



راهکارهای نوین واکسن سازی بر پایه نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی و پی‌ان‌ای: بررسی پایداری و کارایی

سید مجتبی دهقانیان^۱ و رضا حسن‌زاده قاسمی^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد- گروه مهندسی مکانیک و هوافضا- دانشکده فنی و مهندسی- دانشگاه حکیم سبزواری

^۲ دانشیار- گروه مهندسی مکانیک و هوافضا- دانشکده فنی و مهندسی- دانشگاه حکیم سبزواری

چکیده

سلول‌های B بخشی از سیستم ایمنی بدن هستند که با تولید پادتن در برابر پاتوژن‌هایی مانند ویروس‌ها واکنش نشان می‌دهند. فعال‌سازی کارآمد این سلول‌ها هدف اصلی در طراحی واکسن‌های جدید است. در این پژوهش، استفاده از ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی و پی‌ان‌ای در طراحی واکسن‌های نوین مورد بررسی قرار گرفته است. هدف اصلی این مطالعه، ارزیابی پایداری و قابلیت این ساختارها در ارائه چندظرفیتی آنتی‌ژن‌ها برای فعال‌سازی مؤثر سلول‌های B می‌باشد. برای این منظور، از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به منظور تحلیل پایداری و رفتار دینامیکی ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی و ذرات شبه‌ویروس در شرایط دمایی مختلف استفاده شد. نتایج نشان داد که این ساختارها در دماهای مختلف، پایداری خود را حفظ می‌کنند و تغییرات دمایی تأثیر منفی بر ساختار آن ندارد. همچنین نتایج نشان می‌دهد نیروی گسیختگی دی‌ان‌ای از پی‌ان‌ای با تغییر دما تغییر محسوسی نداشته است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی و پی‌ان‌ای می‌توانند در شرایط متنوع محیطی پایدار باقی بمانند و اطلاعات حاصل از این پژوهش می‌تواند در طراحی واکسن‌های پایدار و مؤثر و همچنین در توسعه درمان‌های ژنتیکی به کار گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: دی‌ان‌ای اریگامی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، آنتی‌ژن، سلول‌های B، پی‌ان‌ای

ایمیل نویسنده مسئول r.h.ghasemy@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۲/۳ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۵/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۷/۸

۱-مقدمه

دارند. این ابزارهای پیشگیرانه به طور مستقیم به ایجاد جامعه‌ای سالم و بدون بیماری‌های واگیردار و همه‌گیر کمک می‌کنند. با توجه به این که هر ساله ویروس‌های جدید با ویژگی‌های ژنتیکی متفاوت ظهور می‌کنند، ضرورت تولید واکسن‌های جدید و مؤثر برای مقابله با این تهدیدات به وضوح احساس می‌شود. این نیاز به

واکسن‌ها به عنوان یکی از ارکان اساسی در حفاظت از سلامت عمومی، نقش حیاتی در جلوگیری از شیوع بیماری‌های عفونی و عوارض جدی آن‌ها

نوآوری و تحقیق در زمینه واکسن‌ها، به عنوان یک اولویت در سیاست‌های بهداشتی و درمانی، می‌تواند به حفظ سلامت جامعه و کاهش هزینه‌های درمانی ناشی از بیماری‌های عفونی کمک کند [۱، ۲].

نانوذرات دی‌ان‌ای اریگامی به عنوان ذرات نوآورانه‌ای در طراحی واکسن‌های جدید مورد توجه قرار گرفته‌اند [۳، ۴]. این نانوذرات به دلیل قابلیت‌های منحصر به فرد خود در سازماندهی و ارائه آنتی‌ژن‌ها، می‌توانند به طور مؤثری سلول‌های B را تحریک کنند [۵، ۶].

سلول‌های B لنفوسیت‌هایی از سیستم ایمنی بدن هستند که در مقابل پاتوژن‌هایی مثل ویروس‌ها، آنتی‌بادی تولید می‌کنند. بدن انسان روزانه میلیون‌ها نوع مختلف از سلول‌های B را تولید می‌کند که در خون گردش کرده و نقش نظارت ایمنی را بازی می‌کنند [۷]. آن‌ها باید کاملاً فعال شوند تا آنتی‌بادی تولید کنند. به همین دلیل، هدف اصلی در ساخت واکسن‌های جدید، فعال کردن سلول‌های B است [۸، ۹].

تا به امروز، مطالعاتی که به بررسی تأثیر سازماندهی آنتی‌ژن بر تحریک سلول‌های B پرداخته‌اند، عمدتاً از داربست‌های پروتئینی، پلیمری یا ذرات استفاده کرده‌اند. این روش‌ها تنها امکان تغییرات محدودی در پارامترهای طراحی را فراهم می‌کنند یا صرفاً کنترل آماری بر تعداد و موقعیت آنتی‌ژن‌ها ارائه می‌دهند [۸]. با این حال، نقش مستقل آرایش فضایی آنتی‌ژن و پارامترهای طراحی اضافی در فعال‌سازی سلول‌های B ناشناخته باقی مانده است [۸]. به همین دلیل از نانوذرات دی‌ان‌ای اریگامی به عنوان ذرات شبه ویروس

(VLP¹) با تعداد مشخص آنتی‌ژن و فاصله کنترل شده بین آنتی‌ژن‌ها استفاده شده است. تحقیقات نشان داده‌اند که آرایش فضایی آنتی‌ژن‌ها و نحوه ارائه آن‌ها به سلول‌های B می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر شدت و نوع پاسخ ایمنی داشته باشد [۱۰]. به همین دلیل، استفاده از نانوذرات شبه‌ویروس دی‌ان‌ای اریگامی می‌تواند به عنوان یک استراتژی نوین در طراحی واکسن‌ها، به ویژه در برابر ویروس‌های جدید و متغیر، مورد استفاده قرار گیرد.

ذرات شبه‌ویروس ساختارهایی شبیه به ویروس‌ها هستند اما ماده ژنتیکی ویروس را ندارند. این ذرات به دلیل شباهت به ویروس‌ها می‌توانند سیستم ایمنی بدن را تحریک کنند بدون اینکه خطر عفونت وجود داشته باشد. نانوذرات شبه‌ویروس می‌توانند به عنوان حامل‌های آنتی‌ژن استفاده شوند تا پایداری و تحویل واکسن‌ها را بهبود بخشند. این روش می‌تواند به افزایش کارایی واکسن‌ها و کاهش عوارض جانبی کمک کند. با توجه به چالش‌های موجود در تولید واکسن‌های مؤثر و ایمن، نانوذرات دی‌ان‌ای اریگامی می‌توانند به عنوان یک ابزار کلیدی در توسعه واکسن‌های نوین و بهبود پاسخ ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی و واگیر عمل کنند. این رویکرد می‌تواند به ایجاد جامعه‌ای سالم‌تر و مقاوم‌تر در برابر تهدیدات بهداشتی کمک کند

دی‌ان‌ای اریگامی امکان کنترل دقیق بر روی ترتیب و چگالی آنتی‌ژن‌های RBD² در سطح خود را فراهم می‌کند. آنتی‌ژن‌های RBD که بخشی از پروتئین‌های ویروسی هستند، می‌توانند به طور دقیق روی سطح

¹ Virus Like Particles

² Receptor Binding Domain



کوالانسی گزارش کردند. این گروه تحقیقاتی، با بررسی عملکرد و کاربرد کمپلکس دی‌ان‌ای با ترکیبات درمانی مرتبط، نشان دادند که این روش کاربردهای متفاوتی مثل درمانی، واکسن‌ها و وسایل انتقال درمانی دارد [۹].

جانگ و همکاران در سال ۲۰۲۲ RBDهای SARS-CoV-2 را توسط آپتامر روی نانوجلوله‌های دی‌ان‌ای با قطر تقریباً ۷۴ نانومتر سازمان‌دهی کردند و متوجه شدند که میل پیوند VLP مبتنی بر دی‌ان‌ای به سلول میزبان افزایش یافت. به طور کلی، این کار ابزار جدیدی برای مطالعه عفونت‌زایی SARS-CoV-2 و فعال‌سازی ایمنی مبتنی بر VLP ارائه می‌کند که درک ما را از عفونت و بررسی عمیق‌تر کرده و توسعه واکسن‌های ضد ویروسی بسیار مؤثر را تسهیل می‌کند [۱۰]. امیلین و همکاران در سال ۲۰۲۴ نشان دادند که پروتئین تزئینی pb10 که به آنتی‌ژن مدل Ova متصل شده، تمایل خود را برای ذرات شبه ویروس T5 بدون دی‌ان‌ای حفظ می‌کند. مطالعات cryo-EM نیز تأیید کردند که تمامی محل‌های اتصال کپسید کاملاً اشغال شده‌اند، و این ساختار می‌تواند به عنوان پلتفرمی مؤثر برای توسعه واکسن‌های جدید با پاسخ‌های ایمنی قوی و پایدار استفاده شود [۱۹].

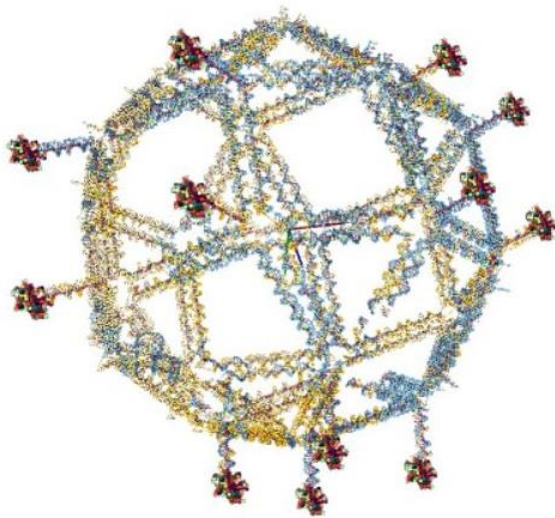
کمان چنگ و همکاران در سال ۲۰۲۴، یک نانوذره دی‌ان‌ای اریگامی بیست‌وجهی مشابه ویروس-SARS-CoV2 طراحی کردند که با آنتی‌ژن‌های RBD تزئین شده بود. این ساختار امکان تنظیم دقیق فاصله و تعداد آنتی‌ژن‌ها را فراهم کرد، که برای فعال‌سازی سلول‌های B و بهبود پاسخ ایمنی اهمیت دارد. آزمایش‌ها روی موش‌ها نشان داد که نانوواکسن‌های

این نانوساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی قرار گیرند. با تغییر تعداد و ترتیب این آنتی‌ژن‌ها روی سطح دی‌ان‌ای اریگامی، می‌توان الگوهای مختلفی از آنتی‌ژن‌ها ایجاد کرد. این الگوها برای فعال‌سازی سلول‌های B که نقش مهمی در پاسخ ایمنی بدن دارند، بسیار مهم هستند [۱۱].

دی‌ان‌ای اریگامی یک روش آسان و سریع برای ایجاد ساختارهای بسیار متنوع دی‌ان‌ای است [۱۲، ۱۳]. در حال حاضر این تکنیک، متداول‌ترین روش برای تولید ساختارهای دی‌ان‌ای در مقیاس نانو است [۱۴]. دی‌ان‌ای اریگامی در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی مورد استفاده قرار گرفته است [۱۵، ۱۶]. به دلیل سازگاری ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی با بدن موجودات زنده، استفاده از آنها برای حوزه پزشکی بسیار مورد استقبال محققان قرار گرفته است. تکنیک دی‌ان‌ای اریگامی، یک استراتژی کارآمد برای مهندسی نانوساختارهای پیچیده با اشکال دلخواه، ارائه می‌کند [۱۷، ۱۸].

پژوهش‌هایی در رابطه با خنثی‌سازی ویروس‌ها به کمک روش دی‌ان‌ای اریگامی انجام شده است. ونزیانو و همکاران در سال ۲۰۲۰ برای نمایش تعداد کپی آنتی‌ژن ویروس HIV و فاصله بین آنتی‌ژنی کنترل شده از داربست‌های دی‌ان‌ای اریگامی سخت استفاده کردند. به این‌صورت که ذرات شبه ویروسی به عنوان یک آنتی‌ژن روی دامنه بیرونی دی‌ان‌ای اریگامی قرار دارند و با میل ترکیبی بالا به آنتی‌بادی اختصاصی ویروس HIV متصل می‌شود و در نهایت سلول‌های B ساده انسان را فعال می‌کند [۸]. گرت و همکاران در سال ۲۰۲۱ یک روش آسان برای ساخت و مشخص کردن ذرات شبه‌ویروسی دی‌ان‌ای اریگامی با عملکرد

بیولوژیکی تحت شرایط مختلف فراهم می‌کند. در این زمینه، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای بررسی تعاملات بین دی‌ان‌ای، پی‌ان‌ای و پروتئین‌ها بسیار حیاتی است. با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه طراحی و بهبود واکسن‌ها، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی کمپلکس دی‌ان‌ای، پی‌ان‌ای و پروتئین (eOD-GT8-PNA-DNA) تا کنون انجام نشده است. این کار می‌تواند به توسعه واکسن‌های جدید با کارایی بالاتر منجر شود. در نهایت، نتایج این مطالعه می‌تواند راهگشای طراحی واکسن‌های نوین علیه ویروس HIV باشد و به پیشرفت‌های بیشتری در زمینه واکسن‌های مبتنی بر دی‌ان‌ای اریگامی کمک کند.



شکل ۱: شماتیکی از ترکیب eOD-GT8-PNA-DNA و ساختار دی‌ان‌ای اریگامی

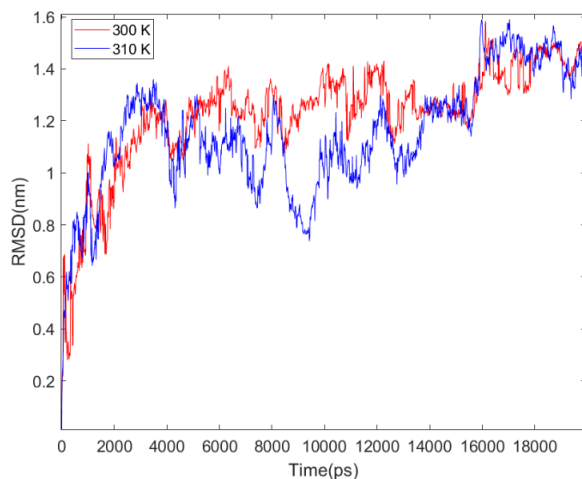
مبتنی بر دی‌ان‌ای اریگامی پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر، پایدارتر و گسترده‌تری نسبت به آنتی‌ژن‌های RBD محلول ایجاد می‌کنند، که این روش را برای طراحی نانوواکسن‌های جدید مؤثر معرفی می‌کند [۲۰].

از انجایی که سفتی داربست برای تحریک قوی سلول B ضروری است [۸]، پایداری ساختاری دی‌ان‌ای اریگامی به عنوان یک مسئله کلیدی برای واجد شرایط بودن دی‌ان‌ای اریگامی، بایستی مورد توجه قرار گیرد. بدین منظور در این مطالعه ابتدا به طراحی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پی‌ان‌ای^۱ پرداخته شده و در نهایت به طراحی و شبیه‌سازی یک ترکیب eOD-GT8-PNA-DNA پرداخته می‌شود. ترکیب موردنظر تشکیل شده از یک آنتی‌ژن مربوط به ویروس HIV (eOD-GT 820) متصل به رشته پی‌ان‌ای که توسط تک‌رشته دی‌ان‌ای به ساختار دی‌ان‌ای اریگامی متصل می‌شود (شکل ۱). ساختار نشان داده شده صرفاً شماتیکی از کل کمپلکس است، در حالی که در شبیه‌سازی در این مقاله، از موتیف نماینده‌ای از دی‌ان‌ای استفاده شده است. با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، می‌توان تغییرات ساختاری و دینامیکی این کمپلکس را در طول زمان مشاهده کرد و به بررسی تأثیرات مختلف محیطی بر پایداری و عملکرد آن پرداخت. اطلاعات بدست آمده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌تواند به طراحی بهتر واکسن‌ها و درمان‌های مبتنی بر دی‌ان‌ای و پی‌ان‌ای کمک کند این روش امکان بررسی تغییرات ساختاری و انرژی را در سیستم‌های

^۱ Peptide nucleic acid (PNA)

معیارهای متنوعی می‌توان استفاده کرد. این معیارها شامل بررسی تغییرات فاصله اتمی، نیروی گسیختگی، تعداد پیوندهای هیدروژنی و همچنین شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در شرایط دمایی متفاوت هستند. این تحلیل‌ها به شناسایی ویژگی‌های کلیدی کمپلکس و بهینه‌سازی طراحی آن برای کاربردهای خاص کمک می‌کنند.

$RMSD^1$ معیاری برای سنجش میزان انحراف ساختار شبیه‌سازی‌شده از ساختار اولیه است. این نمودار اطلاعات ارزشمندی در مورد پایداری ساختار و میزان انحراف آن از حالت اولیه ارائه می‌دهد. در این پژوهش، مقدار $RMSD$ در دماهای ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۳). نتایج نشان می‌دهد که پایداری سیستم در هر دو دما تقریباً یکسان است، که حاکی از پایداری ساختار کمپلکس و تغییرات ناچیز آن در این شرایط دمایی است.



شکل ۳: نمودار $RMSD$ برای کمپلکس در دو دمای 300k و 310k در مدت زمان ۲۰ نانوثانیه

شکل ۴، فاصله بین اتم‌های ۲۹۷۶ و ۲۴۹۴ را در دو دمای مختلف ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین بررسی کرده است.

شامل 100 ps شبیه‌سازی تحت شرایط NVT و توسط الگوریتم V-rescale در دمای مورد نظر انجام شد. سپس سیستم به مدت 100 ps دیگر تحت شرایط NPT با کوپل Berendsen برای ثابت نگه‌داشتن فشار در 1 bar متعادل شد. برای بررسی دقیق‌تر رفتار ساختار مورد نظر در دماهای مختلف، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در دماهای ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین و مدت زمان ۲۰ نانوثانیه اجرا گردیده است.

۳- نتایج و بحث

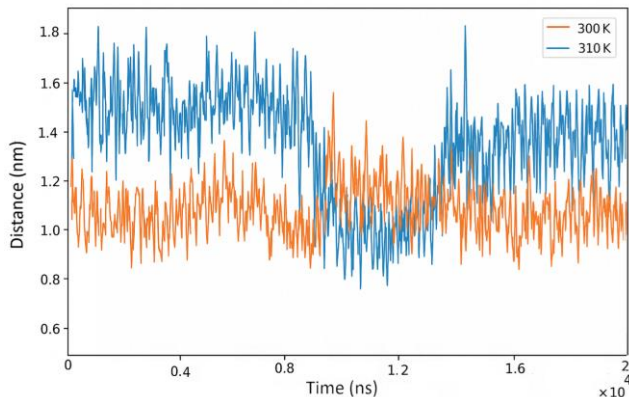
۳-۱- بررسی پایداری ساختار کمپلکس eOD-GT8-PNA-DNA

یکی از استراتژی‌های مهم و تثبیت‌شده برای افزایش فعال‌سازی سلول‌های B، ارائه ایمونوزن‌های چندظرفیتی است که امکان ارائه آنتی‌ژن‌ها به شکل مؤثرتری را فراهم می‌کند. در این زمینه، پایداری ساختاری کمپلکس به‌عنوان یک مسئله کلیدی باید مورد توجه ویژه قرار گیرد، زیرا پایداری مناسب می‌تواند به افزایش اثربخشی در فعال‌سازی سلول‌های ایمنی منجر شود.

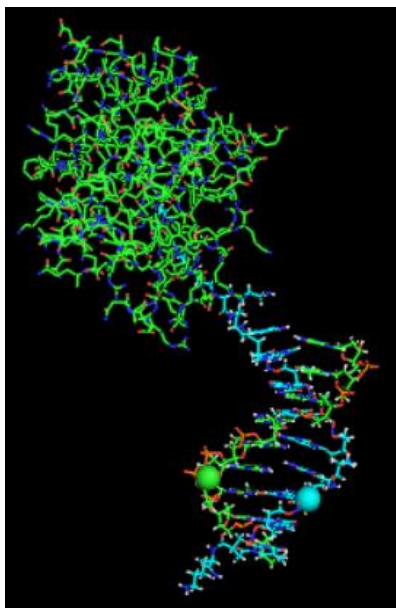
دی‌ان‌ای، به دلیل خاصیت الاستیکی ذاتی خود، قادر به تحمل فشارها و نیروهای مختلف است، به‌گونه‌ای که بدون آسیب به ساختار کلی، تغییراتی در شکل خود ایجاد می‌کند. این خاصیت الاستیکی به دی‌ان‌ای اجازه می‌دهد تا به‌عنوان یک سیستم انعطاف‌پذیر و تطبیق‌پذیر در شرایط متغیر عمل کند. این ویژگی به‌ویژه در کاربردهای زیستی که نیازمند سازگاری با شرایط محیطی مختلف هستند، اهمیت ویژه‌ای دارد.

برای ارزیابی دقیق‌تر پایداری ساختاری کمپلکس‌ها و بررسی عملکرد آن‌ها در شرایط دمایی مختلف، از

¹ Root Mean square Deviation



شکل ۴: تغییرات فواصل بین اتم‌های ۲۴۹۴-۲۹۷۶ در مدت ۲۰ نانو ثانیه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در دمای ۳۱۰ و ۳۰۰ کلوین.



شکل ۵: مشخص کردن ناحیه مورد بررسی در دو دمای ۳۱۰ و ۳۰۰ کلوین.

۲-۳- بررسی وابستگی اتصال بین پی‌ان‌ای و دی‌ان‌ای به کمک روش دینامیک مولکولی هدایت شده

یکی از شاخه‌های مهم دینامیک مولکولی، دینامیک مولکولی هدایت‌شده است. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت‌شده با اعمال نیروهایی به لیگاند موردنظر و کشیدن آن در درجات آزادی مطلوب،

این نمودار نشان‌دهنده تغییرات فاصله میان این اتم‌ها در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی است. نتایج حاکی از آن است که این فاصله‌ها در هر دو دما تقریباً مشابه بوده و تغییرات قابل توجهی در طول شبیه‌سازی مشاهده نشده است. این ثبات در فاصله میان اتم‌ها نشان‌دهنده پایداری تعاملات بین مولکولی و حفظ انسجام ساختار در شرایط دمایی متفاوت است.

علاوه بر این، بررسی تغییرات فاصله اتمی، معیاری مؤثر برای سنجش پایداری و استحکام ساختار کلی کمپلکس است. یافته‌ها نشان می‌دهند که افزایش دما تأثیر محسوسی بر این فاصله‌ها ندارد، به این معنا که ساختار کمپلکس مورد بررسی، حتی در دمای بالاتر، پایداری خود را حفظ می‌کند. این ویژگی می‌تواند به دلیل برهم‌کنش‌های قوی مانند پیوندهای هیدروژنی یا واندروالسی در این نقاط کلیدی باشد که نقش مهمی در تثبیت ساختار ایفا می‌کنند.

برای درک بهتر موقعیت و نقش این اتم‌ها در ساختار کمپلکس، اتم‌های شماره ۲۹۷۶ و ۲۴۹۴ در شکل ۵ نمایش داده شده‌اند. این نمایش تصویری کمک می‌کند تا محل دقیق این اتم‌ها و نحوه قرارگیری آن‌ها در ساختار کلی کمپلکس مشخص شود، که به‌ویژه در تحلیل پایداری ساختارهای زیستی و مولکولی از اهمیت بالایی برخوردار است.

ساختار آن را دست‌کاری می‌کند. از این روش اغلب برای شبیه‌سازی پدیده‌هایی مانند باز شدن مکانیکی یا کشش استفاده می‌شود [۲۱].

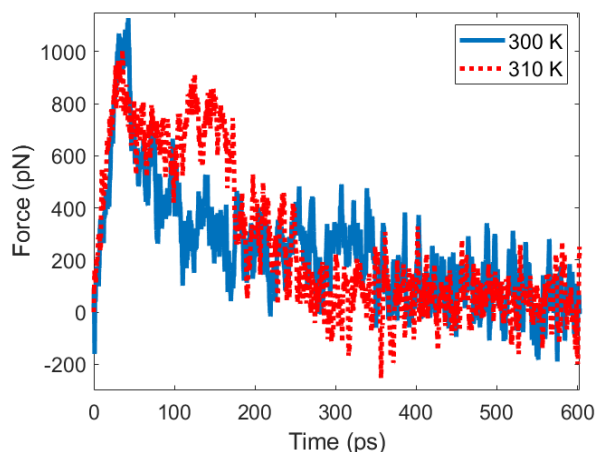
وابستگی اتصال به میزان پایداری و نیروی لازم برای جدا کردن دو مولکول یا اجزای یک ساختار زیستی در تعامل با یکدیگر اشاره دارد. این مفهوم بیانگر قدرت و دوام پیوندهای بین مولکولی، مانند پیوندهای هیدروژنی، واندروالسی یا کووالانسی است که یک ترکیب یا ساختار را در کنار هم نگه می‌دارند. وابستگی اتصال معمولاً تحت تأثیر عوامل محیطی مانند دما، pH و نوع محلول قرار می‌گیرد و نقش مهمی در طراحی داروها، واکسن‌ها و مهندسی زیستی ایفا می‌کند، زیرا پایداری و کارایی مولکول‌های زیستی به آن وابسته است.

تغییرات دمای محیط می‌تواند بر نحوه اتصال مولکول‌ها به یکدیگر تأثیر بگذارد. افزایش دما می‌تواند انرژی جنبشی مولکول‌ها را افزایش دهد، که ممکن است منجر به شکستن پیوندهای ضعیف‌تر شود و پایداری اتصال را کاهش دهد. در مقابل، در برخی موارد، افزایش دما می‌تواند به بهبود اتصال مولکولی کمک کند، به ویژه اگر پیوندها، به انرژی فعالسازی برای تشکیل نیاز داشته باشند. به منظور بررسی وابستگی اتصال، چندین شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت‌شده با سرعت ثابت برای مدت ۶۰۰ پیکوثانیه انجام شد. در این راستا تمام اتم‌های تک رشته دی‌ان‌ای ثابت‌شده و پی‌ان‌ای با استفاده از یک فنر هارمونیک متصل به یک اتم مجازی کشیده شد. سفتی فنر، $k = 600 \text{ kJ/mol/nm}$ در نظر گرفته شد. جهت Z نیز به عنوان جهت کشش انتخاب شد.

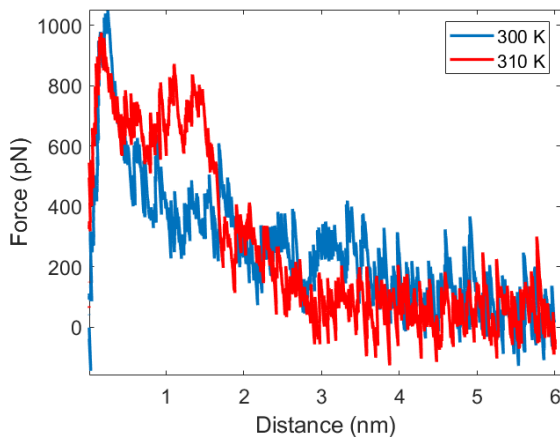
شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی هدایت‌شده (SMD) برای هر دما سه بار مستقل انجام شد و نتایج شکل‌های ۶ و ۷ بر اساس میانگین این شبیه‌سازی‌ها گزارش شده است.

شکل ۶ نمودارهای نیرو بر حسب زمان را برای جدا شدن دی‌ان‌ای از پی‌ان‌ای در دو دمای متفاوت ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین نمایش می‌دهد. این نمودارها تغییرات نیروی وارد بر ساختار را در طول زمان و در شرایط دمایی مختلف به تصویر می‌کشند. همان‌طور که در نمودار قابل‌مشاهده است، نیروی گسیختگی، که نشان‌دهنده بیشترین نیروی لازم برای جدا کردن دی‌ان‌ای از پی‌ان‌ای است، با تغییر دما تغییر قابل توجهی نداشته است.

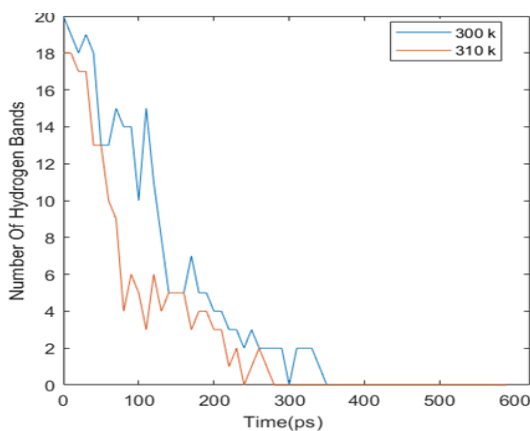
این یافته نشان می‌دهد که با وجود اینکه دما می‌تواند به عنوان یک عامل مؤثر بر پایداری مکانیکی تعاملات بین دی‌ان‌ای و پی‌ان‌ای عمل کند، اما در ساختار پیشنهادی در این مقاله تأثیری روی ناپایداری ساختار نداشته است. در کاربردهای زیستی و طراحی نانوذرات، این تغییرات باید مورد توجه قرار گیرد، به ویژه در شرایطی که سیستم تحت تغییرات دمایی قرار می‌گیرد، زیرا این عامل می‌تواند بر عملکرد و کارایی ساختارهای طراحی‌شده تأثیرگذار باشد.



متنوع از جمله در طراحی واکسن‌ها و درمان‌های ژنتیکی داشته باشد، زیرا اطمینان می‌دهد که ساختار در شرایط دمایی متغیر نیز عملکرد خود را حفظ خواهد کرد.



شکل ۶: نمودار نیرو برحسب فاصله برای دو دمای ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین.



شکل ۷: نمودار نیرو برحسب فاصله برای دو دمای ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین.

شکل ۸: نمودار تغییرات تعداد پیوندهای هیدروژنی بر حسب زمان در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت‌شده در دمای ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین. نتایج نشان می‌دهد که تغییر تعداد پیوندهای هیدروژنی در دماهای مختلف تفاوت چندانی ندارد. در هر دو دما، تعداد پیوندهای

شکل ۶: نمودار نیرو برحسب زمان برای کمپلکس در دو دمای ۳۰۰ و ۳۱۰ کلوین

به منظور بررسی تأثیر دما بر سفتی جدا شدن دی‌ان‌ای از پی‌ان‌ای، نمودار نیرو بر حسب جابه‌جایی ارائه شده است. این نمودار نشان می‌دهد که بیشترین مقدار نیرو، که بیانگر نیروی گسیختگی است، در هر دو دما در فاصله تقریباً یکسانی از جابه‌جایی رخ داده است. این موضوع نشان‌دهنده آن است که موقعیت بیشینه نیرو برای جدا شدن دی‌ان‌ای از پی‌ان‌ای مستقل از تغییر دما بوده و ساختار تحت بررسی، پایداری مکانیکی خود را در این دو دمای متفاوت حفظ کرده است.

علاوه بر این، شیب نمودار نیرو بر حسب جابه‌جایی که معیاری از سفتی کشیدگی است، برای هر دو دما تقریباً یکسان است. این شباهت در شیب نمودارها نشان می‌دهد که تغییرات دما تأثیر محسوسی بر رفتار کشیدگی مولکولی و نیروی مورد نیاز برای جدا کردن دی‌ان‌ای از پی‌ان‌ای ندارد. به عبارت دیگر، مکانیک تعامل میان این دو مولکول در این بازه دمایی ثابت باقی می‌ماند، که می‌تواند ناشی از طبیعت پایدار پیوندهای هیدروژنی و سایر برهم‌کنش‌های مولکولی در ساختار باشد.

این نتایج بیانگر این واقعیت هستند که تغییرات دمایی محدودهای که معمولاً در سیستم‌های زیستی رخ می‌دهد، تأثیر چندانی بر نیروی گسیختگی و سفتی کشیدگی دی‌ان‌ای و پی‌ان‌ای ندارد. این پایداری مکانیکی می‌تواند اهمیت ویژه‌ای در طراحی سیستم‌های زیستی و داربست‌های نانو با کاربردهای

این اطلاعات می‌تواند به طراحی واکسن‌هایی کمک کند که در شرایط متنوع محیطی پایدار باشند. این پژوهش تأکید می‌کند که با بررسی دقیق پایداری و وابستگی اتصال دی‌ان‌ای و پی‌ان‌ای در شرایط گوناگون، می‌توان به اطلاعات ارزشمندی دست یافت که در طراحی واکسن‌های نوین و مؤثر و همچنین در درمان‌های ژنتیکی کاربرد دارند. نتایج حاصل می‌تواند به بهبود سلامت عمومی و کاهش شیوع بیماری‌های عفونی کمک کنند. بررسی شرایط محیطی متنوع‌تر نظیر تغییرات pH، غلظت یون‌ها و دامنه وسیع‌تری از دما می‌تواند درک جامع‌تری از رفتار واقعی سیستم فراهم کند. با وجود اهمیت این موضوع، محدودیت اصلی در این زمینه به حجم بسیار بالای محاسبات و هزینه زمانی قابل توجه برای اجرای شبیه‌سازی‌های اتمی بازمی‌گردد. با این حال، گسترش شبیه‌سازی‌ها به چنین شرایطی به‌عنوان بخشی از مسیرهای آتی پژوهش در نظر گرفته شده و می‌تواند تکمیل‌کننده نتایج حاضر باشد.

۵- منابع

- [1] D. A. Jatraningrum, R. K. Jati, S. Maludin, R. Manalu, R. L. Helmi, and W. Hermawati, "Triple helix collaboration in Indonesia's Covid-19 vaccine development: understanding the barriers and enablers," *STI Policy and Management Journal*, vol. 6, no. 2, 2021.
- [2] Y. Zhang *et al.*, "Innovation-driven trend shaping COVID-19 vaccine development in China," *Frontiers of Medicine*, vol. 17, no. 6, pp. 1096-1116, 2023.
- [3] Y. Zeng *et al.*, "DNA Origami Vaccine (DoriVac) Nanoparticles Improve Both Humoral and Cellular Immune Responses to Infectious Diseases.

هیدروژنی روندی نزولی را طی کرده و در بازه زمانی ۲۵۰ تا ۳۵۰ پیکوثانیه به صفر رسیده است. این موضوع بیانگر آن است که دما تأثیر قابل‌توجهی در شکستن پیوندهای هیدروژنی نداشته است. این نتایج نشان می‌دهند که پایداری پیوندهای هیدروژنی در طول زمان بیشتر تحت تأثیر روند طبیعی شکستن و تشکیل مجدد پیوندها قرار می‌گیرد تا تغییرات دما. روند نزولی تعداد پیوندهای هیدروژنی در هر دو دما نشان می‌دهد که نیروهای حرارتی، حتی در دمای بالاتر، تأثیر چندانی در کاهش پایداری ساختار نداشته‌اند. همچنین، همگرایی تعداد پیوندها به صفر در بازه زمانی مشابه برای هر دو دما حاکی از آن است که ویژگی‌های دینامیکی مولکول به جای وابستگی شدید به دما، بیشتر به ذات ساختار و پیکربندی اولیه آن وابسته است. این یافته‌ها می‌تواند در طراحی سیستم‌های مولکولی پایدار که نیازمند مقاومت در برابر تغییرات دما هستند، کاربرد داشته باشند.

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش، استفاده از ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی در طراحی واکسن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. هدف اصلی در توسعه واکسن‌های جدید، فعال‌سازی مؤثر سلول‌های B است. در این راستا، از ذرات شبه‌ویروس به‌عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌شود که امکان ارائه چندظرفیتی آنتی‌ژن‌ها را فراهم می‌سازد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای بررسی پایداری و دینامیک ساختارهای دی‌ان‌ای اریگامی و ذرات شبه‌ویروس در شرایط مختلف دمایی به کار گرفته شد. نتایج شبیه‌سازی نشان داد ساختارهای دی‌ان‌ای و پی‌ان‌ای در دماهای مختلف پایدار باقی می‌مانند و



- Materials and Structures. 2025 Jan 2;21(1):19-37.
- [13] Mogheiseh M, Hasanzadeh Ghasemi R. Structural stability of wireframe DNA origami: The role of nanocomponent modifications. *The Journal of Chemical Physics*. 2025 Apr 14;162(15).
- [14] Dastorani, S., Shariati, M., Hasanzadeh Ghasemi, R. Comparison of the bending behavior of DNA origami Nano beam using the nonlinear theory method and steered molecular dynamics simulation. *Nano World*, 2024; 19(73): 54-45..
- [15] Ekrami A, Hasanzadeh Ghasemi R. Investigating ionic conductivity effects on DNA origami nanopore structure. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2025 Mar 24:1-1.
- [16] Mogheiseh M, Hasanzadeh Ghasemi R. Design and simulation of a wireframe DNA origami nanoactuator. *The Journal of Chemical Physics*. 2024 Jul 28;161(4).
- [17] Mogheiseh M, Ghasemi RH. Wireframe DNA origami nanostructure with the controlled opening of edges. *Molecular Systems Design & Engineering*. 2025;10(1):68-80.21.
- [18] M. Mogheiseh, E. Etemadi, and R. Hasanzadeh Ghasemi, "Design, molecular dynamics simulation, and investigation of the mechanical behavior of DNA origami nanotubes with auxetic and honeycomb structures," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 41, no. 24, pp. 14822-14831, 2023.
- [19] E. Vernhes, L. L. Chérif, N. Ducrot, C. Vanbergue, M. Ouldali, L. Zig, N. Sidibe, S. Hoos, L. Ramirez-Chamorro, M. Renouard, O. Rossier, P. England, G. Schoehn, P. Boulanger, and K. Benihoud, "Antigen self-anchoring onto bacteriophage T5 capsid-like particles for vaccine design," *NPJ Vaccines*, vol. 9, no. 1, p. 6, 2024.
- [20] K. Zhang, Q. Feng, L. Zhang, et al., "Rationally designed multimeric nanovaccines using icosahedral DNA bioRxiv January 2, 2024, p 2023.12.29.573647," *DOI*, vol. 10, no. 2023.12, p. 29.573647.
- [4] Y. C. Zeng *et al.*, "Fine tuning of CpG spatial distribution with DNA origami for improved cancer vaccination," *Nature Nanotechnology*, vol. 19, no. 7, pp. 1055-1065, 2024.
- [5] N. E. Holodick and T. L. Rothstein, "B cells in the aging immune system: time to consider B-1 cells," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1362, no. 1, pp. 176-187, 2015.
- [6] J. J. Knox, A. Myles, and M. P. Cancro, "T-bet+ memory B cells: generation, function, and fate," *Immunological reviews*, vol. 288, no. 1, pp. 149-160, 2019.
- [7] C. E. Martinez-Olivares, R. Hernández-Pando, and E. Mixcoha, "In silico EsxG EsxH rational epitope selection: Candidate epitopes for vaccine design against pulmonary tuberculosis," *Plos one*, vol. 18, no. 4, p. e0284264, 2023.
- [8] R. Veneziano *et al.*, "Role of nanoscale antigen organization on B-cell activation probed using DNA origami," *Nature nanotechnology*, vol. 15, no. 8, pp. 716-723, 2020.
- [9] J. Zhang *et al.*, "Elucidating the effect of nanoscale receptor-binding domain organization on SARS-CoV-2 infection and immunity activation with DNA origami," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 144, no. 46, pp. 21295-21303, 2022.
- [10] Q. Feng *et al.*, "Rationally designed multimeric nanovaccines using icosahedral DNA origami for display of SARS-CoV-2 receptor binding domain," *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, p. 9581, 2024.
- [11] P. W. Rothmund, "Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns," *Nature*, vol. 440, no. 7082, pp. 297-302, 2006.
- [12] Khosravi R, Mogheiseh M, Hasanzadeh Ghasemi R. An analysis on the effect of layer number on the stability of thin DNA origami nanopores. *Multidiscipline Modeling in*



- origami for display of SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD)," *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, p. 9581, 2024
- [21] Koonin, Eugene V.; Senkevich, Tatiana G.; Dolja, Valerian V. (2006-09-19). "The Virus World and evolution of cells". *Biology Direct*.
- [22] C. Bartels, Analyzing biased Monte Carlo and molecular dynamics simulations, *Chem. Phys. Lett.* 331 (2000) 446–454.