



Design and Simulation of Polycationic Nano-Linkers for Connecting Polyanions Together

Sadegh Dastorani¹, Mahmoud Shariati^{*2}, Reza Hasanzadeh Ghasemi³

1. Ph.D Student, Department of Mechanical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

2. Professor, Department of Mechanical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

3. Associate Professor, Department of Mechanical Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

Abstract

This study presents the design and molecular dynamics (MD) simulation of novel polycationic nano-linkers for connecting polyanions. Two types of multi-branched linkers were designed, featuring a palmitic acid core and spermidine branches: one with eight spermidine branches and the other with six. The stability of these linkers was assessed over 20 nanoseconds at three different temperatures, confirming their structural integrity. To evaluate their binding capability, two polyanions—DNA origami and heparin—were selected as model systems. Following complex formation between the linkers and these polyanions, MD simulations were performed. The results demonstrated high stability in the complexes, with strong intermolecular interactions, particularly in electrostatic and van der Waals energies. The designed polycationic nano-linkers exhibited robust binding to both DNA origami and heparin, forming stable complexes without significant structural deviations. Root-mean-square deviation (RMSD) analysis confirmed structural stability across varying temperatures (300 K, 310 K, and 320 K), indicating their potential for biomedical applications under physiological conditions. Energy decomposition analysis revealed that the octa-branched linker (Linker 1) exhibited stronger interactions due to its higher number of cationic branches, while the hexa-branched linker (Linker 2) also demonstrated effective binding. These findings suggest that the proposed polycationic nano-linkers are promising candidates for connecting polyanions in applications such as targeted drug delivery, gene therapy, tissue engineering, disease diagnostics, and nanotechnology. The study highlights the importance of computational modeling in optimizing nanoscale molecular interactions for biomedical advancements.

Keywords

Polycationic Nano-Linkers

DNA Origami

Heparin

Molecular Dynamics Simulation

Spermidine.

Received: 02.18.2025

Revised: 04.08.2025

Accepted: 04.14.2025

*Corresponding Author

Mahmoud Shariati

Email

mshariati44@um.ac.ir

1- Introduction

Biological systems are rich in polyanions, including nucleic acids, glycosaminoglycans, and microtubules, which play critical roles in cellular processes. Selective binding of polyanions is essential for regulating molecular interactions, yet their similar charge densities pose challenges. While methods like using dendrimers or self-assembled structures exist, they often face limitations in structural control and tunability. This study introduces novel polycationic nanolinkers,

designed with a palmitic acid core and multiple spermidine arms, as a potential solution for bridging different polyanions. Specifically, we aimed to design and computationally evaluate two such linkers (with 8 and 6 arms) for their ability to connect DNA origami and heparin using molecular dynamics (MD) simulations. These linkers offer potential advantages in controlled architecture and biocompatibility, with prospective applications in



drug delivery, tissue engineering, and nanomedicine.

2- Research Methods

2-1 Modeling

- Linker Design:** Two linkers were designed using Avogadro software: Linker 1 (palmitic acid core, 8 spermidine arms) and Linker 2 (palmitic acid core, 6 spermidine arms). Structures were optimized using the UFF force field with Steepest Descent and Conjugate Gradient algorithms (Figure1, Figure2).

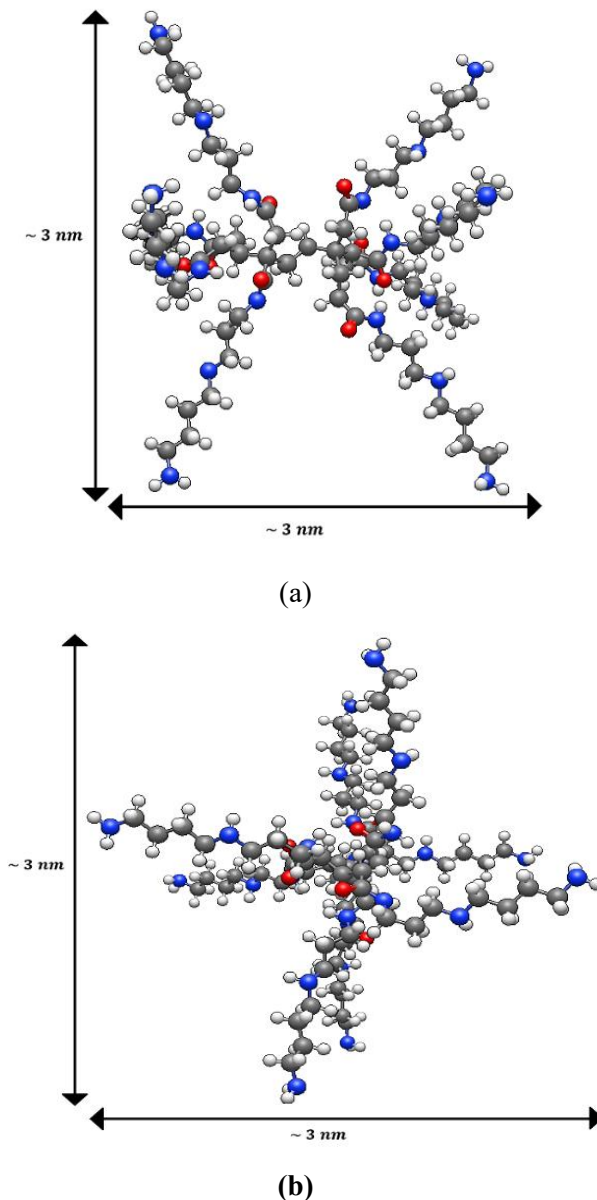


Figure1: Design of Linker 1 with eight spermidine branches in Avogadro software. a) Front view, b) Side view

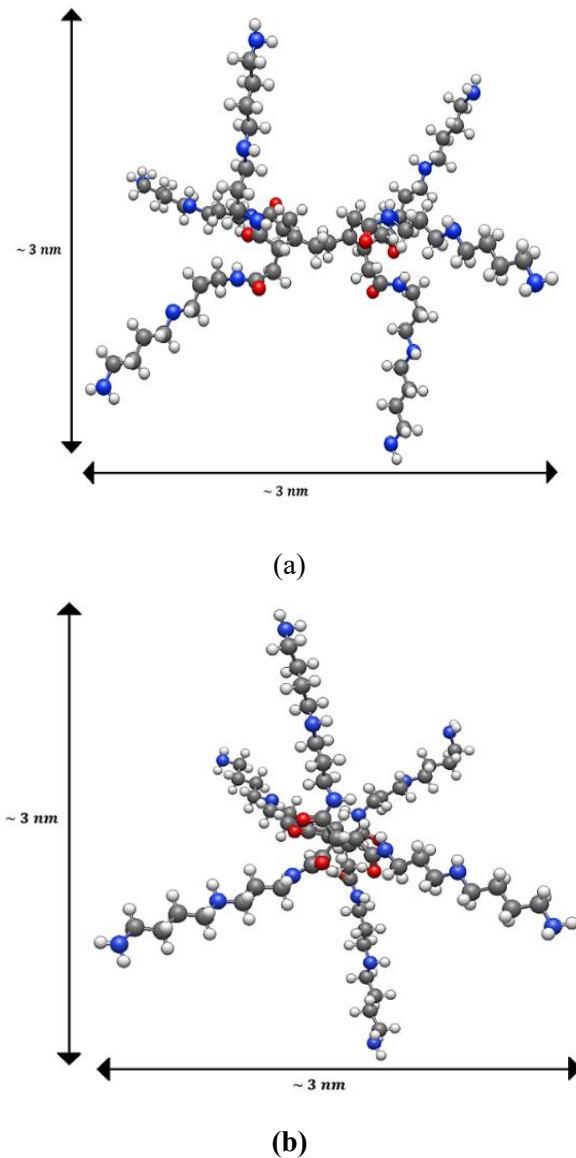


Figure2: Design of Linker 2 with six spermidine branches in Avogadro software. a) Front view, b) Side view

- DNA Origami:** A simple double-stranded DNA structure was designed using caDNAno and converted to PDB format (Figure3).

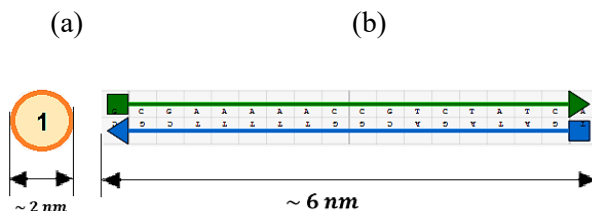


Figure3: Design of double-stranded DNA origami to custom size in caDNAno software. a) Side view, b) Front view

- Heparin:** A heparin fragment structure (PDB ID: 1HPN; $C_{54}H_{75}N_5O_{87}S_{14}$; ~ 4.5 nm) was obtained from the PDB (Figure4).

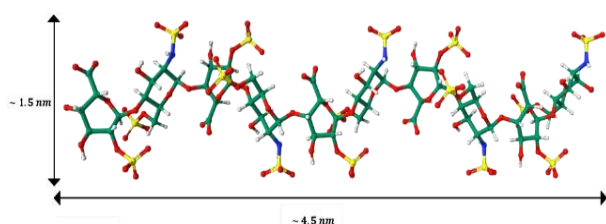
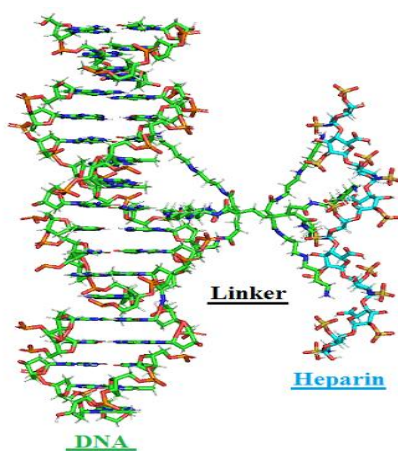
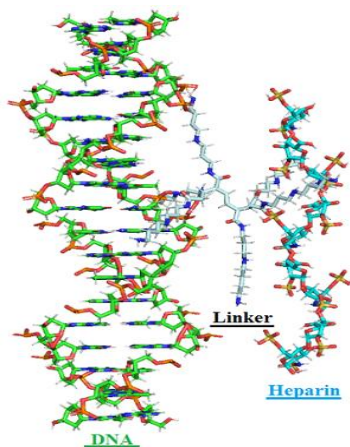


Figure4: Structure of heparin in PyMOL software

- **Complex Formation:** Two complexes were assembled for simulation: Complex 1 (DNA-Linker1-Heparin) and Complex 2 (DNA-Linker2-Heparin) (Figure5)



(a)



(b)

Figure5: Structures of six complex samples, including DNA, linkers, and heparin, before simulation in PyMOL software. a) Structure of Complex 1, b) Structure of Complex 2

2-2 Molecular Dynamics Simulation

Simulations were performed using GROMACS 2018.1 with the CHARMM36 force field. Parameters for the linkers and heparin were

generated via CGenFF. Systems were solvated in TIP3P water, neutralized with ions, and energy minimized. Following NVT/NPT equilibration (500 ps total) at 310 K and 1 bar, production MD runs were conducted for 20 ns at 300 K, 310 K, and 320 K. A 1.2 nm cutoff was used for vdW interactions, PME for electrostatics, and LINCS for bond constraints, with a 2 fs timestep.

3- Results and Discussion

- **Structural Stability:** Visual inspection and RMSD analysis over 20 ns simulations at 300 K, 310 K, and 320 K confirmed the structural stability of both individual linkers and the DNA-linker-heparin complexes. The RMSD values plateaued after initial fluctuations, indicating stable conformations were maintained across the tested temperatures. The linker arms consistently interacted closely with both DNA and heparin in the complexes (Figure6 , Figure7)

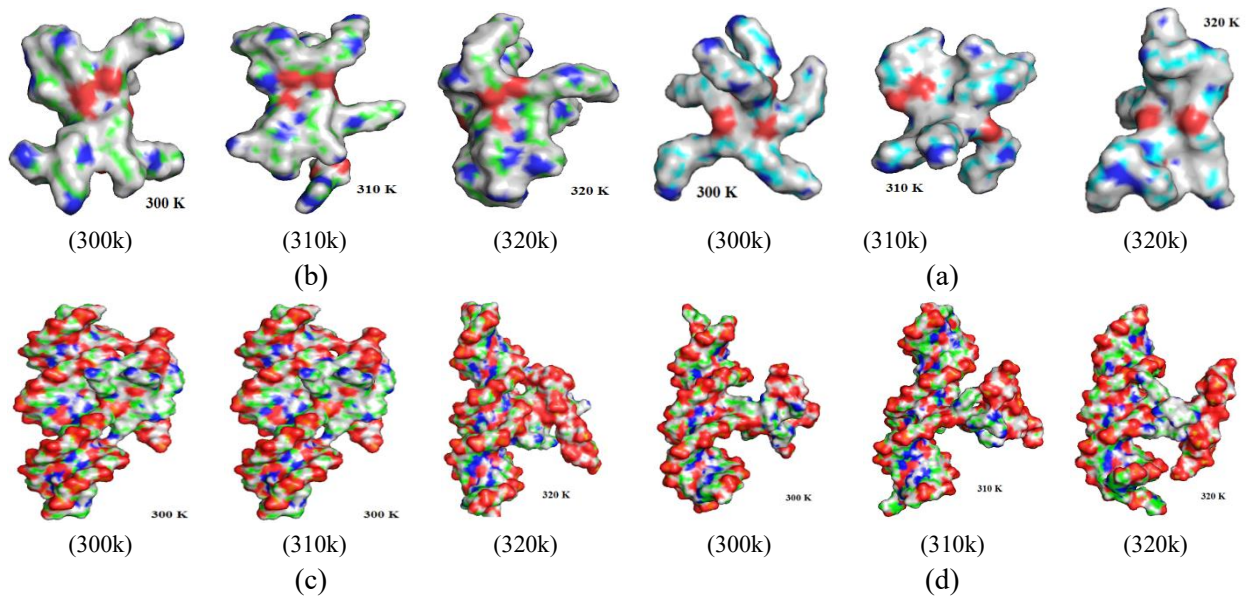


Figure6: Final structures of the complexes and Linkers after 20 ns of simulation at three different temperatures, as visualized using PyMOL software. a) Structure of Linker 1, b) Structure of Linker 2, c) Structure of Complex 1, d) Structure of Complex 2

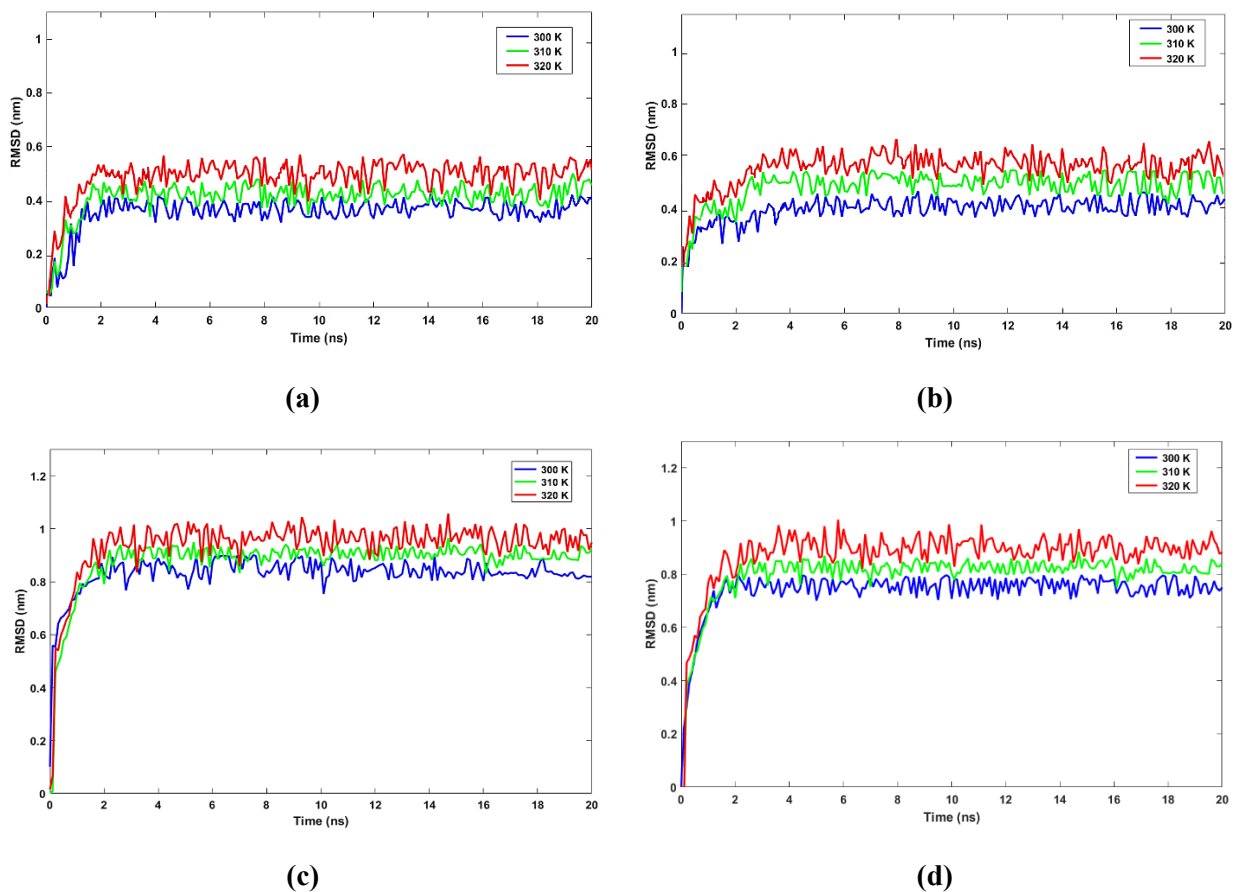
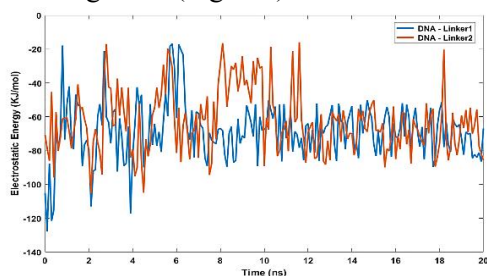


Figure7: RMSD plots of the complex and linker samples over 20 ns and their comparison at three different temperatures. a) Structure of linker 1, b) Structure of linker 2, c) Structure of Complex 1, d) Structure of Complex 2.

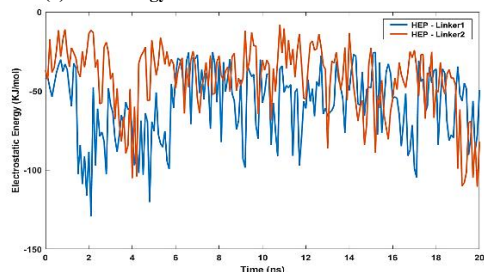
- Intermolecular Interaction Energies:** Calculations of interaction energies between the linkers and the polyanions within the complexes showed consistently negative

values for both electrostatic and van der Waals contributions, indicating strong attractive forces and stable binding. Complex 1 (8-arm linker) exhibited slightly more

negative interaction energies than Complex 2 (6-arm linker), attributable to the higher number of cationic arms, confirming stronger binding. However, both linkers demonstrated effective bridging capabilities, with electrostatic interactions being the dominant driving force (Figure8).



(a) Elec. energy between DNA and Linkers 1 and 2



(b) Elec. energy between Heparin and Linkers 1 and 2

Figure8: Comparison of electrostatic energy diagrams over a 20 ns simulation for complexes 1, 2

- **Comparison with Previous Studies:** The strong, stable binding observed suggests these rationally designed linkers are competitive with other polycationic systems like dendrimers or self-assembled structures used for polyanion binding. The key potential advantages are the defined, tunable architecture and use of biocompatible building blocks (palmitic acid, spermidine)

4- Conclusion and Future Perspectives

This computational study successfully demonstrated the design and stability of novel palmitic acid-spermidine based polycationic nanolinkers capable of stably bridging DNA origami and heparin. MD simulations confirmed

structural integrity and strong intermolecular interactions across relevant temperatures. The 8-arm linker showed slightly stronger binding than the 6-arm linker.

These findings highlight the potential of these nanolinkers as tools for connecting polyanions in various biomedical applications. Future work should involve experimental synthesis and biophysical characterization to validate these results. Potential applications include targeted drug delivery, gene therapy, tissue engineering, and biosensing.

5- References

- [1] L. S. Jones, B. Yazzie, and C. R. Middaugh, "Polyanions and the Proteome," *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 3, no. 8, pp. 746–769, 2004, doi: [10.1074/mcp.r400008-mcp200](https://doi.org/10.1074/mcp.r400008-mcp200).
- [2] R. Srinivas, S. Samanta, and A. Chaudhuri, "Cationic amphiphiles: promising carriers of genetic materials in gene therapy," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 38, no. 12, p. 3326, 2009, doi: [10.1039/b813869a](https://doi.org/10.1039/b813869a).
- [3] S. M. Bromfield, E. Wilde, and D. K. Smith, "Heparin sensing and binding – taking supramolecular chemistry towards clinical applications," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, no. 23, p. 9184, 2013, doi: [10.1039/c3cs60278h](https://doi.org/10.1039/c3cs60278h).
- [4] T. Sørensen, S. Leeb, J. Danielsson, and M. Oliveberg, "Polyanions Cause Protein Destabilization Similar to That in Live Cells," *Biochemistry*, vol. 60, no. 10, pp. 735–746, 2021, doi: [10.1021/acs.biochem.0c00889](https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00889).
- [5] "Chapter 4 Negatively Charged Polymers (Polyanions)," in *Developments in Soil Science*, vol. 9, pp. 95–108, 1979, doi: [10.1016/s0166-2481\(08\)70115-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2481(08)70115-6).
- [6] E. Oduah, R. Linhardt, and S. Sharfstein, "Heparin: Past, Present, and Future," *Pharmaceuticals*, vol. 9, no. 3, p. 38, 2016, doi: [10.3390/ph9030038](https://doi.org/10.3390/ph9030038).



طراحی و شبیه‌سازی نانو لینکرهای پلی کاتیونی برای اتصال پلی آنیون‌ها به یکدیگر

صادق دستورانی^۱، محمود شریعتی^{۲*}، رضا حسن‌زاده قاسمی^۳

۱- دانشجوی دکتری، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۲- استاد، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۳- دانشیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

چکیده

در این مقاله، نانولینکرهای پلی کاتیونی جدیدی برای اتصال پلی آنیون‌ها طراحی و با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شده‌اند. دو نوع لینکر چندشاخه‌ای با هسته مرکزی اسید پالمیتیک و شاخه‌های اسپریمیدین طراحی و بهینه‌سازی شدند: یکی با هشت شاخه و دیگری با شش شاخه اسپریمیدین. پایداری این لینکرها در سه دمای مختلف طی ۲۰ نانوثانیه شبیه‌سازی شد و نتایج نشان داد که هر دو ساختار پایدار باقی می‌مانند. به منظور ارزیابی قابلیت اتصال این لینکرها، پلی آنیون‌های DNA اریگامی و هپارین به عنوان نمونه انتخاب شدند. پس از تشکیل کمپلکس میان لینکرها و این ساختارها، شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی انجام شد. نتایج نشان داد که کمپلکس‌ها از پایداری بالایی برخوردارند و تعاملات بین مولکولی قوی، به ویژه در انرژی‌های الکترواستاتیک و واندروالس، مشاهده شد. به طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که نانولینکرهای پلی کاتیونی پیشنهادی پتانسیل بالایی برای اتصال و تثبیت پلی آنیون‌ها دارند و می‌توانند در حوزه‌هایی مانند دارورسانی هدفمند، ژن درمانی، مهندسی بافت، تشخیص بیماری و نانو فناوری مورد استفاده قرار گیرند.

کلمات کلیدی

نانو لینکر پلی کاتیونی
DNA اریگامی
هپارین
شبیه‌سازی دینامیک مولکولی
اسپریمیدین.

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۳۰

بازنگری مقاله: ۱۴۰۴/۰۱/۱۹

پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۱/۲۵

*نویسنده مسئول

محمود شریعتی

ایمیل

mshariati44@um.ac.ir

۱- مقدمه

دنیای زیست‌شناسی، دنیایی سرشار از مولکول‌های باردار منفی، یا پلی آنیون‌هاست. این مولکول‌ها، شامل اسیدهای نوکلئیک، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، میکروتوبول‌ها و غشاءها، نقش‌های حیاتی در فرآیندهای بیولوژیکی ایفا می‌کنند [۱]. بنابراین، تمایز دقیق بین این گونه‌های نانومقیاس در تنظیم و کنترل عملکرد دنیای پلی آنیونی از اهمیت بالایی برخوردار است.

با این حال، اتصال گزینشی پلی آنیون‌ها به یکدیگر، با توجه به نقش حیاتی آن‌ها در فرآیندهای بیولوژیکی، اهمیت ویژه‌ای دارد. این اتصالات می‌توانند ساختار و عملکرد مولکول‌ها را تحت تأثیر قرار داده و برهم‌کنش‌های آن‌ها را تنظیم کنند. برای مثال، اتصال DNA، به پروتئین‌های، خاص در تنظیم بیان ژن مؤثر است، درحالی‌که اتصال گلیکوزآمینوگلیکان‌ها مانند هپارین به پروتئین‌ها، در فرایندهایی مانند

سیگنالینگ سلولی و تشکیل ماتریکس خارج سلولی نقش دارد [۲ و ۳]. با این وجود، گزینش‌پذیری این برهم‌کنش‌ها به دلیل شباهت بالای چگالی بار و ماهیت الکترواستاتیکی آن‌ها چالش برانگیز است. این ویژگی‌ها باعث می‌شوند که تفکیک و شناسایی پلی آنیون‌های مختلف دشوار باشد [۴ و ۵]. از دیدگاه شیمی فرا مولکولی و مقیاس نانو، توسعه روش‌هایی برای افزایش گزینش‌پذیری این اتصالات می‌تواند کاربردهای گسترده‌ای در زمینه‌هایی مانند دارورسانی، مهندسی بافت و نانو فناوری داشته باشد.

به عنوان دو نمونه مهم از پلی آنیون‌ها، هپارین و DNA اریگامی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده‌اند. هپارین، که به عنوان یک داروی ضد انعقاد و پلی آنیون زیستی شناخته می‌شود [۶-۸]، کاربرد گسترده‌ای در درمان بیماری‌های قلبی عروقی [۹-۱۱]،



فرا مولکولی، می‌تواند به توسعه سیستم‌هایی منجر شود که با دقت بالاتر در فرآیندهای زیست‌پزشکی مداخله کرده و برای کاربردهای درمانی خاص بهینه شوند [۳۰]. در این راستا، پژوهش حاضر با طراحی نانولینکرهای پلی‌کاتیونی جدید، مبتنی بر هسته اسید پالمیتیک و شاخه‌های کاتیونی اسپرمیدین، رویکردی متفاوت ارائه می‌دهد. این نانولینکرها دارای مزایایی همچون امکان کنترل دقیق تعداد شاخه‌ها، پایداری حرارتی در محدوده دمایی مختلف، قابلیت اتصال هم‌زمان به چندین پلی‌آنیون مختلف (DNA اریگامی و هپارین) و ایجاد برهم‌کنش‌های قوی‌تر (انرژی‌های الکترواستاتیکی و واندروالس منفی‌تر) هستند. چنین سیستم‌هایی می‌توانند در زمینه‌هایی نظیر دارورسانی هدفمند، داروسازی، طراحی مواد زیست‌سازگار و تشخیص بیماری‌های مختلف نقش مهمی ایفا کنند.

بنابراین، در این مقاله طراحی و شبیه‌سازی نانولینکرهای کاتیونی جدید با هدف اتصال پلی‌آنیون‌ها به یکدیگر انجام شده است. این نانولینکرها با ساختاری بهینه و پایداری بالا طراحی شده‌اند تا بتوانند به‌طور مؤثری پلی‌آنیون‌ها را به هم متصل کنند. در همین راستا، دو نوع نانولینکر جدید با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی طراحی و بررسی شده‌اند. علاوه بر این، برای ارزیابی عملکرد این نانولینکرها در اتصال پلی‌آنیون‌های مختلف، دو کمپلکس جدید نیز ایجاد و شبیه‌سازی شده‌اند که شامل اتصال این نانولینکرها به دو پلی‌آنیون مهم، یعنی هپارین و DNA اریگامی، هستند. نتایج شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نشان می‌دهد که این نانولینکرها نقش قابل توجهی در اتصال این دو پلی‌آنیون داشته و به تشکیل کمپلکس‌های پایدار کمک می‌کنند. در ادامه مقاله، مدل‌سازی و تحلیل پایداری این نانولینکرها، نحوه اتصال آن‌ها به پلی‌آنیون‌ها، نتایج شبیه‌سازی کمپلکس‌های DNA اریگامی-لینکر-هپارین و بررسی انرژی‌های برهم‌کنش بین مولکولی ارائه خواهد شد. یافته‌های این مطالعه می‌تواند گامی مؤثر در توسعه سیستم‌های نانو زیستی هوشمند و کاربردهای پیشرفته در پزشکی و مهندسی زیستی باشد.

۲- مواد و روش‌ها

در این بخش به بررسی مدل‌سازی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پرداخته می‌شود.

۲-۱- مدل‌سازی

این بخش شامل چهار قسمت است. در بخش اول، نحوه مدل‌سازی لینکرها تشریح می‌گردد. در بخش دوم، ساختار DNA اریگامی

جلوگیری از لخته شدن خون [۱۲ و ۱۳]، و کاهش التهاب و عفونت دارد [۱۴-۱۷]. علاوه بر این، پتانسیل بالایی برای توسعه روش‌های جدید مقابله با بیماری‌های ویروسی نشان داده است [۲۱-۱۸]. در مقابل، DNA اریگامی یکی از پیشرفته‌ترین فناوری‌های مقیاس نانو در سال‌های اخیر محسوب می‌شود که امکان طراحی و ساخت نانوساختارهای پیچیده و دقیق را فراهم می‌کند [۲۲]. این فناوری، به دلیل انعطاف‌پذیری و قابلیت کنترل بالا، در حوزه‌های مختلف علمی و پزشکی کاربرد یافته است [۲۴ و ۲۳]. ویژگی‌های منحصر به فرد DNA اریگامی، از جمله امکان طراحی ساختارهای متنوع، پایداری بالا، و قابلیت بارگذاری مولکول‌های زیستی و دارویی، آن را به ابزاری ارزشمند در تحقیقات زیستی و پزشکی تبدیل کرده است [۲۶ و ۲۵]. ترکیب این دو مولکول، یعنی هپارین و DNA اریگامی، به‌عنوان یک راهکار نوآورانه برای توسعه نانوساختارهای ضدویروسی مطرح شده است [۲۸ و ۲۷]. همچنین، این ترکیب می‌تواند در زمینه‌هایی نظیر دارورسانی هدفمند، داروسازی، ژن درمانی، مهندسی بافت، مهندسی سطح سلولی، تشخیص بیماری‌ها و طراحی مواد زیست‌سازگار مورد استفاده قرار گیرد.

در حال حاضر، بسیاری از مطالعات بر روی اتصال یک پلی‌آنیون خاص برای کاربردهای مشخص، مانند انتقال ژن با DNA یا کنترل انعقاد با هپارین، متمرکز شده‌اند [۲۹]. در این راستا، پژوهش‌های پیشین عمدتاً دو دسته از نانوساختارهای کاتیونی را مورد بررسی قرار داده‌اند: دندیرهای پلی‌آمیدوآمین، که برای خنثی‌سازی هپارین در کاربردهای ضد انعقادی استفاده شده‌اند [۷]، و نانوساختارهای چندظرفیتی خودسامان‌یافته، که تأثیر کایرالیته بر برهم‌کنش با پلی‌آنیون‌ها را بررسی کرده‌اند [۴۵]. اگرچه این مطالعات بینش‌های ارزشمندی ارائه داده‌اند، اما با محدودیت‌هایی همچون تنوع ساختاری محدود دندیرهای متداول، دشواری تنظیم خصوصیات سطحی آن‌ها و کنترل‌پذیری پایین آرایش فضایی در سیستم‌های خودسامان‌یافته مواجه هستند. از این رو، توسعه راهکارهای کارآمد در این حوزه‌ها نه تنها از اهمیت بالینی بالایی برخوردار است، بلکه می‌تواند چالش‌های موجود را برطرف کرده و راه را برای بهینه‌سازی کاربردهای زیست‌پزشکی هموار سازد.

باین حال، هنوز به‌خوبی مشخص نیست که چه عواملی بر انتخاب این اتصالات تأثیر دارند و چگونه ویژگی‌های مولکولی پلی‌آنیون‌ها می‌توانند بر تمایل آن‌ها به برهم‌کنش با یک گیرنده خاص اثر بگذارند. بررسی دقیق این عوامل، علاوه بر رفع چالش‌های طراحی در شیمی

آووگادرو^۳ (نسخه ۱/۲/۰) انجام گردید تا ساختار نهایی لینکرها به شکلی مطلوب و بهینه برای کاربردهای موردنظر برسد. بهینه‌سازی ساختارها در آووگادرو امکان انتخاب بهترین پیکربندی‌های ممکن را فراهم آورد که هم از لحاظ انرژی پایدار بوده و هم در فرآیندهای بیولوژیکی کارآمد عمل کنند. هدف از این طراحی، ایجاد لینکرهایی با ویژگی‌های منحصربه‌فرد و توانایی بالاتر در اتصال به مولکول‌های DNA و هپارین بود.

به‌طور خاص، برای بهینه‌سازی ساختار لینکرها از میدان نیروی UFF^۴ استفاده گردید. این نوع میدان نیرو در مقالات مختلف برای چنین کاربردهایی مورد استفاده قرار گرفته است [۳۷ و ۳۶]. میدان نیروی UFF یک میدان نیروی محاسباتی همه‌منظوره است که توانایی بازتولید ساختارهای مولکولی و بلوری را برای تقریباً تمام عناصر جدول تناوبی دارد. این میدان نیرو به‌طور خاص برای بهینه‌سازی هندسه مولکولی طراحی شده و در مدل‌سازی مواد معدنی و آلی فلزی عملکرد خوبی از خود نشان می‌دهد. برای بهینه‌سازی ساختار هر لینکر، از ترکیب دو الگوریتم بهینه‌سازی تندترین شیب^۵ و گرادیان مزدوج^۶ استفاده شد و گام‌های بهینه‌سازی به مدت ۱۵,۰۰۰ سیکل برای هر مدل مولکولی اعمال گردید تا فاصله‌های اتمی نزدیک کاهش یابد و ساختار بهینه‌ای حاصل شود. روش تندترین شیب که سریع‌ترین روش برای شروع فرآیند بهینه‌سازی است، به‌منظور کاهش سریع انرژی سیستم به کار رفت، درحالی‌که روش گرادیان مزدوج برای دستیابی به دقت بیشتر در مراحل بعدی و بهینه‌سازی دقیق‌تر استفاده شد. این ترکیب از روش‌ها به‌منظور دستیابی به نتایج مؤثر در کاهش انرژی پتانسیل سیستم و اصلاح ساختار هندسی مولکول‌ها به کار گرفته شد.

مدل‌سازی می‌شود. در بخش سوم، روش دسترسی به مولکول هپارین شرح داده خواهد شد. در نهایت، در بخش چهارم، نحوه مدل‌سازی کمپلکس این ساختارها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۱-۱-۲- مدل‌سازی لینکرها

طراحی لینکرهای پلی‌کاتیونی به دلیل توانایی‌های منحصربه‌فرد آن‌ها در اتصال و برقراری تعاملات قوی با مولکول‌های باردار منفی مانند DNA و پروتئین‌ها، در سال‌های اخیر به یک حوزه جذاب و موردتوجه محققان تبدیل شده است [۳۵-۳۱]. این لینکرها به‌عنوان پل‌های ارتباطی عمل می‌کنند که قادرند مولکول‌های آنیونی را به یکدیگر متصل کرده و تعاملات مولکولی را تسهیل کنند. با توجه به این قابلیت‌ها، طراحی این لینکرها بر اساس اصول و ساختارهایی که در مقالات علمی مختلف بیان شده‌اند، امکان‌پذیر است. در پژوهش‌های اخیر، ساختارهای متنوعی برای لینکرهای پلی‌کاتیونی ارائه شده که هر کدام با توجه به ویژگی‌های خاص خود، در کاربردهای مختلف بیولوژیکی و شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین، طراحی لینکرهای پلی‌کاتیونی با الگوبرداری از این مقالات، امکان ایجاد ساختارهایی با ویژگی‌های منحصربه‌فرد و کاربردهای متنوع را فراهم می‌آورد، که می‌تواند به پیشرفت‌های قابل‌توجهی در حوزه‌های بیوتکنولوژی و داروسازی منجر شود.

در این مقاله، دو لینکر جدید با چندین لیگاند اسپرمیدین^۱ و به مرکزیت لیگاند اسید پالمیتیک^۲ طراحی و بهینه‌سازی شده است. لینکر ۱ از هشت شاخه اسپرمیدین به مرکزیت اسید پالمیتیک (شکل ۱) و لینکر ۲ از شش شاخه اسپرمیدین و به مرکزیت اسید پالمیتیک (شکل ۲) طراحی و بهینه‌سازی شد. این طراحی‌ها با استفاده از نرم‌افزار

⁴ Universal force field

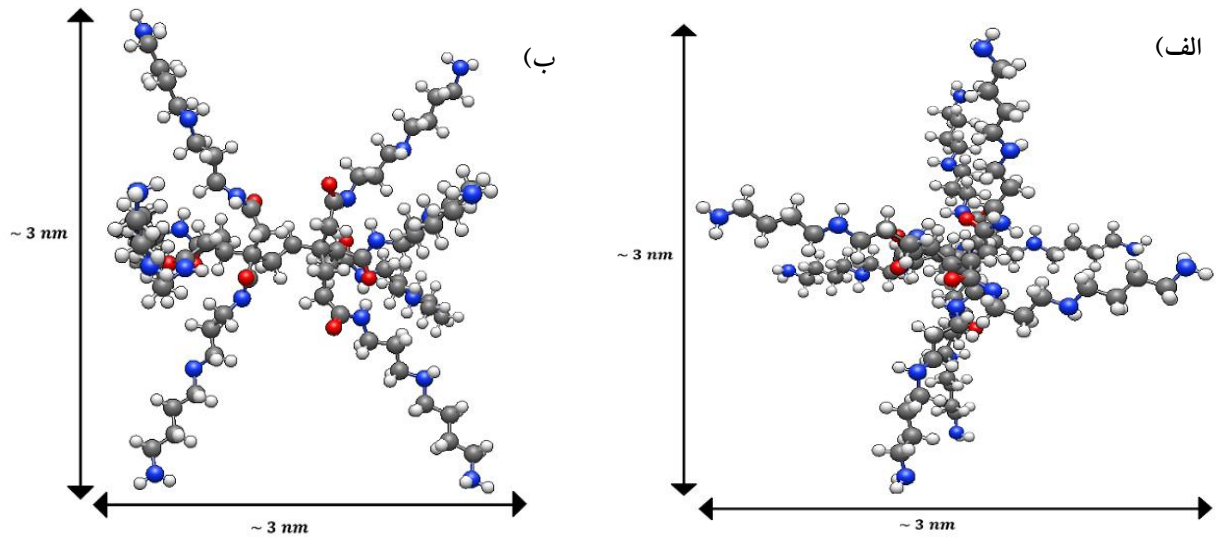
⁵ Steepest descent

⁶ Conjugate gradient

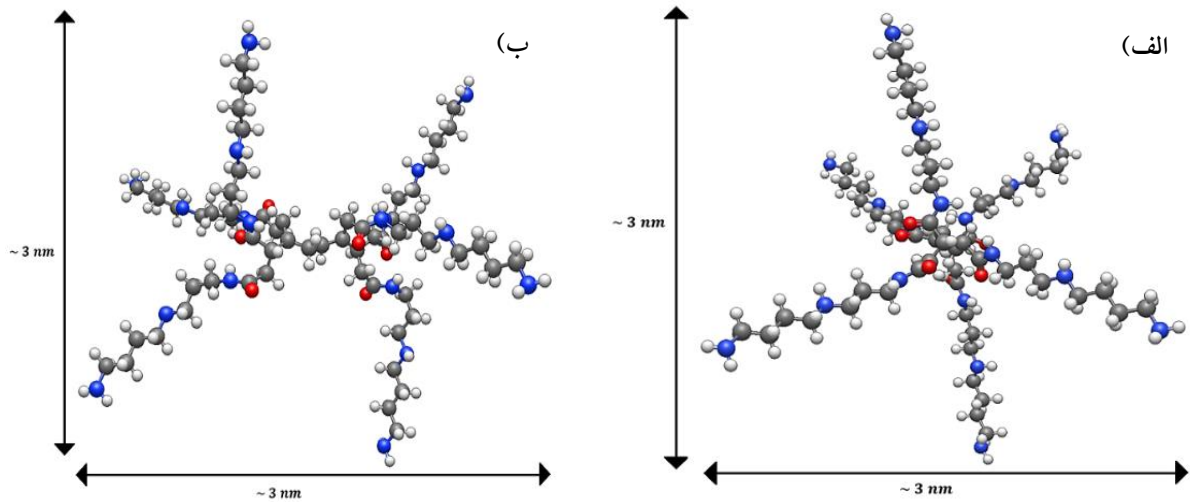
¹ Spermidine ligand

² Palmitic acid ligand

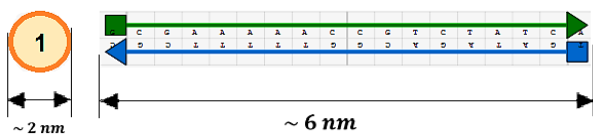
³ Avogadro



شکل ۱: طراحی لینکر ۱ با هشت شاخه اسپریمیدین در نرم‌افزار آوگادرو (الف) نمای روبرو (ب) نمای جانب



شکل ۲: طراحی لینکر ۲ با شش شاخه اسپریمیدین در نرم‌افزار آوگادرو (الف) نمای روبرو (ب) نمای جانب



شکل ۳: طراحی DNA اریگامی دو رشته‌ای به سبب دلخواه در نرم‌افزار کدنانو. (الف) نمای روبرو (ب) نمای جانب

۲-۱-۳- مولکول هپارین

در این مقاله مولکول هپارین از سایت PDB² و با کد 1HPN دانلود شده است [۴۱]. هپارین‌ها پلی‌ساکاریدهای خطی^۳ هستند که از واحدهای تکراری دی‌ساکاریدی^۴ تشکیل شده‌اند. برای بررسی دقیق‌تر

۲-۱-۲- مدل‌سازی DNA اریگامی

ساختار دو رشته‌ای ساده DNA ابتدا در نرم‌افزار کدنانو^۱ [۳۸] مانند شکل ۳ ترسیم شده است و خروجی نهایی این ساختار در این نرم‌افزار به فرمت JSON است. سپس برای ایجاد کمپلکس و انجام شبیه‌سازی نیاز به فرمت PDB می‌باشد. برای تبدیل این ساختار به فرمت PDB از سایت‌های Oxviewe [۳۹] و Tacoxdna [۴۰] استفاده شده است.

³ Linear polysaccharides

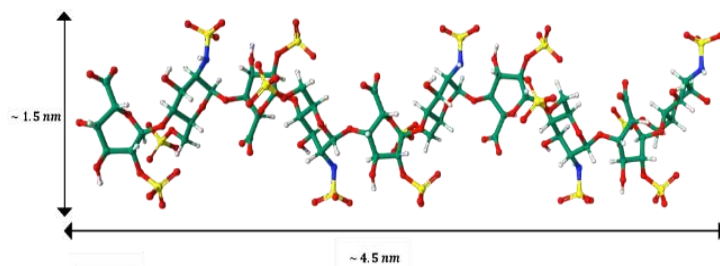
⁴ Disaccharide

¹ Cadnano

² Protein data bank

مقاله، از فرمول $C_{54}H_{75}N_5O_{87}S_{14}$ برای مولکول هپارین استفاده شده است.

تعاملات بین لینکرها و DNA، طول این مولکول هپارین به‌طور تقریبی ۴/۵ نانومتر^۱ در نظر گرفته شده است (شکل ۴). به عبارتی در این

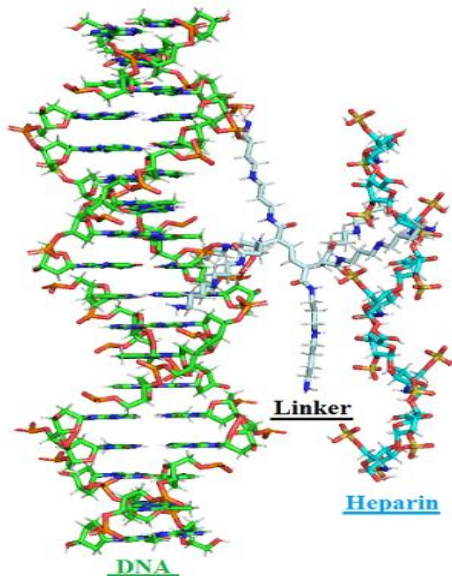


شکل ۴: ساختار هپارین [۴۱] در نرم‌افزار پایمول

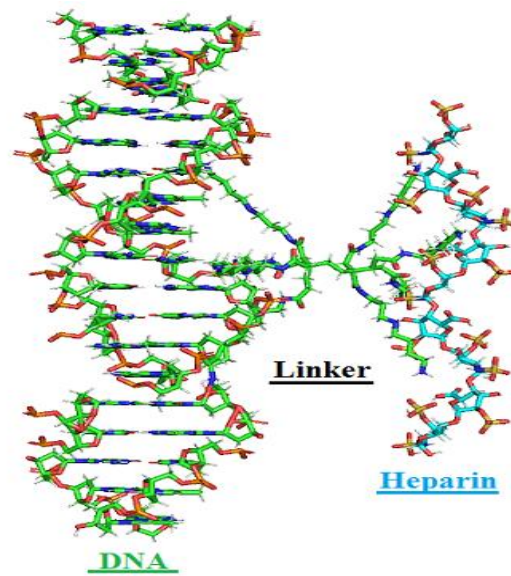
از ترکیب DNA، لینکر ۱ و هپارین (شکل ۵-الف) و کمپلکس ۲ از ترکیب DNA، لینکر ۲ و هپارین (شکل ۵-ب) تشکیل شده است. هدف از ایجاد این دو کمپلکس، بررسی اتصالات لینکرها بین پلی‌آنیون‌ها و ارزیابی پایداری آن‌ها در دماهای مختلف است.

۲-۱-۴- کمپلکس‌ها

در این مقاله، با ترکیب ساختار ساده DNA اریگامی، لینکرهای متصل‌کننده و هپارین، دو نمونه کمپلکس مختلف برای اتصال این پلی‌آنیون‌ها به یکدیگر ایجاد شده است. به‌طور مشخص، کمپلکس ۱



ب) کمپلکس ۲



الف) کمپلکس ۱

شکل ۵: ساختارهای دو نمونه کمپلکس شامل DNA، لینکرها و هپارین قبل از شبیه‌سازی در نرم‌افزار پایمول

۲۰۱۸/۱ و میدان نیروی CHARMM36^۳ انجام شد. به خاطر نبود میدان نیروی مناسب برای لینکرهای طراحی شده و هپارین در نرم‌افزار گرومکس، قبل از انجام شبیه‌سازی، فایل‌های مورد نیاز برای میدان نیروی CHARMM36 از سایت CGenFF^۴ [۴۲] استخراج و استفاده شد. میدان نیروی CHARMM36 یکی از مدل‌های پرکاربرد در شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی است که به‌ویژه برای سیستم‌های زیستی شامل پروتئین‌ها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک مناسب است.

۲-۲- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

برای تحلیل ساختاری لینکرها و بررسی تعاملات انرژی‌های الکترواستاتیک و واندروالسی در دو کمپلکس ایجاد شده، از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی استفاده شد. این روش به ما امکان می‌دهد تا رفتار دینامیکی سیستم‌ها را در سطح اتمی بررسی کرده و به درک عمیق‌تری از ارتباطات میان مولکول‌ها دست یابیم. تمام شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی با استفاده از گرومکس^۲ نسخه

³ Chemistry at harvard macromolecular mechanics (version 36)

⁴ Charmm general force field

¹ Nanometer (nm)

² Gromacs

$$E_{\text{angle}} = \sum_{\text{angles}} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (4)$$

درنهایت، انرژی کل سیستم به صورت مجموع انرژی‌های الکترواستاتیک، واندروالسی و پیوندی محاسبه می‌شود:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{elec}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{bonded}} + E_{\text{angle}} \quad (5)$$

این روابط برای محاسبه دقیق انرژی‌های مختلف سیستم و تحلیل برهم‌کنش‌های مولکولی به کار می‌روند [۴۴].

ابتدا لینکرها به صورت جداگانه در یک جعبه مکعب مستطیل شکل به ابعاد $6 \times 6 \times 6$ نانومتر قرار گرفتند و سپس کمپلکس‌ها نیز به صورت جداگانه در یک جعبه مکعب مستطیل شکل به ابعاد $10 \times 10 \times 12$ نانومتر قرار گرفتند. برای پر کردن جعبه‌ها از مدل آب TIP3P برای شبیه‌سازی به‌عنوان حلال استفاده شد. سپس جهت حصول اطمینان از خنثی بودن محلول، یون‌های سدیم و کلرید به سیستم‌ها اضافه شدند. انرژی سیستم‌ها با استفاده از تندترین شیب به حداقل رسید. شعاع برش $1/2^3$ نانومتر برای برهم‌کنش‌های واندروالس در نظر گرفته شد. PME^4 برای محاسبه برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک استفاده شد. گام زمانی در تمام شبیه‌سازی‌ها ۲ فمتوثانیه بود. تمامی اتصالات به‌وسیله الگوریتم LINCS محدود شدند. سپس هر سیستم برای مدت ۵۰۰ پیکوثانیه (۲۵۰ پیکوثانیه NVT و ۲۵۰ پیکوثانیه NPT) با استفاده از الگوریتم Vrescale و Parrinello-Rahman در دمای ۳۱۰ کلوین و فشار ۱ بار، با مقید شدن تمام اتم‌های سنگین (تمام اتم‌ها به‌جز هیدروژن) به تعادل رسید. سپس، در گام بعدی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در مدت زمان ۲۰ نانوثانیه و در سه دمای ۳۰۰، ۳۱۰ و ۳۲۰ کلوین برای هر دو لینکر و دو کمپلکس انجام شد.

۳- نتایج و بحث

برای بررسی پایداری ساختاری، لینکرها و کمپلکس‌ها به مدت ۲۰ نانوثانیه در سه دمای مختلف شبیه‌سازی دینامیک مولکولی شدند. ساختار نهایی آن‌ها در شکل ۶ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که لینکرها و کمپلکس‌ها پایداری ساختاری قابل‌توجهی را نشان می‌دهند و دچار جدایش قابل‌توجهی نشده‌اند. تصاویر نشان‌دهنده فاصله نزدیک بین مولکول‌ها هستند که برهم‌کنش‌های قوی بین اجزای کمپلکس‌ها را نشان می‌دهد. برای بررسی دقیق‌تر این

این میدان نیرو به دلیل دقت بالای آن در توصیف برهم‌کنش‌های مولکولی، به‌طور گسترده در مطالعات بیولوژیکی و شبیه‌سازی‌های مولکولی استفاده می‌شود. در این مطالعه، از CHARMM36 برای شبیه‌سازی سیستم‌ها استفاده شد که ویژگی‌های کلیدی آن شامل پارامترهای پیوندی و غیرپیوندی است. انرژی‌های پیوندی شامل پیوندها، زوایا، و پیچش‌های دیهدرال هستند که با معادلات هارمونیک و غیرهارمونیک محاسبه می‌شوند. همچنین، برهم‌کنش‌های غیرپیوندی مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک و واندروالسی با استفاده از پتانسیل لند-جونز^۱ و قانون کولن^۲ مدل‌سازی می‌شوند. پارامترهای اختصاصی برای مولکول‌های زیستی مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها در میدان نیرو وجود دارد که تعادل ساختاری و دینامیکی آن‌ها را بهبود می‌بخشد. همچنین، این میدان نیرو با مدل حلال ضمنی و صریح مانند TIP3P سازگار است، که به‌ویژه برای شبیه‌سازی‌های زیستی بسیار مفید است. برای محاسبه انرژی‌های برهم‌کنشی در این شبیه‌سازی‌ها، از تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های مختلف استفاده می‌شود [۴۳]. انرژی الکترواستاتیک به‌وسیله قانون کولن محاسبه می‌شود که رابطه آن به صورت زیر است:

$$E_{\text{elec}} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}} \quad (1)$$

در این رابطه، q_i و q_j بارهای اتمی هستند، r_{ij} فاصله بین اتم‌ها و ϵ_r ثابت دی‌الکتریک مؤثر است. انرژی واندروالسی نیز با استفاده از پتانسیل لند-جونز مدل‌سازی می‌شود که رابطه آن به صورت زیر است:

$$E_{\text{vdw}} = \sum_{i < j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \quad (2)$$

که در آن A_{ij} و B_{ij} پارامترهای میدان نیرو برای هر جفت اتم هستند. انرژی پیوندی نیز شامل انرژی پیوندها، زوایا، و پیچش‌های دیهدرال است که به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$E_{\text{bond}} = \sum_{\text{bonds}} k_b (r - r_0)^2 \quad (3)$$

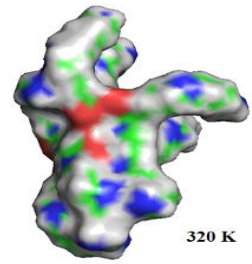
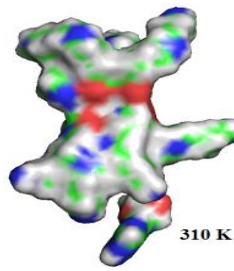
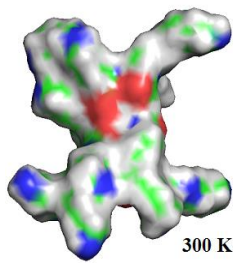
³ Cutoff

⁴ Ewald mesh particle

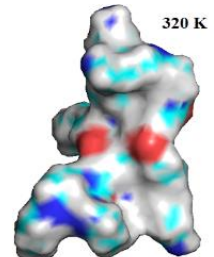
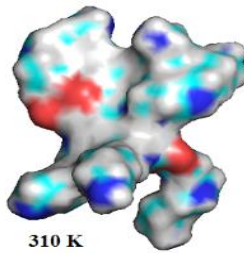
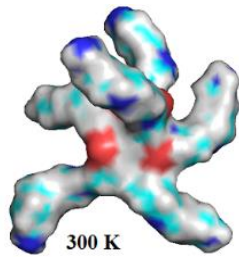
¹ Lennard-jones

² Coulomb's law

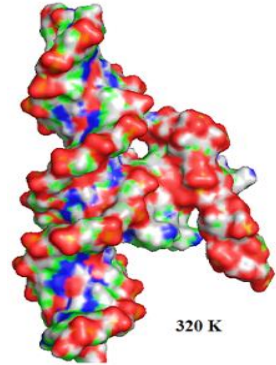
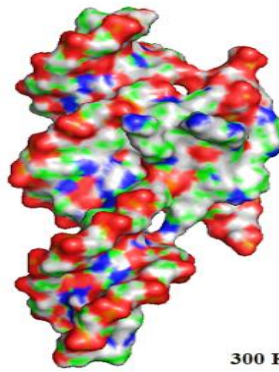
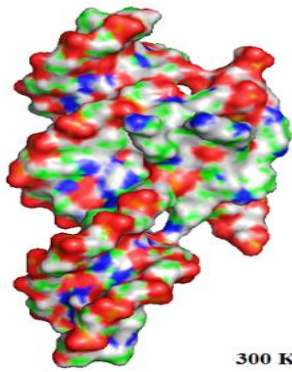
موضوع، تحلیل‌های تعاملی انرژی‌های الکترواستاتیک و واندروالس در ادامه انجام شده و نتایج آن‌ها با یکدیگر مقایسه می‌گردد...



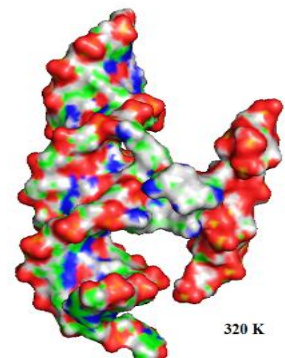
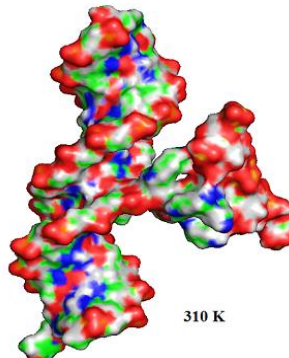
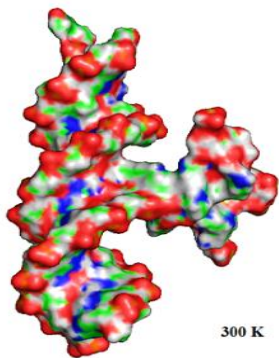
الف) ساختار نهایی لینکر ۱ در سه دمای مختلف



ب) ساختار نهایی لینکر ۲ در سه دمای مختلف



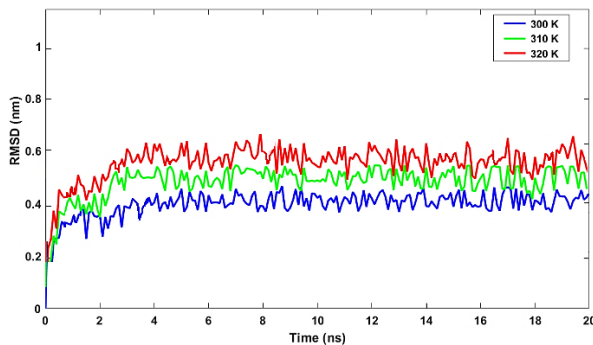
ج) ساختار نهایی کمپلکس ۱ در سه دمای مختلف



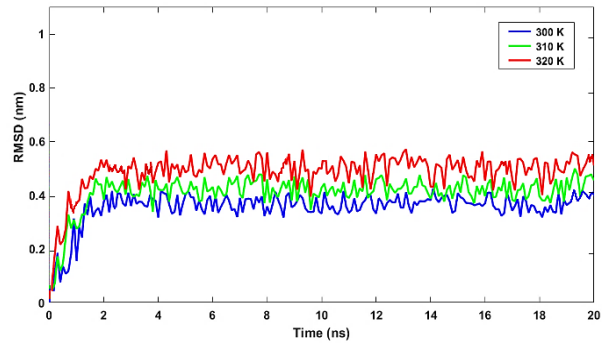
د) ساختار نهایی کمپلکس ۲ در سه دمای مختلف

شکل ۶: ساختار نهایی دو لینکر و دو کمپلکس پس از ۲۰ نانوثانیه شبیه‌سازی، نمایش داده شده در نرم‌افزار پایمول

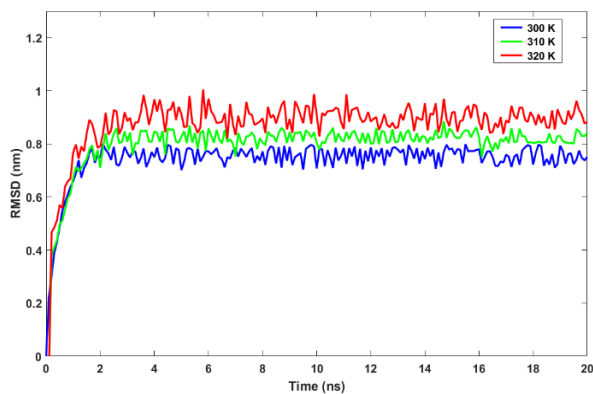
برای ارزیابی بیشتر پایداری، نمودارهای RMSD لینکرها و کمپلکسها در دماهای ۳۰۰، ۳۱۰ و ۳۲۰ کلوین استخراج و مقایسه شدند (شکل ۷، بخش الف تا د). این نمودارها نشان می‌دهند که در طول ۲۰ نانوثانیه، ساختار لینکرها و کمپلکسها در تمامی دماها پایدار باقی‌مانده است. نتایج حاکی از مقاومت این ترکیبات در برابر تغییرات دمایی و حفظ ساختار بدون انحرافات قابل توجه است که بیانگر پایداری بالای آنها تحت شرایط حرارتی مختلف می‌باشد.



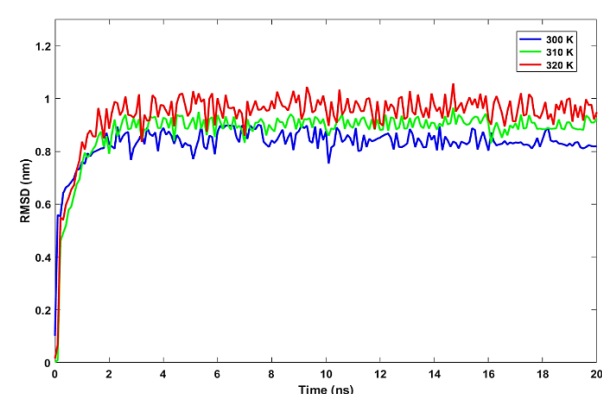
ب) ساختار لینکر ۲ در سه دمای مختلف



الف) ساختار لینکر ۱ در سه دمای مختلف



د) ساختار کمپلکس ۲ در سه دمای مختلف



ج) ساختار کمپلکس ۱ در سه دمای مختلف

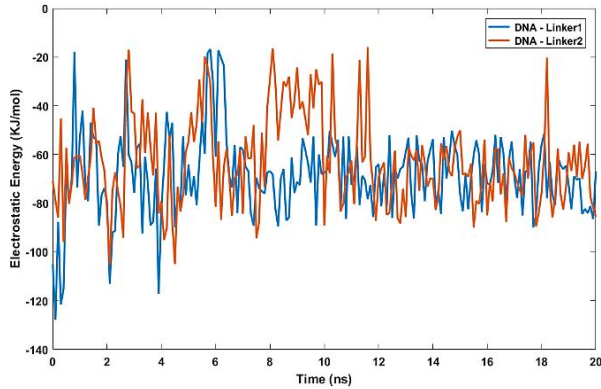
شکل ۷: نمودارهای RMSD لینکرها و کمپلکسها در زمان ۲۰ نانوثانیه و مقایسه آنها در سه دمای مختلف

صنعتی را شبیه‌سازی کرده و اطلاعاتی درباره پایداری حرارتی و مقاومت لینکرها و کمپلکسها در برابر دما ارائه می‌دهد. پس از بررسی پایداری ساختاری لینکرها و کمپلکسها، انرژی‌های الکترواستاتیک و واندروالس بین لینکرها و سایر مولکولها تحلیل شد. این تحلیل به ارزیابی تعاملات مولکولی و پایداری کمپلکسها در طول شبیه‌سازی کمک می‌کند. نمودارهای شکل ۸ تغییرات این انرژی‌ها را در طول شبیه‌سازی نشان می‌دهند. مقادیر منفی این انرژی‌ها نشان‌دهنده جذب مؤثر و پایدار بین مولکولها است که منجر به اتصالات قوی‌تر و پایداری بیشتر می‌شود. همچنین، ثابت ماندن این انرژی‌های منفی در طول شبیه‌سازی نمایانگر برهم‌کنشهای پایدار

در کمپلکسها شاخه‌های لینکرها به‌طور واضح به سمت هیپارین و DNA جذب شده‌اند. این جذب منجر به ایجاد تعاملات پایدار بین این اجزاء می‌شود که در تصاویر گرافیکی به‌خوبی مشهود است. همچنین این تعاملات نشان‌دهنده نقش مهم لینکرها در تقویت پیوندهای میان هیپارین و DNA است و به‌خوبی بیانگر همگرایی مولکولها در جهت بهینه‌سازی برهم‌کنشها و پایداری ساختار کلی کمپلکس می‌باشد.

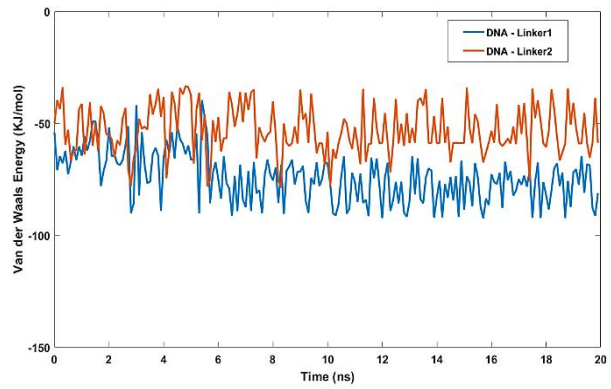
بررسی پایداری در دماهای ۳۰۰، ۳۱۰ و ۳۲۰ کلوین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. دمای ۳۰۰ کلوین به‌عنوان دمای آزمایشگاه برای نگهداری این لینکرها و کمپلکسها مناسب است. این دما می‌تواند به‌عنوان یک مرجع برای ارزیابی پایداری لینکرها و کمپلکسها در شرایط نگهداری آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرد. دمای ۳۱۰ کلوین، که تقریباً معادل دمای بدن انسان است، امکان ارزیابی پایداری لینکرها و کمپلکسها در شرایط فیزیولوژیکی را فراهم می‌کند و از این‌رو برای کاربردهای بیومولکولی و پزشکی بسیار حائز اهمیت است. همچنین، دمای ۳۲۰ کلوین شرایط مشابه تب بیمار یا محیط‌های

انرژی‌های لینکر ۲ و اختلاف کم آن با لینکر ۱، می‌توان از لینکر ۲ نیز به‌عنوان پل ارتباطی میان DNA و هپارین استفاده کرد. در نهایت، می‌توان نتیجه گرفت که تعاملات الکترواستاتیک و واندرالس در این سیستم به‌اندازه‌ای قوی هستند که در طول زمان تغییرات چندانی نداشته و موجب حفظ پایداری ساختاری شده‌اند.

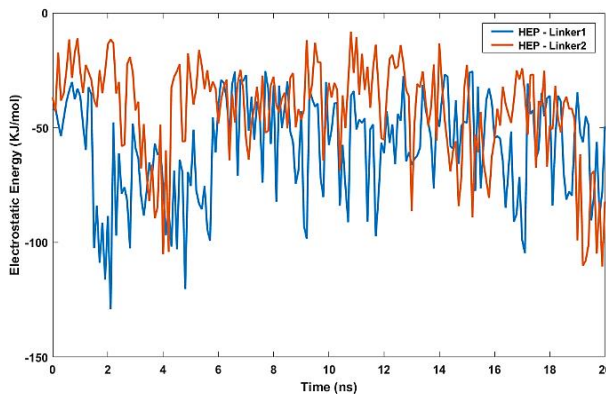


ب) انرژی الکترواستاتیک بین DNA و لینکرهای ۱ و ۲

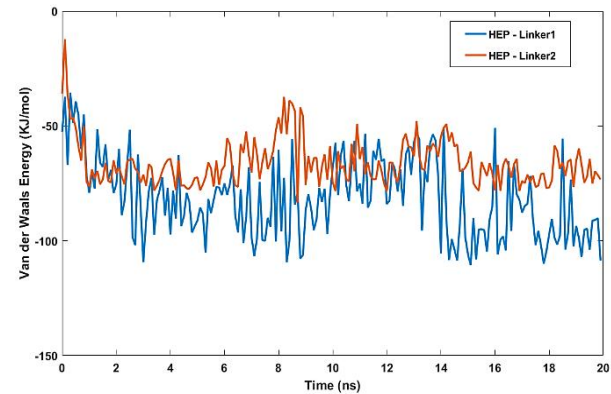
بین لینکرها است. لینکر ۱ در حفظ پایداری و برهم‌کنش نانوساختارها نسبت به لینکر ۲ عملکرد بهتری دارد، زیرا انرژی‌های منفی‌تری نشان می‌دهد. این تفاوت به دلیل وجود دو شاخه بیشتر اسپرمیدینی در لینکر ۱ است که تعاملات قوی‌تری با پلی‌آنیون‌ها ایجاد کرده و انرژی‌های منفی‌تری به‌وجود می‌آورد. با این حال، به دلیل منفی بودن



الف) انرژی واندرالس بین DNA و لینکرهای ۱ و ۲



د) انرژی الکترواستاتیک بین هپارین و لینکرهای ۱ و ۲



ج) انرژی واندرالس هپارین و لینکرهای ۱ و ۲

شکل ۸: مقایسه نمودار انرژی‌های الکترواستاتیک و واندرالس در مدت زمان ۲۰ نانوثانیه برای اجزای کمپلکس‌ها

الکترواستاتیک و واندرالس قابل توجه، قادر به ایجاد اتصال قوی با هپارین و DNA هستند. مقادیر به‌دست‌آمده با داده‌های سیستم‌های مشابه در مطالعات پیشین مقایسه شده است و نشان می‌دهد که ساختارهای پیشنهادی از نظر قدرت اتصال و پایداری، رقابت‌پذیر با سایر روش‌های موجود هستند.

به‌عنوان نمونه، انرژی اتصال و مقدار انرژی الکترواستاتیک هپارین و DNA در سیستم‌های مبتنی بر نانوساختارهای چندظرفیتی خودسامان‌یافته و دندریمرهای خودسامان‌یافته در محدوده‌ای مشخص گزارش شده است. این مقادیر، بسته به نوع ساختار، با مقادیر

در این مطالعه، مقایسه نتایج با تحقیقات پیشین، به‌ویژه در زمینه روش‌های مختلف اتصال پلی‌آنیون‌ها، مورد توجه قرار گرفته است. در پژوهش‌های گذشته، روش‌های متعددی برای اتصال پلی‌آنیون‌هایی مانند هپارین و DNA به ساختارهای پلی‌کاتیونی بررسی شده‌اند. به‌عنوان نمونه، در یک مطالعه مروری، دندریمرهای خودسامان‌یافته^۱ پلی‌کاتیونی و در پژوهشی دیگر، نانوساختارهای چندظرفیتی خودسامان‌یافته^۲ کاتیونی به‌عنوان سیستم‌های اتصال‌دهنده استفاده شده‌اند [۴۵ و ۷].

در این پژوهش، بر اساس شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، نشان داده شده است که نانولینکرهای پیشنهادی با برخورداری از انرژی‌های

² Self-Assembled Multivalent (samul) Nanostructures

¹ Self-assembled dendrimers

لینکرهای اسپرمیدینی، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نشان داد که این لینکرها و کمپلکس‌های تشکیل‌شده دارای پایداری ساختاری مطلوب و تعاملات بین‌مولکولی قوی هستند. به‌ویژه، محاسبات انرژی‌های الکترواستاتیک و واندروالس حاکی از برهم‌کنش‌های مؤثر و پایدار بین این مولکول‌ها بود. علاوه بر این، استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به‌عنوان ابزار تحلیلی اصلی، امکان بررسی دقیق رفتار نانوساختارها را فراهم کرد و به بهینه‌سازی طراحی این لینکرها کمک نمود. یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که نانو لینکرهای پلی‌کاتیونی طراحی‌شده، پتانسیل بالایی در اتصال پلی‌آنیون‌ها داشته و می‌توانند به‌عنوان پایه‌ای برای توسعه اتصالات بین‌مولکولی در سیستم‌های زیستی و نانو فناوری مورد استفاده قرار گیرند. همچنین، این نانوساختارها می‌توانند در حوزه‌های داروسازی، ژن‌درمانی، دارورسانی هدفمند، مهندسی بافت، حسگری زیستی و نانوپزشکی کاربرد داشته باشند. به‌طور کلی، این پژوهش با تأکید بر اهمیت مدل‌سازی مولکولی در طراحی نانوساختارهای جدید، می‌تواند به پیشرفت‌های علمی و فناوری در حوزه زیست‌فناوری و نانوپزشکی کمک شایانی کند.

۵- فهرست علائم

نمادهای لاتین و اختصارات	
میدان نیروی مکانیک ماکرو مولکولی (نسخه ۳۴)	CHARMM36
دئوکسی ریبونوکلیک اسید	DNA
فرمت خروجی نرم‌افزار کدنانو	JSON
دینامیک مولکولی	MD
نانومتر	nm
مجموعه‌ای با تعداد ذرات، حجم و دمای ثابت	NVT
مجموعه‌ای با تعداد ذرات، فشار و دمای ثابت	NPT
ابزار گرافیکی نمایش ساختارها	oxView
بانک داده پروتئین	PDB
ابزار تبدیل و طراحی ساختارهای DNA	Tacoxdna
مدل آب سه‌نقطه‌ای	TIP3P
میدان نیروی جهانی	UFF
انرژی‌ها	
انرژی پیوندهای کووالانسی	E_{bond}
انرژی زاویه‌ای	E_{angle}
انرژی برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک	E_{elec}
انرژی برهم‌کنش‌های واندروالسی	E_{vdw}
انرژی کل سیستم	E_{total}

۶- منابع

[1] L. S. Jones, B. Yazzie, and C. R. Middaugh, "Polyanions and the Proteome," *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 3, no. 8, pp. 746–769, 2004, doi:

گزارش‌شده در سایر سیستم‌های دندریمری و نانوساختارهای چندظرفیتی همخوانی دارد.

نتایج شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی و پایداری ساختاری لینکرها و کمپلکس‌ها نشان‌دهنده پایداری و کارایی بالای این نانوساختارها در شرایط دمایی مختلف است. این پایداری اهمیت آن‌ها را برای کاربردهای بیولوژیکی و نانوپزشکی افزایش می‌دهد. انرژی‌های الکترواستاتیک و واندروالس قوی بین لینکرها، پتانسیل بالای این مولکول‌ها برای ایجاد اتصالات مولکولی پایدار نشان می‌دهد. همچنین، تفاوت‌های مشاهده‌شده در تعاملات مولکولی با تغییر ساختار لینکرها تأکید می‌کند که بهینه‌سازی این ساختارها می‌تواند عملکرد آن‌ها را بهبود بخشد.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده، بررسی آزمایشگاهی این نانولینکرها و مقایسه آن‌ها با سایر روش‌های اتصال پلی‌آنیون‌ها انجام شود. علاوه بر این، کاربردهای عملی این لینکرها در دارورسانی هدفمند، داروسازی، ژن‌درمانی، مهندسی بافت، تشخیص بیماری و نانو فناوری بسیار گسترده است. در دارورسانی هدفمند، نانولینکرها می‌توانند به‌طور خاص داروها را به بافت‌های هدف منتقل کنند، که موجب کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمان می‌شود. در داروسازی، نانولینکرها می‌توانند به بهبود فرمولاسیون داروها کمک کرده و پایداری آن‌ها را افزایش دهند. علاوه بر این، نانولینکرها می‌توانند در طراحی داروهای ترکیبی مورد استفاده قرار گیرند، به‌گونه‌ای که چندین عامل درمانی را هم‌زمان به محل هدف برسانند و اثرات هم‌افزایی ایجاد کنند. در ژن‌درمانی، این لینکرها می‌توانند به‌عنوان حامل‌هایی برای انتقال ژن‌های درمانی به سلول‌ها استفاده شوند. در مهندسی بافت، نانولینکرها قادر به تقویت بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده یا ایجاد ساختارهای بافتی جدید خواهند بود. در تشخیص بیماری، این مواد می‌توانند به‌عنوان حسگرهایی برای شناسایی بیماری‌ها در مراحل اولیه عمل کنند. در نهایت، نانو فناوری با بهره‌گیری از این لینکرها می‌تواند فرایندهای درمانی و پیشگیری را به‌طور چشمگیری بهبود بخشد و کاربردهای نوآورانه‌ای در پزشکی مدرن فراهم آورد.

۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه، نانو لینکرهای پلی‌کاتیونی جدیدی بر پایه لیگاند‌های اسپرمیدین و اسید پالمیتیک طراحی و شبیه‌سازی شدند. این لینکرها در قالب دو نوع کمپلکس، متشکل از DNA اریگامی، هپارین و

- thrombocytopenia and thrombosis,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 504, pp. 73–80, 2020, doi: [10.1016/j.cca.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.002).
- [14] L. Litov *et al.*, “Molecular Mechanism of the Anti-Inflammatory Action of Heparin,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 19, p. 10730, 2021, doi: [10.3390/ijms221910730](https://doi.org/10.3390/ijms221910730).
- [15] A. Vitiello and F. Ferrara, “Low Molecular Weight Heparin, Anti-inflammatory/Immunoregulatory and Antiviral Effects, a Short Update,” *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 37, no. 2, pp. 277–281, 2021, doi: [10.1007/s10557-021-07251-6](https://doi.org/10.1007/s10557-021-07251-6).
- [16] M.-T. Seffer, D. Cottam, L. G. Forni, and J. T. Kielstein, “Heparin 2.0: A New Approach to the Infection Crisis,” *Blood Purif.*, vol. 50, no. 1, pp. 28–34, 2020, doi: [10.1159/000508647](https://doi.org/10.1159/000508647).
- [17] L. Li, X. Tian, G. Feng, and B. Chen, “The predictive value of heparin-binding protein for bacterial infections in patients with severe polytrauma,” *PLoS ONE*, vol. 19, no. 12, p. e0300692, 2024, doi: [10.1371/journal.pone.0300692](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300692).
- [18] J. Thachil, “The versatile heparin in COVID-19,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 5, pp. 1020–1022, 2020, doi: [10.1111/jth.14821](https://doi.org/10.1111/jth.14821).
- [19] L. Mazilu *et al.*, “Thrombosis and Haemostasis challenges in COVID-19 – Therapeutic perspectives of heparin and tissue-type plasminogen activator and potential toxicological reactions—a mini review,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 148, p. 111974, 2021, doi: [10.1016/j.fct.2021.111974](https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.111974).
- [20] H. N. Magnani, “Rationale for the Role of Heparin and Related GAG Antithrombotics in COVID-19 Infection,” *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, vol. 27, 2021, doi: [10.1177/1076029620977702](https://doi.org/10.1177/1076029620977702).
- [21] J. Hogwood, E. Gray, and B. Mulloy, “Heparin, Heparan Sulphate and Sepsis: Potential New Options for Treatment,” *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 2, p. 271, 2023, doi: [10.3390/ph16020271](https://doi.org/10.3390/ph16020271).
- [22] S. Dey *et al.*, “DNA origami,” *Nat. Rev. Methods Primers*, vol. 1, no. 1, 2021, doi: [10.1038/s43586-020-00009-8](https://doi.org/10.1038/s43586-020-00009-8).
- [23] S. Dastorani and R. Hasanzadeh Ghasemi, “Modeling and investigating the behavior of triangular origami DNA under the influence of laboratory temperature,” *Sci. Technol. Mech. Eng.*, vol. 1, no. 1, pp. 58–69, 2023. doi: [10.1074/mcp.r400008-mcp200](https://doi.org/10.1074/mcp.r400008-mcp200).
- [2] R. Srinivas, S. Samanta, and A. Chaudhuri, “Cationic amphiphiles: promising carriers of genetic materials in gene therapy,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 38, no. 12, p. 3326, 2009, doi: [10.1039/b813869a](https://doi.org/10.1039/b813869a).
- [3] S. M. Bromfield, E. Wilde, and D. K. Smith, “Heparin sensing and binding – taking supramolecular chemistry towards clinical applications,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, no. 23, p. 9184, 2013, doi: [10.1039/c3cs60278h](https://doi.org/10.1039/c3cs60278h).
- [4] T. Sørensen, S. Leeb, J. Danielsson, and M. Oliveberg, “Polyanions Cause Protein Destabilization Similar to That in Live Cells,” *Biochemistry*, vol. 60, no. 10, pp. 735–746, 2021, doi: [10.1021/acs.biochem.0c00889](https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00889).
- [5] “Chapter 4 Negatively Charged Polymers (Polyanions),” in *Developments in Soil Science*, vol. 9, pp. 95–108, 1979, doi: [10.1016/s0166-2481\(08\)70115-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2481(08)70115-6).
- [6] E. Oduah, R. Linhardt, and S. Sharfstein, “Heparin: Past, Present, and Future,” *Pharmaceuticals*, vol. 9, no. 3, p. 38, 2016, doi: [10.3390/ph9030038](https://doi.org/10.3390/ph9030038).
- [7] D. Marson, E. Laurini, S. Aulic, M. Fermeglia, and S. Priel, “Unchain My Blood: Lessons Learned from Self-Assembled Dendrimers as Nanoscale Heparin Binders,” *Biomolecules*, vol. 9, no. 8, p. 385, 2019, doi: [10.3390/biom9080385](https://doi.org/10.3390/biom9080385).
- [8] R. J. Linhardt, “Heparin and anticoagulation,” *Front. Biosci.*, vol. 21, no. 7, pp. 1372–1392, 2016, doi: [10.2741/4462](https://doi.org/10.2741/4462).
- [9] D. Mukherjee and E. J. Topol, “The role of low-molecular-weight heparin in cardiovascular diseases,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 45, no. 2, pp. 139–156, 2002, doi: [10.1053/pcad.2002.127679](https://doi.org/10.1053/pcad.2002.127679).
- [10] S. Aslani *et al.*, “The applications of heparin in vascular tissue engineering,” *Microvasc. Res.*, vol. 131, p. 104027, 2020, doi: [10.1016/j.mvr.2020.104027](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104027).
- [11] P. Wang *et al.*, “Heparin: An old drug for new clinical applications,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 295, p. 119818, 2022, doi: [10.1016/j.carbpol.2022.119818](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119818).
- [12] C. Bal dit Sollier, J.-G. Dillinger, and L. Drouet, “Anticoagulant activity and pleiotropic effects of heparin,” *J. Med. Vasc.*, vol. 45, no. 3, pp. 147–157, 2020, doi: [10.1016/j.jdmv.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.03.002).
- [13] P. Zhou, J.-X. Yin, H.-L. Tao, and H. Zhang, “Pathogenesis and management of heparin-induced

- [32] S. Chen, S. Huang, Y. Li, and C. Zhou, "Recent Advances in Epsilon-Poly-L-Lysine and L-Lysine-Based Dendrimer Synthesis, Modification, and Biomedical Applications," *Frontiers in Chemistry*, vol. 9, 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.659304>
- [33] D. Marson, E. Laurini, S. Aulic, M. Fermeglia, and S. Pricl, "Perceptions and Misconceptions in Molecular Recognition: Key Factors in Self-Assembling Multivalent (SAMul) Ligands/Polyanions Selectivity," *Molecules*, vol. 25, no. 4, p. 1003, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/molecules25041003>.
- [34] S. Nandi *et al.*, "A robust ultra-microporous cationic aluminum-based metal-organic framework with a flexible tetra-carboxylate linker," *Communications Chemistry*, vol. 6, no. 1, 2023. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s42004-023-00938-x>
- [35] D. Zhang *et al.*, "Zirconium-Based Nanoscale Metal–Organic Framework with Metal-Bridged Cationic Linkers for the Selective Removal of Anionic Dyes," *ACS Applied Nano Materials*, vol. 7, no. 4, pp. 4349–4354, 2024. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acsanm.3c05842>
- [36] M. Chawla, R. D. Kaushik, J. Singh, and Manila, "Optimization and computational studies evaluating molecular dynamics of EDA cored polymeric dendrimer," *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77540-x>
- [37] D. Dey, S. Borkotoky, and M. Banerjee, "In silico identification of Tretinoin as a SARS-CoV-2 envelope (E) protein ion channel inhibitor," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 127, p. 104063, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104063>
- [38] S. M. Douglas *et al.*, "Rapid prototyping of 3D DNA-origami shapes with caDNAno," *Nucleic Acids Research*, vol. 37, no. 15, pp. 5001–5006, 2009. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/nar/gkp436>
- [39] E. Poppleton *et al.*, "Design, optimization and analysis of large DNA and RNA nanostructures through interactive visualization, editing and 10.22034/stme.2022.162701 (in Persian).
- [24] S. Dastorani, R. H. Ghasemi, and R. Soheilifard, "A Study on the Bending Stiffness of a New DNA Origami Nano-Joint," *Mol. Biotechnol.*, vol. 63, no. 11, pp. 1057–1067, 2021, doi: [10.1007/s12033-021-00367-y](https://doi.org/10.1007/s12033-021-00367-y).
- [25] S. Dastorani *et al.*, "Modelling and structural investigation of a new DNA Origami based flexible bio-nano joint," *Mol. Simul.*, vol. 46, no. 13, pp. 994–1003, 2020, doi: [10.1080/08927022.2020.1797019](https://doi.org/10.1080/08927022.2020.1797019).
- [26] S. Dastorani, M. Shariati, and R. Hasanzadeh Ghasemi, "Comparison of the bending behavior of DNA origami Nano beam using the nonlinear theory method and steered molecular dynamics simulation," *Nano World*, vol. 19, no. 73, pp. 45–54, 2024 (in Persian)
- [27] A. Monferrer *et al.*, "DNA origami traps for large viruses," *Cell Reports Physical Science*, vol. 4, no. 1, p. 101237, 2023. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2022.101237>
- [28] A. Monferrer *et al.*, "Broad-Spectrum Virus Trapping with Heparan Sulfate-Modified DNA Origami Shells," *ACS Nano*, vol. 16, no. 12, pp. 20002–20009, 2022. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acs.nano.1c11328>
- [29] D. Marson, E. Laurini, S. Aulic, M. Fermeglia, and S. Pricl, "Perceptions and Misconceptions in Molecular Recognition: Key Factors in Self-Assembling Multivalent (SAMul) Ligands/Polyanions Selectivity," *Molecules*, vol. 25, no. 4, p. 1003, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/molecules25041003>
- [30] L. E. Fechner *et al.*, "Electrostatic binding of polyanions using self-assembled multivalent (SAMul) ligand displays – structure–activity effects on DNA/heparin binding," *Chemical Science*, vol. 7, no. 7, pp. 4653–4659, 2016. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1039/c5sc04801j>
- [31] G. Cavalieri *et al.*, "Molecular Ballet: Investigating the Complex Interaction between Self-Assembling Dendrimers and Human Serum Albumin via Computational and Experimental Methods," *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 4, p. 533, 2024. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040533>

- [43] A. Croitoru *et al.*, "Additive CHARMM36 Force Field for Nonstandard Amino Acids," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 17, no. 6, pp. 3554–3570, 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00254>
- [44] W. D. Cornell *et al.*, "A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 117, no. 19, pp. 5179–5197, 1995. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/ja00124a002>
- [45] K. A. Thornalley, E. Laurini, S. Pricl, and D. K. Smith, "Enantiomeric and Diastereomeric Self-Assembled Multivalent Nanostructures: Understanding the Effects of Chirality on Binding to Polyanionic Heparin and DNA," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 57, no. 28, pp. 8530–8534, 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/anie.201802741>
- molecular simulation," *Nucleic Acids Research*, vol. 48, no. 12, pp. e72–e72, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa417>
- [40] A. Suma *et al.*, "TacoxDNA: A user-friendly web server for simulations of complex DNA structures, from single strands to origami," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 40, no. 29, pp. 2586–2595, 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/jcc.26029>
- [41] B. Mulloy, M. J. Forster, C. Jones, and D. B. Davies, "N.m.r. and molecular-modelling studies of the solution conformation of heparin," *Biochemical Journal*, vol. 293, no. 3, pp. 849–858, 1993. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1042/bj2930849>
- [42] K. Vanommeslaeghe *et al.*, "CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, no. 4, pp. 671–690, 2009. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/jcc.21367>