نانولوله DNA اریگامی، دچار ناپایداری شده‌اند. در برخی از خطوط نمودارها نیز برعکس مقادیر دیگر، مشاهده می‌شود که این اندازه برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، کاهش یافته است. با مقایسه نتایج می‌توان گفت که محموله منفی موجب ایجاد ناپایداری در برخی قسمت‌های نانولوله DNA اریگامی می‌شود. بر اساس نمودارهای رسم شده می‌توان گفت که محموله پروتئینی منفی در نانولوله DNA اریگامی می‌تواند موجب ایجاد ناپایداری شود و همچنین مارپیچ‌های نانولوله در برخی از قسمت‌ها، از یکدیگر فاصله گرفته و باز می‌شوند.



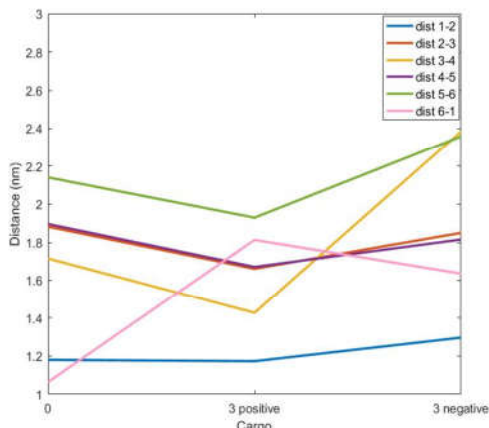
(الف)



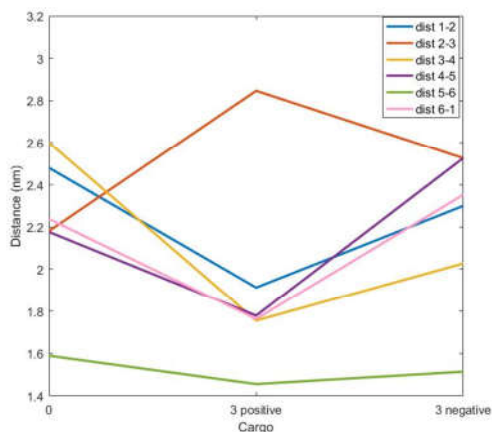
(الف)



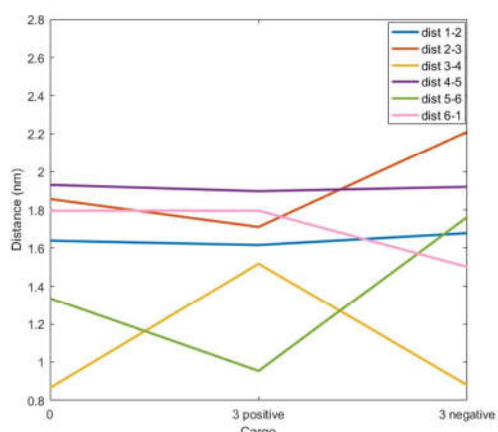
(ب)



(ب)



(ج)



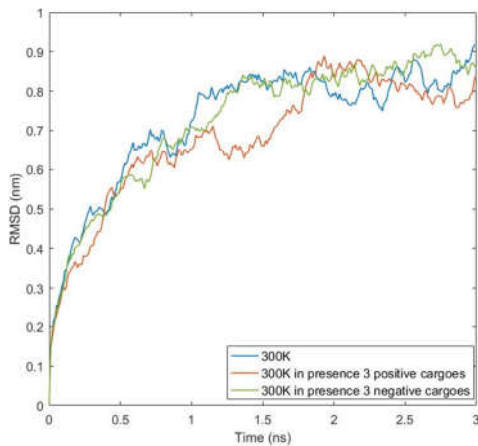
(ج)

شکل ۶- میانگین فواصل مارپیج‌های مجاور برای سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی نانولوله DNA اریگامی برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با محموله مثبت و نانولوله با محموله منفی در دماهای ۳۱۰ کلوین

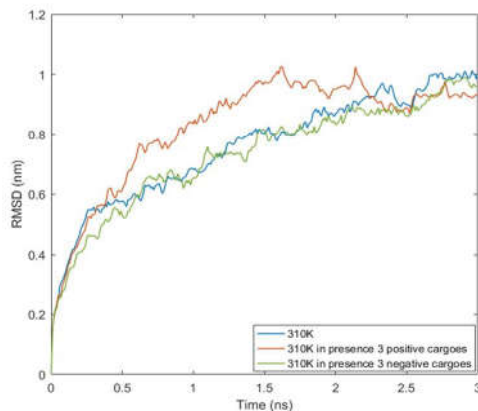
شکل ۵- میانگین فواصل مارپیج‌های مجاور برای سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی نانولوله DNA اریگامی برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با محموله مثبت و نانولوله با محموله منفی در دماهای ۳۰۰ کلوین

### ۲-۳- نمودارهای RMSD

یکی دیگر از معیارهای بررسی پایداری نانولوله DNA اریگامی، RMSD می‌باشد که میزان انحراف DNA اریگامی را از ساختار اولیه آن بر حسب زمان نشان می‌دهد. شکل ۷، نشان دهنده میزان انحراف نانولوله DNA اریگامی از ساختار اولیه در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای



(ب)



(ج)

شکل ۷- نمودارهای RMSD برای نانولوله DNA اریگامی برای سه حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت و نانولوله با محموله منفی در دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

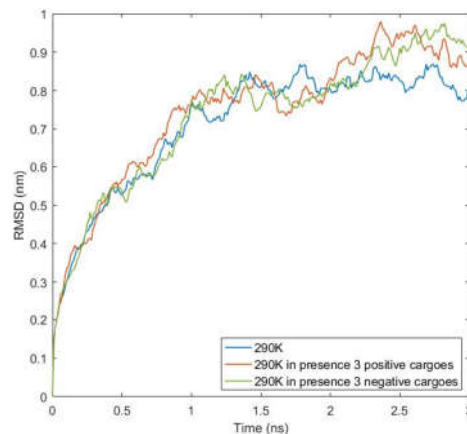
#### ۴- نتیجه‌گیری

در این مقاله به بررسی پایداری نانولوله DNA اریگامی برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله پروتئینی مثبت و در حضور محموله پروتئینی منفی در سه دمای مشخص پرداخته شد. براساس نتایج به‌دست آمده مشاهده شد که در حضور محموله مثبت، در بیشتر نقاط نانولوله، پایداری موضعی حاصل شده است و شکل ساختاری در این نقاط نیز تاحدودی حفظ شده است. اما نتایج نشان داد محموله پروتئینی منفی موجب کاهش پایداری در بخش‌های زیادی از نانولوله DNA اریگامی شده است. پژوهش‌های انجام شده در این زمینه می‌توانند عملکرد نانولوله‌های DNA اریگامی به‌عنوان نانوحامل‌ها در کاربردهای زیستی را بهبود بخشند. در واقع در صورت استفاده از نانولوله DNA اریگامی به‌عنوان حامل دارو، وجود بار الکترواستاتیک منفی در محموله دارویی سبب می‌شود ساختار نانولوله پایداری لازم را نداشته باشد و از طرفی مثبت بودن محموله دارویی می‌تواند ساختار نانولوله را از حالت بدون محموله هم پایدارتر نماید.

۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین برای سه حالت نانولوله DNA بدون محموله، در حضور محموله پروتئینی مثبت و در حضور محموله پروتئینی است. براساس نمودارهای نشان داده شده، در دمای ۲۹۰ کلوین، مقدار انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت، بسیار نزدیک بهم است؛ اما در انتها، میزان انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله با محموله مثبت، اندکی نسبت به نانولوله بدون محموله بیشتر شده است. در دمای ۳۰۰ کلوین، نمودار RMSD مربوط به نانولوله با محموله مثبت نسبت به نانولوله بدون محموله، پایین‌تر است؛ تنها در زمان نزدیک به ۲ نانوثانیه تا زمان حدود ۲/۴ نانوثانیه نمودار RMSD برای نانولوله با محموله مثبت نسبت به نمودار RMSD برای نانولوله بدون محموله به مقدار بسیار کمی افزایش یافته است؛ اما پس از زمان ۲/۴ نانوثانیه، RMSD برای نانولوله با محموله، پایین‌تر از RMSD نانولوله بدون محموله است.

در دمای ۳۱۰ کلوین مشاهده می‌شود که بین زمان ۰/۵ تا ۲ نانوثانیه، میزان انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله در حضور محموله پروتئینی مثبت، مقدار کمی نسبت به نانولوله بدون محموله، بیشتر می‌شود؛ اما پس از ۲ نانوثانیه، انحراف از ساختار اولیه، کاهش می‌یابد. RMSD در دمای ۳۱۰ کلوین برای نانولوله بدون محموله شیب بیشتری نسبت به RMSD نانولوله با محموله مثبت دارد.

همچنین RMSD برای نانولوله در دمای ۲۹۰ کلوین با محموله منفی در زمان انتهایی، به مقدار بسیار کمی نسبت به RMSD برای نانولوله با محموله مثبت افزایش داشته است؛ اما هر دو نمودار نسبت به نمودار مربوط به نانولوله بدون محموله، اندکی بالاتر است. برای دمای ۳۰۰ کلوین، از زمان ۲/۵ نانوثانیه، RMSD برای نانولوله با محموله منفی نسبت به RMSD نانولوله با محموله مثبت افزایش یافته است. در دمای ۳۱۰ کلوین، نانولوله با محموله منفی علاوه بر این که انحراف بیشتری از ساختار اولیه خود نسبت به نانولوله با محموله مثبت دارد، نمودار آن دارای شیب بیشتری نیز می‌باشد.



(الف)

- [21] Rasmussen M, Li Y, Lindgreen S, Pedersen JS, Albrechtsen A, Moltke I, et al. Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*. 2010;463(7282):757-62.
- [22] Bila H, Kurisinkal EE, Bastings MM. Engineering a stable future for DNA-origami as a biomaterial. *Biomaterials science*. 2019;7(2):532-41.
- [23] Manuguri S, Nguyen M-K, Loo J, Natarajan AK, Kuzyk A. Advancing the utility of DNA origami technique through enhanced stability of DNA-origami-based assemblies. *Bioconjugate chemistry*. 2022;34(1):6-17.
- [24] Chen Y, Wang P, Xu Y, Li X, Zhu Y, Zhang Y, et al. Different Stability of DNA Origami Nanostructure between on Interface and in Bulk Solution. *ACS applied bio materials*. 2018;1(5):1424-9.
- [25] Seitz I, Ijäs H, Linko V, Kostianen MA. Optically responsive protein coating of DNA origami for triggered antigen targeting. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2022;14(34):38515-24.
- [26] Mikkilä J, Eskelinen A-P, Niemela EH, Linko V, Frilander MJ, Torma P, Kostianen MA. Virus-encapsulated DNA origami nanostructures for cellular delivery. *Nano letters*. 2014;14(4):2196-200.
- [27] Auvinen H, Zhang H, Nonappa, Kopilow A, Niemelä EH, Nummelin S, et al. Protein coating of DNA nanostructures for enhanced stability and immunocompatibility. *Advanced Healthcare Materials*. 2017;6(18):1700692.
- [28] Xu X, Fang S, Zhuang Y, Wu S, Pan Q, Li L, et al. Cationic albumin encapsulated DNA origami for enhanced cellular transfection and stability. *Materials*. 2019;12(6):949.
- [29] Mogheiseh M, Hasanzadeh Ghasemi R, Soheilifard R. The effect of crossovers on the stability of DNA origami type nanocarriers. *Multidiscipline Modeling in Materials and Structures*. 2021;17(2):426-36.
- ۵- مراجع
- [1] Naskar S, Gosika M, Joshi H, Maiti PK. Tuning the stability of DNA nanotubes with salt. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2019;123(14):9461-70.
- [2] Ramakrishnan S, Ijäs H, Linko V, Keller A. Structural stability of DNA origami nanostructures under application-specific conditions. *Computational and structural biotechnology journal*. 2018;16:342-9.
- [3] Rothemund PW. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*. 2006;440(7082):297-302.
- [4] Khosravi R, Ghasemi RH, Soheilifard R. Design and simulation of a DNA origami nanopore for large cargoes. *Molecular Biotechnology*. 2020;62(9):423-32.
- [5] Kiviahio JK, Linko V, Ora A, Tiainen T, Järvihaavisto E, Mikkilä J, et al. Cationic polymers for DNA origami coating—examining their binding efficiency and tuning the enzymatic reaction rates. *Nanoscale*. 2016;8(22):11674-80.
- [6] Kong G, Xiong M, Liu L, Hu L, Meng H-M, Ke G, et al. DNA origami-based protein networks: From basic construction to emerging applications. *Chemical Society Reviews*. 2021;50(3):1846-73.
- [7] Dastorani S, Mogheiseh M, Ghasemi RH, Soheilifard R. Modelling and structural investigation of a new DNA Origami based flexible bio-nano joint. *Molecular Simulation*. 2020;46(13):994-1003.
- [8] Udomprasert A, Kangsamaksin T. DNA origami applications in cancer therapy. *Cancer science*. 2017;108(8):1535-43.
- [9] Rodriguez-Franco HJ, Weiden J, Bastings MM. Stabilizing Polymer Coatings Alter the Protein Corona of DNA Origami and Can Be Engineered to Bias the Cellular Uptake. *ACS Polymers Au*. 2023;3(4):344-53.
- [10] Mogheiseh M, Etemadi E, Hasanzadeh Ghasemi R. Design, molecular dynamics simulation, and investigation of the mechanical behavior of DNA origami nanotubes with auxetic and honeycomb structures. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2023;41(24):14822-31.
- [11] Ransinghe DR, Aryal BR, Westover TR, Jia S, Davis RC, Harb JN, et al. Seeding, plating and electrical characterization of gold nanowires formed on self-assembled DNA nanotubes. *Molecules*. 2020;25(20):4817.
- [12] Sala L, Perecko T, Mestek O, Pinkas D, Homola T, Kocisek J. Cisplatin-cross-linked DNA origami nanostructures for drug delivery applications. *ACS Applied Nano Materials*. 2022;5(9):13267-75.
- [13] Berengut JF, Berengut JC, Doye JP, Prešern D, Kawamoto A, Ruan J, et al. Design and synthesis of pleated DNA origami nanotubes with adjustable diameters. *Nucleic acids research*. 2019;47(22):11963-75.
- [14] Sun S, Yang Y, Li D, Zhu J. Large chiral nanotubes self-assembled by DNA bricks. *Journal of the American Chemical Society*. 2019;141(50):19524-8.
- [15] Mogheiseh M, Ghasemi RH. An analysis of the capturing and passing ability of a DNA origami nanocarrier with the aid of molecular dynamics simulation. *Molecular Biotechnology*. 2023;65(8):1287-95.
- [16] Dastorani S, Ghasemi RH, Soheilifard R. A study on the bending stiffness of a new DNA origami nano-joint. *Molecular Biotechnology*. 2021;63:1057-67.
- [17] Chandrasekaran AR. Nuclease resistance of DNA nanostructures. *Nature Reviews Chemistry*. 2021;5(4):225-39.
- [18] Wang S-T, Gray MA, Xuan S, Lin Y, Byrnes J, Nguyen AI, et al. DNA origami protection and molecular interfacing through engineered sequence-defined peptoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(12):6339-48.
- [19] Eklund AS, Comberlato A, Parish IA, Jungmann R, Bastings MM. Quantification of strand accessibility in biostable DNA origami with single-staple resolution. *ACS nano*. 2021;15(11):17668-77.
- [20] Orlando L, Allaby R, Skoglund P, Der Sarkissian C, Stockhammer PW, Ávila-Arcos MC, et al. Ancient DNA analysis. *Nature reviews methods primers*. 2021;1(1):14.