

مدل سازی و بررسی رفتار DNA اوریگامی مثلثی تحت تأثیر دمای آزمایشگاهی

صادق دستورانی^{۱*}، رضا حسن زاده قاسمی^۲

۱- دانشجوی دکتری؛ فنی و مهندسی، مهندسی مکانیک، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۲- دانشیار؛ فنی و مهندسی، مهندسی مکانیک، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

چکیده

در این مقاله، رفتار مکانیکی DNA اوریگامی مثلثی که دارای مشخصات ظاهری و عملکرد ویژه‌ای می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفته است. DNA اوریگامی مثلثی را می‌توان به عنوان یک نانوسپیله‌ی دارای چند درجه‌ی آزادی معرفی کرد. برای بررسی این موضوع، مدل سازی و شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام شده است و سپس به تحلیل عملکرد آن پرداخته می‌شود. اولین گام در شناخت یک نانوسپیله تحلیل ساختاری آن می‌باشد. در این گزارش، تغییرات ساختاری نانوسپیله در اثر تغییر دما مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد میزان تغییرات ساختاری تقریباً در ۸۰۰ پیکوثانیه به کمترین میزان خود رسیده است. پس از طی این بازه‌ی زمانی می‌توان گفت DNA اوریگامی مثلثی نسبتاً به ثبات ساختاری رسیده است. رفتار مکانیکی DNA اوریگامی به صورتی خواهد بود که آن را برای گرفتن حجم متفاوتی از محموله‌ها مناسب می‌کند. به عبارتی، از آن می‌توان برای حمل نانوداروهایی با ابعاد متنوع استفاده کرد. درواقع، پارامتری که در این نانوسپیله بسیار جالب توجه است، انعطاف پذیری بازوهای آن است. این انعطاف پذیری می‌تواند به طور شایسته‌ای برای حمل انواع مختلفی از محموله‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی

رفتار مکانیکی، شبیه سازی دینامیک مولکولی، DNA اوریگامی.

Modeling and investigating the behavior of triangular origami DNA under the influence of laboratory temperature

Sadegh Daştorani^{1*}, Reza Hasanazadeh Ghasemi²

1- PhD candidate, Department of Mechanical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Iran.

2- Associate Professor, Department of Mechanical Engineering, Hakim Sabzevari University, Iran.

Abstract

In this article, the mechanical behavior of triangular origami DNA, which has special appearance and functional characteristics, has been investigated. Triangular origami DNA can be introduced as a Nano-device with several degrees of freedom. To investigate this issue, molecular dynamics modeling and simulation have been done and then its performance is analyzed. The first step in knowing a Nano-device is its structural analysis. In this report, the structural changes of the Nano-device due to the change in temperature have been investigated the results show that the amount of structural changes has reached its lowest level in approximately 800 picoseconds. After this period of time, it can be said that the triangular origami DNA has relatively reached structural stability. The mechanical behavior of origami DNA will be such that it is suitable for taking different volumes of cargo. In other words, it can be used to carry Nano drugs with various dimensions. In fact, the most interesting parameter in this Nano-device is the flexibility of its arms. This flexibility can be properly used to carry different types of cargo.

Keywords

Mechanical behavior, Molecular dynamics simulation, Origami DNA

۱- مقدمه

هدف اصلی در زمینه‌ی ماشین‌های مولکولی استفاده از المان‌های بیولوژی مختلف به عنوان اجزای ماشین است که وظیفه‌ی آن‌ها ایجاد حرکت، نیرو یا سیگنال می‌باشد. این اجزا وظایف بیولوژی از قبل برنامه‌ریزی شده را در پاسخ به فعالیت‌های فیزیوشیمیایی خاص، اما به صورت مصنوعی انجام می‌دهد. در این زمینه، پروتئین^۱ و DNA^۲ می‌توانند به صورت موتور، اتصال مکانیکی، المان‌های انتقال یا سنسور عمل کنند. اگر همه‌ی این اجزای مختلف در تناسب و چرخش صحیح باهم مونتاژ شوند، می‌توانند نانوسایلی با چند درجه‌ی آزادی تشکیل دهند که قادر به اعمال نیروها و دستکاری اشیاء در جهان نانو باشند. مزیت استفاده از اجزای ماشینی طبیعی، کارایی و قابل اطمینان بودن آن‌هاست.

طبیعت از DNA به عنوان حامل اطلاعات استفاده می‌کند. خصوصیات خاصی که در DNA وجود دارد، سبب شده این المان انتخاب جذابی برای ساخت اجزای نانومکانیک مصنوعی باشد. در سال‌های اخیر، از DNA در سیستم‌های مکانیکی - شیمیایی و نیز سیستم‌های نانوالکترونیک استفاده شده است [۳].

تعدادی از آنزیم‌ها، مانند کاینزین^۳ [۴]، RNA پلیمراز^۴ [۵]، میوزین^۵ [۶]، داینین^۶ [۷]، به صورت موتورهای بیولوژیکی خطی، چرخشی یا نوسانی در مقیاس نانو عمل می‌کنند. دیگر موتورهایی که به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته‌اند شامل موتورهای فلاژلا^۷

محصولات مهندسی مولکولی برای انجام فعالیت نیاز به دستگاه‌های رباتیکی دارند که با عنوان نانورباتیک شناخته می‌شود. یک نانوربات اساساً یک ماشین قابل کنترل در مقیاس نانومتر یا مولکولی است که از اجزایی در مقیاس نانو تشکیل شده است. حوزه‌ی نانورباتیک به مطالعه در طراحی، ساخت، برنامه‌ریزی و کنترل ربات‌های در مقیاس نانو می‌پردازد [۱].

نانوربات‌ها می‌توانند هر ساختار فعال یا غیرفعال قادر به تحریک، حس کردن، فرستادن سیگنال، تحلیل اطلاعات، هوش مصنوعی و رفتار گروهی در مقیاس نانو را تشکیل دهند [۲].

توانایی دستکاری کردن در مقیاس نانو کاربرد اصلی نانوربات‌ها می‌باشند. کاربردها از پزشکی تا هوافضا و کاربردهای نظامی تغییر می‌کند. ساخت وسایل پیچیده‌ی مولکولی می‌تواند به وسیله‌ی نانوربات‌ها در آینده ممکن شود. انتظار می‌رود در آینده، نانوربات‌ها در صنعت پزشکی از دارورسانی دقیق تا تعمیر سلول‌ها و از بین بردن سلول‌های سرطانی انقلاب اساسی ایجاد کنند. این کاربردها تحت زمینه نانو دارو بیان می‌شود، که زمینه بسیار فعال تحقیقاتی در نانوتکنولوژی است؛ بنابراین ماشین‌های مولکولی از اجزای اساسی در کاربردهای آینده در مقیاس نانو می‌باشد.

۱- Protein

۲- Deoxyribonucleic Acid

۳- kinesin

۴- RNA polymerase

۵- Myosin

۶- dynein

۷- flagella

[۸] و روتاکسان^۱ [۹] بوده که مثال‌هایی از موتورهای شیمیایی خالص هستند. علاوه بر این موارد، اجزایی مانند پروتئین‌های شبه‌فتر با نام فیبرنکتین^۲ [۱۰] و ورتیسلیز^۳ [۱۱] و نیز پلیمرهای قابل انقباض مصنوعی را نیز می‌توان نام برد.

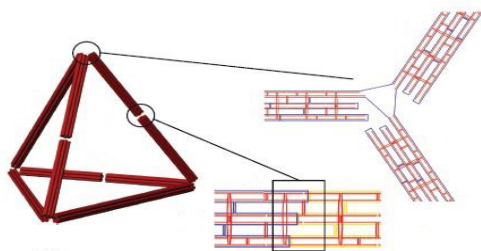
علاوه بر ماشین‌های بر اساس پروتئین، چندین محقق در حال تحقیق برای استفاده از DNA در مکانیزم‌های در مقیاس نانو هستند. در مقایسه با ساختارهای پروتئینی، DNA کوچک، ساده و همگن بوده و ساختار و وظایفش به‌خوبی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۲].

یکی از شاخه‌های جذاب در زمینه DNA، ساختارهای DNA اورینگامی است. تنها یک دهه است که از شروع فعالیت در این زمینه می‌گذرد. ساختار DNA اورینگامی طراحی شده، چه در حالت دوبعدی، و چه در حالت سه‌بعدی دارای داربست اصلی به‌صورت تک‌رشته‌ای بلند و چندین زنجیره‌ی فرعی به‌صورت تک‌رشته‌ای کوتاه می‌باشد که به کمک این رشته‌ها به هم آمیخته شدند (تا خورده‌اند). مطالعه‌ی DNA اورینگامی هم‌اکنون وارد فاز دوم عملی شده است. یکی از راه‌های جذب برای محققین توسعه‌ی دستگاه‌های نانومکانیک در حوزه‌ی DNA اورینگامی می‌باشد.

قابلیت سوار کردن چندین رشته‌ی DNA از فواید تکنیک DNA اورینگامی است که برای ساختن دستگاه‌های مولکولی مصنوعی استفاده می‌شوند. کاربردهای میان‌رشته‌ای ساختمان DNA اورینگامی نه‌تنها در نانومهندسی، بلکه در شیمی وابسته به نانو و زمینه‌ی پزشکی در حال رشد می‌باشد [۱۳].

ایده‌ی استفاده از DNA به عنوان ماده‌ی ساخت اولین بار در سال ۱۹۸۲ توسط نادرین سیمن^۴ معرفی شد. در تاریخ مطالعات DNA اورینگامی، سال ۲۰۰۹ سال مهمی بوده است که نشان از اختراع انواع ساختارهای DNA اورینگامی سه‌بعدی دارد. چهار ساختار مستقل توخالی DNA اورینگامی سه‌بعدی متشکل از صفحه‌های مسطح (دو جعبه، یکی چهارضلعی و منشور) گزارش شده است و با معرفی قابل توجه چندلایه و طراحی DNA اورینگامی لانه‌زنبوری همراه می‌شود. در میان چهار ساختار DNA اورینگامی سه‌بعدی، دو جعبه‌ی DNA اورینگامی برای دستیابی به مکانیزم باز و بسته‌شدن طراحی شده‌اند [۱۴].

در سال ۲۰۱۱، اسمیت^۵ و همکاران یک چهاروجهی انعطاف‌پذیر به کمک DNA اورینگامی طراحی کردند که در این چهاروجهی، اضلاع آن به کمک نانولوله طراحی شده و این اضلاع توسط رشته‌های DNA به همدیگر مفصل شدند. همچنین سه ضلع از اضلاع آن برای انعطاف‌پذیری ساختار چهاروجهی به کمک رشته‌های DNA متصل شدند (شکل ۱) [۱۵].



شکل ۱: چهاروجهی انعطاف‌پذیر با DNA اورینگامی [۱۵]

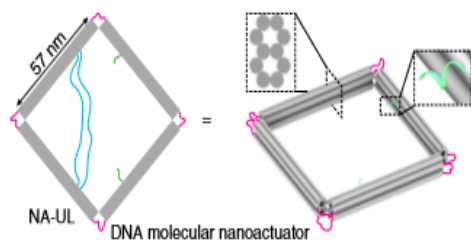
۱- Rotaxanes

۲- Fibronectin

۳- vorticellids

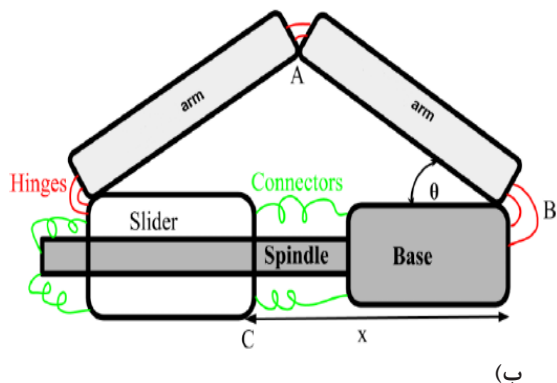
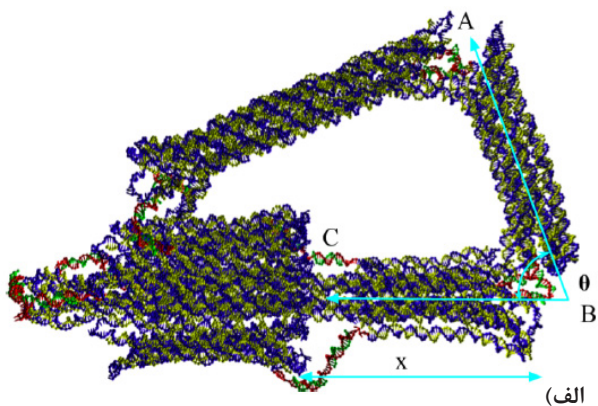
۴- Nadrian Seeman

۵- Smith



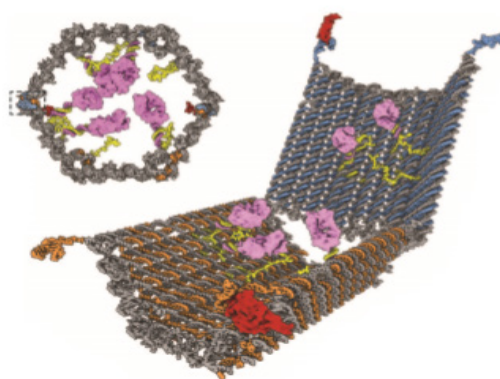
شکل ۳- نانوسیله‌ی سه‌بعدی [۱۷]

شرما^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۷ یک نانوساختار مکانیکی بر اساس DNA اوریگامی ارائه داده‌اند و چگونگی حرکت آن را بررسی نموده‌اند. این نانوساختار دارای مفصل‌های کشویی و دورانی می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، این نانوساختار دارای یک نوار کشویی، یک پایه و اسپیندل^۴ و دو بازو است که طراحی‌ها با DNA اوریگامی انجام گرفته است. [۱۸].



شکل ۴: یک مکانیزم میل لنگ و کشویی با DNA [۱۸]، (الف) نمای

در سال ۲۰۱۲، داگلاس^۱ و همکاران نانوربات DNA را ارائه دادند که یک دستگاه DNA اوریگامی نانومکانیکی است که قادر به حمل بارهای مولکولی به سلول‌ها، شناسایی ورودی‌های سطح سلولی برای فعال‌سازی، فعال‌سازی و بازنگری ساختار آن برای تحویل بارگیری است. نانوربات DNA به شکل یک بشکه‌ی شش ضلعی با ابعاد ۳۵ نانومتر × ۳۵ نانومتر × ۴۵ نانومتر می‌باشد (شکل ۲) [۱۶].



شکل ۲: نانوربات DNA اوریگامی [۱۶]

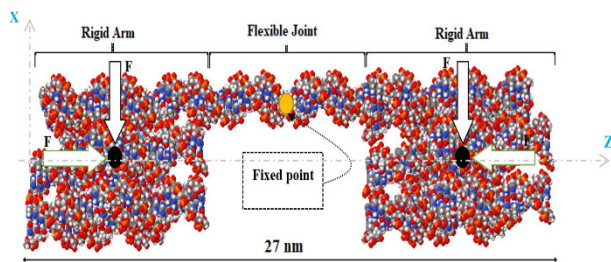
در سال ۲۰۱۶، که^۲ و همکاران یک نانوسیله‌ی سه‌بعدی لوزی‌شکل با قابلیت تنظیم فاصله‌ی بین آن‌ها طراحی کردند. این وسیله از چهار بازو تشکیل شده که رشته‌های صورتی آن‌ها را به هم مفصل کرده و دارای دو رشته‌ی جذب (سبز) برای پیوستن مولکول محموله است و دارای دو بخش رشته‌ای (آبی) که دو بازوی چپ را به هم متصل می‌کند (شکل ۳) [۱۷].

۱- Douglas

۲- Ke

۳- Sharma

۴- Spindel

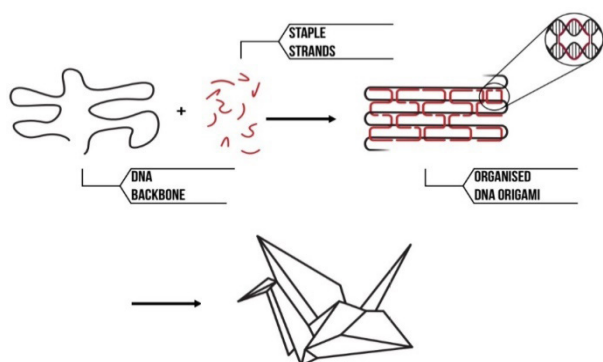


شکل ۵: نانومفصل DNA اوریگامی [۲۳]

۲- تئوری مسئله

۲-۱- تئوری DNA اوریگامی

نوع جدیدی از فناوری نانو به نام داربست^۳ DNA اوریگامی ارائه شده است که از DNA به عنوان ماده‌ای برای ایجاد نانوساختارهای مختلف از طریق طراحی توالی نوکلئوتیدی^۴ استفاده می‌کند [۲۴ و ۲۵]. تعریف اوریگامی در ژاپن به تا کردن کاغذ اشاره دارد. DNA اوریگامی^۵ یعنی تا کردن DNA برای ایجاد اشکال دوبعدی و سه‌بعدی دلخواه در مقیاس نانو (شکل ۶).



شکل ۶: ساختار DNA اوریگامی [۲۶]

DNA مکانیزم، ب) نمای شماتیک مکانیزم

در سال ۲۰۱۷، لی^۱ و همکاران یک طراحی منطقی با نرم‌افزار کدننو^۲ برای ایجاد اشکال خمیده‌ی مجزا با هندسه‌های قابل کنترل و انعطاف‌پذیری به کمک DNA اوریگامی ارائه دادند که این اشکال دارای ساختار مفصلی و برای حمل نانومحموله می‌باشند. [۱۹]. در سال ۲۰۲۰، خسروی و همکاران یک صفحه‌ی نازک DNA اوریگامی طراحی و با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار داده‌اند. مدل در محدوده‌ی دمایی وسیع شبیه‌سازی شده و پایداری آن بررسی شده است. نتایج نشان داد که نانوحفره‌ی طراحی‌شده پایداری مناسبی را در این دماها از خود نشان می‌دهد و با وجود برخی اعوجاج‌ها در ساختار، در دماهای بالا هیچ شکستی مشاهده نشد. در آخر نشان دادند از نانوحفره‌ی پیشنهادی می‌توان برای عبور طیف وسیعی از مولکول‌ها، درشت‌مولکول‌ها و محموله‌های دارویی استفاده کرد [۲۰]. در سال ۲۰۲۱، مقیسه و همکاران نانوحامل را ابتدا طراحی و سپس با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پایداری آن را در دماهای نزدیک به بدن مورد بررسی قرار دادند [۲۱]. در سال ۲۰۲۱، دستورانی و همکاران یک نانومفصل DNA اوریگامی طراحی کردند (شکل ۵). سپس پایداری آن در سه دمای مختلف و همچنین خواص مکانیکی مانند سفتی خمشی، خیز و گشتاور آن را با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار دادند [۲۲ و ۲۳].

۱- Lee

۲- caDNAo

۳- Scaffold

۴- Nucleotide Sequence

۵- DNA Origami

به‌طور خلاصه، MD روشی برای ادغام معادلات حرکت کلاسیک (نیوتنی) برای مجموعه‌ای از ذرات است [۳۸]. در نتیجه، مسیر یک سیستم در یک بازه‌ی زمانی معین، معمولاً ده‌ها تا صدها نانو ثانیه است. سپس می‌توان خواص ساختاری و دینامیکی مختلف سیستم را از مسیر محاسبه کرد که می‌توان آن‌ها را مستقیماً با نتایج تجربی مقایسه کرد. نتایج به‌دست‌آمده در این حوزه از دقت بالایی برخوردار هستند [۳۹].

با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، تغییرات دما روی سیستم‌های بیولوژیکی قابل‌اعمال است. پاسخ سیستم بیولوژیکی، مانند تغییرات پیکربندی و پایداری ساختاری تحت شرایط دماهای مختلف به‌صورت کمی و کیفی بررسی می‌شود. دینامیک سیستم از طریق توابع انرژی پتانسیل به‌دست می‌آید که شامل برهمکنش‌های پیوندی و غیرپیوندی می‌باشند. توابع انرژی پتانسیل و خواص اتمی، هر دو باهم تشکیل یک میدان نیرو^۲ را می‌دهند. میدان نیروی اتمی تمام اتم‌های موجود در سیستم را به‌طور دقیق بازگو می‌کند. الگوریتم کلی دینامیک مولکولی به این گونه است که برای شروع، به یک شرایط اولیه از موقعیت و سرعت اتم‌ها و همچنین تابع پتانسیل مربوط به برهمکنش بین اتم‌ها نیاز است. در مرحله‌ی دوم نیروی اعمالی بر هر اتم توسط محاسبه‌ی نیرو بین جفت اتم‌های پیوندی، به‌علاوه نیروهای مربوط به برهمکنش‌های غیرپیوندی، به‌علاوه نیروهای خارجی و یا قیدی ارزیابی می‌شود. در مرحله‌ی سوم، حرکت اتم‌ها با حل عددی معادلات حرکت نیوتن شبیه‌سازی شده است و در مرحله‌ی چهارم موقعیت اتم‌ها، سرعت، انرژی، دما، فشار و غیره به عنوان خروجی ثبت خواهند شد [۲۶].

DNA خود به عنوان یک بیوپلیمر نسبتاً انعطاف‌پذیر است، اما در DNA اوریگامی، بسیاری از رشته‌های DNA در یک ساختار مکانیکی منسجم قرار می‌گیرند که یک هندسه‌ی به‌خوبی تعریف‌شده را حفظ می‌کند؛ بنابراین DNA اوریگامی، اشیاء نانو جدیدی با پیچیدگی هندسی سه‌بعدی‌ای را ایجاد کرده است [۲۷ و ۲۸].

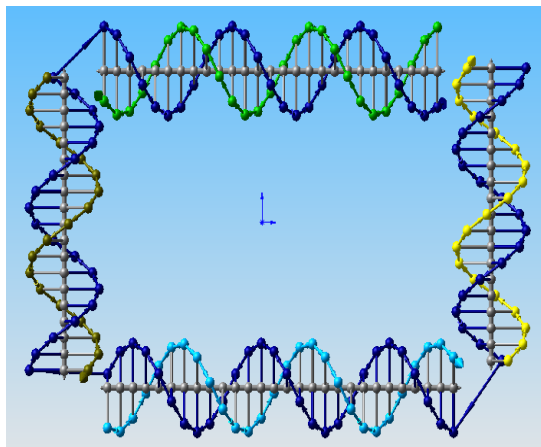
در سال‌های اخیر، از DNA اوریگامی برای ساخت انواع ساختارهای دوبعدی و سه‌بعدی برای کاربردهای مختلف استفاده شده است [۲۹]، مانند نانوپورها برای سنجش تک‌مولکولی^۱ [۳۰]، نانوسپیل برای حمل دارو [۳۱ و ۳۲]. همچنین ساخت سازه‌های کاربردی مکانیکی، مانند فنرها، محرک‌ها می‌تواند حوزه‌ی نانوماشین‌های DNA را تا حد زیادی گسترش دهد که هنوز بسیاری از آن‌ها ناشناخته مانده است. به‌طور کلی، عملکرد مکانیکی نانوماشین‌های DNA به دو قابلیت کلیدی نیاز دارد: (۱) توانایی برای طراحی رفتار مکانیکی و (۲) توانایی یکپارچه‌سازی دینامیک (یعنی حرکت). در طراحی مهندسی، کنترل رفتار مکانیکی با استفاده از اجزای چند ماده‌ای با سفتی مکانیکی مطلوب قابل‌دستیابی است [۳۳]. سفتی اجزای DNA اوریگامی می‌تواند در مقیاس‌های گوناگون متفاوت باشد [۳۴].

۲-۲- تئوری دینامیک مولکولی

از زمانی که اولین شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) برای یک پروتئین انجام شد، بیش از ۳۰ سال می‌گذرد [۳۵]. MD برای مطالعه‌ی انواع سیستم‌های زیست‌مولکولی، از جمله پروتئین‌ها، نوکلئوتیدها، دولایه‌های لیپیدی و کربوهیدرات‌ها استفاده شده است [۳۶، ۳۷، ۳۸].

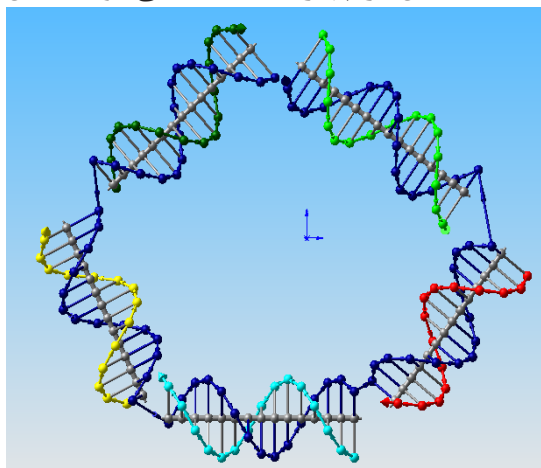
۱- Single-Molecule Sensing

۲- Force field



شکل ۷: طراحی DNA اوریگامی مستطیل در نرم افزار نانواپنجگیر

شکل پنج ضلعی شامل یک چهارچوب، پنج رشته‌ی کوتاه و ۷۴ جفت باز آلی می‌باشد که از ترکیبشان پنج DNA دورشته‌ای متصل در چهار نقطه ایجاد می‌شود (شکل ۸).



شکل ۸: طراحی DNA اوریگامی پنج ضلعی در نرم افزار نانواپنجگیر

و در نهایت، نمونه‌ی DNA اوریگامی مثلثی از ۴ تا شاخه‌ی A, B, C, D تشکیل شده است که در آن رشته‌ی A, B رشته‌ی اصلی و بلند و رشته‌ی C, D رشته‌ی فرعی، کوتاه و مکمل این ساختار محسوب می‌شوند (شکل ۹).

در این تحقیق، روش دینامیک مولکولی برای بررسی رفتار مکانیکی DNA اوریگامی مثلثی تحت دماهای مختلف مورد استفاده قرار گرفته است.

۳-موادها و روش‌ها

۳-۱- مدل سازی نانوسیله DNA اوریگامی

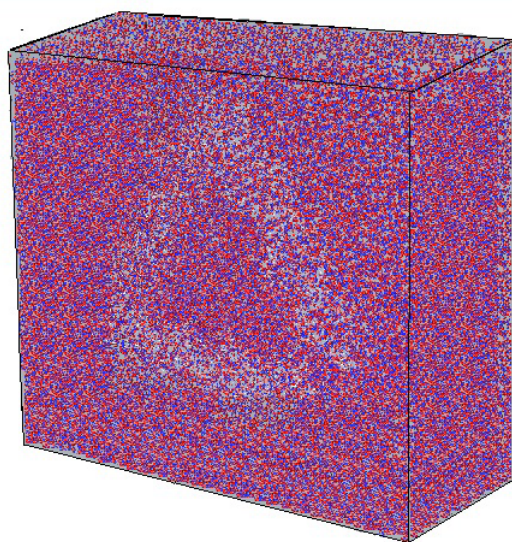
با توجه به پیشینه‌ی پژوهش‌ها می‌توان پی برد که به کمک ساختار اولیه‌ی DNA که دورشته‌ای می‌باشد، اشکال هندسی مختلفی را با نرم افزار نانواپنجگیر^۱ مدل سازی و با نرم افزار گرومکس^۲، شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام داد و پس از بررسی رفتار مکانیکی و یا انعطاف پذیری این اشکال هندسی، می‌توان برای حمل انواع مختلفی از محموله‌ها مورد استفاده قرار داد.

در این مقاله، با استفاده از نرم افزار نانواپنجگیر، به طراحی سه شکل مستطیل، پنج ضلعی و مثلث تشکیل شده از DNA دورشته‌ای پرداخته شده است که مثلث طراحی شده مورد شبیه سازی دینامیک مولکولی قرار می‌گیرد. تمامی اشکال طراحی شده به وسیله‌ی این نرم افزار از رشته‌ی اصلی بلند تشکیل شده‌اند که چهارچوب خوانده می‌شود و بقیه‌ی رشته‌های کوتاه مکمل این چهارچوب می‌باشند. شکل مستطیل شامل یک چهارچوب، چهار رشته‌ی کوتاه و ۹۰ جفت باز آلی می‌باشد که از ترکیبشان چهار DNA دورشته‌ای متصل در سه نقطه ایجاد می‌شود (شکل ۷).

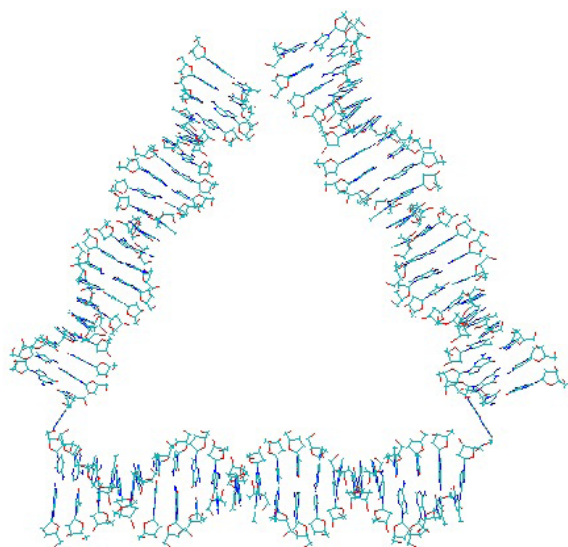
۱- Nano Engineer

۲- GROMACS

شبیه‌سازی در دمای آزمایشگاهی و با ۵۰۰۰۰۰ گام (۱ ns) انجام می‌شود. برای بررسی گرافیکی نتایج استخراج‌شده از دینامیک مولکولی نیز نرم‌افزار VMD^۵ مورد استفاده قرار گرفت. در شکل ۱۱، نمونه‌ی DNA اوریگامی مثلی قبل از شبیه‌سازی در نرم‌افزار VMD نمایش داده شده است.

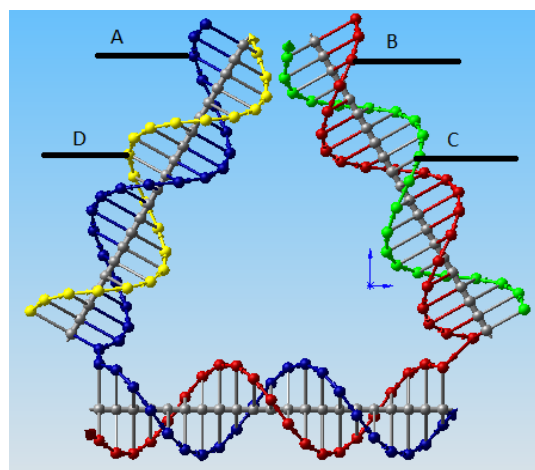


شکل ۱۰: DNA اوریگامی مثلی در جعبه‌ی آب



شکل ۱۱: نمونه‌ی DNA اوریگامی مثلی قبل از شبیه‌سازی در نرم‌افزار

VMD



شکل ۹: DNA اوریگامی مثلی طراحی شده در نرم‌افزار نانوانیجینر

۳-۲- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

برای انجام محاسبات در زمینه‌ی DNA، بسته‌های نرم‌افزاری مختلفی ارائه شده است. نرم‌افزارهایی برای آماده‌سازی و رفع نواقص DNA موجود می‌باشد که در این پژوهش از نرم‌افزارهای پایمول^۱ و SPDBV^۲ استفاده شده است.

برای انجام شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، از نرم‌افزار گرومکس با میدان نیروی AMBER^{۹۴} و آب TIP3P استفاده شده است. برای انجام شبیه‌سازی، ابتدا DNA اوریگامی مثلی در جعبه‌ی آب چهاروجهی به فاصله‌ی مناسب از دیواره قرار داده شده است (شکل ۱۰). در نتیجه، جعبه شامل یک DNA اوریگامی مثلی و ۶۳۶۸۸ مولکول آب می‌باشد. در مدت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، الگوریتم LINCS برای مقیدکردن تمام پیوندها به کار گرفته شده است. از گام زمانی یک فمتوثانیه استفاده شده است. واکنش‌های الکترواستاتیک با استفاده از روش PME^۳ با شعاع قطع^۴ ۱٫۲ نانومتر ارزیابی شده‌اند. مینیمم‌سازی انرژی با ۵۱۲۵ گام انجام گرفته تا تماس‌های نابجا حذف شود. در نهایت، فرایند

۱- PyMol

۲- Swiss PDB Viewer

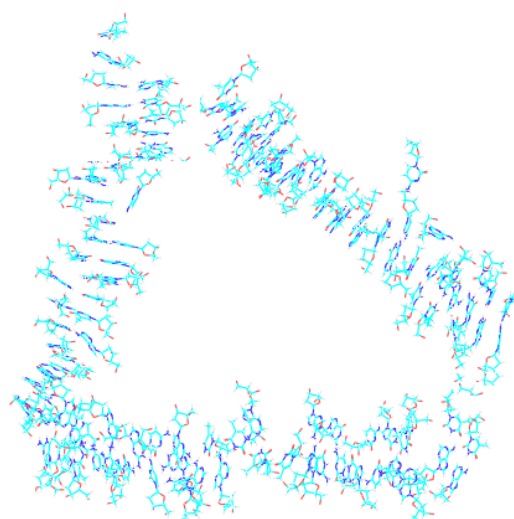
۳- Particle Mesh Ewald

۴- Cutoff

۵- Visual Molecular Dynamics

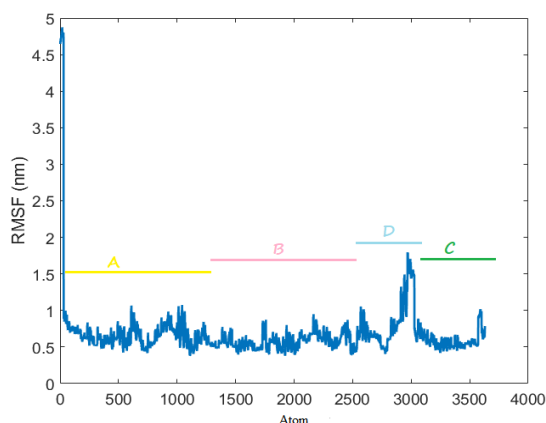
۴- نتایج و بحث

در این بخش، به بررسی رفتار مکانیکی نانوسیله پرداخته می‌شود. در شکل ۱۲، تغییرات ساختاری این نانوسیله مشاهده می‌شود.



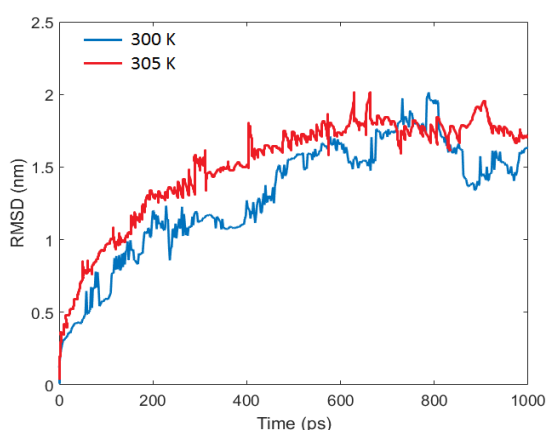
شکل ۱۲: تغییرات ساختاری نمونه‌ی DNA اورینگامی مثلثی بعد از شبیه‌سازی

تغییرات DNA حول شرایط تعادل وابسته به انعطاف‌پذیری محلی ساختاری DNA می‌باشد. قسمت‌هایی از DNA اورینگامی مثلثی دارای انعطاف‌پذیری زیاد و قسمت‌هایی از آن از انعطاف‌پذیری کمتری برخوردار می‌باشد. برای بررسی دقیق، انعطاف‌پذیری محلی بخش‌های مختلف DNA اورینگامی مثلثی و نیز استخراج بخش‌های با انعطاف‌پذیری بیشتر از RMSF^۱ کمک گرفته می‌شود. در شکل ۱۳، RMSF این نانوسیله با مشخص کردن ۴ تا شاخه که از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در شرایط دمایی آزمایشگاهی به دست آمده است، نشان داده شده است.



شکل ۱۳: نمودار انعطاف‌پذیری DNA اورینگامی مثلثی وابسته به اتم

RMSD^۲ که برای بررسی انحراف از ساختار اولیه استفاده می‌شود، معیاری از هم‌گرایی سیستم شبیه‌سازی شده است [۴۰]. برای بررسی بیشتر، یک بار در دمای K ۳۰۰ و بار دیگر با همان شرایط قبل در دمای K ۳۰۵ شبیه‌سازی انجام شده است که RMSD اتم‌ها در شکل ۱۴ نشان می‌دهد که شبیه‌سازی بعد از حدود ۸۰۰ ps به حالت تعادل رسیده است.



شکل ۱۴: نمودار پایداری DNA اورینگامی مثلثی وابسته به زمان نسبت به ساختار اولیه

۱- Root Mean Square Fluctuation

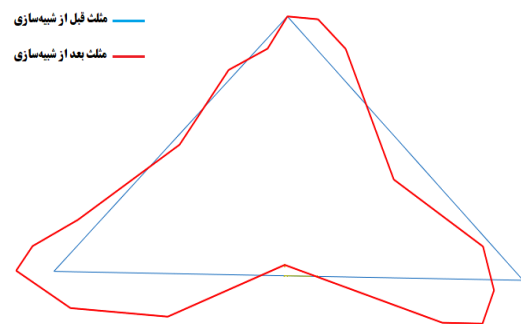
۲- Root-Mean-Square Deviation

نشان داد ساختار کلی شکل DNA اورینگامی مثلثی بعد از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی تقریباً ثابت مانده است و نیز میزان تغییرات ساختاری DNA اورینگامی مثلثی تقریباً در ۸۰۰ پیکوثانیه نسبتاً به ثبات ساختاری رسیده است. همچنین در نتایج، نحوه‌ی انعطاف‌پذیری ۴ شاخه‌ی A، B، C، D نشان داده شد. درنهایت، با مقایسه‌ی سطح دهانه‌ی DNA اورینگامی مثلثی قبل از شبیه‌سازی و بعد از شبیه‌سازی، این نتیجه حاصل شد که سطح دهانه‌ی این نانوسیله تغییرات قابل‌توجهی نداشته است و می‌تواند به عنوان حاملی برای محموله‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

۶- مراجع

- [1] A. Ghaffari, A. Shokuhfar, R. Hasanzadeh Ghasemi (2012) Capturing and releasing a nano cargo by Prefoldin nano actuator, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 171, pp. 1199-1206.
- [2] Mavroidis C. (2006) Bio-Nano-Machines for Space Applications, Phase II NIAC Grant, Final Report.
- [3] M. Askarian, M. Moavenian, R. H. Ghasemi (2013) Prefoldin $\beta 1$: A New Bio-Nanorobots component, advanced science, Engineering and Medicine, Vol. 5, No. 9, pp. 895-904.
- [4] Howard J. (1996) The movement of kinesin along microtubules. Annu. Rev. Physiol. 58: 703-729.
- [5] Wang M.D., Schnitzer M.J., Yin H., Landick R., Gelles J., Block S. M. (1998) "Force and Velocity Measured for Single Molecules of RNA Polymerase", Science, 282, 902-907.
- [6] Sellers J.R. (2000) Myosins: a diverse superfamily. Biochimica et Biophys. Acta (BBA) — Mol. Cell Res. 1496: 3-22.

برای بررسی دقیق DNA اورینگامی مثلثی، با توجه به تغییر پیکربندی به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی، سطح دهانه‌ی DNA اورینگامی مثلثی به‌صورت تابعی از دما به‌دست آورده شده است. این سطح با اتصال اتم‌ها در انتهای آمینواسیدهای هر بازو تعریف می‌شود (شکل ۱۵). سطح دهانه‌ی این نانوسیله به عنوان معیاری از تغییرات ساختاری و نیز معیاری برای بررسی شکل و اندازه‌ی محموله‌های قابل‌حمل می‌باشد و یک پارامتر مهم در بررسی نانوسیله فاصله‌ی بازوها نسبت به هم می‌باشد. درواقع، سه بازوی نانوسیله نسبت به هم دارای حرکت بوده و این حرکت فضای داخلی نانوسیله را دچار تغییر می‌کند.



شکل ۱۵: مقایسه‌ی دهانه‌ی DNA اورینگامی مثلثی، قبل از شبیه‌سازی و بعد از شبیه‌سازی

۵- نتیجه‌گیری

در این پژوهش، مدل‌سازی سه شکل مستطیل، پنج‌ضلعی و مثلثی با استفاده از DNA اورینگامی دورشته‌ای با کمک نرم‌افزار نانوباینجینر انجام شد و به بررسی انعطاف‌پذیری و پایداری DNA اورینگامی مثلثی به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پرداخته شد. برای بررسی نتایج این مسئله، از نرم‌افزار دینامیک مولکولی گرومکس استفاده شد. برای بررسی بیشتر، شبیه‌سازی DNA اورینگامی مثلثی در دو دمای ۳۰۰ و ۳۰۵ کلوین انجام شد. نتایج

- [16] Douglas, S. M.; Bachelet, I.; Church, G. M. (2012) A Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads. *Science* 335, 831–834.
- [17] Ke Y.; Meyer T.; Shih W. M. & Bellot G. (2016) Regulation at a distance of biomolecular interactions using a DNA origami nanoactuator. *Nature Communications*.
- [18] Sharma R., Schreck J. S., Romano F., Louis Ard A., and Jonathan P. K. Doye, (2017), "Characterizing the Motion of Jointed DNA Nanostructures Using a Coarse-Grained Model", *ACS Nano*, 11, 12426-12435.
- [19] Lee Ch., Lee J. Y., and Kim D.-N., (2017) "Polymorphic design of DNA origami structures through mechanical control of modular components", *NATURE COMMUNICATIONS*.
- [20] Khosravi, R., Ghasemi, R.H. & Soheilifard, R., (2020) Design and Simulation of a DNA Origami Nanopore for Large Cargoes. *Mol Biotechnol* 62, 423–432. <https://doi.org/10.1007/s12033-020-00261-z>
- [21] Mogheiseh, M., Hasanzadeh Ghasemi, R. and Soheilifard, R. (2021), "The effect of crossovers on the stability of DNA origami type nanocarriers", *Multidiscipline Modeling in Materials and Structures*, Vol. 17 No. 2, pp. 426-436. <https://doi.org/10.1108/MMMS-05-2020-0094>
- [22] Dastorani, S., Mogheiseh, M., Ghasemi, R. H., & Soheilifard, R. (2020). "Modeling and Structural investigation of a new DNA origami based flexible bio-nano joint". *Molecular Simulation*. <https://doi.org/10.1080/08927022.2020.1797019>
- [23] Dastorani, S., Ghasemi, R. H., & Soheilifard, R. (2021). "A Study on the Bending Stiffness of a New DNA Origami Nano-Joint". *Molecular Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00367-y>.
- [7] Sack S., Muller J., Marx A., Thormahlen M., Mandelkow E.M. et al. (1997) X-ray structure of motor and neck domains from rat brain kinesin. *Biochemistry* 36: 16155
- [8] Berg H.C. and Anderson R.A. (1973) Bacteria swim by rotating their flagellar filaments. *Nature* 245:380–382.
- [9] Schalley C.A., Beizai K. and Vogtle F.K., (2001) "On the Way to Rotaxane-Based Molecular Motors: Studies in Molecular Mobility and Topological Chirality", *Accounts of Chemical Research*, 34, 465-476.
- [10] Erickson, H.P. (1997) "Stretching Single Protein Molecules: Titin is a Weird spring", *Science*, 276, 1090-1092.
- [11] Mahadevan L. and Matsudaira P. (2000) "Motility Powered by Supramolecular Springs and Ratchets", *Science*, 288, 95-99.
- [12] M. Keramati, R. Hasanzadeh Ghasemi (2016) Study of interaction between Prefoldin nano actuator and amyloid beta dimeric pathogenetic cargo with MD simulation, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 16, No. 7, pp. 385-391. (in Persian)
- [13] A. Ghaffari, A. Shokuhfar, R. Hasanzadeh Ghasemi (2011) Prefoldin: a nano actuator for carrying the various size nano drugs, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, Vol. 8, No. 10, pp. 2078-2086.
- [14] Akinori Kuzuya, Yuichi Ohya (2014) Nanomechanical Molecular Devices made of DNA Origami, 1742-1749.
- [15] David M. Smith, Verena Schüller, Carsten Forthmann, Robert Schreiber, Philip Tinnefeld & Tim Liedl (2011) A Structurally Variable Hinged Tetrahedron Framework from DNA Origami, *Journal of Nucleic Acids* doi:10.4061/2011/360954.

- with Tunable Mechanical Properties,” *ACS Nano*, 8(1), pp. 27–34.
- [34] Tinland, B.; Pluen, A.; Sturm, J.; Weill, G. (1997) Persistence Length of Single-Stranded DNA. *Macromolecules*, 30, 5763–5765.
- [35] Fajer, M., Swift, R., McCammon, J.: (2009) Using multistate free energy techniques to improve the efficiency of replica exchange accelerated molecular dynamics. *J. Comp. Chem.* 30, 1719–1725
- [36] Brooks, C.L., Karplus, M., Pettit, B.M.: (1989) *Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure and Thermodynamics*. Wiley, New York
- [37] Karplus, M.: *Molecular dynamics: applications to proteins*. In: J.L. Rivail (ed.) (1990) *Modelling of Molecular Structures and Properties, Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, vol. 71, pp. 427–461. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. *Proceedings of an International Meeting*
- [38] McCammon, J.A., Harvey, S.C.: (1987) *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*. Cambridge University Press, Cambridge
- [39] Wang, Y., McCammon, J.A. (2012). Introduction to Molecular Dynamics: Theory and Applications in Biomolecular Modeling. In: Dokholyan, N. (eds) *Computational Modeling of Biological Systems. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-2146-7_1
- [40] M. Talab F., Arab S. Sh., Mohammadian J. (2020) “Structural investigation of bacteriorhodopsin protein due to absorption of microwaves using molecular dynamics simulation”, *Madras Journal* , Vol. 7, Num. 2, P. 1-13, , (in Persian).
- [24] Seeman, N. C. *Nanomaterials Based on DNA*. *Annu. Rev. Biochem.* 2010, 79, 65–87.
- [25] Han, D.; Pal, S.; Nangreave, J.; Deng, Z.; Liu, Y.; Yan, H. *DNA Origami with Complex Curvatures in Three-Dimensional Space*. *Science*, 332, 342–346, 2011.
- [26] Daštórani, S., (2020). Design and simulation of biologically joints using DNA origami by molecular dynamics method, Degree of Master of Science (M.Sc.) in Mechanical Engineering, Hakim Sabzevari University.
- [27] Rothmund, P. W. K. (2006) Folding DNA To Create Nanoscale Shapes and Patterns. *Nature*, 440, 297–302,.
- [28] Castro, C. E.; Kilchherr, F.; Kim, D.-N.; Shiao, E. L.; Wauer, T.; Wortmann, P.; Bathe, M.; Dietz, H. A (2011) Primer to Scaffolded DNA Origami. *Nat. Methods*, 8, 221–229,.
- [29] Linko, V.; Dietz, H. (2013) The Enabled State of DNA Nanotechnology. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 24, 555–561,.
- [30] Langecker, M.; Arnaut, V.; Martin, T. G.; Liš, J.; Renner, S.; Mayer, M.; Dietz, H.; Simmel, F. C. (2012) Synthetic Lipid Membrane Channels Formed by Designed DNA Nanostructures. *Science*, 338, 932–936,.
- [31] Douglas, S. M.; Bachelet, I.; Church, G. M. A (2012) Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads. *Science*, 335, 831–834,.
- [32] Zadegan, R. M.; Jepsen, M. D. E.; Thomsen, K. E.; Okholm, A. H.; Schaffert, D. H.; Andersen, E. S.; Birkedal, V.; Kjems, J. (2012) Construction of a 4 Zeptoliters Switchable 3D DNA Box Origami. *ACS Nano*, 6, 10050–10053.
- [33] Zhou, L., Marras, A. E., Su, H.-J., and Castro, C. E., (2014), “DNA Origami Compliant Nanostructures