

بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه حکیم سبزواری

دانشکده‌ی فنی و مهندسی

پایان‌نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد
رشته‌ی مهندسی مکانیک گرایش طراحی کاربردی

محافظت از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با استفاده از پروتئین‌ها

استاد راهنما:

دکتر رضا حسن‌زاده قاسمی

پژوهشگر:

مطهره سازور

بهمن ۱۴۰۲



دانشگاه حکیم سبزواری

سوگندنامه دانش آموختگان دانشگاه حکیم سبزواری

به نام خداوند جان و خرد

کزین برتر اندیشه بر نگذرد

اینک که به خواست آفریدگار پاک، کوشش خویش و بهره‌گیری از دانش استادان و سرمایه‌های مادی و معنوی این مرز و بوم، توشه‌ای از دانش و خرد گردآورده‌ام، در پیشگاه خداوند بزرگ سوگند یاد می‌کنم که در به کارگیری دانش خویش، همواره بر راه راست و درست گام بردارم. خداوند بزرگ، شما شاهدان، دانشجویان و دیگر حاضران را به عنوان داورانی امین گواه می‌گیرم که از همه دانش و توان خود برای گسترش مرزهای دانش بهره‌گیرم و از هیچ کوششی برای تبدیل جهان به جایی بهتر برای زیستن، دریغ نورزم. پیمان می‌بندم که همواره کرامت انسانی را در نظر داشته باشم و ممنوعان خود را در هر زمان و مکان تا سر حد امکان یاری دهم. سوگند می‌خورم که در به کارگیری دانش خویش به کاری که با راه و رسم انسانی، آیین پرهیزگاری، شرافت و اصول اخلاقی برخاسته از ادیان بزرگ الهی، به ویژه دین مبین اسلام، مبادینت دارد دست نیازم. همچنین در سایه اصول جهان شمول انسانی و اسلامی، پیمان می‌بندم از هیچ کوششی برای آبادانی و سرافرازی میهن و هم میهنانم فروگذاری نکنم و خداوند بزرگ را به یاری طلبم تا همواره در پیشگاه او و در برابر وجدان بیدار خویش و ملت سرافراز، بر این پیمان تا ابد استوار بمانم.

نام و نام خانوادگی

مطهره سازور

تاییدیه‌ی صحت و اصالت نتایج

بسمه تعالی

این جانب **مطهره سازور** به شماره دانشجویی ۹۹۱۳۸۰۸۰۴۶ رشته مهندسی مکانیک گرایش طراحی کاربردی مقطع تحصیلی کارشناسی ارشد تأیید می‌نمایم که کلیه نتایج این پایان‌نامه حاصل کار اینجانب و بدون هرگونه دخل و تصرف و موارد نسخه برداری شده از آثار دیگران را با ذکر کامل مشخصات منبع ذکر کرده‌ام در صورت اثبات خلاف مندرجات فوق به تشخیص دانشگاه مطابق با ضوابط و مقررات حاکم (قانون حمایت از حقوق مولفان و مصنفان، قانون ترجمه و تکثیر کتب و نشریات و آثار صوتی ضوابط و مقررات آموزشی پژوهشی و انضباطی...) با این جانب رفتار خواهد شد. و حق هرگونه اعتراض در خصوص احقاق حقوق مکتسب و تشخیص و تعیین تخلف و مجازات را از خویش سلب می‌نمایم. در ضمن مسئولیت هرگونه پاسخ‌گویی به اشخاص اعم از حقیقی و حقوقی و مراجع ذی‌صلاح (اعم از اداری و قضایی) به عهده‌ی این جانب خواهد بود و دانشگاه هیچ‌گونه مسئولیتی در این خصوص نخواهد داشت.

نام و نام خانوادگی

مطهره سازور



تقدیم به:

تقدیم به پدرم که زندگی را از دستانش،

مادرم که محبت را از نگاهش آموختم،

خواهران و برادرانم به پاس ایثار و فداکاری‌هایشان

و همچنین استادان فرزانه و فرهیخته‌ای که در راه کسب علم و معرفت مرا یاری نمودند.

تقدیر و تشکر

سپاس و ستایش خداوند هستی‌بخش را که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درفشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید. سپاس خدای بزرگ را که مرا یاری رساند تا بتوانم مقطع تحصیلی کارشناسی ارشد را به پایان رسانده و گامی در راستای اعتلای علم بردارم.

از استاد راهنمای گرانقدرم جناب آقای دکتر رضا حسن‌زاده قاسمی که وجودشان همیشه قوتی برای انجام کارهایم بوده‌است و بدون شک، انجام این پایان‌نامه بدون کمک و راهنمایی‌های ارزنده ایشان امکان‌پذیر نبوده‌است، کمال تشکر را دارم. از استاد گرامی جناب آقای دکتر رضا سهیلی‌فرد که زحمت داوری این رساله را پذیرفتند نیز سپاسگزارم.

تشکر از تمامی معلمان و اساتیدی که توفیق دانش‌آموزی و دانشجویی در محضرشان را داشتم. از دوستان عزیزم که همراهان همیشگی من بوده‌اند و اوقات خوشی را در کنار هم سپری کرده‌ایم، تقدیر و تشکر دارم و در پایان از تمامی عزیزانی که در طول انجام این پروژه مرا یاری کرده‌اند کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌نمایم.

فهرست مطالب

چکیده.....	۱
فصل اول: دی‌ان‌ای اریگامی.....	۲
۱-۱. مقدمه.....	۲
۲-۱. دی‌ان‌ای اریگامی.....	۳
۳-۱. نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی.....	۴
۴-۱. محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی.....	۵
۵-۱. پیشینه تحقیق.....	۶
۶-۱. طرح مسئله.....	۱۱
۷-۱. ابزارهای نرم‌افزاری.....	۱۲
فصل دوم: بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی مثبت.....	۱۳
۱-۲. مقدمه.....	۱۳
۲-۲. آماده‌سازی و مراحل اولیه فرایند.....	۱۳
۱-۲-۲. طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱.....	۱۳
۲-۲-۲. طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲.....	۱۴
۳-۲-۲. نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله مثبت.....	۱۵
۳-۲. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی.....	۱۶
۱-۳-۲. شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱.....	۱۶
۲-۳-۲. شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲.....	۱۹
۴-۲. بررسی نتایج.....	۲۳
۱-۴-۲. بررسی فواصل بین مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی.....	۲۳

۲-۴-۱-۱	بررسی فواصل مارپیچ‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱	۲۳
۲-۴-۱-۲	بررسی فواصل مارپیچ‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲	۲۸
۲-۴-۲	بررسی نمودارهای RMSD	۳۳
	فصل سوم: بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی منفی	۳۵
۱-۳	مقدمه	۳۵
۲-۳	آماده‌سازی محموله پروتئینی منفی و جایگذاری آن در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی	۳۵
۳-۳	شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله پروتئینی منفی	۳۶
۴-۳	بررسی نتایج و پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی منفی	۳۸
۱-۴-۳	بررسی فواصل اتمی مارپیچ‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی	۳۸
۲-۴-۳	بررسی پایداری با استفاده از نمودار RMSD	۴۳
	فصل چهارم: بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با دو محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن	۴۵
۱-۴	مقدمه	۴۵
۲-۴	نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ با دو محموله پروتئینی مثبت در مقطع ابتدایی	۴۵
۳-۴	شبیه‌سازی دینامیک مولکولی	۴۶
۳-۴	بررسی نتایج	۴۶
	فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات	۴۹
	منابع	۵۰
	پیوست ۱: طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی به وسیله نرم‌افزار کدنانو	۵۳
	پیوست ۲: شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از نرم‌افزار گرومکس	۵۷

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱ انواع ساختارهای دوبعدی و سه‌بعدی دی‌ان‌ای اریگامی [۸]..... ۴
- شکل ۲-۱ روش‌های محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی [۸]..... ۶
- شکل ۳-۱ پایداری حرارتی دی‌ان‌ای اریگامی روی سطوح میکا [۱۰]..... ۷
- شکل ۴-۱ دی‌ان‌ای اریگامی پوشش داده شده با پروتئین کپسید CCMV [۱۰]..... ۷
- شکل ۵-۱ دی‌ان‌ای اریگامی مثلثی در شرایط کپسوله‌سازی گرافن [۱۰]..... ۸
- شکل ۶-۱ پوشاندن دی‌ان‌ای اریگامی با پلی (اتیلن گلیکول) - پلی لیزین (PEG-Plys) [۲۶]..... ۸
- شکل ۷-۱ پوشش پروتئین-دندرون و نانو ساختار دی‌ان‌ای اریگامی و محافظت پوشش پروتئینی از دی‌ان‌ای اریگامی در مقابل اندونوکلازها [۲۷]..... ۹
- شکل ۸-۱ پوشاندن دی‌ان‌ای اریگامی توسط یک پروتئین کاتیونی از طریق برهم‌کنش الکترواستاتیکی [۲۸]..... ۹
- شکل ۹-۱ دی‌ان‌ای اریگامی ۸ وجهی، قبل و بعد از محافظت با پوشش پیتوئیدی [۹]..... ۱۰
- شکل ۱۰-۱ تثبیت دی‌ان‌ای اریگامی قاب سیمی با بایندهای شیار کوچک [۲۹]..... ۱۰
- شکل ۱۱-۱ (الف) حالت اولیه نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور پروتئین، (ب) پایداری نانولوله از نمای روبرو، (ج) پایداری نانولوله از نمای جانبی [۵]..... ۱۱
- شکل ۱-۲ طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در نرم‌افزار کدنانو..... ۱۴
- شکل ۲-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ از دو نمای جانبی و نمای روبرو..... ۱۴
- شکل ۳-۲ طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ با تعداد تقاطع کمتر در نرم‌افزار کدنانو..... ۱۴
- شکل ۴-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ از دو نمای جانبی و نمای روبرو..... ۱۵
- شکل ۵-۲ نانومحموله پروتئینی با بار مثبت..... ۱۵
- شکل ۶-۲ نانولوله با ۳ محموله درون آن..... ۱۵
- شکل ۷-۲ نمای جانبی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۱۷
- شکل ۸-۲ ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۱۸

شکل ۲-۹ انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۱۹

شکل ۲-۱۰ نمای جانبی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۲۰

شکل ۲-۱۱ ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۲۱

شکل ۲-۱۲ انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۲۲

شکل ۲-۱۳ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۲۹۰ کلوین..... ۲۵

شکل ۲-۱۴ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۰۰ کلوین..... ۲۶

شکل ۲-۱۵ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۱۰ کلوین..... ۲۷

شکل ۲-۱۶ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۲۹۰ شماره کلوین..... ۳۰

شکل ۲-۱۷ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۰۰ کلوین..... ۳۱

شکل ۲-۱۸ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۱۰ کلوین..... ۳۲

شکل ۲-۱۹ نمودارهای RMSSD برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ برای دو حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت در دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین..... ۳۴

شکل ۳-۱ نانومحموله با بار منفی..... ۳۵

شکل ۳-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با ۳ محموله منفی..... ۳۶

شکل ۳-۳ (الف) نمای جانبی، (ب) ابتدا و (ج) انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی در دمای ۲۹۰ کلوین..... ۳۷

شکل ۳-۴ (الف) نمای جانبی، (ب) ابتدا و (ج) انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی در دمای ۳۰۰ کلوین..... ۳۷

شکل ۳-۵ (الف) نمای جانبی، (ب) ابتدا و (ج) انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی در دمای ۳۱۰ کلوین..... ۳۸

شکل ۳-۶ فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۲۹۰ کلوین برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله مثبت و در حضور محموله منفی..... ۴۰

شکل ۳-۷ فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۰۰ کلوین برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله مثبت و در حضور محموله منفی..... ۴۱

شکل ۳-۸ فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۱۰ کلوین برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله مثبت و در حضور محموله منفی..... ۴۲

شکل ۳-۹ نمودارهای RMSD برای نانولوله دی‌ان‌ای 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.... ۴۴

شکل ۴-۱ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ با دو محموله پروتئینی مثبت در ابتدای آن..... ۴۶

شکل ۴-۲ مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با یک محموله در ابتدای آن و دو محموله در ابتدای آن در دمای ۲۹۰ کلوین..... ۴۶

شکل ۴-۳ فواصل اتمی در مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در دمای ۲۹۰ برای سه حالت بدون محموله، در حضور یک محموله پروتئینی مثبت و در حضور ۲ محموله پروتئینی مثبت..... ۴۷

شکل ۴-۴ نمودار RMSD برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با یک محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن و نانولوله با دو محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن در دمای ۲۹۰ کلوین..... ۴۸

- شکل پ ۱-۱ گام اول در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۳
- شکل پ ۲-۱ گام دوم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۴
- شکل پ ۳-۱ گام سوم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۴
- شکل پ ۴-۱ گام چهارم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۵
- شکل پ ۵-۱ گام پنجم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۵
- شکل پ ۶-۱ گام ششم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۶
- شکل پ ۷-۱ گام هفتم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای ۵۶
- شکل پ ۱-۲: مراحل سه گانه برای انجام یک شبیه سازی دینامیک مولکولی ۵۳
- شکل پ ۲-۲: مراحل شبیه سازی دینامیک مولکولی توسط گرومکس ۵۵



دانشگاه حکیم سبزواری

فرم چکیده‌ی پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تحصیلات تکمیلی

مدیریت تحصیلات تکمیلی

نام خانوادگی دانشجو: سازور	نام: مطهره	شماره دانشجویی: ۹۹۱۳۸۰۸۰۴۶
استاد راهنما: دکتر رضا حسن زاده قاسمی		
دانشکده: فنی و مهندسی	رشته: مهندسی مکانیک	گرایش: طراحی کاربردی
مقطع: کارشناسی ارشد	تاریخ دفاع: ۱۴۰۲/۱۱/۳۰	تعداد صفحات: ۶۰
عنوان پایان‌نامه: محافظت از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با استفاده از پروتئین‌ها		
کلیدواژه‌ها: نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، نانومحموله پروتئینی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی، گرومکس		

چکیده

ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی در مقیاس نانو از جمله نانولوله‌های دی‌ان‌ای اریگامی به دلیل کاربردهای متنوع و گسترده آن‌ها از جمله تحویل دارو بسیار مورد توجه هستند. با این حال، مسئله پایداری و محافظت از نانولوله‌های دی‌ان‌ای اریگامی در مقابل دما، یک چالش مهم و قابل توجه است. در پژوهش حاضر، در ابتدا پایداری دو نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با تعداد تقاطع‌های متفاوت در حضور ۳ محموله پروتئینی مثبت درون آن‌ها در سه دمای معین با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توسط نرم‌افزار گرومکس انجام شد. برای به‌دست‌آوردن نتایج حاصل، نقاط مشخصی روی هر مارپیچ در هر نانولوله دی‌ان‌ای، در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله‌ها در نظر گرفته شد و فاصله هر دو مارپیچ مجاور به‌صورت میانگین در طی زمان مشخص محاسبه شد. در هر دو نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، در برخی نقاط از نانولوله‌ها، پایداری موضعی حاصل شد. در برخی از نقاط نیز، مارپیچ‌های مجاور نانولوله از یکدیگر فاصله گرفته و باز شدند. برای بررسی اثر محموله پروتئینی منفی، بار الکترواستاتیکی محموله پروتئینی از مثبت به منفی تغییر داده شد و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله دی‌ان‌ای قرار داده شد. مشاهده شد که پایداری نانولوله در حضور محموله منفی، تاحدی کاهش می‌یابد. در انتها، برای بررسی علت باز شدن برخی مارپیچ‌ها در نانولوله در حضور محموله مثبت، یک محموله دیگر به مقطع ابتدایی یک نانولوله افزوده شد. نتیجه به‌دست‌آمده نشان داد که اضافه نمودن محموله، تاحدی توانست بر پایداری نانولوله، تاثیر مثبت بگذارد.

فصل اول: دی‌ان‌ای اریگامی

۱-۱. مقدمه

دی‌ان‌ای، مخفف عبارت دئوکسی‌ریبونوکلیئیک‌اسید، نوعی اسیدنوکلیئیک است که دارای دستورالعمل‌های ژنتیکی است که برای کارکرد و توسعه بیولوژیکی موجودات زنده و ویروس، مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. ساختار دی‌ان‌ای از یک مارپیچ دو رشته‌ای قندی و فسفاتی تشکیل شده است که در مرکز توسط پل-هایی شامل ۴ باز آلی گوانین، سیتوزین، تیمین و آدنین که به ترتیب، به اختصار A,T,C,G نامیده می‌شوند، به هم متصل شده‌اند [۱, ۳, ۴]. در میان انواع متنوع نانوسیله‌های بر پایه دی‌ان‌ای اریگامی، نانولوله‌ها می‌توانند برای حمل یا عبور محموله‌ها مورد استفاده قرار گیرند [۵]. به این دلیل، طراحی، شبیه‌سازی و همچنین ساخت این نانوسیله مورد توجه برخی محققان قرار گرفته است.

از روزهای اولیه ظهور نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای، استراتژی‌های مختلفی برای تثبیت این ساختارها ایجاد شد [۶]. این استراتژی‌ها شامل اصلاحات طراحی دی‌ان‌ای، پیوند آنزیمی و شیمیایی، استراتژی‌های اصلاح اسید نوکلئیک [۷] و در نهایت، تعداد فزاینده‌ای از مواد افزودنی است که یک پوسته محافظ در اطراف دی‌ان‌ای‌ها ایجاد می‌کنند [۸].

علی‌رغم پیشرفت در استراتژی‌های محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی، ایجاد پوشش‌های محافظ دقیق همچنان چالش برانگیز است. این امر به منظور حفظ اریگامی‌ها در شرایط مختلف که نه بر یکپارچگی ساختاری اریگامی‌ها تأثیر می‌گذارد و نه شکل و ویژگی‌های آن را می‌پوشاند، حیاتی است [۹]. هدف نهایی در نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای نه تنها ساختن این نانوشکل‌های پیچیده دی‌ان‌ای است، بلکه کاربردی و عملی کردن بیشتر آن‌ها است [۱۰].

۱-۲. دی‌ان‌ای اریگامی

دی‌ان‌ای اریگامی^۸ یک روش آسان و سریع برای ایجاد ساختارهای بسیار متنوع دی‌ان‌ای است که همان‌طور که از نامش مشخص است، از تا کردن یک تکرشته بلند^۹ دی‌ان‌ای توسط رشته‌های کوچک از جنس دی‌ان‌ای که اصطلاحاً گیره^۸ نامیده می‌شوند، به‌دست می‌آید [۱۱]. نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای از خواص ساختاری شناخته شده و قوانین جفت باز مکمل دی‌ان‌ای برای خودآرایی ساختارها و ماشین‌های نانومقیاس منطقی طراحی شده استفاده می‌کند [۱۲]. در طول تاریخچه نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای، این زمینه، جهش‌های قابل توجهی از اولین ساختارهای دی‌ان‌ای منشعب شامل تنها چند رشته دی‌ان‌ای به اشکال پیچیده دی‌ان‌ای که از صدها مولکول دی‌ان‌ای ساخته شده است، داشته است [۱۰]. نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی دارای اندازه ایده‌آل ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر برای کاربردهای نانوپزشکی مناسب هستند [۱۳].

پیشنهاد اتصالات اسید نوکلئیک توسط ند سیمن در سال ۱۹۸۲ زمینه نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای را آغاز کرد که به سرعت در حال گسترش است [۱۴]. از آن زمان، روش‌های زیادی برای ساخت نانوساختار دی‌ان‌ای گزارش شده است. دی‌ان‌ای اریگامی از زمان اختراع خود، توجه زیادی را به خود جلب کرده است و در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی مورد استفاده قرار گرفته است [۷].

با توجه به فعل و انفعالات خاص بازهای نوکلئیک اسیدهای نوکلئیک، دی‌ان‌ای می‌تواند مبنایی برای ساخت ساختارهای مختلف در مقیاس نانو باشد. ایده‌ای که به‌طور گسترده در نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای به کار گرفته شده است. از آن زمان تاکنون چندین نانوساختار جدید با خواص فیزیکی و شیمیایی شگفت‌انگیز سنتز شده‌اند [۱۴].

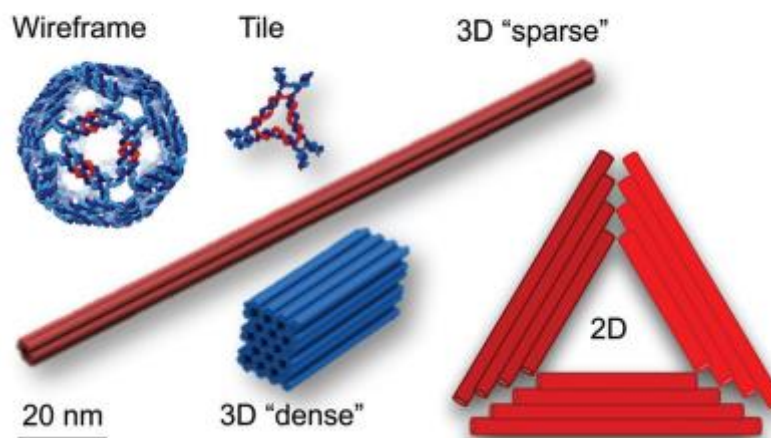
دی‌ان‌ای اریگامی که برای اولین بار توسط روتموندر در سال ۲۰۰۶ ساخته شد [۱۵]، با تا کردن دی‌ان‌ای ژنومی و پروسی تکرشته‌ای بلند (رشته‌های داربست) به اشکال دلخواه با استفاده از صدها الیگونوکلوئید کوتاه که رشته‌های اصلی هستند، شکل می‌گیرد. در نتیجه، اشکال دلخواه دی‌ان‌ای اریگامی را می‌توان از طریق صدها رشته اصلی که رشته داربست را تا می‌کنند، تولید کرد [۷].

⁸ DNA Origami

⁸ Scaffold

⁸ Staple

DNA superstructures



شکل ۱-۱ انواع ساختارهای دوبعدی و سه‌بعدی دی‌ان‌ای اریگامی [۸]

بزرگترین امتیاز استفاده از روش دی‌ان‌ای اریگامی، سرعت بالا و امکان تنوع در طراحی نانوساختارها می‌باشد. در این روش با طراحی توالی و تکرار بازهای آلی روی رشته‌های کوتاه می‌توان به ساختار مورد نظر رسید. نانوساختارهای دی‌ان‌ای خودمونتاز شده^۸ به عنوان یک الگوی ایده‌آل برای ساخت نانو در نظر گرفته می‌شوند؛ زیرا کنترل پیچیدگی و تنوع ساختاری آن‌ها در مقیاس نانو آسان است [۱۳]. ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی به دلیل آدرس‌پذیری ذاتی خود می‌توانند به عنوان الگوهایی برای چیدمان اجزای مختلف در مقیاس نانو (مولکول‌های کوچک، پروتئین‌ها، نانوذرات و غیره) با استوکیومتری کنترل‌شده و دقت در مقیاس نانومتر عمل کنند [۱۶].

۳-۱. نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی

از زمان معرفی مفهوم نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای توسط سیمن^۸ در اوایل دهه ۱۹۸۰، در چند دهه گذشته نانوتکنولوژی دی‌ان‌ای پیشرفت بسیاری داشته است و چندین استراتژی برای ساخت نانولوله‌های دی‌ان‌ای توسعه یافته است [۱۷]. نانولوله‌های دی‌ان‌ای کاربرد گسترده‌ای در بارگیری محموله، تحویل دارو و بیوراکتورها نشان داده‌اند [۱۸]. نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی از خوردن یک رشته طولانی از دی‌ان‌ای به کمک رشته‌های کوچک‌تر بدست می‌آید که به نظر می‌رسد یک گزینه عالی برای مهار و کنترل نانومحموله‌ها درون حفره نانولوله باشد [۵]. این نانولوله‌های دی‌ان‌ای نسبت به دی‌ان‌ای تک یا دو رشته‌ای، ساده‌تر و سفت‌تر هستند و در برابر تخریب آنزیمی نیز مقاوم‌تر می‌باشند [۱۹]. در سال ۲۰۰۸ یین^۸ و همکاران، اولین

^۸ Self-assembly

^۸ Seeman

^۸ Yin

ایده ساخت لوله‌های دی‌ان‌ای را به وسیله روش دی‌ان‌ای اریگامی مطرح کردند. آن‌ها در این سال ۷ لوله دی‌ان‌ای ۴ تایی، ۵ تایی، ۶ تایی، ۷ تایی، ۸ تایی، ۱۰ تایی و ۲۰ تایی را ساختند [۵]. نانولوله‌های دی‌ان‌ای، مواد مصنوعی هستند که قابل برنامه‌ریزی می‌باشند [۱۴]. با توجه به توالی دی‌ان‌ای، هندسه، ساختار و دیگر ویژگی‌های نانولوله‌های دی‌ان‌ای اریگامی، این ساختارها می‌توانند عملکرد مناسبی داشته باشند [۱۲]. نانولوله‌های دی‌ان‌ای اریگامی در نانو تکنولوژی دی‌ان‌ای به‌عنوان وسیله‌ای برای ایجاد ساختارهای متنوعی که می‌توانند به عنوان نانوجزء یا برای انتقال و تحویل محموله استفاده شوند، ظهور کرده‌اند [۱۹، ۲۰].

۱-۴. محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی

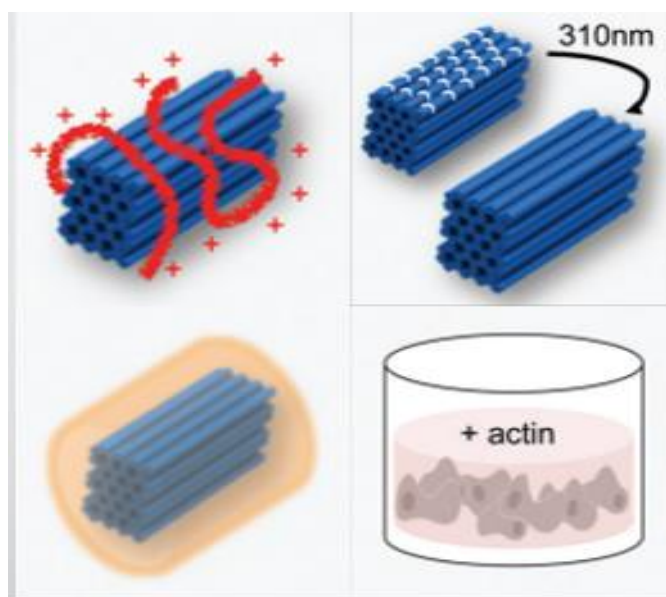
استفاده از نانومواد مبتنی بر دی‌ان‌ای در کاربردهای زیست‌پزشکی در حال گسترش است. بر این اساس، اخیراً پایداری ساختاری نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی در شرایط فیزیولوژیکی، مورد توجه محققان قرار گرفته است [۵]. یکی از الزامات رایج در کاربرد نانوساختارهای دی‌ان‌ای، پایداری بودن آن‌ها در شرایط فیزیولوژیکی می‌باشد [۶]. بنابراین محافظت از ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی به‌منظور حفظ ویژگی‌های ساختاری آن‌ها در محیط‌های مختلف، یک چالش بزرگ است [۹]. وجود آنزیم‌ها به عنوان مثال، نوکلئازها و تغییر pH محلول و همچنین دما از عواملی هستند که می‌توانند بر روی ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی تأثیر بگذارند یا حتی به آن‌ها آسیب برسانند [۸].

به‌دلیل نیازهای ساختاری و محدودیت‌های دی‌ان‌ای اریگامی، باید در طراحی این ساختارها در زمینه بیولوژیکی، دقت شود. از جمله این نیازها و محدودیت‌ها عبارتند از: (الف) کمتر بودن دمای محیط از دمای ذوب، (ب) به قدرت یونی قابل توجهی در حلال نیاز دارد (معمولاً ۵-۲۰ میلی مولار $MgCl_2$) و همچنین (ج) به تخریب توسط نوکلئازهای موجود در سرم محیط کشت سلولی و در محیط‌های فیزیولوژیکی در داخل بدن حساس است [۸، ۱۶]. دی‌ان‌ای به‌طور کلی، حساسیت ذاتی را نسبت به دما، غلظت کاتیون و حمله نوکلئاز نشان می‌دهد. در نتیجه، برخی از استراتژی‌های حفاظتی با استفاده از پوشش‌های مختلف و اصلاحات شیمیایی به منظور اطمینان از پایداری ساختاری دی‌ان‌ای اریگامی تحت چنین شرایطی توسعه داده شده‌اند.

برای کاربرد عملی، نانوساختارهای دی‌ان‌ای باید آستانه زیست‌پایداری خاصی را برآورده کنند. به عنوان مثال، در حسگر زیستی، نانودستگاه‌های دی‌ان‌ای هنگام مخلوط شدن با نمونه‌ها باید دست‌نخورده باقی بمانند؛ زیرا تخریب غیر قابل پیش‌بینی و ناگهانی می‌تواند منجر به سیگنال‌های نادرست شود. در تحویل دارو، زیست‌پایداری نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی برای محافظت از دارو در برابر شرایط سخت

فیزیولوژیکی تا رسیدن به محل مقصد در بدن مهم است. در تصویربرداری زیستی، نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی باید تا حد زیادی در محیط سلولی یا بدن، دست‌نخورده باقی بمانند تا عملکردهای خود را به ترتیب برای تحویل پروتئین‌های تنظیم‌کننده یا تجمع در بافت‌های هدف تکمیل کنند [۶].

روش‌های توسعه یافته برای پایداری ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی را می‌توان به ۴ موضوع طبقه‌بندی کرد: الف) افزودنی‌هایی که به صورت الکترواستاتیکی با ستون فقرات دی‌ان‌ای تعامل دارند و در نتیجه، یک پوشش محافظ را تشکیل می‌دهند، ب) تغییرات ساختاری، ج) کپسوله‌سازی ساختار در یک پوسته محافظ و د) تغییرات در محیط به جای خود ساختار [۸].



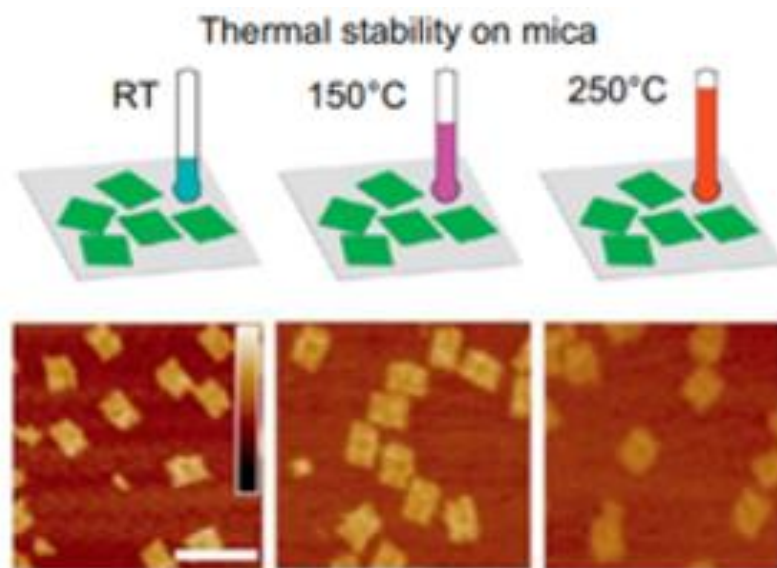
شکل ۱-۲ روش‌های محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی [۸]

پوشش نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی با پروتئین‌ها می‌تواند از تخریب آن‌ها جلوگیری کند [۲۱].

۱-۵. پیشینه تحقیق

در سال ۲۰۱۴ پیلرز^۸ و همکاران، پایداری حرارتی نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی جذب شده به سطوح میکا را بررسی کردند (شکل ۱-۳). آن‌ها دریافتند که دی‌ان‌ای اریگامی جذب شده می‌تواند دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد در هوا را حداقل به مدت ۴۵ دقیقه تحمل کند. با این حال، در دماهای بالاتر از ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد، مشاهده شد که دی‌ان‌ای اریگامی تجزیه شد [۲۲].

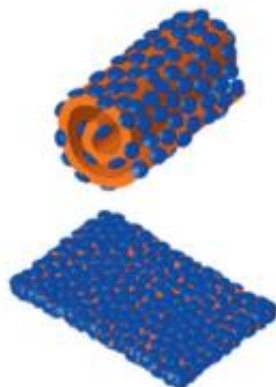
⁸ Pillers



شکل ۳-۱ پایداری حرارتی دی‌ان‌ای اریگامی روی سطوح میکا [۱۰]

در سال همان سال، کاستیاین^۸ و همکاران از پروتئین‌های کپسید ویروس (CCMV)^۸ استفاده کردند که می‌توانند از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیکی روی سطوح دی‌ان‌ای اریگامی‌ها متصل شدند [۲۳]. در غلظت کم، مستطیل‌های دوبعدی پوشش داده شده آن‌ها مانند رول کیک پیچیده می‌شوند (شکل ۴-۱) [۸]. مشاهده شد که پایداری دی‌ان‌ای اریگامی پوشش داده شده افزایش یافت [۲۳].

Direct virus
capsid protein coating



شکل ۴-۱ دی‌ان‌ای اریگامی پوشش داده شده با پروتئین کپسید CCMV [۱۰]

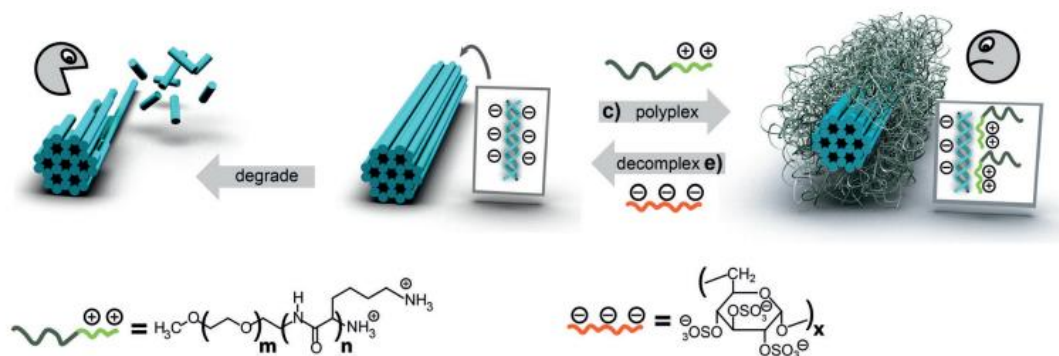
در سال ۲۰۱۶ ماتکوویچ^۸ و همکاران از گرافن تک‌لایه به عنوان یک لایه محافظ در بالای نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی جذب شده روی سطوح SiO₂ استفاده کردند. این لایه گرافن به‌خوبی،

⁸ Kosteianen

⁸ Cowpea Chlorotic Mottle Virus

⁸ Matković

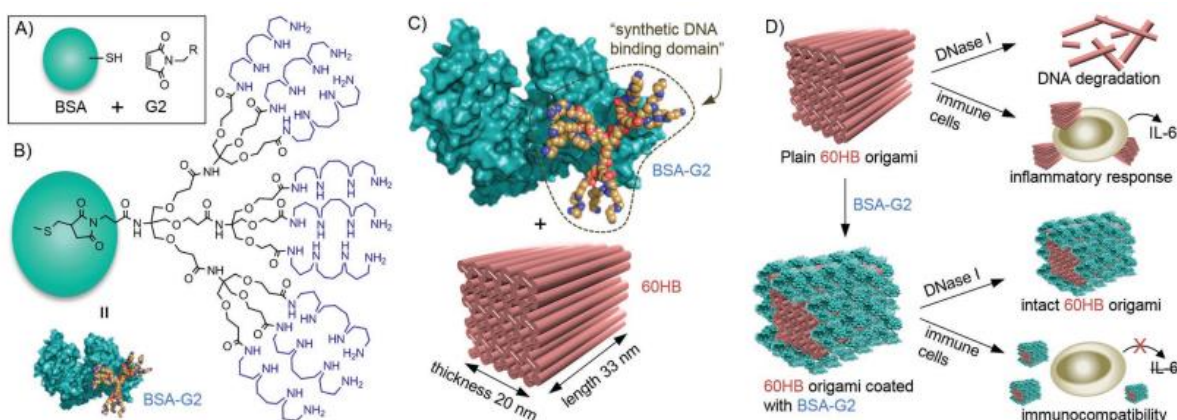
در سال ۲۰۱۷ اشمیت^۸ و همکاران، چندین ساختار مختلف دی‌ان‌ای اریگامی را با یک کوپلیمر بلوکی پلی(اتیلن گلیکول)- پلی لیزین کاتیونی^۸ پوشاندند (شکل ۱-۶) [۲۵]. با افزودن کوپلیمرهای بلوکی پلی(اتیلن گلیکول)-پلی لیزین، DOPM ها^۸ از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیکی تشکیل می‌شوند که این DOPM ها در برابر نوکلئاز و غلظت کم نمک محافظت می‌شوند [۲۶].



در همان سال، کاستیاین و همکاران، از آلبومین سرم گاوی (BSA)^۸ و یک دندرون دارای ۲۷ آمین استفاده کردند و با اتصال الکترواستاتیکی این ترکیب پروتئینی به دیانای اریگامی، پایداری آن را مورد

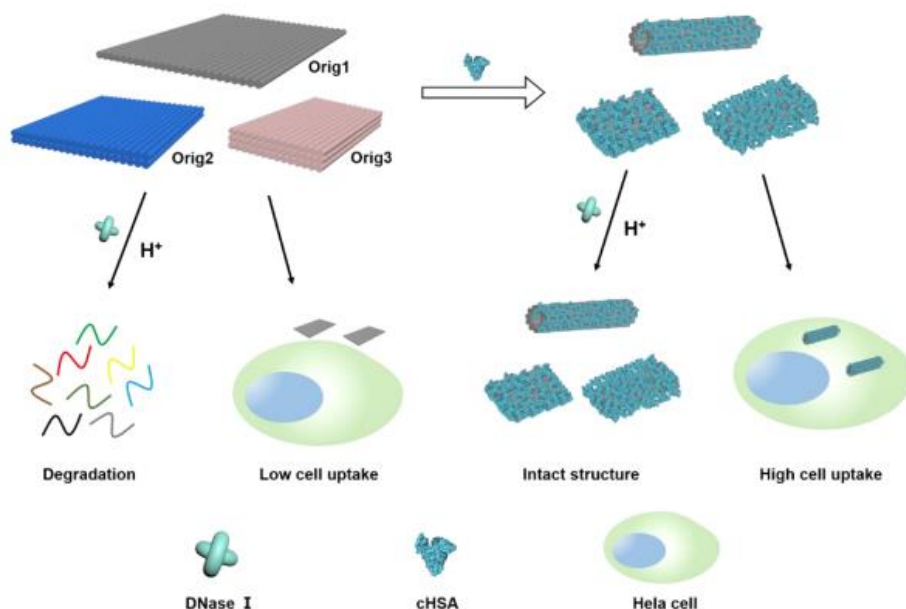
⁸ bovine serum albumin

بررسی قرار دادند. نتایج نشان دادند که پوشش پروتئینی، به طور قابل توجهی، پایداری اریگامی را در برابر اندونوکلازها^۸ بهبود بخشید (شکل ۷-۱) [۲۷].



شکل ۷-۱ پوشش پروتئین-دندرون و نانوساختار دی‌ان‌ای اریگامی و محافظت پوشش پروتئینی از دی‌ان‌ای اریگامی در مقابل اندونوکلازها [۲۷]

در سال ۲۰۱۹ فنگ^۸ و همکاران، رویکردی موثر برای تسهیل انتقال سریع نانوساختارهای دی‌ان‌ای و افزایش پایداری آن‌ها با پوشاندن دی‌ان‌ای اریگامی با یک پروتئین کاتیونی زیست‌سازگار به نام آلبومین سرم انسانی (cHSA)^۸ از طریق تعامل الکترواستاتیک را ارائه کردند (شکل ۸-۱). آن‌ها نشان دادند که دی‌ان‌ای اریگامی پوشش داده شده با این پروتئین کاتیونی در شرایط فیزیولوژیکی پایدار است [۶، ۲۸].



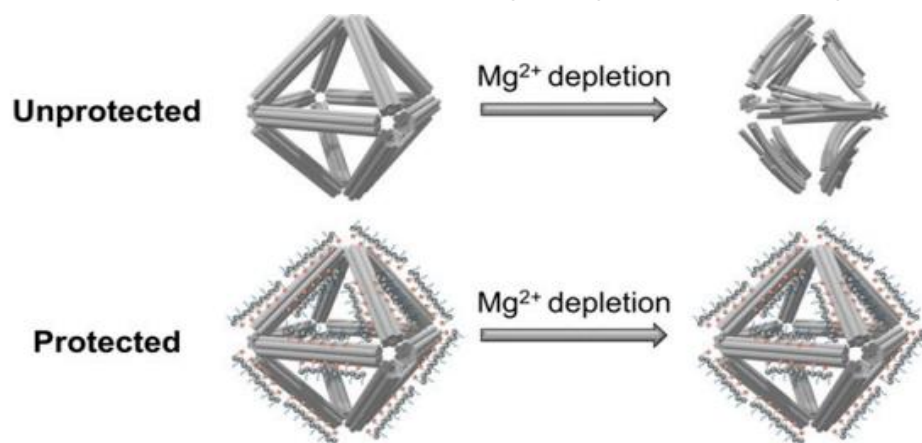
شکل ۸-۱ پوشاندن دی‌ان‌ای اریگامی توسط یک پروتئین کاتیونی از طریق برهمکنش الکترواستاتیکی [۲۸]

⁸ Endonucleases

⁸ Fang

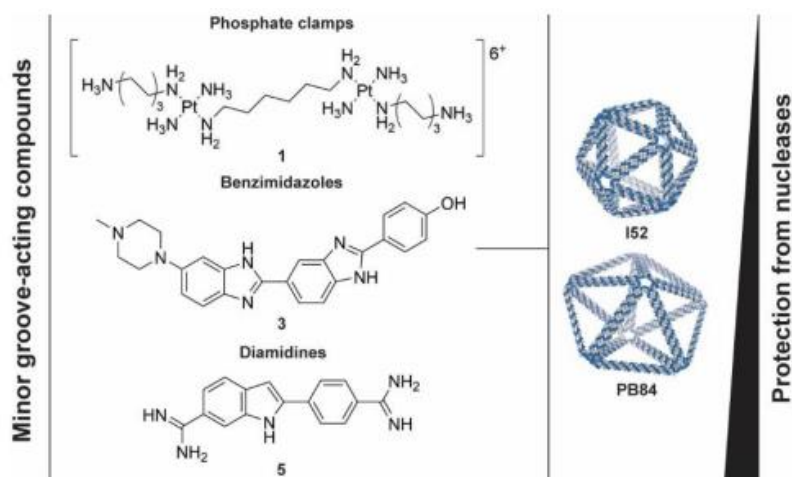
⁸ cationic human serum albumin

در سال ۲۰۲۰ گنگ^۸ و همکارانش تلاش کردند تا محدودیت‌های پایداری مونتاژ دی‌ان‌ای در سیالات بیولوژیکی پیچیده را نیز افزایش دهند. آن‌ها یک کلاس از پپتوئیدهای^۸ ساختاری تعریف شده برای محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی را در شرایط یونی و زیست‌فعال ایجاد کردند و تأثیر معماری پپتوئید و وابستگی توالی را بر پایداری اریگامی بررسی کردند (شکل ۹-۱). این رویکرد برای تحویل دارو، تصویربرداری زیستی و هدف‌گیری سلولی بررسی شد [۹].



شکل ۹-۱ دی‌ان‌ای اریگامی^۸ و جهی، قبل و بعد از محافظت با پوشش پپتوئیدی [۹]

در همان سال، کریستین^۸ و همکاران، بایندهای شیار کوچک برگشت‌پذیر را بررسی کردند تا نیمه-عمر تخریب دی‌ان‌ای اریگامی قاب سیمی^۸ را کنترل کنند. آن‌ها نشان دادند که مسدود کردن دسترسی به شیارهای جزئی با دی‌آمیدین‌ها منجر به محافظت قابل توجهی در برابر اندونوکلازها شد (شکل ۱۰-۱) [۲۹].



شکل ۱۰-۱ تثبیت دی‌ان‌ای اریگامی قاب سیمی با بایندهای شیار کوچک [۲۹]

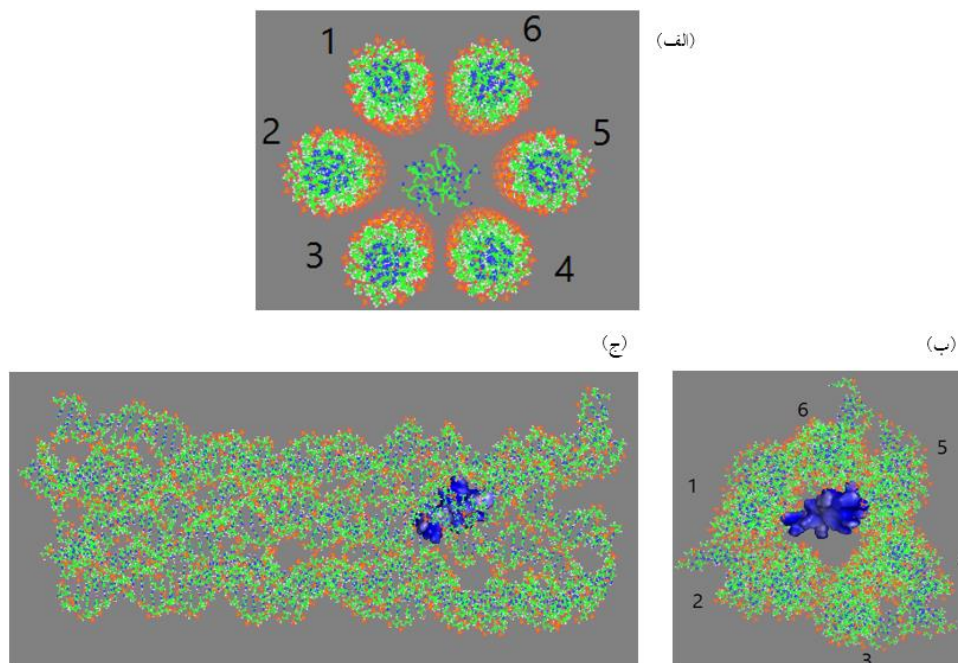
⁸ Gang

⁸ Peptoids

⁸ Christian

⁸ Wireframe

در سال ۲۰۲۱ مقیسه و همکاران، پایداری سه نانوحامل طراحی شده با روش دی‌ان‌ای اریگامی را مقایسه کردند و نشان دادند که تعداد و موقعیت تقاطع‌ها به‌طور قابل توجهی بر پایداری ساختاری نانوحامل‌های دی‌ان‌ای اریگامی تأثیر می‌گذارد (شکل ۱-۱۱) [۳۰].



شکل ۱-۱۱ (الف) حالت اولیه نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور پروتئین، (ب) پایداری نانولوله از نمای روبرو، (ج) پایداری نانولوله از نمای جانبی [۵]

۶-۱ طرح مسئله

تمایل نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی به تخریب در محیط‌های مختلف، منجر به توسعه انواع استراتژی‌های حفاظتی شده است. پوشش نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی با پروتئین‌ها می‌تواند تا حدی از تخریب آن‌ها جلوگیری نموده و خواص آن‌ها را تغییر دهد. محافظت از دی‌ان‌ای اریگامی از مسائل مهم تحقیقاتی است که پژوهشگران زیادی را به این سمت کشانده است تا بتوان با کمترین آسیب به دی‌ان‌ای اریگامی از آن در کاربردهای مختلف استفاده کرد. به این ترتیب برای تحلیل بهتر، در این پژوهش پایداری نانولوله در دماهای مختلف و با استفاده از پروتئین به‌طور دقیق‌تر بررسی می‌شود.

هدف از پژوهش حاضر، پایدارسازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی و شبیه‌سازی آن با جایگذاری پروتئین‌ها در داخل آن می‌باشد. در این پژوهش، اثر پروتئین بر محافظت از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی و اثر بار پروتئین مورد بررسی قرار می‌گیرد. در انتها با افزایش تعداد پروتئین در یک مقطع از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، اثر آن بر پایداری نانولوله، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۷-۱ ابزارهای نرم‌افزاری

ابتدا برای طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی از نرم‌افزار کدنانو^۸ استفاده می‌شود. برای انجام محاسبات در زمینه دی‌ان‌ای، نرم‌افزارهای متفاوتی ارائه شده‌اند که از جمله این نرم‌افزارها، نرم‌افزار گرومکس^۸ می‌باشد که برای انجام شبیه‌سازی از روش دینامیک مولکولی بهره می‌گیرد و در پژوهش حاضر از این نرم‌افزار برای انجام شبیه‌سازی استفاده می‌شود. در این نرم‌افزار، انجام برخی شبیه‌سازی‌ها ممکن است اما برای بررسی‌های کامل‌تر، نیاز محقق را مرتفع نمی‌کند؛ از این‌رو برای بررسی دقیق‌تر نتایج از نرم‌افزار متلب^۸ بهره گرفته خواهد شد. همچنین برای بررسی نتایج گرافیکی حاصل از دینامیک مولکولی از نرم‌افزار پایمول^۸ استفاده می‌شود.

^۸ caDNAno

^۸ GROMACS

^۸ Matlab

^۸ PyMol

فصل دوم: بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی مثبت

۲-۱ مقدمه

شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای به امید درک خواص مجموعه‌های مولکول‌ها از نظر ساختار آن‌ها و برهم‌کنش‌های میکروسکوپی بین آن‌ها انجام می‌شوند. این، به عنوان مکملی برای آزمایش‌های معمولی عمل می‌کند و افراد را قادر می‌سازد اطلاعات جدیدی به دست آورند که به روش‌های دیگر نمی‌توان آن را پیدا کرد. مزیت آشکار دینامیک مولکولی^۸ یا MD این است که مسیر مشخصی به بررسی خواص دینامیکی سیستم می‌دهد [۳۱].

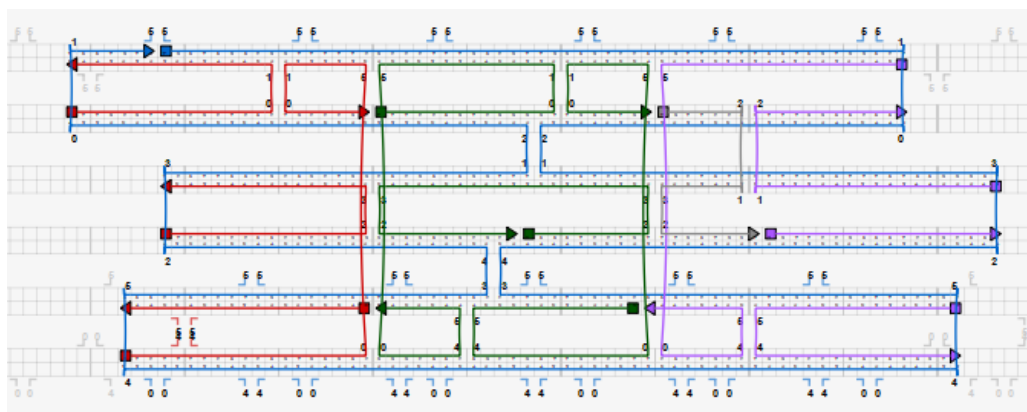
۲-۲ آماده‌سازی و مراحل اولیه فرایند

در پژوهش حاضر، دو نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شامل شش دی‌ان‌ای دوتایی مارپیچ با تعداد تقاطع‌های متفاوت، به وسیله نرم‌افزار کدنانو طراحی شده است و به صورت نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ و نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ که تعداد تقاطع‌های آن کمتر از نانولوله شماره ۱ است، نام‌گذاری شده‌اند.

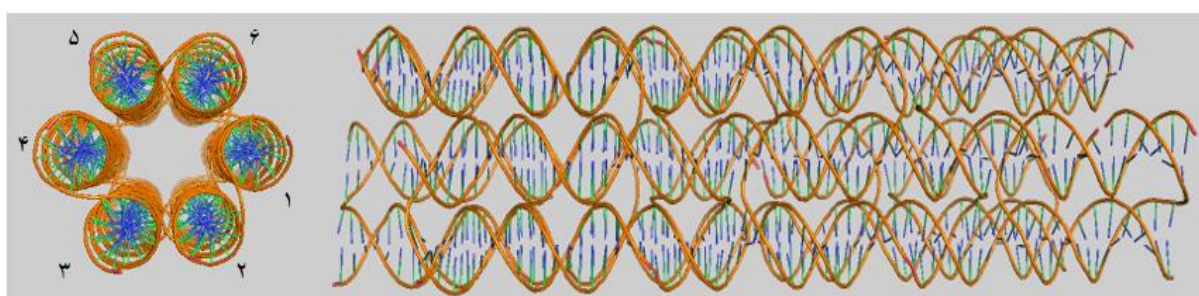
۲-۲-۱ طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱

این نانولوله، متشکل از یک رشته بلند، ۱۲ رشته کوتاه و ۳۷۴ جفت باز آلی است که داربست و رشته‌ها دارای ۱۱ تقاطع می‌باشند. شکل ۱-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ که با نرم‌افزار کدنانو طراحی شده است را نشان می‌دهد.

⁸ Molecular dynamics



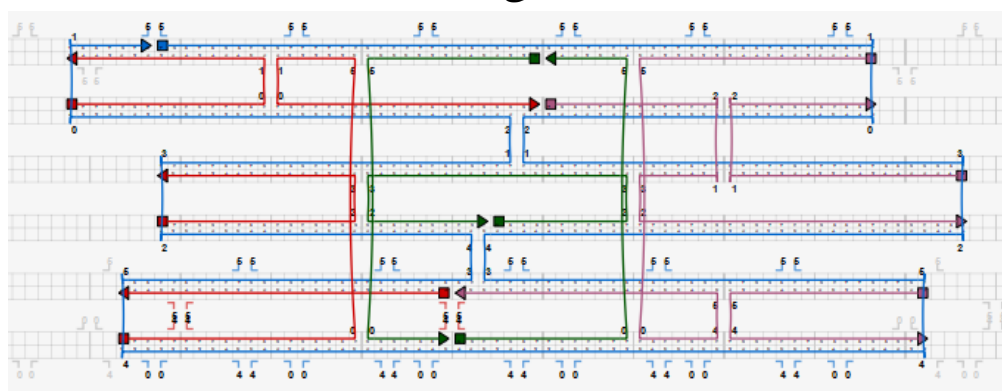
شکل ۱-۲ طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در نرم‌افزار کدنانو



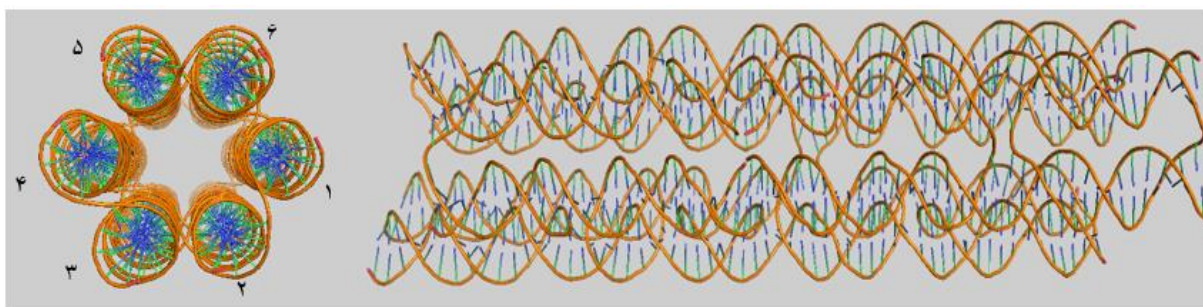
شکل ۲-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ از دو نمای جانبی و نمای روبرو

۲-۲-۲ طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲

در این بخش، به منظور بررسی اثر تعداد اتصالات نانولوله بر روی پایداری آن، نانولوله‌ای مشابه با نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ ولی با تعداد تقاطع‌های کمتر طراحی شد. تعداد تقاطع‌های این نانولوله برابر با ۹ است که نسبت به نانولوله دی‌ان‌ای قبل، دارای ۲ تقاطع کمتر است.



شکل ۳-۲ طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ با تعداد تقاطع کمتر در نرم‌افزار کدنانو

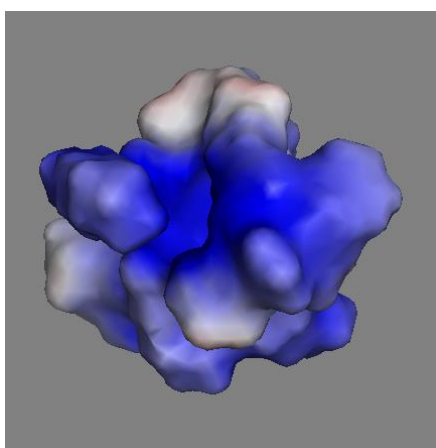


شکل ۲-۴ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ از دو نمای جانبی و نمای روبرو

۲-۲-۳ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله مثبت

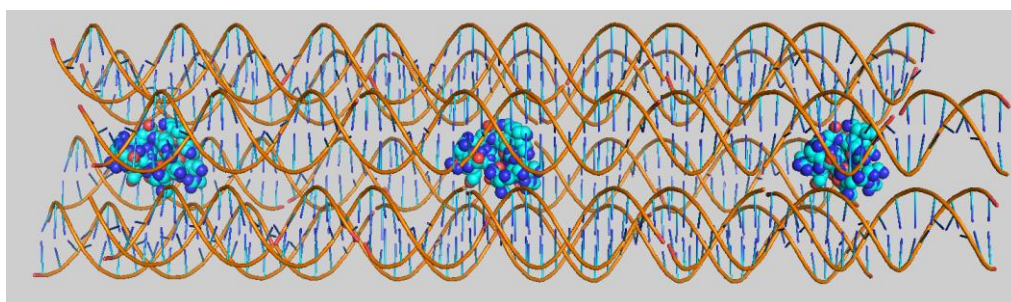
در این بخش، نانومحموله دارای ۱۷ بار مثبت و با قطر تقریبی $1/4 \text{ nm}$ که از قطر داخلی نانولوله دی‌ان‌ای کوچک‌تر است و توالی آن به صورت زیر است، برای بررسی پایداری دو نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ و شماره ۲ استفاده شده است. شکل ۲-۵ نشان دهنده نانومحموله است.

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



شکل ۲-۵ نانومحموله پروتئینی با بار مثبت

این نانومحموله در سه بخش ابتدایی، میانی و انتهایی، درون نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ و نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ قرار داده شد (شکل ۲-۵).



شکل ۲-۶ نانولوله با ۳ محموله درون آن

۳-۲ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

۱-۳-۲ شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱

برای انجام شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از نرم‌افزار گرومکس استفاده شده است. برای انجام شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای، از میدان نیرویی AMBER99SB و مدل TIP3P برای مولکول‌های آب استفاده شده است. نانولوله در جعبه آب مکعب مستطیل شکلی با ابعاد $X=13/051$ ، $Y=12/080$ و $Z=30/044$ و حجم کلی $4736/62 \text{ nm}^3$ که دارای ۱۴۶۹۱۹ مولکول آب است، قرار داده شده است. تعداد یون‌های اضافه شده برای خنثی سازی، ۷۴۳ می‌باشد.

برای مقید کردن تمام پیوندها در طول زمان شبیه‌سازی از الگوریتم LINCS استفاده شد و گام زمانی نیز ۲ فمتوثانیه^۸ می‌باشد. برای حذف تماس‌های نامناسب بین اتم‌ها، مینیمم‌سازی انرژی با روش steepest descent و با تعداد گام ۸۷۳۵ انجام شده است. شبیه‌سازی با قیدهای موقعیت برای اتم‌های سنگین برای رساندن سیستم به حالت تعادل در دو مرحله انجام گرفته است. در مرحله اول، شبیه‌سازی تحت شرایط دما ثابت (NVT) و در زمان ۱۰۰ پیکوثانیه^۸ انجام شد. دما توسط الگوریتم V-rescale ثابت نگه داشته شد. در مرحله دوم، شبیه‌سازی تحت شرایط فشار ثابت (NPT) در زمان ۱۰۰ پیکوثانیه با کوپل Berendsen برای ثابت نگه داشتن فشار در ۱ بار^۹ انجام و سیستم متعادل شد.

شبیه‌سازی برای نانولوله دی‌ان‌ای دارای ۳ محموله پروتئینی نیز با همان شرایطی که در بالا برای نانولوله بدون محموله ذکر شد، انجام گرفت. تعداد یون‌های اضافه شده برای خنثی سازی، ۶۹۳ می‌باشد. برای مشاهده تغییرات نانولوله دی‌ان‌ای و بررسی پایداری آن، شبیه‌سازی در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین در زمان ۳ نانوثانیه^۸ انجام گرفت. با مقایسه نتایج دو حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با ۳ محموله در هر دما، مشاهده می‌شود که نانولوله دارای محموله در بخش‌هایی پایدار است و در قسمت‌هایی دچار ناپایداری شده است.

شکل‌های ۷-۲ تا ۹-۲ نمای گرافیکی رسم شده در نرم‌افزار پایمول برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ را برای دو حالت بدون محموله و با محموله در زمان ۳ نانوثانیه نشان می‌دهند. بر اساس شکل‌های نشان داده شده، به صورت کیفی مشاهده می‌شود که در برخی از قسمت‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در حضور محموله پروتئینی مثبت نسبت به نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ بدون محموله،

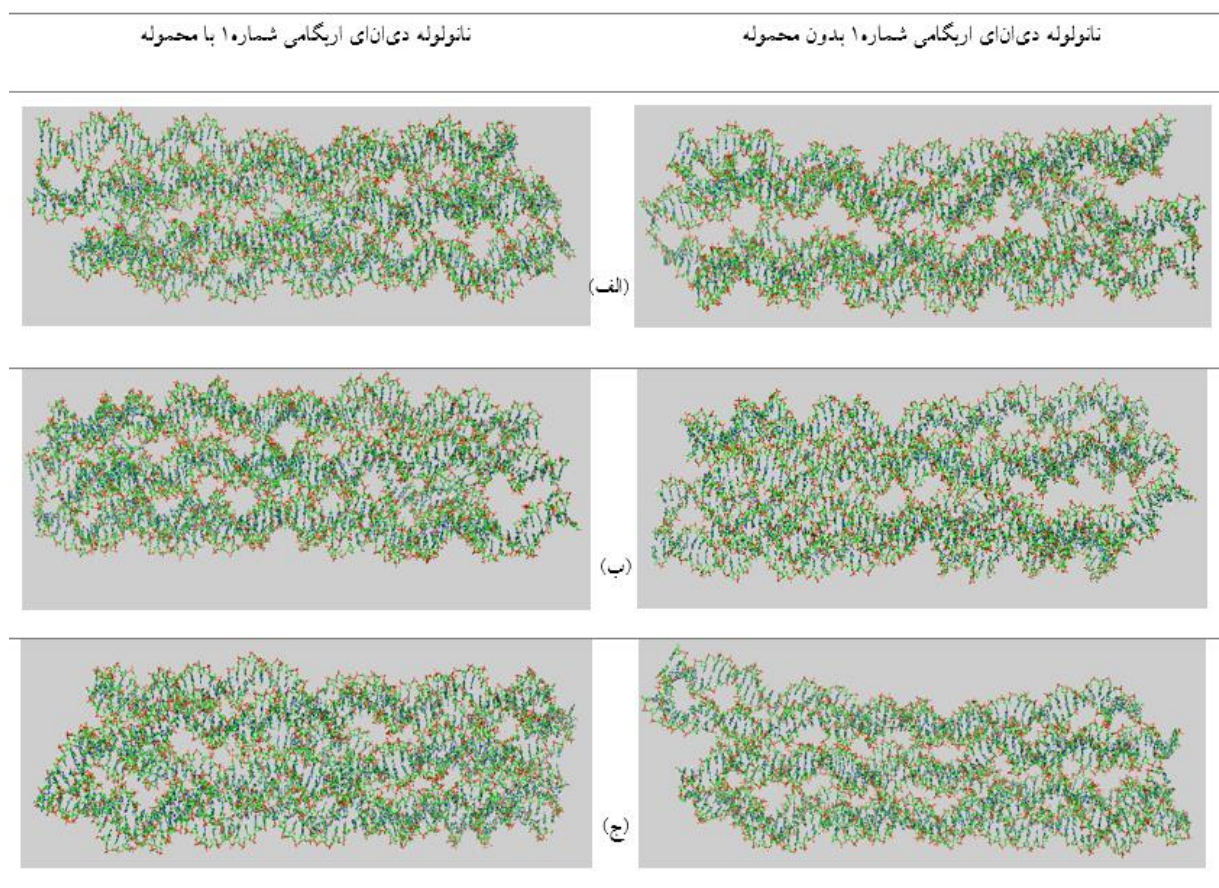
⁸ Femtosecond (10^{-15}s)

⁸ Picosecond (10^{-12}s)

⁸ bar

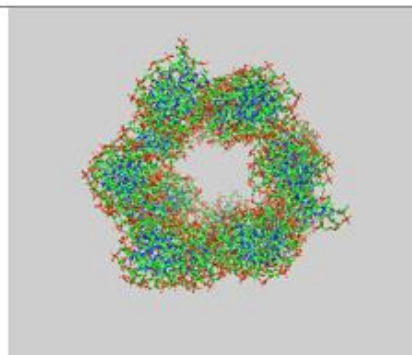
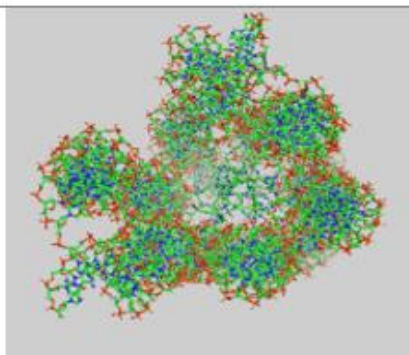
⁸ Nanosecond (10^{-9}s)

برخلاف تصور قبلی، پایداری چندانی حاصل نشده است. در واقع، محموله مثبت، در قسمت‌هایی از نانولوله، باعث جمع شدن مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای شده است که می‌توان گفت در این قسمت، پایداری موضعی، حاصل شده است؛ اما در برخی قسمت‌ها، مشاهده می‌شود که مارپیچ‌ها از یکدیگر فاصله گرفته‌اند و نانولوله در آن قسمت، باز شده است که این مسئله، موجب کاهش پایداری در این قسمت از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شده است.

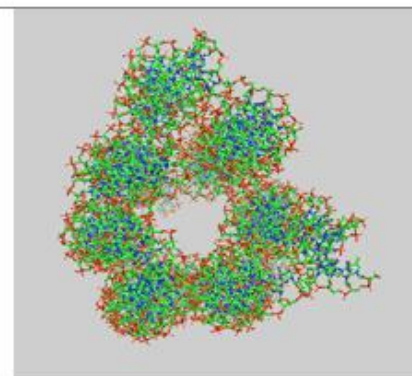
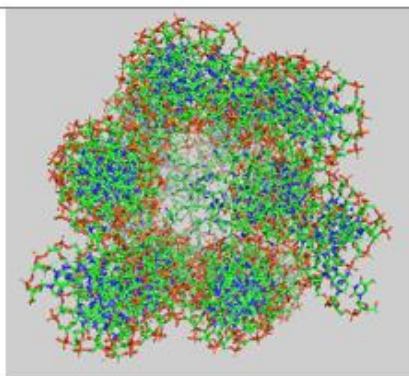


شکل ۲-۷ نمای جانبی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

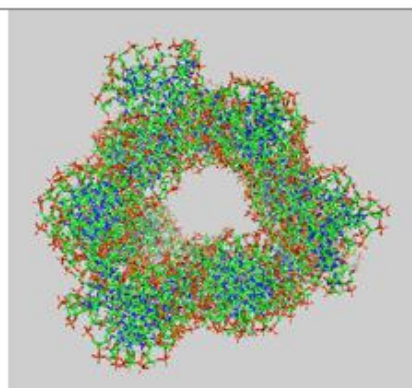
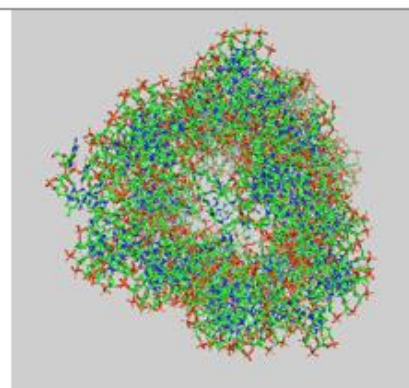
(الف)



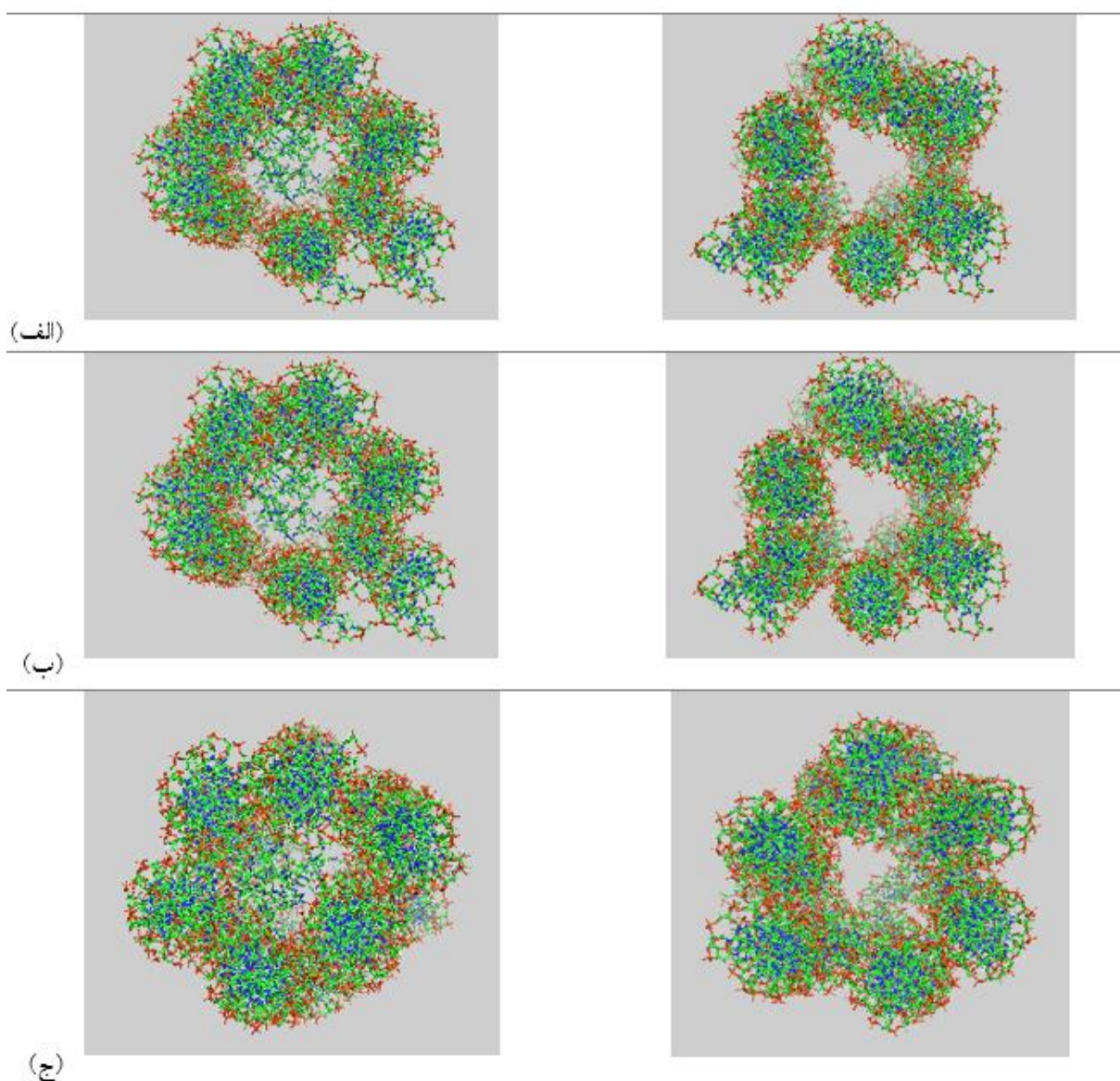
(ب)



(ج)



شکل ۲-۸ ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین



شکل ۲-۹ انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

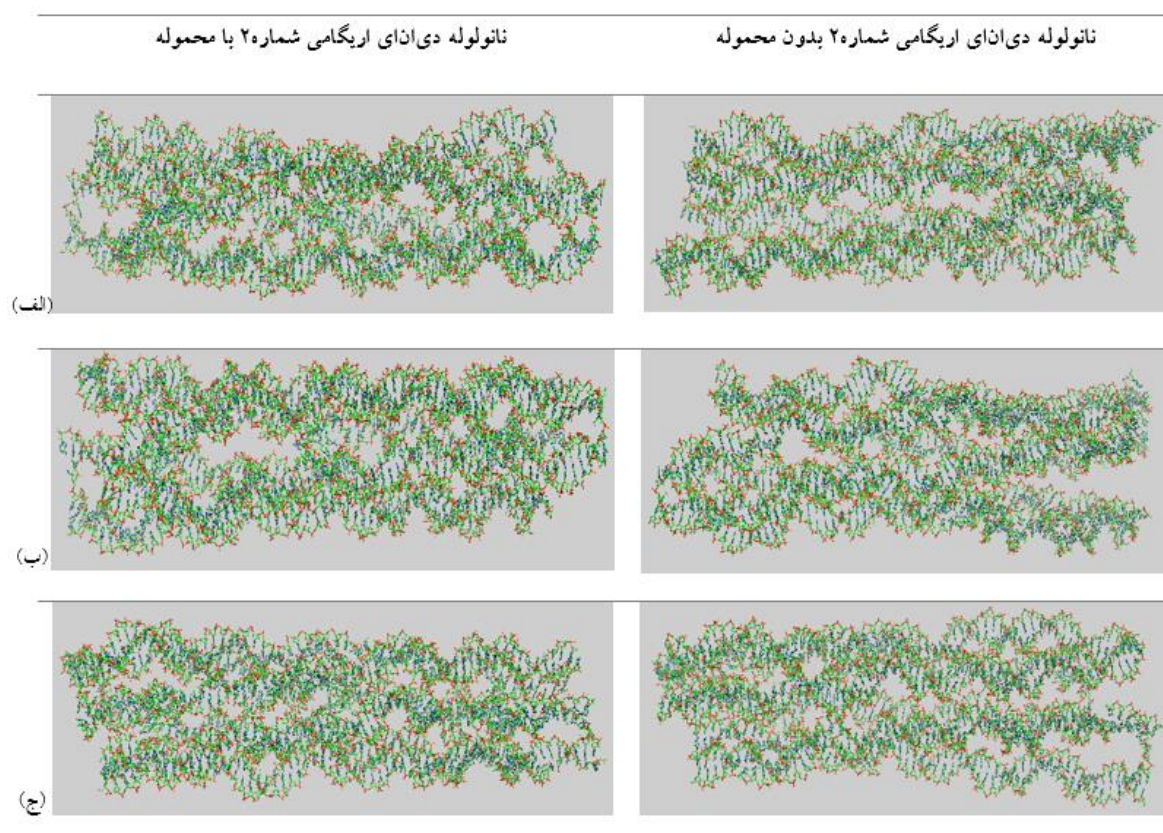
۲-۳-۲ شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲

مراحل انجام شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ نیز به‌طور کامل مشابه با شبیه‌سازی نانولوله شماره ۱ که در بخش ۲-۳-۱ ذکر شده است، می‌باشد؛ با این تفاوت که نانولوله دی‌ان‌ای شماره ۲ در جعبه آب مکعب مستطیل شکلی با ابعاد و حجم کلی مشابه نانولوله ۱ که دارای ۱۴۶۹۲۱ مولکول آب است، قرار

داده شده است. تعداد یون‌های اضافه شده برای خنثی‌سازی برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ بدون محموله، ۷۴۴ می‌باشد و برای حالتی که دارای ۳ محموله می‌باشد، ۶۹۳ است.

مقید کردن پیوندها و زمان اجرای شبیه‌سازی نیز مشابه با نانولوله دی‌ان‌ای شماره ۱ است. برای حذف تماس‌های نامناسب بین اتم‌ها، مینیمم‌سازی انرژی با روش steepest descent و با تعداد گام ۸۸۶۶ انجام شده است.

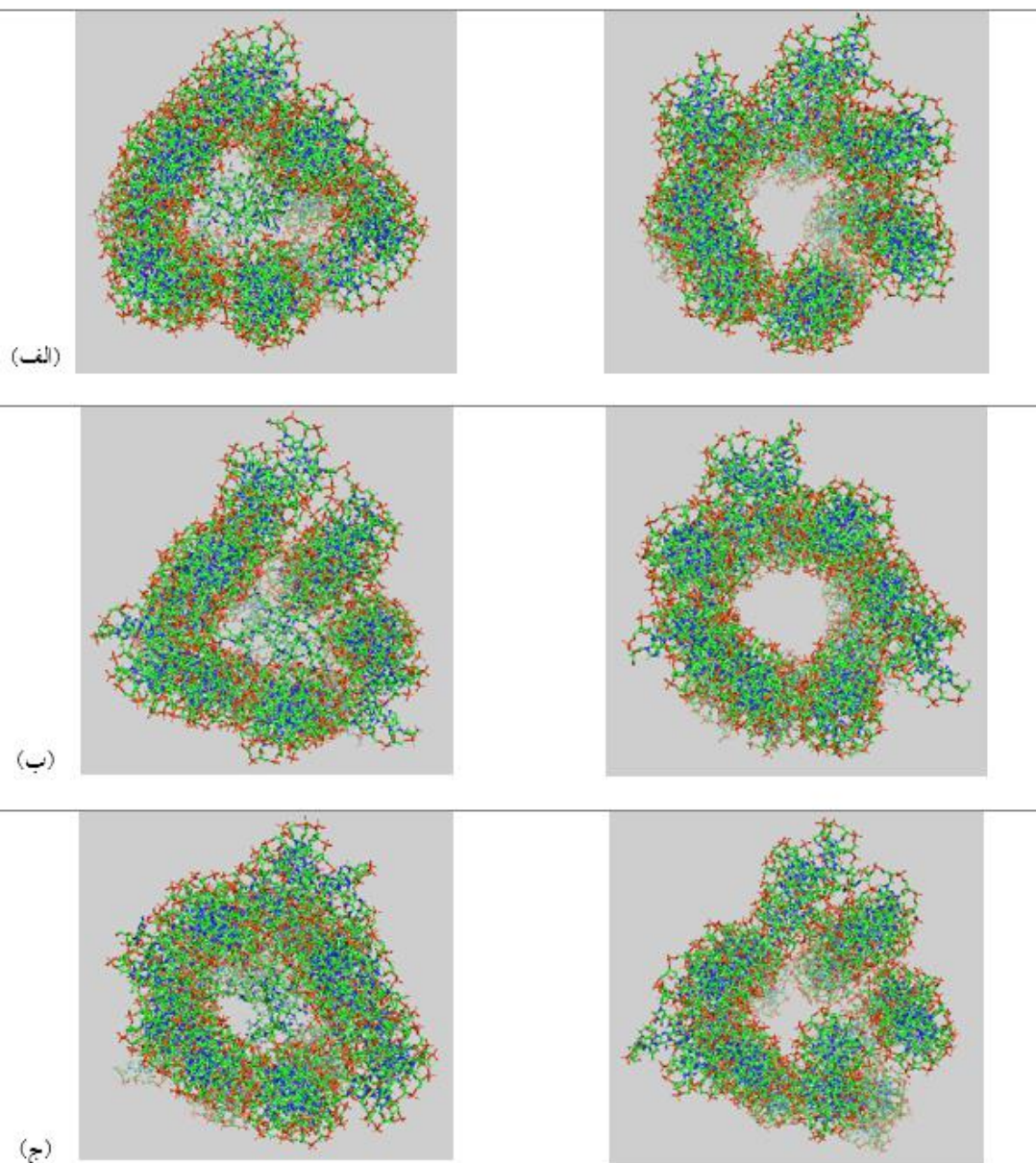
برای مشاهده تغییرات نانولوله دی‌ان‌ای و بررسی پایداری آن، شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای شماره ۲ مانند نانولوله دی‌ان‌ای شماره ۱ در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین در زمان ۳ نانوثانیه انجام گرفت. نتایج برای دو حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با ۳ محموله در هر دما با یکدیگر مقایسه شدند. شکل‌های ۲-۱۰ تا ۲-۱۲ نمای گرافیکی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ را برای دو حالت بدون محموله و با محموله نشان می‌دهند. بر اساس شکل‌های نشان داده شده، مانند نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ به صورت کیفی مشاهده می‌شود که در برخی از قسمت‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در حضور محموله مثبت، پایداری موضعی نسبت به نانولوله بدون محموله، حاصل شده است. در برخی از قسمت‌ها نیز پایداری چندانی برای نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله مثبت مشاهده نمی‌شود.



شکل ۲-۱۰ نمای جانبی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

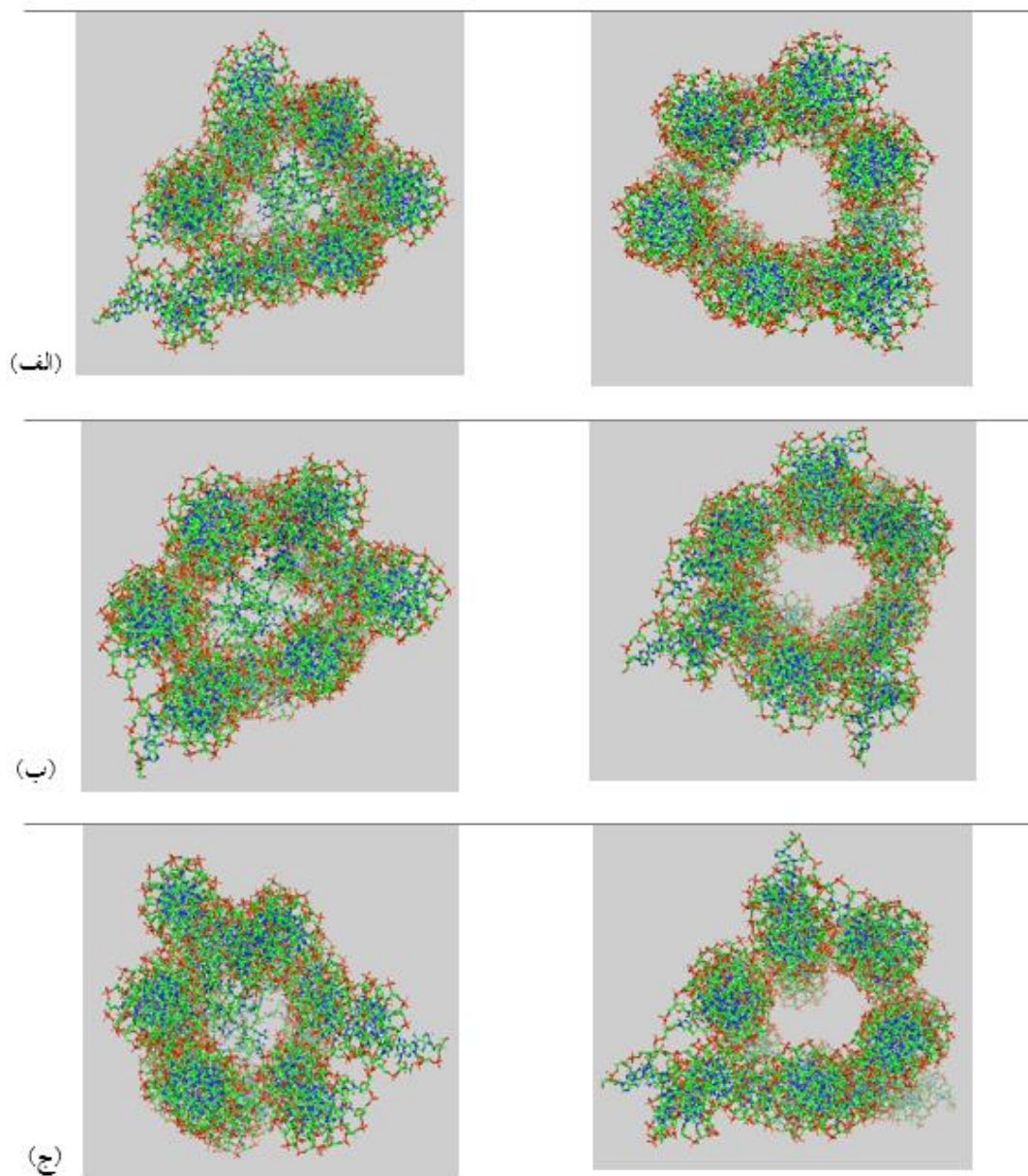
نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ با محموله

نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ بدون محموله



شکل ۱۱-۲ ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ بدون محموله نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ با محموله



شکل ۲-۱۲ انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

۲-۴ بررسی نتایج

۲-۴-۱ بررسی فواصل بین ماریپچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی

در این بخش، برای بررسی دقیق هر دو نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی طراحی شده و نتایج به‌دست‌آمده از آن‌ها و همچنین بررسی پایداری هر یک از نانولوله‌ها، فاصله هر دو ماریپچ دی‌ان‌ای کنار هم در هر نانولوله دی‌ان‌ای محاسبه شد و با فاصله همان دو ماریپچ در نانولوله دارای ۳ محموله مثبت مقایسه گردید. بدین منظور، شش نقطه در فواصل مکانی مشخص در سه مقطع ابتدا، وسط و انتها برای هر نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در نظر گرفته شد.

این فواصل، با اتصال اتم‌های فسفات روی ستون فقرات ماریپچ‌های دی‌ان‌ای در هر مقطع نانولوله در نظر گرفته شده‌اند. سپس، فاصله نقاط انتخاب شده روی هر دو ماریپچ مجاور هم، به‌صورت میانگین در طی زمان از ۲۵۰۰ تا ۳۰۰۰ پیکوثانیه، توسط نرم‌افزارهای گرومکس و متلب محاسبه شد. نحوه شماره‌گذاری ماریپچ‌های دی‌ان‌ای برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در شکل ۲-۲ و برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در شکل ۲-۴ قابل مشاهده می‌باشند.

۲-۴-۱-۱ بررسی فواصل ماریپچ‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱

شکل‌های ۲-۱۳ تا ۲-۱۵، نمودار میانگین فاصله‌های انتخاب شده در ابتدا، وسط و انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در هر دما برای دو حالت بدون محموله و با ۳ محموله مثبت را نشان می‌دهند. براساس نمودارهای نشان داده شده، در اکثر نمودارها، مقدار میانگین فاصله ماریپچ‌های مجاور برای نانولوله دی‌ان‌ای در حالتی که محموله‌ای در آن قرار ندارد، بیشتر از حالتی است که محموله در آن قرار داده شده است.

بر اساس نمودارهای نشان داده شده، اکثر میانگین فواصل بین ماریپچ‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در حضور محموله پروتئینی مثبت نسبت به این میانگین فواصل برای نانولوله دی‌ان‌ای بدون محموله، کاهش داشته‌اند که این، نشان دهنده ایجاد پایداری موضعی در این بخش‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در حضور محموله پروتئینی مثبت است. در برخی از قسمت‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای، نتیجه به‌دست آمده، برعکس نتایج دیگر است.

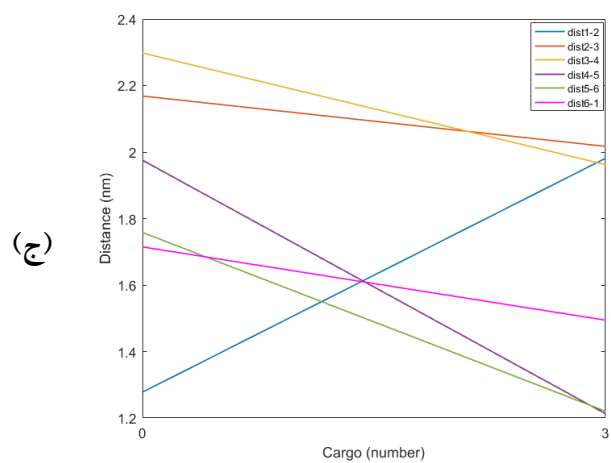
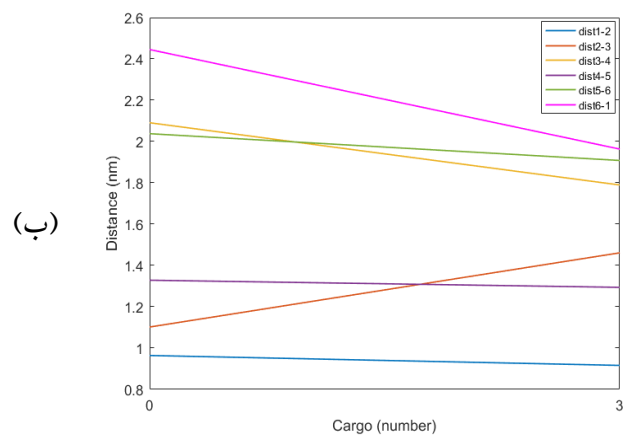
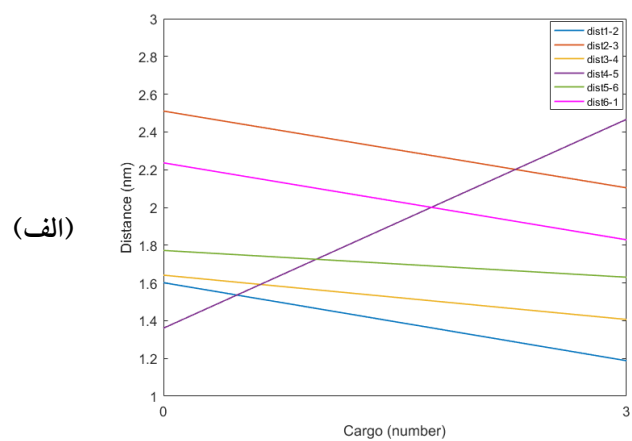
در نمودار ۲-۱۳ که میانگین فواصل اتمی ماریپچ‌های مجاور را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در دمای ۲۹۰ کلوین و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت نشان می‌دهد، مشاهده می‌شود که میانگین فاصله برای ماریپچ‌های ۴-۵ در مقطع ابتدایی، ماریپچ‌های ۲-۳ در مقطع میانی و ماریپچ‌های ۱-۲ در مقطع انتهایی نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله افزایش

داشته است. بقیه فواصل، برای نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، کمتر شده‌اند. در اینجا می‌توان گفت که این قسمت از نانولوله با محموله که میانگین فاصله مارپیچ‌ها در آن نسبت به نانولوله بدون محموله افزایش داشته است، دچار ناپایداری شده است.

در نمودار ۲-۱۴ که میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های مجاور را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در دمای ۳۰۰ کلوین و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت نشان می‌دهد، مشاهده می‌شود که میانگین فاصله برای مارپیچ‌های ۱-۲ در مقطع ابتدایی، مارپیچ‌های ۶-۱ در مقطع میانی و مارپیچ‌های ۳-۴ در مقطع انتهایی نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، مقداری افزایش داشته است و این قسمت از نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله، دچار ناپایداری شده است.

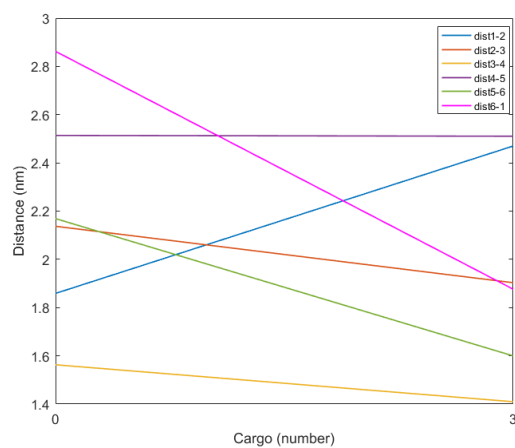
در نمودار ۲-۱۵ که میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های مجاور را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در دمای ۳۱۰ کلوین و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت نشان می‌دهد، مشاهده می‌شود که میانگین فاصله برای مارپیچ‌های ۲-۳ در مقطع ابتدایی، مقطع میانی و مقطع انتهایی نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، مقداری افزایش داشته است و این قسمت از نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله، دچار ناپایداری شده است.

به‌طور کلی می‌توان گفت که محموله پروتئینی مثبت در بخش‌هایی از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ 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. کوچک بودن محموله نسبت به قطر داخلی نانولوله ممکن است یک دلیل به وجود آمدن این ناپایداری باشد که در فصل چهارم، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

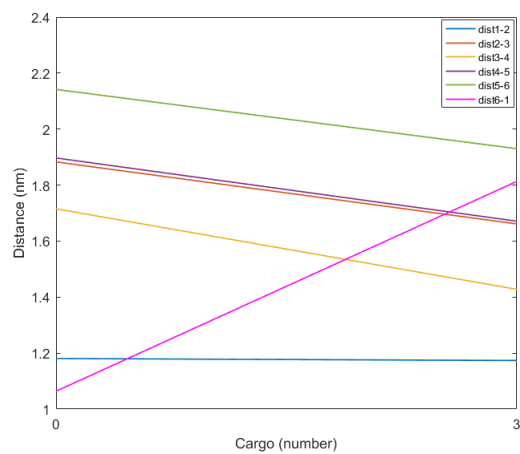


شکل ۲-۱۳ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۲۹۰ کلوین

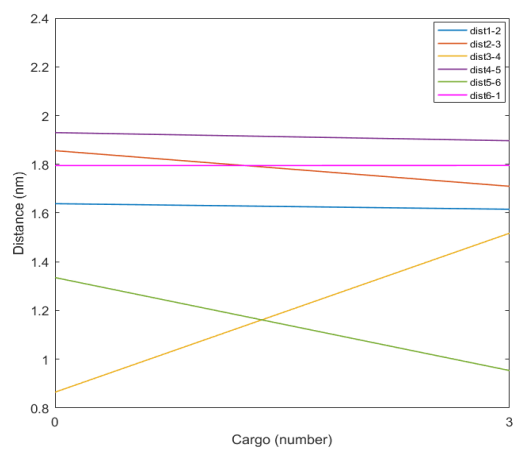
(الف)



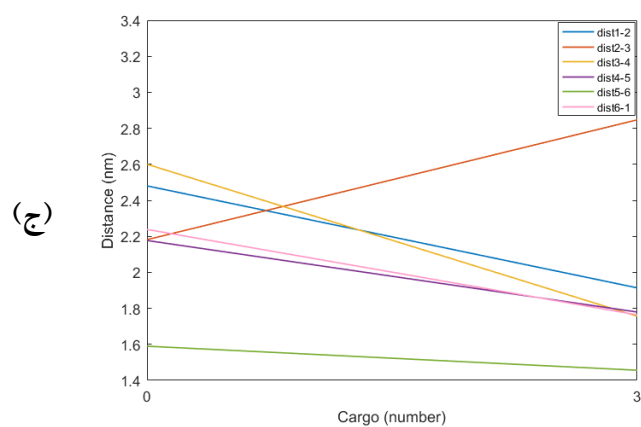
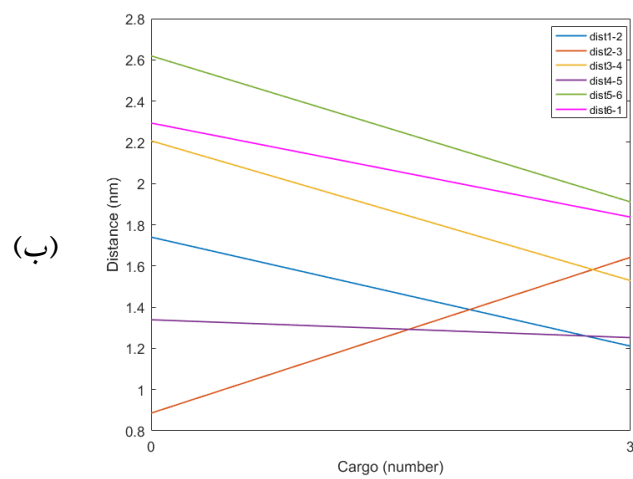
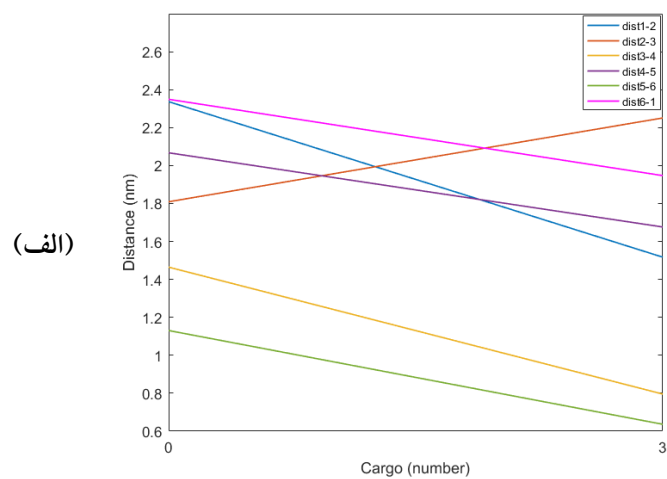
(ب)



(ج)



شکل ۲-۱۴ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۰۰ کلوین



شکل ۲-۱۵ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۱۰ کلوین

۲-۱-۴-۲ بررسی فواصل ماریپچ‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲

شکل‌های ۱۶-۲ تا ۱۸-۲ نشان دهنده تغییر میانگین فاصله‌ها در مقاطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلین برای حالت‌های نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله پروتئینی مثبت می‌باشند.

بر اساس نمودارهای نشان داده شده، اکثر میانگین فواصل بین ماریپچ‌ها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در حضور محموله پروتئینی مثبت نسبت به این میانگین فواصل برای نانولوله دی‌ان‌ای بدون محموله، کاهش داشته‌اند که این مسئله، نشان دهنده ایجاد پایداری موضعی در این بخش‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در حضور محموله پروتئینی مثبت است. در برخی از قسمت‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای، نتیجه به‌دست آمده، برعکس نتایج دیگر است.

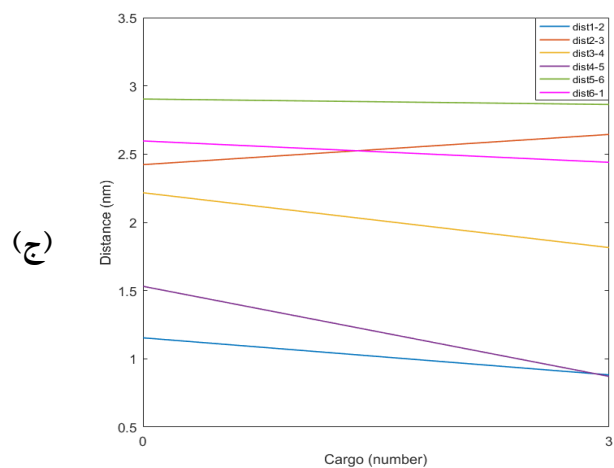
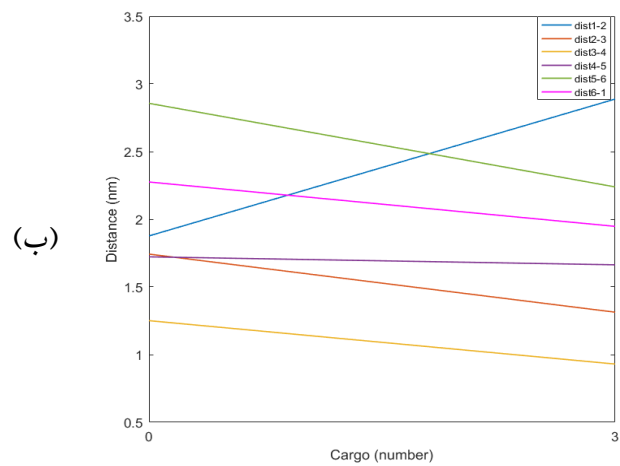
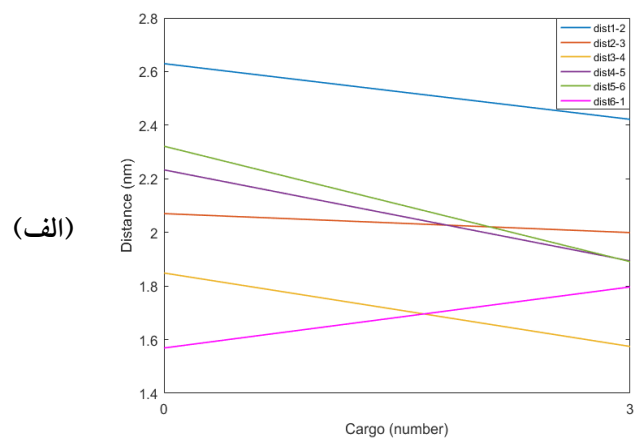
در نمودار ۱۶-۲ که میانگین فواصل اتمی ماریپچ‌های مجاور را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در دمای ۲۹۰ کلین و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت نشان می‌دهد، مشاهده می‌شود که میانگین فاصله برای ماریپچ‌های ۱-۶ در مقطع ابتدایی، ماریپچ‌های ۲-۱ در مقطع میانی و ماریپچ‌های ۳-۲ در مقطع انتهایی نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله افزایش داشته است. بقیه فواصل، برای نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، کمتر شده‌اند. در اینجا می‌توان گفت که این قسمت از نانولوله با محموله که میانگین فاصله ماریپچ‌ها در آن نسبت به نانولوله بدون محموله افزایش داشته است، دچار ناپایداری شده است.

در نمودار ۱۷-۲ که میانگین فواصل اتمی ماریپچ‌های مجاور را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در دمای ۳۰۰ کلین و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت نشان می‌دهد، مشاهده می‌شود که میانگین فاصله برای ماریپچ‌های ۱-۶ در مقطع ابتدایی، ماریپچ‌های ۵-۶ در مقطع میانی و ماریپچ‌های ۳-۴ در مقطع انتهایی نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، مقداری افزایش داشته است و این قسمت از نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله، دچار ناپایداری شده است.

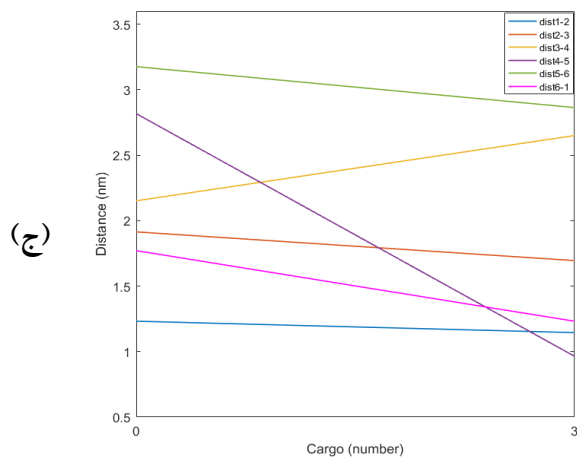
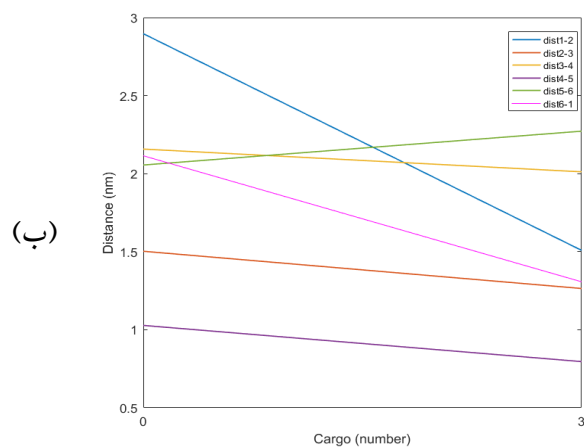
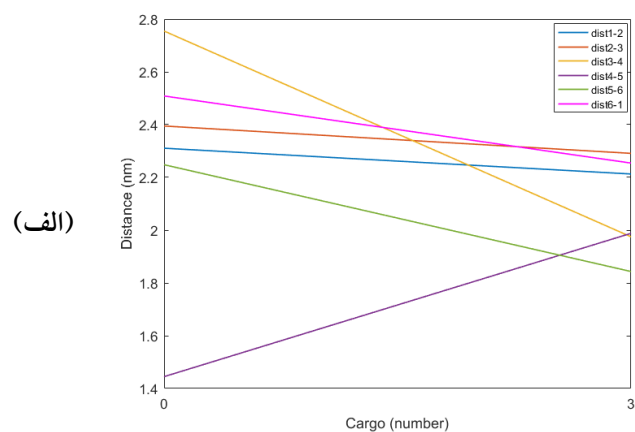
در نمودار ۱۸-۲ که میانگین فواصل اتمی ماریپچ‌های مجاور را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در دمای ۳۱۰ کلین و در سه مقطع ابتدا، وسط و انتهای نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت نشان می‌دهد، مشاهده می‌شود که میانگین فاصله برای ماریپچ‌های ۵-۶ در مقطع ابتدایی، ماریپچ‌های ۳-۴ در مقطع میانی و ماریپچ‌های ۵-۶ در مقطع انتهایی نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، مقداری افزایش داشته است و این قسمت از نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله، دچار ناپایداری شده است.

به طور کلی می توان گفت که محموله پروتئینی مثبت در بخش هایی از نانولوله دی ان ای اریگامی شماره ۲ پایداری موضعی را ایجاد کرده است ولی در برخی از مارپیچ های نانولوله مشاهده می شود که مقداری ناپایداری ایجاد شده است.

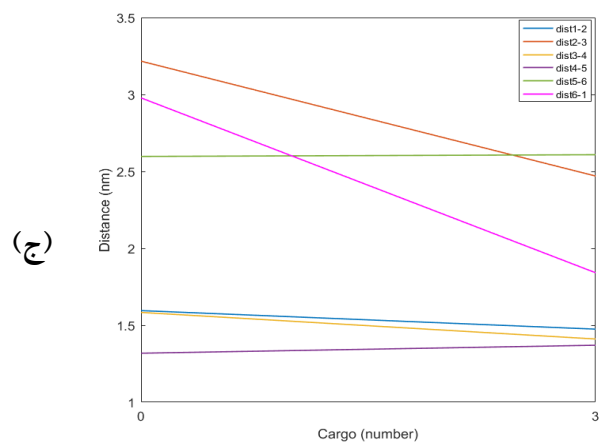
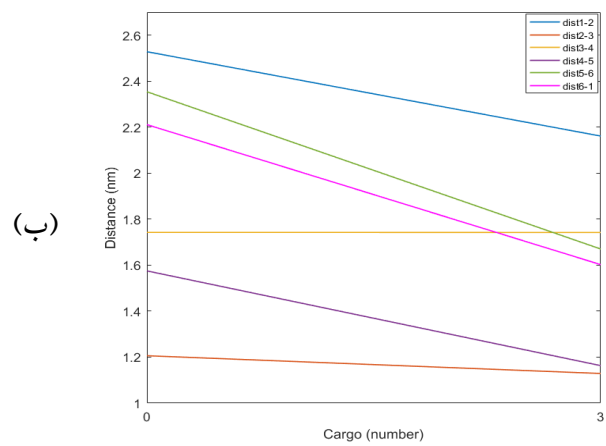
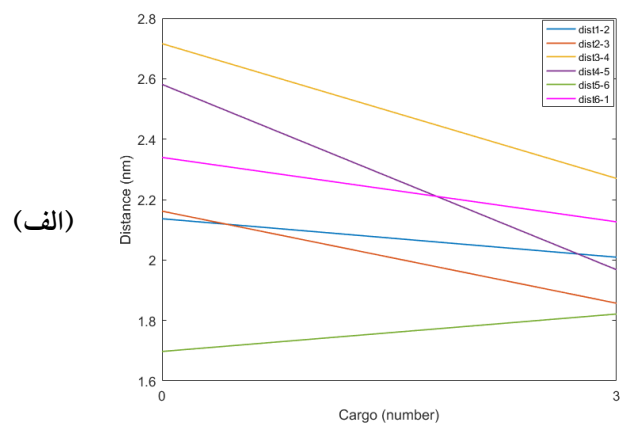
از آنجایی که در نانولوله دی ان ای اریگامی شماره ۲ در حضور محموله پروتئینی، به دلیل کمتر بودن تعداد تقاطع ها نسبت به نانولوله دی ان ای اریگامی شماره ۱ انتظار می رود که تا حد زیادی پایداری آن در حضور محموله مثبت نسبت به نانولوله دی ان ای اریگامی شماره ۱ در حضور محموله مثبت، کمتر باشد؛ اما با بررسی نتایج عددی به دست آمده از شبیه سازی هر دو نانولوله دی ان ای در حضور محموله پروتئینی مثبت مشاهده می شود که برای نانولوله شماره ۲، محموله مثبت توانسته است تا حدودی اثر تقاطع ها بر روی پایداری نانولوله را جبران کند و کاهش پایداری برای این نانولوله نسبت به نانولوله دی ان ای اریگامی شماره ۱، چندان زیاد نباشد.



شکل ۲-۱۶ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۲۹۰ شماره کلون



شکل ۲-۱۷ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۰۰ کلوین



شکل ۲-۱۸ میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۲ در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۱۰ کلوین

۲-۴-۲ بررسی نمودارهای $RMSD^8$

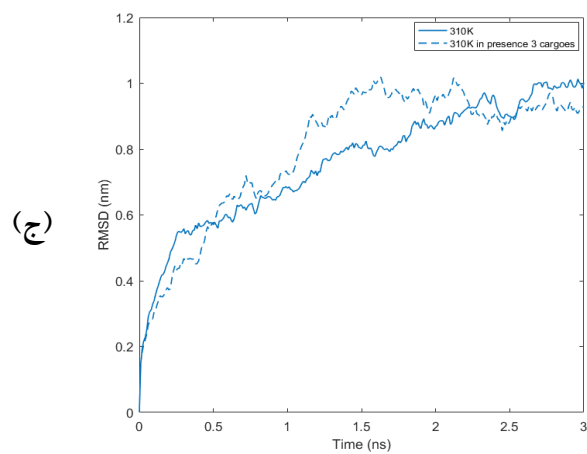
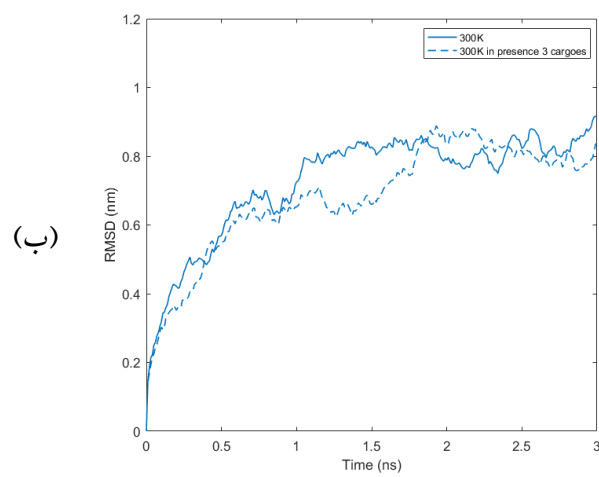
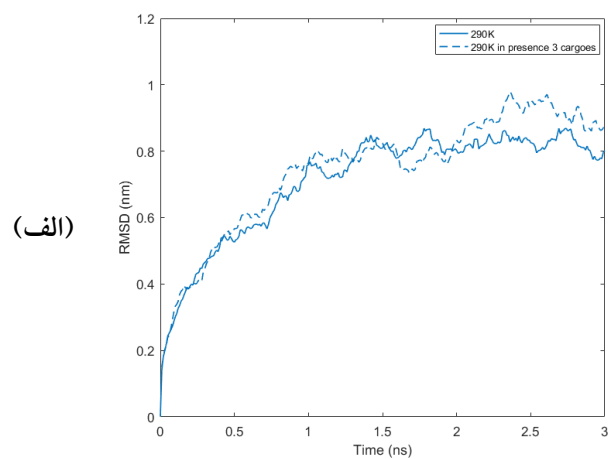
یکی دیگر از معیارهای بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، $RMSD$ می‌باشد که میزان انحراف دی‌ان‌ای اریگامی را از ساختار اولیه آن بر حسب زمان نشان می‌دهد. به‌عنوان نمونه در این بخش، نمودارهای $RMSD$ برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین بررسی می‌شوند.

شکل ۲-۱۹، نشان دهنده میزان انحراف نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ از ساختار اولیه در زمان ۳ نانوثانیه در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین برای دو حالت نانولوله دی‌ان‌ای بدون محموله و نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله پروتئینی مثبت است.

براساس نمودارهای نشان داده شده، در دمای ۲۹۰ کلوین، مقدار انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله دی‌ان‌ای بدون محموله و نانولوله دی‌ان‌ای در حضور محموله، بسیار نزدیک بهم است؛ اما در انتها، میزان انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله با محموله، اندکی نسبت به نانولوله بدون محموله بیشتر شده است.

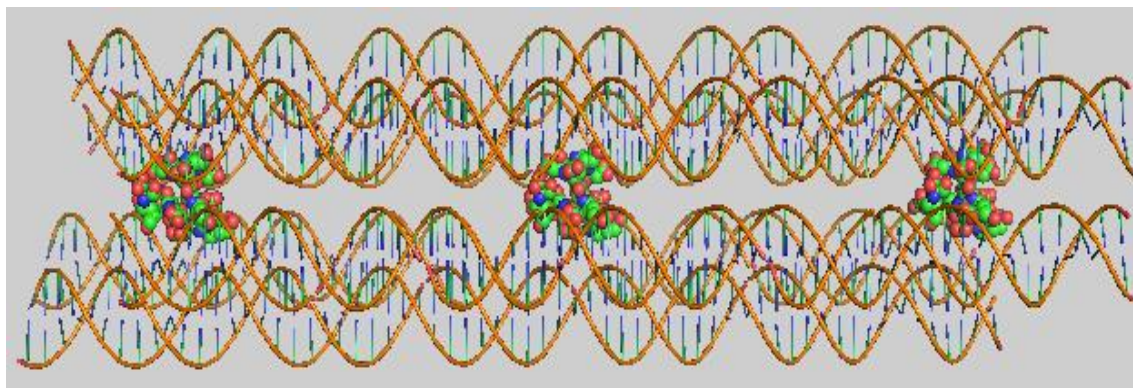
در دمای ۳۰۰ کلوین، نمودار $RMSD$ مربوط به نانولوله با محموله نسبت به نانولوله بدون محموله، پایین‌تر است؛ تنها در زمان نزدیک به ۲ نانوثانیه تا زمان حدود ۲/۴ نانوثانیه نمودار $RMSD$ برای نانولوله با محموله نسبت به نمودار $RMSD$ برای نانولوله بدون محموله به مقدار بسیار کمی افزایش یافته است؛ اما پس از زمان 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 دی‌ان‌ای در حضور محموله پروتئینی، 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 بدون محموله دارد.

⁸ Root Mean Square Deviation



شکل ۲-۱۹ نمودارهای RMSD برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ برای دو حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت در دمای (الف) ۲۹۰، (ب) ۳۰۰ و (ج) ۳۱۰ کلوین

این نانومحموله پروتئینی در سه بخش ابتدایی، میانی و انتهایی، درون نانولوله دی‌ان‌ای قرار داده شد (شکل ۳-۲).



شکل ۳-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با ۳ محموله منفی

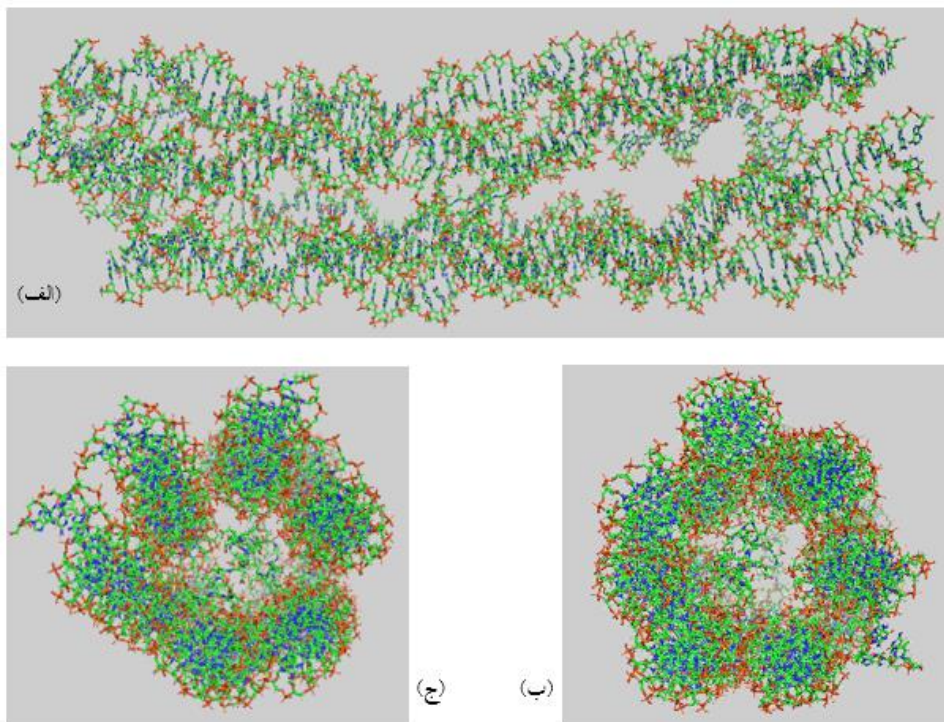
۳-۳ شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله پروتئینی منفی

مراحل انجام شبیه‌سازی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی، مشابه بخش ۲-۳-۱ می‌باشد. تعداد یون‌های اضافه شده برای خنثی‌سازی، ۷۹۴ می‌باشد.

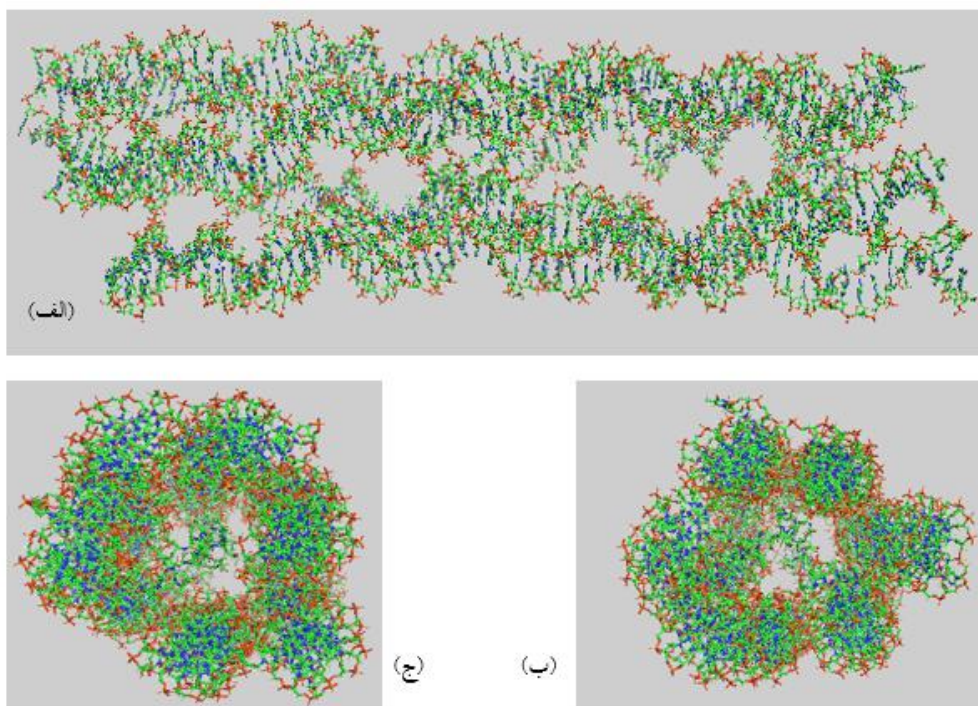
مقید کردن پیوندها و زمان اجرای شبیه‌سازی نیز مشابه با نانولوله دی‌ان‌ای با محموله مثبت است. برای حذف تماس‌های نامناسب بین اتم‌ها، مینیمم‌سازی انرژی با روش steepest descent و با تعداد گام ۸۵۷ انجام شده است.

شبیه‌سازی برای این نانولوله دی‌ان‌ای، برای دماهای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین در زمان ۳ نانوثانیه انجام شد. با مشاهده تغییرات نانولوله دی‌ان‌ای در این سه دما و مقایسه نتایج به‌دست‌آمده از آن با نتایج قبل می‌توان دریافت که محموله منفی در نانولوله دی‌ان‌ای باعث کاهش پایداری در آن می‌شود.

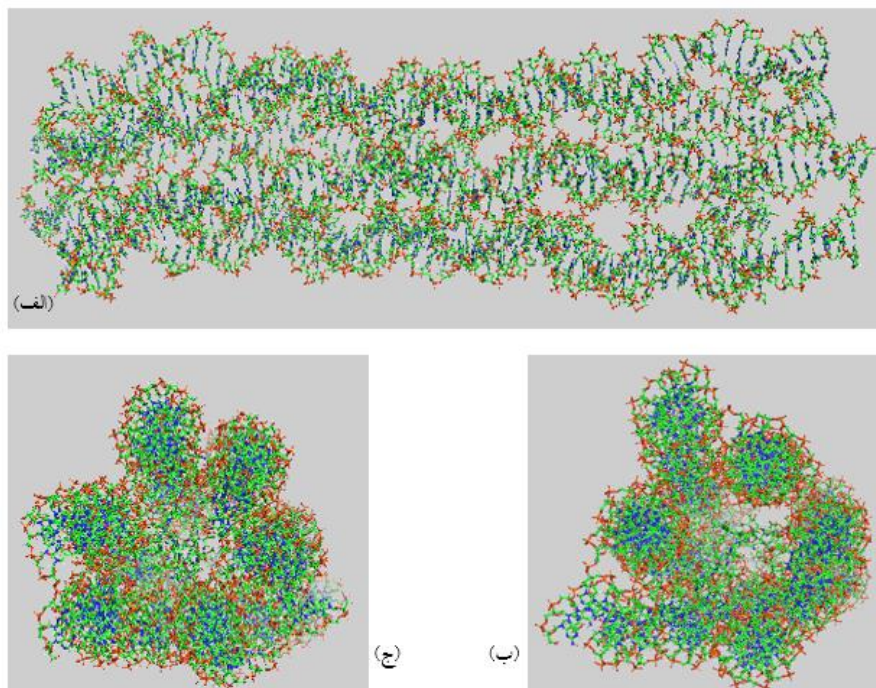
شکل‌های ۳-۳ تا ۳-۵ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی منفی را در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین نشان می‌دهند. بر اساس شکل‌های نشان داده شده، در برخی قسمت‌ها مشاهده می‌شود که نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، مقداری باز شده است.



شکل ۳-۳ (الف) نمای جانبی، (ب) ابتدا و (ج) انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی در دمای ۲۹۰ کلوین



شکل ۴-۳ (الف) نمای جانبی، (ب) ابتدا و (ج) انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی در دمای ۳۰۰ کلوین



شکل ۳-۵ (الف) نمای جانبی، (ب) ابتدا و (ج) انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با محموله منفی در دمای ۳۱۰ کلوین

۳-۴ بررسی نتایج و پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی منفی

۳-۴-۱ بررسی فواصل اتمی مارپیچ‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی

برای بررسی نتایج دقیق و همچنین اثر پایداری محموله منفی بر روی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، نقاط انتخاب شده در سه مقطع ابتدا، وسط و انتها برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ در بخش ۲-۴-۱-۱ در نظر گرفته شده‌اند.

شکل‌های ۳-۶ تا ۳-۸ نشان دهنده اندازه میانگین فاصله‌های بین مارپیچ‌ها در ابتدا، وسط و انتهای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی به‌ترتیب در دماهای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با محموله مثبت و نانولوله با محموله منفی هستند.

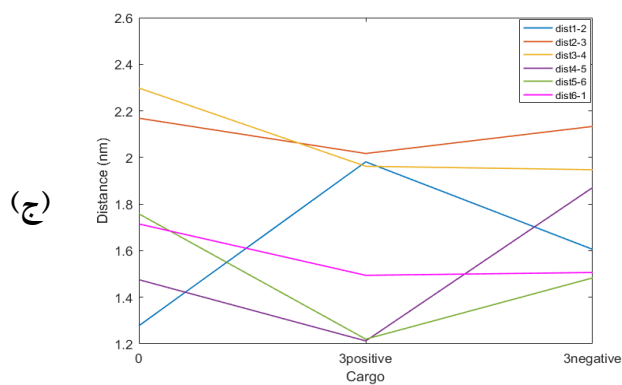
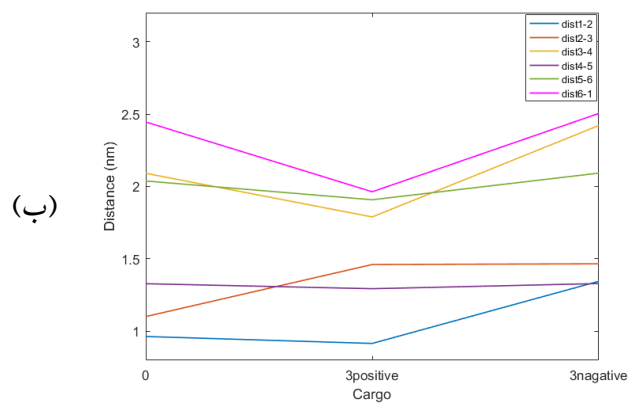
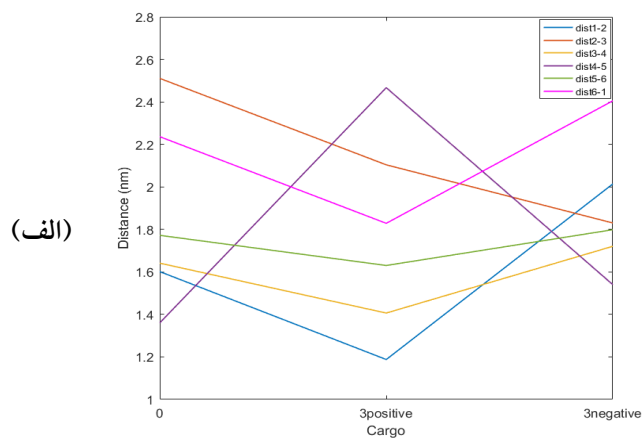
در نمودارهای شکل ۳-۶ (الف) می‌توان مشاهده کرد که در مقطع ابتدایی نانولوله، میانگین فاصله‌ی مارپیچ‌های ۱-۶ در حالتی که نانولوله در حضور محموله مثبت قرار دارد، بیشتر از دو حالت بدون محموله و با محموله منفی است. البته این مقدار برای حالتی که محموله منفی درون نانولوله قرار داده شده، بیشتر از نانولوله بدون محموله است. همچنین میانگین فاصله بین مارپیچ‌های ۲-۳ در نانولوله با محموله منفی نسبت به دو حالت نانولوله بدون محموله و نانولوله با محموله مثبت، کاهش داشته است که به معنای ناپایداری جزئی در این بخش نانولوله می‌باشد. در این مقطع، در ۴ نمودار دیگر، میانگین فاصله برای نانولوله با محموله

منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش داشته است که به معنای ایجاد ناپایداری در این بخش از نانولوله می‌باشد. براساس نمودارهای شکل ۳-۶ (ب) در مقطع میانی نانولوله، میانگین فاصله برای همه مارپیچ‌ها در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش یافته است به جز مارپیچ‌های ۴-۵ که البته این کاهش عددی برای فاصله، بسیار اندک می‌باشد. با توجه به شکل ۳-۶ (ج) در مقطع انتهایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، فاصله بین مارپیچ‌های ۱-۲ برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، کاهش یافته است اما این مقدار، نسبت به نانولوله بدون محموله، افزایش داشته است. فاصله بین مارپیچ‌های ۳-۴ نیز در مقطع انتهایی نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت و همچنین نسبت به نانولوله بدون محموله، کاهش یافته که این کاهش اندازه نسبت به نانولوله با محموله مثبت، بسیار اندک می‌باشد. بقیه فواصل برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش یافته‌اند.

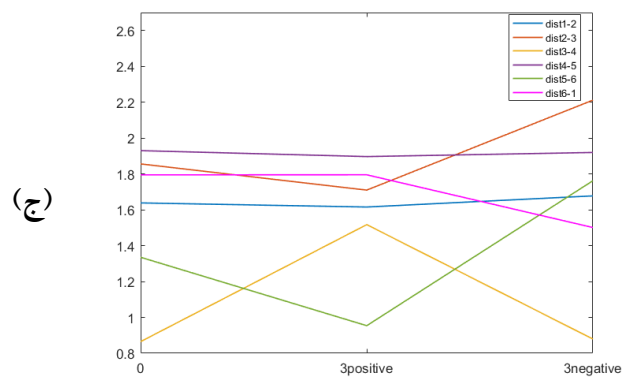
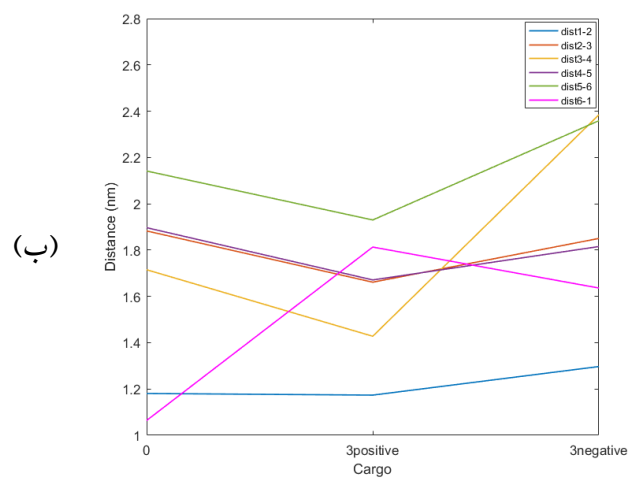
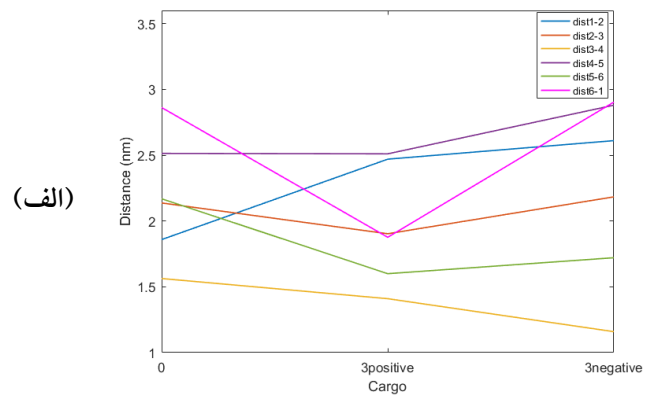
نمودارهای شکل ۳-۷ (الف) نشان می‌دهند که در مقطع ابتدایی نانولوله، فاصله بین مارپیچ‌های ۳-۴ در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت و همچنین نسبت به نانولوله بدون محموله، کاهش یافته است. بقیه فواصل مارپیچ‌ها برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش یافته‌اند. در شکل ۳-۷ (ب) برای مقطع میانی نانولوله، فاصله میان مارپیچ‌های ۶-۱ در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، کاهش یافته است؛ اما این اندازه برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله بدون محموله افزایش داشته است. بقیه فواصل برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش یافته‌اند. طبق نمودارهای شکل ۳-۷ (ج) در مقطع انتهایی نانولوله، میانگین فاصله برای مارپیچ‌های ۳-۴ و مارپیچ‌های ۶-۱ در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، کاهش یافته‌اند. بقیه میانگین فواصل اتمی مارپیچ‌های مجاور در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش داشته‌اند.

در شکل ۳-۸ (الف) می‌توان مشاهده کرد که در مقطع ابتدایی نانولوله، میانگین فاصله بین مارپیچ‌های ۲-۳ در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت و نانولوله بدون محموله، کاهش یافته است. در بقیه فواصل، میانگین فاصله در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش یافته‌اند. در شکل ۳-۸ (ب) در مقطع میانی نانولوله، میانگین فاصله بین مارپیچ‌های ۱-۲ در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت و نانولوله بدون محموله، کاهش یافته است؛ اما بقیه فواصل، در حالتی که نانولوله در حضور محموله منفی قرار دارد نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش پیدا کرده‌اند. در شکل ۳-۸ (ج) برای مقطع انتهایی نانولوله، میانگین فاصله بین مارپیچ‌های ۲-۳ در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، کاهش یافته و نسبت به نانولوله بدون محموله، افزایش

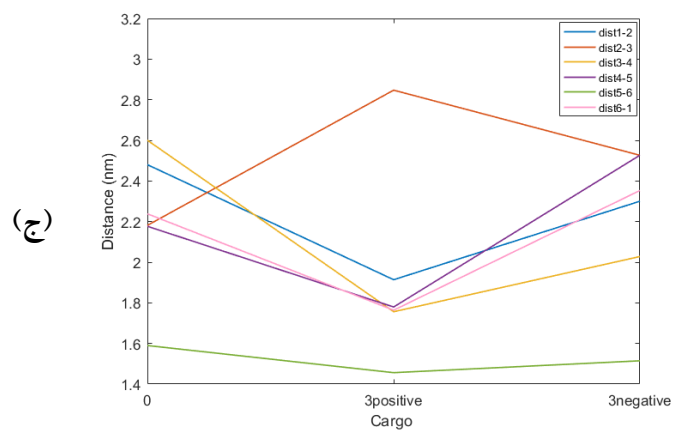
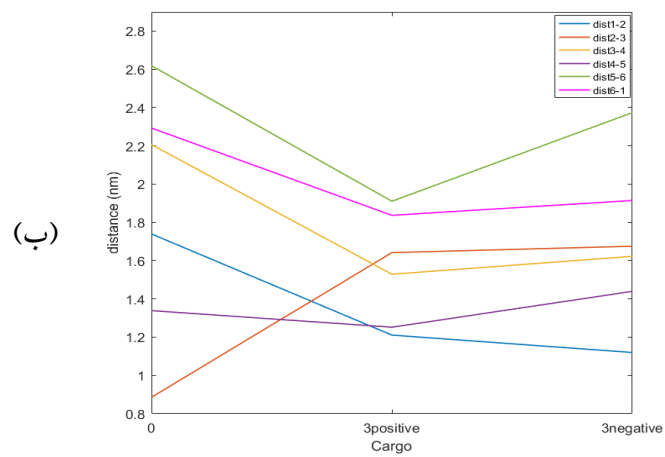
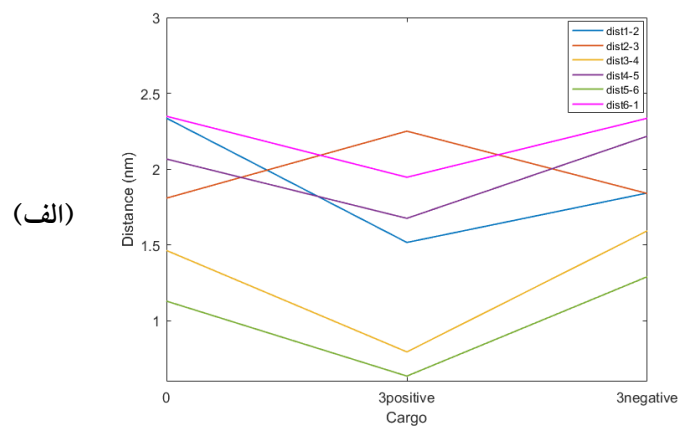
داشته است. در بقیه نمودارها، بقیه فواصل میانگین مارپیچ‌های مجاور در نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله در حضور محموله مثبت، افزایش داشته‌اند.



شکل ۳-۶ فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۲۹۰ کلوین برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله مثبت و در حضور محموله منفی



شکل ۳-۷ فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۰۰ کلوین برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله مثبت و در حضور محموله منفی



شکل ۳-۸ فواصل اتمی مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در سه مقطع (الف) ابتدایی، (ب) میانی و (ج) انتهایی در دمای ۳۱۰ کلوین برای سه حالت بدون محموله، در حضور محموله مثبت و در حضور محموله منفی

بر اساس نمودارهای رسم شده در شکل‌های ۳-۶ تا ۳-۸ مشاهده می‌شود که در قسمت‌هایی از نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی منفی که میانگین فاصله اتمی بین مارپیچ‌های مجاور نسبت به نانولوله با محموله مثبت، افزایش یافته‌اند، ناپایداری برقرار شده است. در بخشی‌هایی از نانولوله نیز که برخلاف دیگر فواصل، این مقدار برای نانولوله با محموله منفی نسبت به نانولوله با محموله مثبت، کاهش یافته است، نانولوله با محموله منفی در این بخش دچار پایداری موضعی شده است. به‌طور کلی، براساس نتایج می‌توان گفت که محموله پروتئینی منفی موجب ایجاد ناپایداری در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی می‌شود.

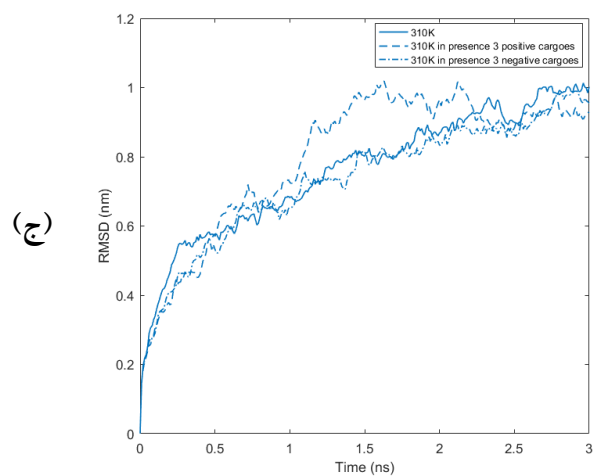
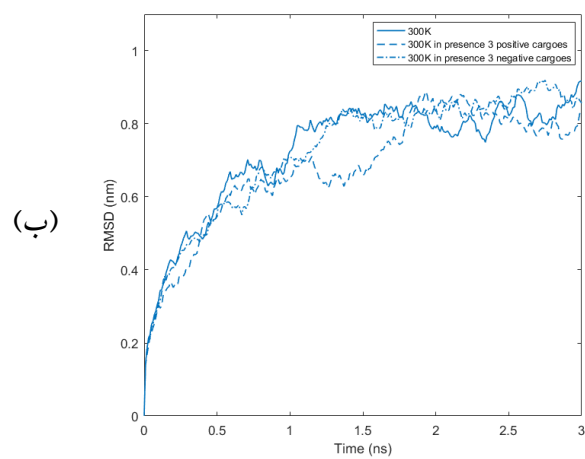
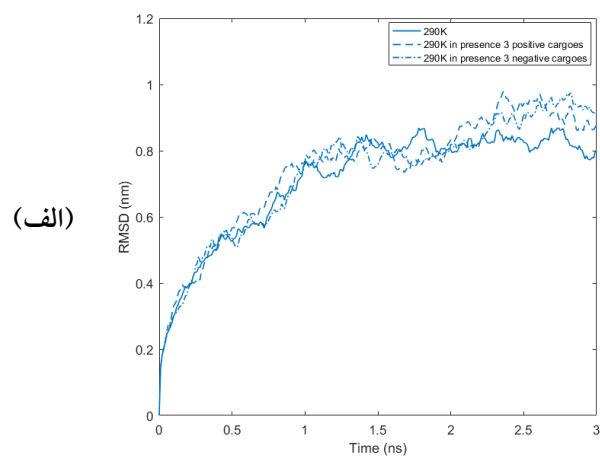
۳-۴-۲ بررسی پایداری با استفاده از نمودار RMSD

شکل ۳-۹ نمودارهای RMSD را در سه دمای ۲۹۰، ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با محموله مثبت و نانولوله با محموله منفی نشان می‌دهد.

بر اساس نمودارهای شکل ۳-۹ (الف) در دمای ۲۹۰ کلوین، میزان انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله 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 RMSD مربوط به نانولوله بدون محموله، اندکی بالاتر است.

طبق نمودارهای شکل ۳-۹ (ب) برای دمای ۳۰۰ کلوین، RMSD برای نانولوله با محموله منفی تا زمان حدوداً ۱/۹ نانوثانیه، پایین‌تر از دو نمودار دیگر قرار دارد. از زمان ۲/۵ نانوثانیه، RMSD برای نانولوله با محموله منفی نسبت به RMSD نانولوله با محموله مثبت، اندکی افزایش یافته است.

طبق نمودارهای شکل ۳-۹ (ج) در دمای ۳۱۰ کلوین، نمودار RMSD برای 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 و به نمودار RMSD مربوط به نانولوله بدون محموله، بسیار نزدیک است.



شکل ۳-۹ نمودارهای RMSD برای نانولوله دی‌ان‌ای 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

فصل چهارم: بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با دو محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن

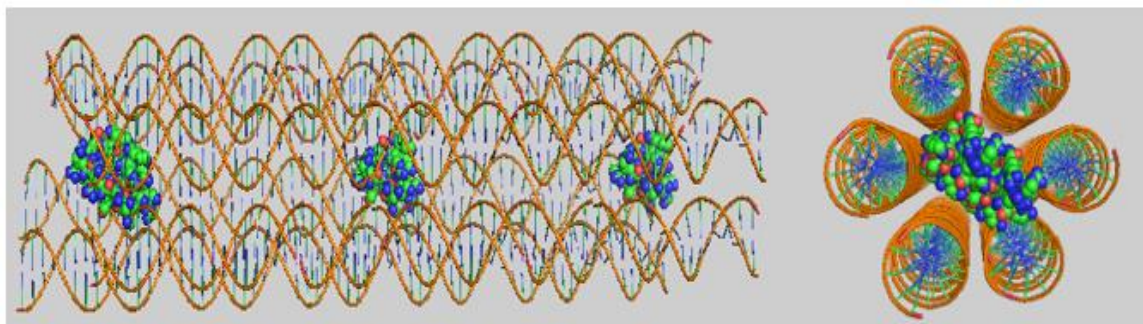
۴-۱ مقدمه

در فصل دوم، مشاهده شد که در هر دو نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی طراحی شده شماره ۱ و شماره ۲ در حضور محموله پروتئینی مثبت، به دلیل کوچک بودن محموله پروتئینی نسبت به قطر داخلی نانولوله دی‌ان‌ای و وجود نیروهای الکترواستاتیک بین محموله و نانولوله دی‌ان‌ای، محموله پروتئینی به یک سمت نانولوله دی‌ان‌ای چسبیده است و این مسئله موجب افزایش برخی فواصل بین مارپیچ‌ها در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شده است.

در این فصل، با اضافه کردن یک محموله پروتئینی مثبت دیگر به ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ و شبیه‌سازی آن در دمای ۲۹۰ کلوین، اثر پایداری محموله اضافه شده روی مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی بررسی می‌شود.

۴-۲ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ با دو محموله پروتئینی مثبت در مقطع ابتدایی

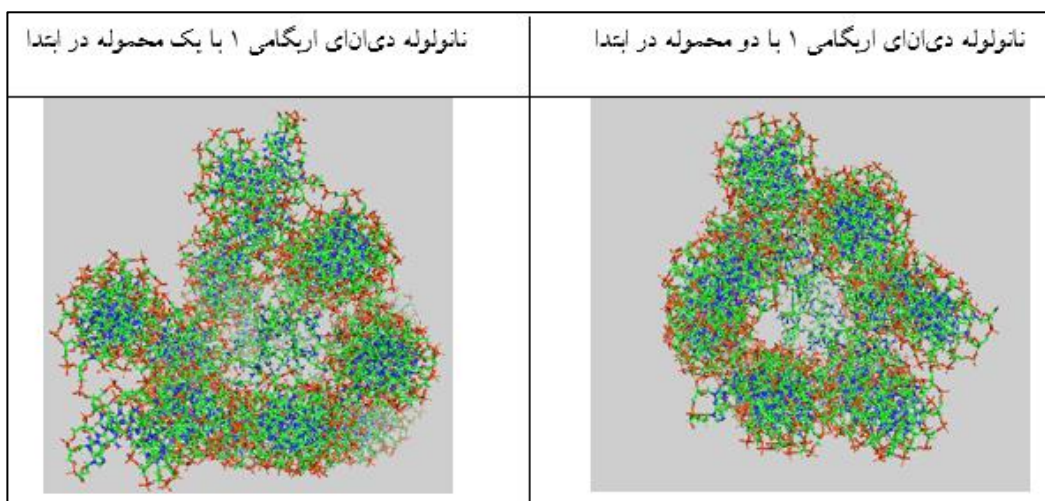
در بخش حاضر، با استفاده از نرم‌افزار متلب، یک محموله پروتئینی مثبت دیگر با همان مشخصات پروتئین-های موجود در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ به مقطع ابتدایی آن با فاصله بسیار کم از محموله پروتئینی که از قبل در این مقطع قرار دارد، قرار داده شد. شکل ۴-۱ نانولوله دی‌ان‌ای با دو محموله پروتئینی در مقطع ابتدایی را نشان می‌دهد.



شکل ۴-۱ نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شماره ۱ با دو محموله پروتئینی مثبت در ابتدای آن

۴-۳ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای نانولوله با دو محموله پروتئینی مثبت در مقطع ابتدایی، همان‌طور که در بخش ۲-۳-۱ ذکر شد، تنها برای دمای ۲۹۰ و در زمان ۳ نانوثانیه انجام شد. شکل ۴-۲، مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی را پس از شبیه‌سازی در دمای ۲۹۰ کلوین نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که با اضافه کردن محموله پروتئینی مثبت به ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی، پایداری نانولوله نسبت به حالتی که یک محموله در آن مقطع قرار دارد، افزایش یافته است و در واقع، مارپیچ‌های نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در این حالت، بازشدگی کمتری دارند.



شکل ۴-۲ مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با یک محموله در ابتدای آن و دو محموله در ابتدای آن در دمای ۲۹۰ کلوین

۴-۳ بررسی نتایج

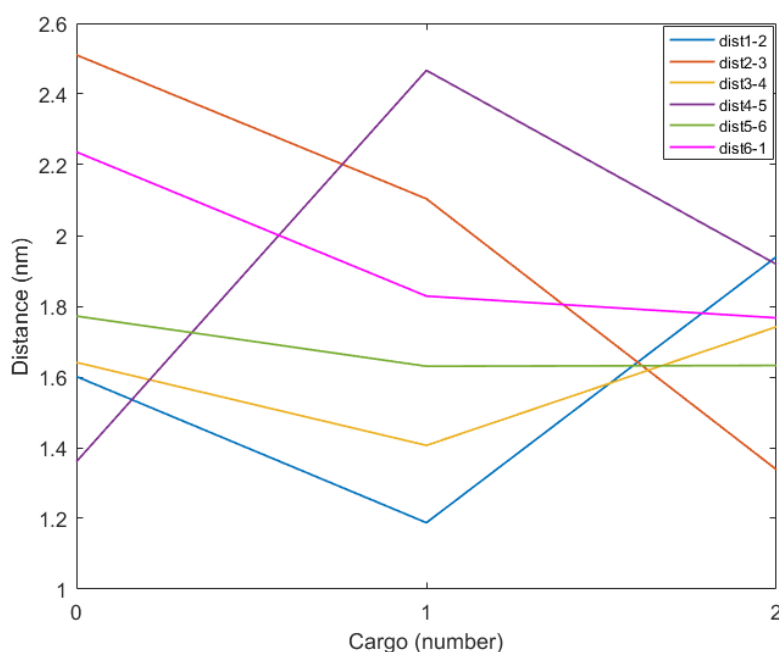
نتایج حاصل از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی با دو محموله پروتئینی مثبت در مقطع ابتدایی آن مانند بخش ۲-۴-۱ به دست آورده شدند. شکل ۴-۳، مقدار میانگین فاصله‌های مارپیچ‌های

مجاور یکدیگر در مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حالت بدون حضور محموله، در حضور یک محموله پروتئینی مثبت و در حضور دو محموله پروتئینی مثبت و در دمای ۲۹۰ کلوین را نشان می‌دهد.

طبق شکل ۳-۴، میانگین فواصل برای مارپیچ‌های ۱-۲، مارپیچ‌های ۳-۴ در نانولوله با دو محموله در ابتدا، بیشتر از دو حالت نانولوله با یک محموله در ابتدا و نانولوله بدون محموله است.

میانگین فاصله برای مارپیچ‌های ۲-۳، مارپیچ‌های ۵-۶ و مارپیچ‌های ۶-۱ در حالتی که دو محموله در مقطع ابتدایی نانولوله قرار داده شده، کمتر از دو حالت نانولوله با یک محموله در مقطع ابتدایی و نانولوله بدون محموله است.

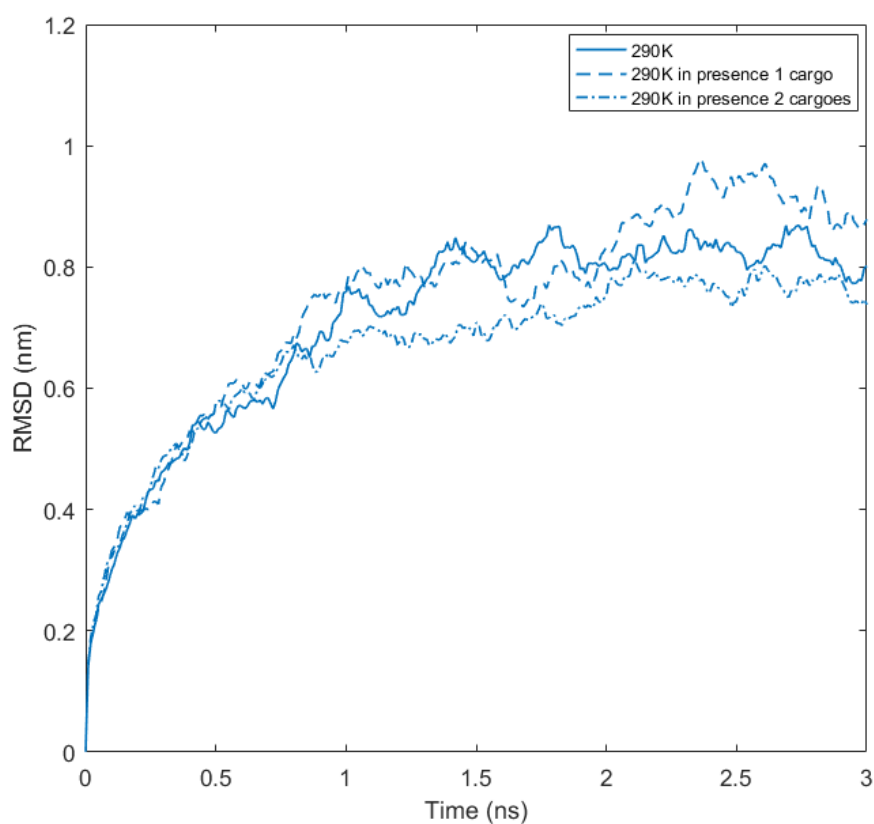
میانگین فاصله بین مارپیچ‌های ۴-۵ برای نانولوله بدون محموله کمتر از دو حالت دیگر است. در حالت نانولوله با یک پروتئین در مقطع ابتدایی، میانگین فاصله بین این دو مارپیچ، افزایش یافته است (همانطور که در بخش ۲-۴-۱ ذکر شد) که با قرار دادن محموله دیگر به مقطع ابتدایی نانولوله، مقدار این باز شدگی کمتر شده است.



شکل ۳-۴ فواصل اتمی در مقطع ابتدایی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در دمای ۲۹۰ برای سه حالت بدون محموله، در حضور یک محموله پروتئینی مثبت و در حضور ۲ محموله پروتئینی مثبت

شکل ۴-۴ نمودار RMSD را برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی بدون محموله، نانولوله با یک محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن و نانولوله با دو محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن در دمای ۲۹۰ کلوین نشان می‌دهد. طبق نمودار، انحراف از ساختار اولیه برای نانولوله دارای دو محموله در مقطع ابتدایی، اندکی کمتر از نانولوله با یک محموله است. در واقع، اضافه کردن یک محموله مثبت دیگر به ابتدای نانولوله دی‌ان‌ای

اریگامی، تا حدی می‌تواند در پایداری نانولوله تاثیر بگذارد و موجب بازشدگی کمتر در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی شود.



شکل ۴-۴ نمودار RMSD برای نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی برای سه حالت نانولوله بدون محموله، نانولوله با یک محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن و نانولوله با دو محموله مثبت در مقطع ابتدایی آن در دمای ۲۹۰ کلوین

فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات

در این پژوهش به بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی در حضور محموله پروتئینی پرداخته شد که در ابتدا دو نانولوله دی‌ان‌ای با تقاطع‌های متفاوت در دو حالت بدون محموله و در حضور محموله پروتئینی مثبت در سه دمای مشخص بررسی شدند. نتایج نشان دادند که محموله پروتئینی مثبت می‌تواند در بیشتر بخش‌های نانولوله، پایداری موضعی ایجاد کند؛ اما در بخش‌های کمی، پایداری مورد نظر حاصل نشد. حدسی که در این باره می‌توان زد این است که ممکن است به دلیل کوچک بودن محموله نسبت به قطر داخلی نانولوله و وجود بارهای الکترواستاتیک بین محموله و نانولوله، محموله به یک سمت از نانولوله کشیده شده است که در نتیجه آن، قسمتی از نانولوله باز شده است.

پس از آن بار الکترواستاتیک محموله از مثبت به منفی تغییر داده شد و سه محموله پروتئینی با بار منفی در سه مقطع، درون یکی از نانولوله‌های طراحی شده، جایگذاری شدند. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای نانولوله با سه محموله منفی در سه دما انجام شد. نتایج حاصل از شبیه‌سازی برای این نانولوله نشان دادند که محموله پروتئینی منفی، موجب کاهش پایداری در نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی می‌شود.

در انتها، با اضافه کردن یک محموله پروتئینی مثبت دیگر به مقطع ابتدایی یک نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی آن در دمای ۲۹۰ کلوین، مشاهده شد که اضافه کردن محموله به مقطع ابتدایی نانولوله می‌تواند در پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی موثر باشد.

کارهای پیشنهادی برای ادامه پژوهش انجام شده و بررسی پایداری نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی به شرح

زیر می‌باشند:

- پوشاندن اطراف نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی به‌طور کامل با پروتئین مثبت
- شبیه‌سازی محموله پروتئینی با بار خنثی درون نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی
- افزایش تعداد محموله پروتئینی درون نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی
- تغییر در ساختار نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی و بررسی پایداری نانولوله در حضور محموله پروتئینی

[۱] مقیسه م. طراحی و شبیه سازی یک نانو وسیله ی زیستی به کمک DNA : دانشگاه حکیم سبزواری؛ ۱۳۹۷.

[2] Ma W, Zhan Y, Zhang Y, Mao C, Xie X, Lin Y. The biological applications of DNA nanomaterials: current challenges and future directions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):351.

[3] Marvi M, Ghadiri M. A Mathematical Model for Vibration Behavior Analysis of DNA and Using a Resonant Frequency of DNA for Genome Engineering (vol 10, 3439, 2020). *SCIENTIFIC REPORTS*. 2021;11(1).

[4] Zhang W, Chen Y. Self-assembled Janus base nanotubes: chemistry and applications. *Frontiers in Chemistry*. 2024;11:1346014.

[5] 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.

[6] Chandrasekaran AR. Nuclease resistance of DNA nanostructures. *Nature Reviews Chemistry*. 2021;5(4):225-39.

[7] 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.

[8] Bila H, Kurisinkal EE, Bastings MM. Engineering a stable future for DNA-origami as a biomaterial. *Biomaterials science*. 2019;7(2):532-41.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Rothmund PW. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*. 2006;440(7082):297-302.

[12] 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.

[13] Kim H, Arbutina K, Xu A, Liu H. Increasing the stability of DNA nanostructure templates by atomic layer deposition of Al₂O₃ and its application in imprinting lithography. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2017;8(1):2363-75.

- [14] 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.
- [15] Udomprasert A, Kangsamaksin T. DNA origami applications in cancer therapy. *Cancer science*. 2017;108(8):1535-43.
- [16] 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.
- [17] He Z, Shi K, Li J, Chao J. Self-assembly of DNA origami for nanofabrication, biosensing, drug delivery and computational storage. *Iscience*. 2023.
- [18] 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.
- [19] Ranasinghe 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Pillers MA, Lieberman M. Thermal stability of DNA origami on mica. *Journal of Vacuum Science & Technology B, Nanotechnology and Microelectronics: Materials, Processing, Measurement, and Phenomena*. 2014;32(4):040602.
- [23] Mikkila 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.
- [24] Matković A, Vasić B, Pešić J, Prinz J, Bald I, Milosavljević AR, Gajić R. Enhanced structural stability of DNA origami nanostructures by graphene encapsulation. *New journal of physics*. 2016;18(2):025016.
- [25] Jiang Q, Liu S, Liu J, Wang ZG, Ding B. Rationally designed DNA-origami nanomaterials for drug delivery in vivo. *Advanced Materials*. 2019;31(45):1804785.
- [26] Agarwal NP, Matthies M, Gür FN, Osada K, Schmidt TL. Block copolymer micellization as a protection strategy for DNA origami. *Angewandte Chemie International Edition*. 2017;56(20):5460-4.
- [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] Wamhoff E-C, Huang H, Read BJ, Ginsburg E, Schief WR, Farrell N, et al. Controlling wireframe DNA origami nuclease degradation with minor groove binders. *bioRxiv*. 2020:2020.05. 24.110783.
- [30] 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.
- [31] Allen MP. Introduction to molecular dynamics simulation. *Computational soft matter: from synthetic polymers to proteins*. 2004;23(1):1-28.

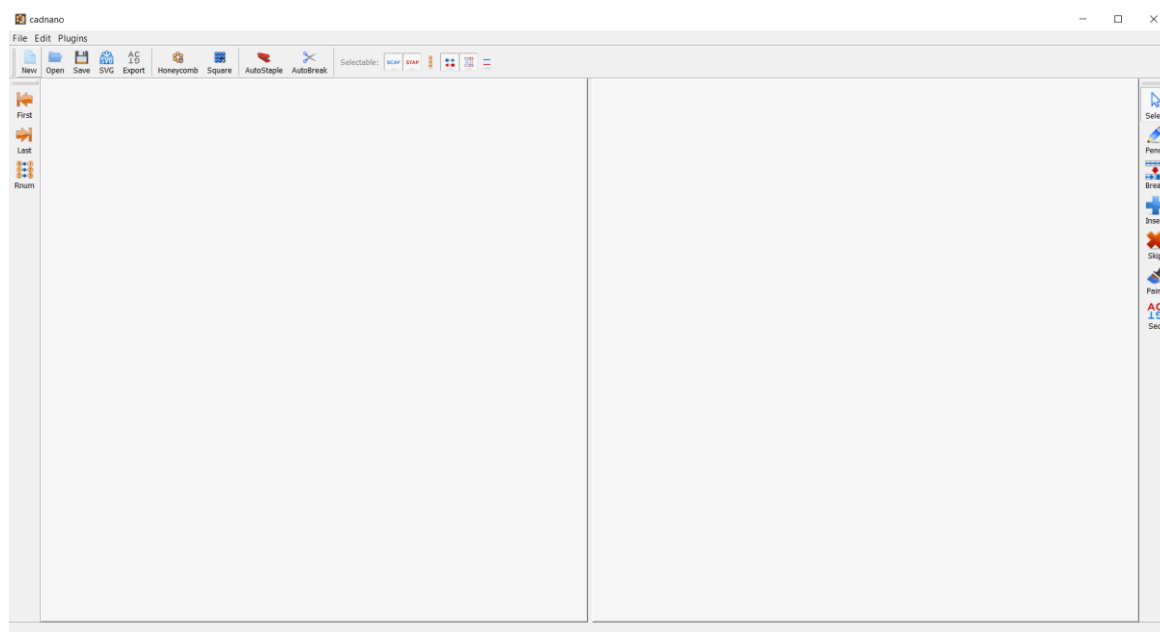
پیوست ۱: طراحی نانولوله دی‌ان‌ای اریگامی به وسیله‌ی نرم‌افزار کدنانو

کدنانو یک نرم‌افزار برای طراحی دی‌ان‌ای اریگامی است که از زمان انتشار آن در سال ۲۰۰۹، تبدیل به محبوب‌ترین نرم‌افزار در طراحی دی‌ان‌ای اریگامی شده است. این نرم‌افزار، یک دی‌ان‌ای اریگامی با فرمت JSON می‌دهد که برای شبیه‌سازی در گرومکس، باید آن را به فرمت PDB تبدیل کرد که این عمل از طریق سایت زیر انجام می‌شود.

<http://bionano.physics.illinois.edu/cadnano2pdb>

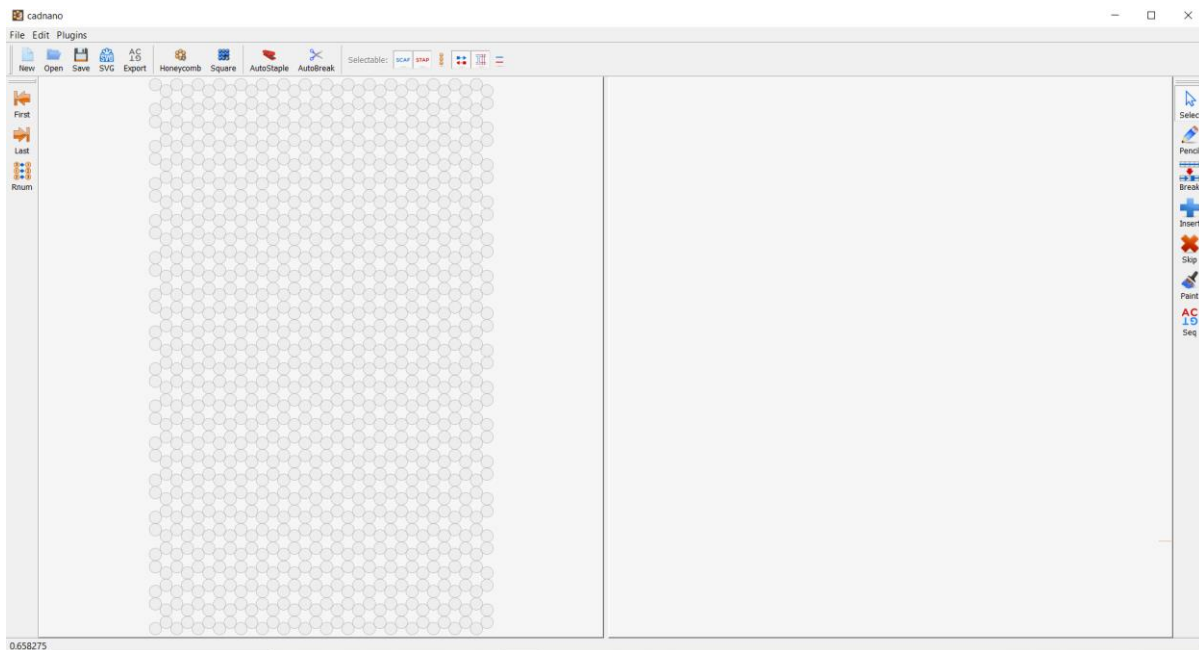
برای طراحی نانولوله‌ی دی‌ان‌ای، مراحل زیر انجام شده‌اند:

۱) کدنانو دارای دو صفحه است که همان‌طور که در شکل پ ۱-۱ مشاهده می‌شود، صفحه سمت چپ، صفحه X-Y و صفحه سمت راست، صفحه Y-Z می‌باشد و هر رشته دی‌ان‌ای موازی محور Z است.



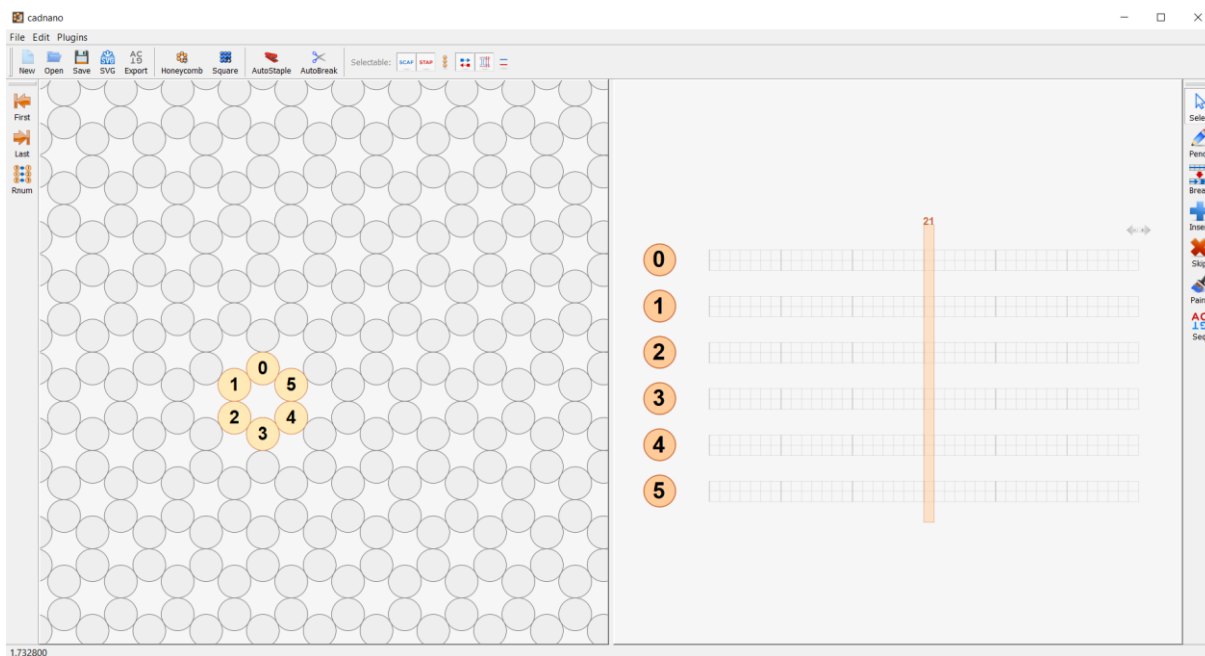
شکل پ ۱-۱ گام اول در نرم‌افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی‌ان‌ای

با انتخاب گزینه honeycomb در نوار ابزار بالا، صفحه سمت چپ به صورت لانه‌زنبوری می‌شود (شکل پ ۱-۲).



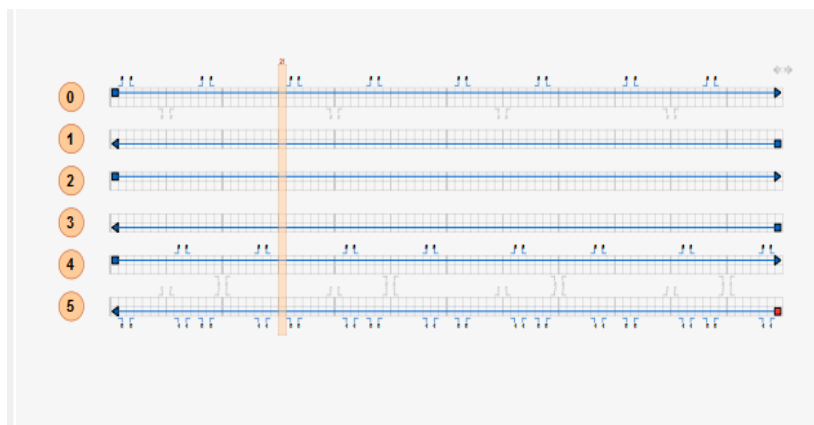
شکل پ ۱-۲ گام دوم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای

با انتخاب شش دایره به صورت لانه زنبور، در صفحه سمت راست شش دی ان ای در جهت محور Z تشکیل می شود که در هر مربع کوچک یک باز آلی قرار می گیرد (شکل پ ۱-۳).



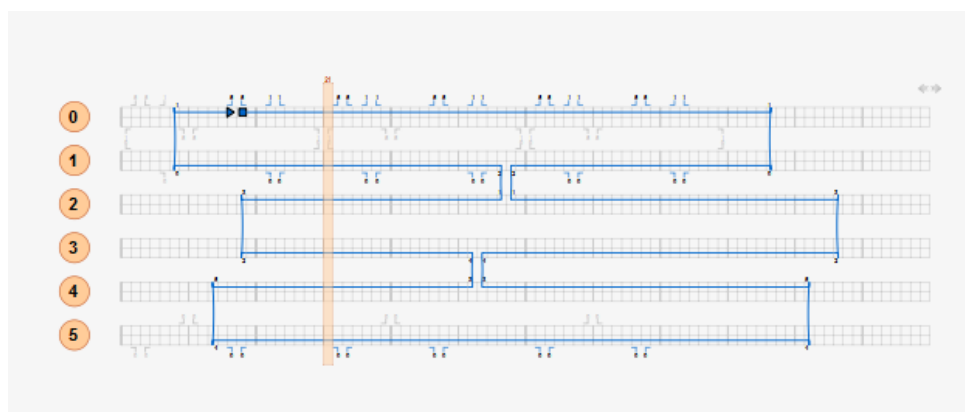
شکل پ ۱-۳ گام سوم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی ان ای

در صفحه سمت راست، دو فلش وجود دارد که با کلیک روی آن‌ها می‌توان تعداد بازهای آلی را افزایش داد. با کلیک مجدد روی دایره‌های انتخاب شده در صفحه سمت چپ، فلش‌هایی با رنگ آبی در صفحه راست روی هر دی‌ان‌ای ظاهر می‌شوند که سر مثلث فلش، سر ۳' دی‌ان‌ای و سر مربع فلش، سر ۵' دی‌ان‌ای می‌باشد. با کشیدن این فلش‌ها طول نانولوله افزایش می‌یابد (شکل پ ۱-۴).



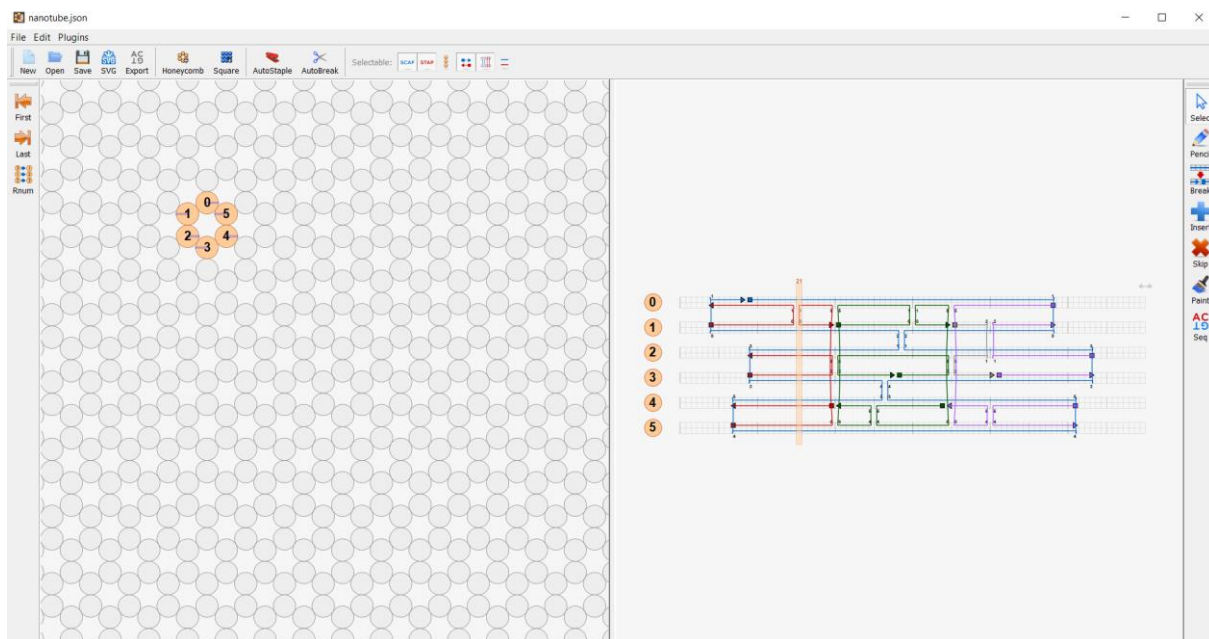
شکل پ ۱-۴ گام چهارم در نرم‌افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی‌ان‌ای

با کلیک روی مربع‌های کوچک، رشته‌های دی‌ان‌ای را دو به دو به یکدیگر چسبانده و با کلیک روی گزینه Break، حلقه را شکسته و رشته بلند که به آن داربست گفته می‌شود ایجاد می‌شود (شکل پ ۱-۵).



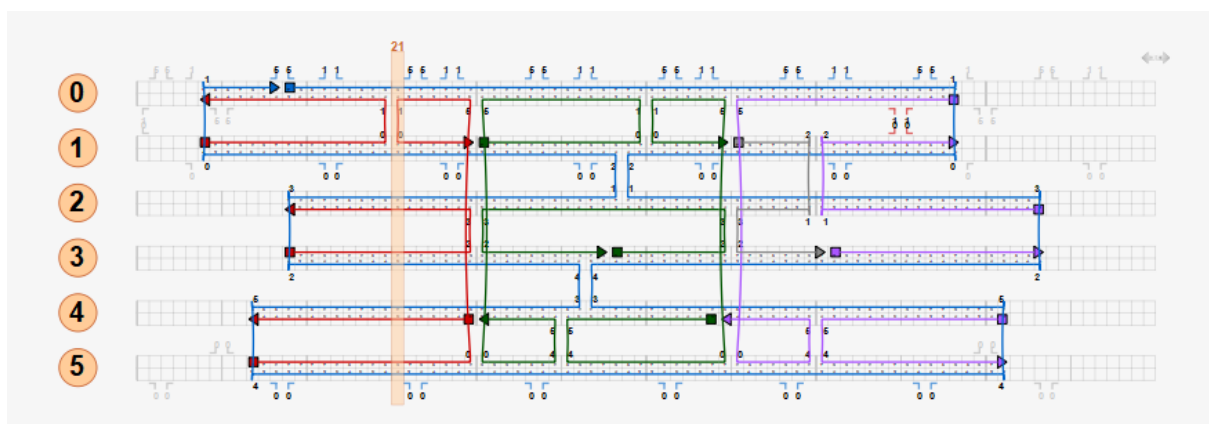
شکل پ ۱-۵ گام پنجم در نرم‌افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی‌ان‌ای

با کلیک روی گزینه Auto staple، رشته‌های کوتاه، درون چهارچوب قرار می‌گیرند (شکل پ ۱-۶).



شکل پ ۱-۶ گام ششم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی انای

و در نهایت با کلیک روی گزینه seq در نوار ابزار سمت راست و انتخاب توالی استاندارد m13mp18 بازهای آلی درون مربع های کوچک قرار می گیرند (شکل پ ۱-۷).

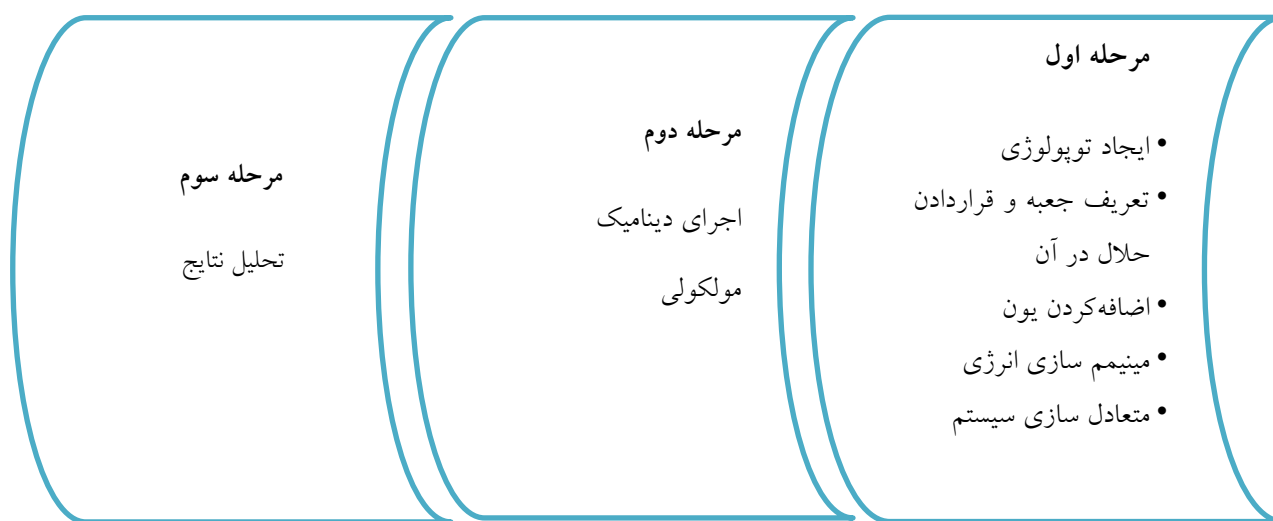


شکل پ ۱-۷ گام هفتم در نرم افزار کدنانو برای طراحی نانولوله دی انای

نرم افزار کدنانو، سه فرمت متفاوت برای ذخیره دارد که برای ذخیره نانولوله طراحی شده با فرمت JSON باید روی گزینه save کلیک شود.

پیوست ۲: شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از نرم‌افزار گرومکس

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی یک ابزار محاسباتی است که برای شبیه‌سازی حرکت یک سیستم از ذرات به کار می‌رود. در سال ۱۹۷۷ اولین شبیه‌سازی پروتئین توسط مک‌کمون^۸ انجام گرفت و از آن موقع تاکنون، این روش به‌صورت گسترده در مطالعه نظری مولکول‌های بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها و نوکلئیک‌اسیدها استفاده شده است (۱). برای انجام هر شبیه‌سازی دینامیک مولکولی باید سه مرحله را طی کرد: آماده‌سازی ورودی-ها، اجرای دینامیک مولکولی و تحلیل نتایج (شکل پ ۲-۱).



شکل پ ۲-۱: مراحل سه‌گانه برای انجام یک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

گرومکس، مخفف شده عبارت GROMINGEN Machine for Chemical Simulation می‌باشد. این نرم‌افزار در دانشگاه گروینگن^۸ هلند و در اوایل دهه ۹۰ میلادی توسعه یافته است که شامل حدود ۱۰۰ ابزار و برنامه است که به کاربر این امکان را می‌دهد تا به شبیه‌سازی و مینیم‌سازی انرژی سیستم‌های بیولوژیک بپردازد (۱).

نرم‌افزار گرومکس (ورژن ۵/۰۶) برای انجام سه مرحله فوق، دارای دستورها و ابزارهایی است که در ادامه به آن‌ها اشاره شده است (شکل پ ۲-۲) (۲):

الف) برای ایجاد توپولوژی و مختصات

- gmx pdb2gmx: تبدیل فایل PDB به فایل‌های توپولوژی (top) و مختصات (gro).

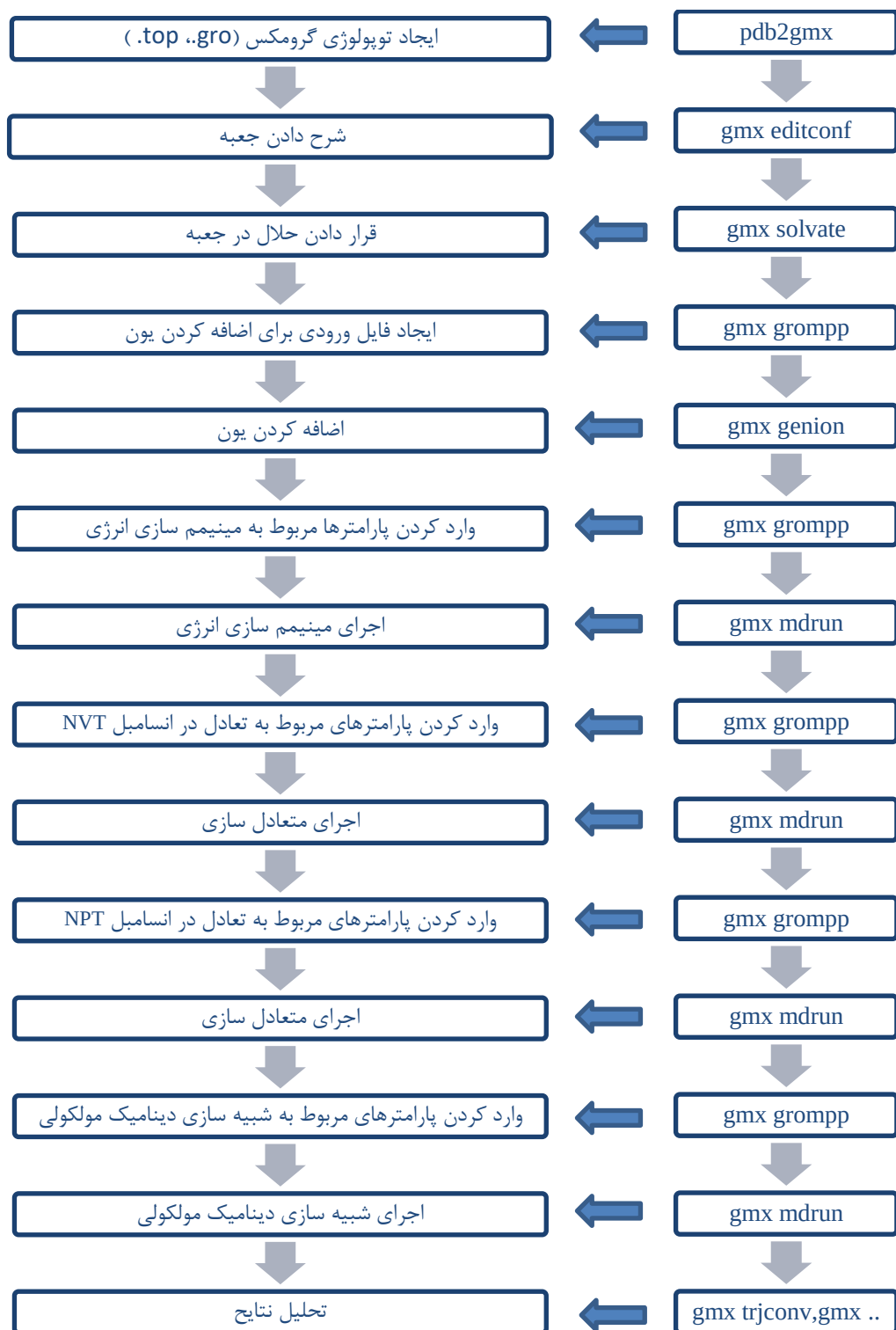
- gmx editconf: ویرایش جعبه

⁸ McCammon

⁸ University of Groningen

- gmx solvate: ایجاد یک جعبه از حلال و قراردادن پروتئین در حمامی از مولکول‌های حلال
 - gmx genion: تعویض تصادفی مولکول‌های حلال با یون‌های تک اتمی
- ب) برای اجرای شبیه‌سازی
- gmx grommp: ایجاد ورودی برای اجرای شبیه‌سازی
 - gmx mdrun: اجرای شبیه‌سازی، آنالیز مد نرمال یا مینیمم‌سازی انرژی
- ج) برای تحلیل نتایج
- gmx energy: تحلیل انرژی‌ها مانند پتانسیل لنارد جونز^۸، الکترواستاتیک و انرژی کل و همچنین برخی خواص فشار کل، تانسور فشار، حجم، سایز و حجم جعبه.
 - gmx trjconv: تبدیل خط سیر مولکول‌ها از یک فرمت به فرمت دیگر، از بین بردن شرایط پرلودیک، قرار دادن اتم‌ها در مرکز جعبه
 - gmx rms: مقایسه دو ساختار با استفاده از محاسبه RMSD
 - gmx distance: نظارت بر یک پیوند به خصوص و یا به صورت کلی محاسبه فاصله بین نقاط به صورت تابعی از زمان
 - gmx angle: محاسبه توزیع زوایا و دو سطحی‌ها در زمان
 - gmx gyrate: اندازه‌گیری بهم فشردگی یک ساختار با محاسبه شعاع ژیراسیون
 - gmx mindist: محاسبه حداقل فاصله بین دو گروه و همچنین تعداد تماس بین آن‌ها در یک شعاع معین
 - gmx hbond: تحلیل پیوندهای هیدروژنی بین تمام دهنده‌ها و گیرنده‌های ممکن
 - gmx do_dssp: مشاهده تغییرات المان‌های ساختار ثانویه در طول مدت شبیه‌سازی

⁸ Lennard-Jones potential



شکل پ ۲-۲: مراحل شبیه سازی دینامیک مولکولی توسط گرومکس

- [1] Yu, Miaoer, "Computational Modeling of Protein Dynamics with GROMACS and Java" (2012). Master's Projects. Paper 267.
- [2] M.J. Abraham, D. van der Spoel, E. Lindahl, B. Hess and the G, development team. GROMACS User Manual version 5.0, www.gromacs.org. 2014.



Hakim Sabzevari University

An Outline of M.Sc Thesis

Surname: Sazvar

Name: Motahareh

Student no: 9913808046

Supervisor: Dr. Reza Hasanzadeh Ghasemi

Faculty: Engineering

Department: Mechanical Engineering

Program: Master of Science

Field of study: Applied Design

Title: DNA Origami Nanotube protection using proteins

Keywords: DNA origami nanotube, Protein nano-cargo, DNA origami protection, Molecular dynamics simulation, Gromacs

Abstract:

DNA origami structures on a nano-scale, including origami DNA nanotubes, are of great interest due to their diverse and extensive applications, including drug delivery. However, the issue of stability and protection of origami DNA nanotubes against temperature is an important and significant challenge. In the present study, at first, the stability of two origami DNA nanotubes with different number of intersections in the presence of 3 positive protein cargoes inside them at three certain temperatures was investigated using molecular dynamics simulation. Molecular dynamics simulation was performed by Gromax software. In order to obtain the results, certain points on each helix in each DNA nanotube were considered at the beginning, middle, and end of the nanotubes, and the distance between the two adjacent helixes was averaged during The specified time was calculated. In both origami DNA nanotubes, local stability was achieved in some parts of the nanotubes. In some places, the spirals adjacent to the nanotube were separated from each other and opened. To investigate the effect of the negative protein cargo, the electrostatic charge of the protein cargo was changed from positive to negative and it was placed in the first, middle and end of the DNA nanotube. It was observed that the stability of nanotubes decreases to some extent in the presence of negative charge. Finally, to investigate the reason for the opening of some helices in the nanotube in the presence of positive charge, another charge was added to the initial section of a nanotube. The obtained result showed that the addition of the cargo could have a positive effect on the stability of the nanotube.



دانشگاه حکیم سبزواری

Hakim Sabzevari University

Faculty of Engineering

Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Degree of Master of Science M.Sc
in Mechanical Engineering

DNA Origami Nanotube protection using proteins

Supervisor:

Dr. Reza Hasanzadeh Ghasemi

By:

Motahareh Sazvar

February 2024