مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال بیستم، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۶۸-۵۷

مطالعه *In-Silico* اتصال آپتامر-سافرانال با استفاده از داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

زهرا محمدی[۱]، سید مهدی جعفری[۲]، مهدی کاشانی‌نژاد[۳]

۱- دانش‌آموخته دکتری گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران
۲- نویسنده مسئول: استاد گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.
پست الکترونیکی: smjafari@gau.ac.ir
۳- استاد گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۷/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۱۳

چکیده

سابقه و هدف: در این مطالعه از داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای آنالیز برهم‌کنش‌های پیوندی میان سافرانال، یک ماده شیمیایی زیست‌فعال حاصل از زعفران و آپتامرهای ssDNA و ssRNA استفاده گردید. هدف اصلی، شناسایی آپتامرهای مناسب با قابلیت اتصال مؤثر به سافرانال، با تأکید بر تعیین تمایل پیوندی و پایداری دینامیکی بود.

مواد و روش‌ها: داکینگ مولکولی با استفاده از AutoDock Tools 1.5.7 بر روی آپتامرهای انتخابی ssDNA (شناسه‌هایPDB = 6J2W، 7QB3 و 2L5K) و آپتامرهای ssRNA (شناسه‌هایPDB = 6V9B و 8D2B) انجام شد. پس از داکینگ مولکولی، از GROMACS 2020.1 برای انجام شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به مدت ۲۰۰ نانوثانیه برای دو آپتامر کاندید استفاده شد تا پایداری کمپلکس‌های آپتامر-لیگاند بررسی گردد.

یافته‌ها: طبق نتایج داکینگ مولکولی، ΔG برای آپتامرهای 6J2W، 7QB3 و 2L5K به ترتیب ۴/۸۵-، ۴/۳۹- و ۴/۵۳- کیلوکالری بر مول و برای آپتامرهای 6V9B و 8D2B به ترتیب ۵/۲۷- و ۵/۳۱- کیلوکالری بر مول به دست آمد. آپتامر ssRNA 8D2B بهترین عملکرد را داشت. آپتامر ssDNA 6J2W نیز به دلیل کمترین ΔG انتخاب گردید. در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، آپتامر ssRNA نوسانات قابل توجهی در RMSD پس از ۴۰ نانوثانیه نشان داد و به ناپایداری در تعامل با سافرانال رسید، درحالی‌که آپتامر ssDNA پایداری بیشتری داشت. نتایج RMSF نشان داد که برهم‌کنش ssRNA-سافرانال نوسانات بالاتری نسبت به ssRNA مرجع دارد.

نتیجه‌گیری: آپتامر ssDNA (6J2W) به عنوان گزینه‌ای مناسب برای توسعه حسگرهای مبتنی بر آپتامر پیشنهاد می‌شود، اما برای تأیید اثربخشی آن، نیاز به اعتبارسنجی تجربی می‌باشد. این مطالعه می‌تواند به پایش کیفیت و خلوص زعفران کمک نماید.

واژگان کلیدی: سافرانال، آپتامر، داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، زیست‌حسگر

پیام‌های اصلی

- سافرانال فراوان‌ترین ترکیب فرار و عامل اصلی عطر زعفران می‌باشد که با تشخیص آن می‌توان کیفیت زعفران را پایش نمود.
- از داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای تحلیل برهم‌کنش‌های میان سافرانال (لیگاند) و آپتامرهای ssDNA و ssRNA (گیرنده) استفاده شد.
- این مطالعه آپتامرهای مناسب را با قابلیت اتصال مؤثر به سافرانال، با تمرکز بر میل ترکیبی و پایداری دینامیکی شناسایی کرد.
- آپتامر ssRNA 8D2B قوی‌ترین میل اتصال را داشت، درحالی‌که آپتامر ssDNA 6J2W پایداری بیشتری در شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نشان داد.
- آپتامر ssDNA 6J2W یک کاندید امیدوارکننده برای توسعه سنسورهای مبتنی بر آپتامر برای تشخیص سافرانال می‌تواند باشد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

• مقدمه

سافرانال (۶،۶،۲-تری‌متیل-۳،۱-سیکلوهگزادین-۱-کربوکسالدهید)، یک مونوترپن آلدهیدی و عامل اصلی عطر متمایز زعفران می‌باشد. این ماده در زعفران تازه‌چین یافت نمی‌شود و در اثر فرایند آنزیمی و تخریب حرارتی طی مرحله نگهداری و انبارداری تولید می‌گردد (۱). تشخیص و تعیین کمیت سافرانال می‌تواند به اطمینان از کیفیت و اصالت زعفران کمک نماید. روش‌های سنتی برای تشخیص سافرانال شامل کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و کروماتوگرافی گازی می‌باشد که در عین دقیق بودن، اغلب زمان‌بر هستند و به تجهیزات پیچیده‌ای نیاز دارند (۲). این موضوع منجر به علاقه روزافزون به توسعه روش‌های تشخیص کارآمدتر، حساس‌تر و سریع‌تر، به‌ویژه روش‌هایی که مبتنی بر فناوری آپتامر هستند، شده است (۳، ۴).

در سال‌های اخیر، توسعه حسگرهای زیستی مبتنی بر آپتامر یا آپتاسنسور (Aptasensor) به عنوان یک جایگزین امیدوارکننده برای تشخیص آنالیت‌های مختلف ظاهر شده است که در مقالات مروری اخیر (۵، ۶) به آن پرداخته شده است. آپتامرها مولکول‌های کوتاه و تک‌رشته‌ای DNA (ssDNA) و RNA (ssRNA) می‌باشند که می‌توانند به اهداف خاصی با میل ترکیبی و ویژگی بالا متصل شوند. آنها از طریق فرآیندی به نام تکامل سیستماتیک لیگاندها با استفاده از غنی‌سازی نمایی (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment=SELEX) انتخاب می‌شوند. آپتامرها مزایای متعددی نسبت به آنتی‌بادی‌های سنتی از جمله سهولت سنتز، اصلاح و پایداری در طیف وسیعی از شرایط دارند (۷). انواع مختلفی از آپتاسنسورها از جمله حسگرهای الکتروشیمیایی، رنگ‌سنجی و مبتنی بر فلورسانس ساخته شده‌اند (۸، ۹).

طراحی و بهینه‌سازی این حسگرها اغلب شامل داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics Simulation) می‌باشد که به محققان امکان می‌دهد نحوه برهم‌کنش آپتامرها با اهداف خود را در سطح مولکولی پیش‌بینی نمایند. این تکنیک‌های محاسباتی بینش‌های ارزشمندی را در مورد تمایل پیوندی و ویژگی‌های برهم‌کنش‌های آپتامر-هدف ارائه می‌دهند (۱۰). داکینگ مولکولی شامل پیش‌بینی جهت‌گیری ترجیحی یک مولکول هنگام اتصال به یک هدف می‌باشد که Morris و همکاران (۱۹۹۸) در روش‌های داکینگ مولکولی با استفاده از الگوریتم های ژنتیک برای کشف ترکیبات لیگاند و حالت‌های اتصال مؤثر پیشگام بودند (۱۱). از سوی دیگر، شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی یک نمای دینامیکی از برهم‌کنش‌های مولکولی در طول زمان را ارائه می‌دهند. با شبیه‌سازی این برهم‌کنش‌ها، محققان می‌توانند توالی آپتامر را برای بهبود عملکرد آنها در کاربردهای سنجش زیستی اصلاح نمایند. توانایی مدل‌سازی این برهم‌کنش‌ها و پیوندها به صورت محاسباتی برای توسعه حسگرهای مؤثر و مقرون به صرفه، مهم می‌باشد (۱۲). این رویکرد همچنین می‌تواند منجر به توسعه حسگرهای زیستی با ویژگی‌های عملکردی بهبود یافته، از جمله محدودیت‌های تشخیص کمتر و زمان‌های پاسخ سریع‌تر شود (۱۳).

در راستای انتخاب و بهینه‌سازی آپتامرها برای تشخیص آنالیت‌های هدف با استفاده از داکینگ و دینامیک مولکولی پژوهش‌هایی انجام شده است. در پژوهشی، Oliveira و همکاران (۲۰۲۲) روندی را برای پیش‌بینی ساختار سوم آپتامرهای تقلیدکننده اسید نوکلئیک و برهم‌کنش‌های اتصال آن‌ها با مولکول‌های هدف ارائه نمودند. این مطالعه این روند را با استفاده از ساختارهای مختلف اسید نوکلئیک تأیید کرد و اثربخشی آن را در هدایت تغییرات پس از SELEX برای افزایش عملکرد آپتامر از طریق پیش‌بینی‌های محاسباتی نشان داد (۱۴). همچنین، Fadeev و همکاران (۲۰۲۲) روشی را برای شناسایی آپتامرها در برابر پپتیدها یا خوشه‌های اسید آمینه خاص با استفاده از تکنیک‌های محاسباتی معرفی کردند. این مطالعه شامل تکه تکه کردن توالی‌های پپتیدی و به کارگیری در داکینگ مولکولی برای ارزیابی تمایلات پیوندی با آپتامرهای مربوطه بود (۱۵). Park و همکاران (۲۰۲۳) آپتامر متصل شونده به پروکلسی‌تونین (Procalcitonin) برای تشخیص سپسیس را در داکینگ مولکولی اعتبارسنجی نمودند. این مطالعه بر درک ساختار اتصال بین آپتامرهای منتخب و پروکلسی‌تونین با روش *in-silico* متمرکز شد و حساسیت بالا را برای تشخیص زودهنگام بیماری تأیید نمود (۱۶). Lee و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای یک روش جامع را برای توسعه آپتامر با استفاده از روش *in-silico* ارائه دادند که شامل پیش‌بینی ساختارهای ثانویه و سوم آپتامرها و شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی جهت ارزیابی تمایل پیوندی با مولکول‌های هدف بود. همچنین، آنها از طریق بهینه‌سازی ساختاری و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی فرآیند انتخاب آپتامر را ساده‌سازی کرده و کارایی پیوند را بهبود

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

بخشیدند (۱۷). در پژوهش دیگری، Nguyen و همکاران (۲۰۲۴) از داکینگ مولکولی به منظور افزایش پاسخ تحلیلی حسگرهای الکتروشیمیایی مبتنی بر آپتامر استفاده نمودند و انواع کوتاه شده گلوکز و سایر آپتامرها مانند ونکومایسین را برای بهبود ادغام آنها در پلتفرم‌های سنجش مشخص نمودند. این مطالعه نشان داد که رویکردهای محاسباتی می‌توانند به طور قابل توجهی قابلیت ترجمه آپتامرها را به کاربردهای عملی افزایش دهند (۱۸). این مطالعات پیشرفت رو به رشد روش‌های محاسباتی را در تحقیقات آپتامر، تسهیل فرآیندهای طراحی کارآمدتر و بهبود ویژگی و حساسیت حسگرهای مبتنی بر آپتامر در کاربردهای مختلف را نشان می‌دهند.

هدف اصلی این گزارش شناسایی آپتامرهای مناسب با قابلیت اتصال به سافرانال با استفاده از AutoDock Tools برای تجزیه و تحلیل داکینگ مولکولی و نرم‌افزار GROMACS (GROningen Machine for Chemical Simulations) برای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌باشد. این فرایند با غربالگری مجازی کاندیداهای آپتامر در برابر سافرانال برای تعیین تمایلات پیوندی و ثابت‌های بازداری آغاز می‌شود. محاسبات انرژی اتصال به عنوان یک معیار مهم برای ارزیابی قدرت برهم‌کنش بین آپتامرها و سافرانال بوده که مبنایی اساسی برای تحلیل در این مطالعه فراهم می‌کند (۱۱). پس از مطالعات داکینگ، شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی برای ارزیابی پایداری و رفتار دینامیکی کمپلکس‌های آپتامر-سافرانال شناسایی‌شده انجام گرفت.

• مواد و روش‌ها

غربالگری مجازی برای اتصال سافرانال در محل فعال

آپتامر: تمامی نرم‌افزارها و پایگاه‌های داده مورد استفاده در این پژوهش به‌صورت رایگان برای اهداف دانشگاهی در دسترس می‌باشند. بانک اطلاعات پروتئین (RCSB PDB) (https://www.rcsb.org/) برای دانلود ساختار سه بعدی آپتامرهای ssDNA (شناسه‌هایPDB = 6J2W، 7QB3 و 2L5K) و آپتامرهای ssRNA (شناسه‌هایPDB = 6V9B و 8D2B) استفاده شد (۱۹). انتخاب ساختارآپتامرها با توجه به رزولوشن (کمتر از ۲/۵ آنگستروم)، روش کریستالوگرافی (X-ray، NMR، و الکترومیکروسکوپی) و تعداد لیگاند کمتر صورت گرفت. همچنین، با توجه به هدف کار در مطالعه حاضر آپتامر انتخاب شده می‌بایست حداقل تعداد نوکلئوتید را دارا می‌بود.

همچنین از پایگاه داده PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) برای دانلود ساختار سه بعدی سافرانال (شناسه PubChem = 61041) استفاده گردید (۲۰). علاوه بر این، Python 3.10 (https://www.python.org/downloads/) برای اهداف برنامه نویسی نصب شد (۲۱). در مطالعات مدل‌سازی، از نرم‌افزار Discovery Studio به منظور تجسم مولکولی، اشتراک‌گذاری و تحلیل آپتامرها و لیگاند استفاده گردید (https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download) (۲۲). جهت آماده‌سازی Grid box و داکینگ مولکولی از MGLTools (http://mgland.com/MGtools_en.html) استفاده شد (۲۳). علاوه بر این، بسته نرم‌افزاری GROMACS روی سیستم عامل لینوکس (Ubuntu 22.04) برای انجام دینامیک مولکولی نصب گردید (۲۴).

آماده‌سازی فایل گیرنده (آپتامر): ساختار سه بعدی آپتامرهای ssDNA و آپتامرهای ssRNA (گیرنده‌ها) از RCSB PDB دانلود شد. لیگاندها و مولکول‌های آب از ساختار کریستالی آپتامرها از کمپلکس در نرم‌افزار Discovery Studio حذف شدند؛ سپس، فایل با پسوند pdb. ذخیره شد.

آماده‌سازی فایل لیگاند (سافرانال): ساختار سه بعدی مولکول سافرانال از پایگاه‌داده شیمیایی منبع‌باز PubChem به فرمت sdf دانلود شد. فرمت sdf لیگاند با استفاده از AutoDock Tools 1.5.7 (مؤسسه تحقیقاتی اسکریپس، کالیفرنیا، آمریکا) به فرمت pdbqt تبدیل شد (۲۵). همچنین، برای بررسی ساختار فایل لیگاند از نرم‌افزار Discovery Studio استفاده شد.

آماده‌سازی فایل آپتامرها: ساختار سه بعدی آپتامرها از پایگاه‌داده RCSB PDB با فرمت pdb دانلود شد. همچنین، فرمت pdb با استفاده از AutoDock Tools 1.5.7 به فرمت pdbqtتبدیل گشت. علاوه بر این، جهت بررسی ساختار آپتامرها از Discovery Studio استفاده گردید.

آماده‌سازی فایل Conf.txt: فایل Conf.txt به‌گونه‌ای تهیه شد که تمام محورهای مرکز و محورهای اندازه Set grid با پسوند فایل گیرنده، لیگاند و خروجی نوشته شده باشد.

داکینگ مولکولی با استفاده از AutoDock Tools 1.5.7: به همین ترتیب، اتصال سافرانال به آپتامرهای ssDNA و ssRNA با استفاده از داکینگ مولکولی AutoDock Tools 1.5.7 بررسی گردید (۲۵). تعداد پیوندهای چرخشی لیگاند به طور پیش فرض توسط AutoDock Tools تنظیم شد. با این حال، اگر تعداد بیشتر از ۶ بود، برخی از پیوندهای چرخشی به صورت غیر چرخشی در نظر گرفته شدند. در غیر این صورت، محاسبات ممکن است نادرست باشد. محل فعال توسط یک Grid box به ابعاد ۱۰۰ × ۱۰۰ × ۱۰۰ نقطه با فاصله ۰/۳۷۵ آنگستروم احاطه

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

شد (جزئیات Grid box در جدول ۱ ارائه شده است). میدان نیرو AutoDock 1.5.7 در تمام شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی مورد استفاده قرار گرفت. بازده داکینگ (DE) به صورت معادله ۱ محاسبه شد:

معادله ۱

$$\Delta G = DE / N dock$$

که در این معادله، ΔGdock انرژی آزاد داکینگ و N تعداد اتم‌های غیر هیدروژن در مولکول لیگاند می‌باشند.

جدول ۱. اطلاعات Grid box محل اتصال لیگاند به گیرنده

لیگاند	x	y	z
8D2B	-۱/۶۵۰	۹/۶۳۰	۱۹/۱۲۴
6V9B	۱۸/۱۴۷	-۸/۰۹۸	-۱۸/۳۶۹
6J2W	-۲/۴۹۱	۰/۰۶۸	۱۱/۸۶۳
2L5K	-۱/۲۰۸	۰/۴۰۰	-۱۲/۳۴۰
7QB3	۹/۷۱۴	۶/۷۷۹	-۱۶/۷۱۸

شبیه‌سازی‌دینامیک مولکولی: شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از نرم‌افزار GROMACS 2020.1 انجام شد (۲۴). این شبیه‌سازی پایداری ساختاری آپتامرهای ایزوله و کمپلکس‌های آپتامر-لیگاند را بررسی کرد (۱۱). فایل‌های توپولوژی و پارامتر لیگاند با استفاده از سرور PRODRG تولید شدند (۲۶). همچنین، توپولوژی آپتامر با استفاده از میدان نیرو GROMOS96 53A6 ایجاد شد (۲۷). این رویکرد جامع امکان استخراج ساختارهای انرژی‌کاهش یافته برای تمام کمپلکس‌های آپتامر-لیگاند تحت بررسی را فراهم نمود. حل شدن این کمپلکس‌ها از طریق اعمال مدل جعبه مکعبی آب Extended Simple Point Charge (SPC-E) انجام گرفت (۲۸). برای تعیین حالت‌های پروتونه شدن باقیمانده‌ها در pH فیزیولوژیکی ۷/۴، از PROPKA v2.0 استفاده گردید (۲۹). علاوه بر این، یون‌ها به هر سیستم شناسانده شدند تا خنثی بودن کلی بار تضمین گردد. پس از بهینه‌سازی اولیه انرژی، یک مرحله بهینه‌سازی انرژی شامل ۵۰۰۰۰ تکرار نزول شیب‌دار برای هر کمپلکس آپتامر-لیگاند اجرا شد (۳۰). پس از مرحله بهینه‌سازی انرژی، به منظور به تعادل رساندن حجم و دمای سیستم به مدت ۱۰۰ پیکو ثانیه، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در هنگرد NVT (تعداد ذرات، حجم و دما) و سپس به منظور به تعادل رساندن دما و فشار سیستم در هنگرد NPT (تعداد ذرات، فشار و دما) با ثابت در نظر گرفتن مکان اتم‌های آپتامر (position restraint) انجام شد. حفظ دمای ثابت در ۳۰۰ کلوین از طریق استفاده از روش جفت‌شدگی دمای V-rescale و حفظ فشار در ۱ اتمسفر از طریق روش جفت‌شدگی Parrinello-Rahman صورت گرفت (۳۱). برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک دوربرد با استفاده از روش Particle-Mesh Ewald (PME) محاسبه شد (۳۲). درحالی‌که برهم‌کنش‌های واندروالس با استفاده از یک cut-off scheme Verlet تنظیم شده در ۱۰ کیلوژول بر مول ارزیابی شد (۳۳). محدودیت‌های پیوند کووالانسی با استفاده از الگوریتم lincs (Linear Constraint Solver) اعمال گردید (۳۴). سپس، یک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای ارزیابی پایداری کمپلکس‌های آپتامر-لیگاند در طول یک دوره زمانی ۲۰۰ نانوثانیه انجام شد. داده‌های مسیر تولید شده در طول شبیه‌سازی با استفاده از اسکریپت‌های داخلی GROMACS برای تعیین معیارهایی مانند انحراف جذر میانگین مربعات (Root-Mean-Square Deviation = RMSD)، شعاع ژیراسیون (Radius of Gyration = Rg)، نوسان جذر میانگین مربعات (Root-Mean-Square Fluctuation = RMSF) و تشکیل پیوند هیدروژنی (H-bond) تجزیه و تحلیل شدند. در نهایت، نمودارهای گرافیکی نتایج با استفاده از ابزار XMGrace تولید و تصویرسازی شدند.

• یافته‌ها

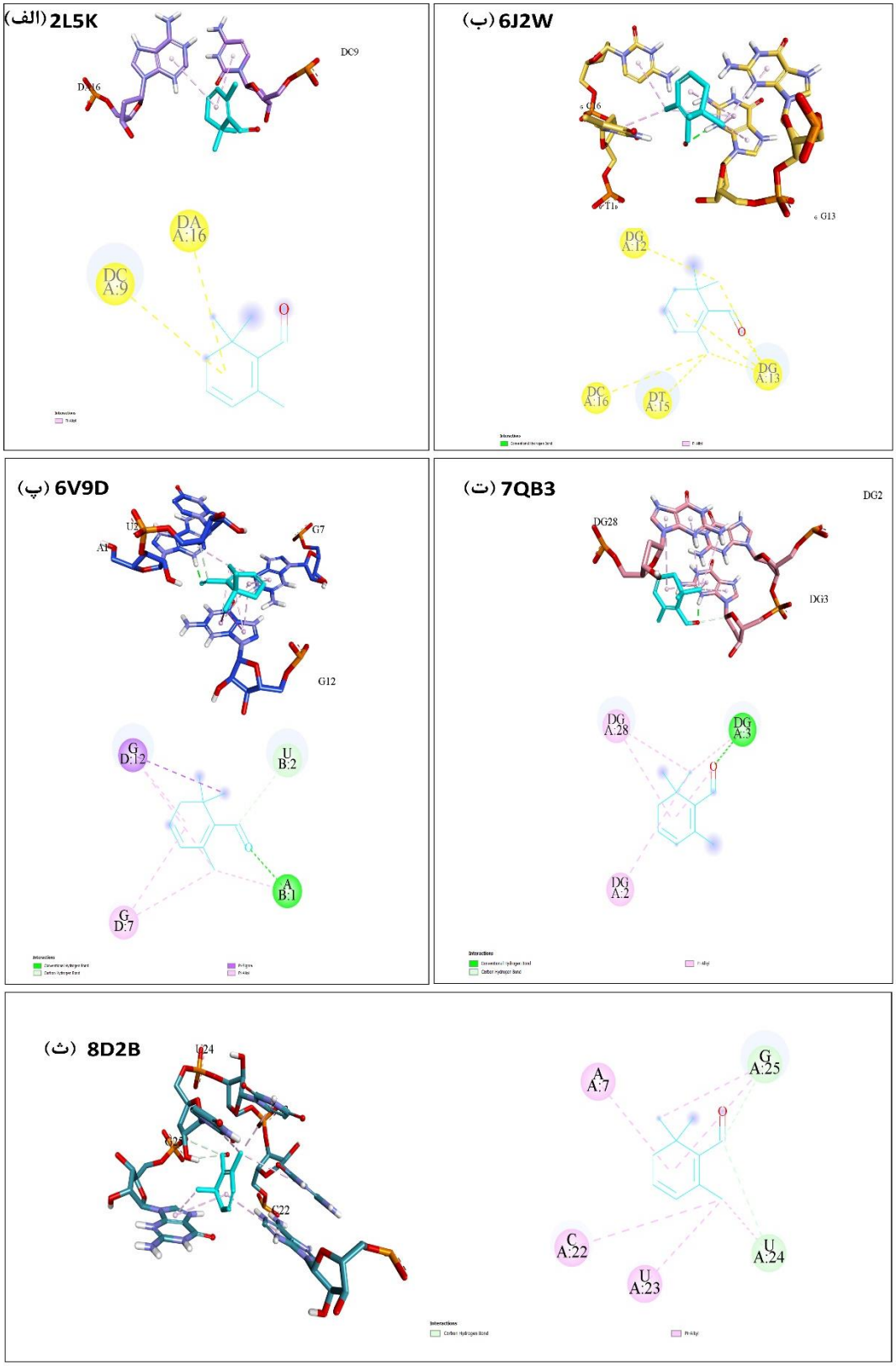
نتایج مطالعات داکینگ مولکولی که در جدول ۲ ارائه شده است نشان داد که ΔG آپتامرهای 6J2W، 7QB3 و 2L5K به ترتیب ۴/۸۵-، ۴/۳۹- و ۴/۵۳- کیلوکالری بر مول بود. علاوه بر این، ΔG آپتامرهای 6V9B و 8D2B به ترتیب ۵/۲۷- و ۵/۳۱- کیلوکالری بر مول به دست آمد که نشان‌دهنده میل ترکیبی قوی برای اتصال به سافرانال است. هرچه مقدار ΔG منفی‌تر باشد، کمپلکس پایدارتر بوده و احتمال تشکیل آن در سیستم بیولوژیکی بیشتر است. همچنین، هرچه مقدار ثابت بازداری تخمینی (Ki) کمتر باشد، قدرت اتصال آپتامر به سافرانال بیشتر می‌باشد. برهم‌کنش‌های هیدروژنی بین اتم‌های آپتامر و سافرانال نشان‌دهنده پیوندهای قوی و نقش آن‌ها در قدرت اتصال است. همچنین، برهم‌کنش‌های وان‌دروالسی نشان‌دهنده نزدیکی فیزیکی اتم‌ها و برهم‌کنش‌های ضعیف است که به پایداری کمپلکس آپتامر-سافرانال کمک می‌کند. پس از اجرای ۲۰۰ الگوریتم ژنتیک، نتایج بدست آمده نشان داد که آپتامرهای 6V9B و 8D2B کمترین انرژی اتصال را نسبت به سایرین داشتند. همچنین، ساختارهای ۲ بعدی و ۳ بعدی گیرنده-سافرانال در شکل ۱ نشان داده شده است.

در مطالعه حاضر، پس از انجام داکینگ مولکولی بر روی چندین آپتامر با سافرانال، در نهایت آپتامری با بیشترین ΔG

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

منفی، آپتامر با ساختار RNA (8D2B) برای دینامیک مولکولی انتخاب شد. همچنین، آپتامری با ساختار DNA (6J2W) نیز انتخاب گردید که پس از آپتامر کاندید برای تحلیل دینامیک مولکولی، بیشترین ΔG منفی را داشت.



شکل ۱. ساختارهای سه بعدی و دو بعدی برهم‌کنش‌های اتصال سافرانال (لیگاند) در محل فعال آپتامرها

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

جدول ۲. نتایج داکینگ مولکولی برای آپتامرهای کاندید

شناسه PDB آپتامر	ثابت بازداری تخمینی (میکرومول)	ΔG (کیلوکالری بر مول)	کارایی داکینگ	کارایی لیگاند	برهم‌کنش H-bound	برهم‌کنش هیدروفوبیک	برهم‌کنش‌های π-π
8D2B	۵۰۵/۷۷	-۵/۳۱	-۰/۴۸	-۰/۴۱	-	G25, U24	A7, C22, U23
6V9B	۱۳۷/۱۳	-۵/۲۷	-۰/۴۷	-۰/۴۸	A1	U2	G7, G12
6J2W	۲۸۰/۶۸	-۴/۸۵	-۰/۴۴	-۰/۴۴	DG13	DG12, DT15, DC16	DG13
2L5K	۴۷۸/۳۱	-۴/۵۳	-۰/۴۱	-۰/۴۱	-	-	DA16, DC9
7QB3	۶۱۳/۶۲	-۴/۳۹	-۰/۳۹	-۴/۶۸	DG3	DG28, DG2	DG28

به منظور بررسی تغییر در دینامیک و پایداری آپتامرها (ssRNA و ssDNA)، ساختار آنها در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ۲۰۰ نانوثانیه قرار گرفت. نمودارهای RMSD و RMSF ابزارهای کلیدی در تحلیل شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هستند (شکل ۲). RMSD انحراف کلی ساختار از یک مرجع را نشان می‌دهد. مشاهده شد که ssRNA (شناسه 8D2B) پس از ۴۰ نانوثانیه با مقدار RMSD از ۰/۱ تا ۰/۴ نانومتر ثابت باقی ماند. بااین‌حال، نوسانات RMSD پیوسته بالاتر تا حدود ۱۶۰ نانوثانیه مشاهده شد. علاوه بر این، ssDNA (شناسه 6J2W) با نوسانات کم پس از ۲۰ نانوثانیه با مقدار RMSD از ۰/۱ تا ۰/۴ نانومتر ثابت باقی ماند. این نشان می‌دهد که سیستم مشابه بوده و به حفظ یکپارچگی ساختار کمک می‌نماید. علاوه بر این، نمودار RMSD ssRNA–سافرانال پروفایل‌های دینامیکی پایداری را در محدوده ۰/۱ تا ۰/۴ نانومتر نشان داد. ssRNA–سافرانال نوسانات بالاتری را در مقایسه با منحنی ssRNA پس از ۴۰ نانوثانیه نشان داد و RMSD آن پس از ۱۴۰ نانوثانیه به طور مداوم در مقایسه با ساختار ssRNA افزایش یافت. مقدار RMSD در ssDNA–سافرانال در مقایسه با گیرنده مرجع تا مقیاس زمانی ۲۰۰ نانوثانیه انحراف پایداری را نشان داد. همچنین، نمودار RMSD در ssDNA–سافرانال یک دینامیک پایدار در محدوده ۰/۰۰ تا ۰/۱ نانومتر نشان داد.

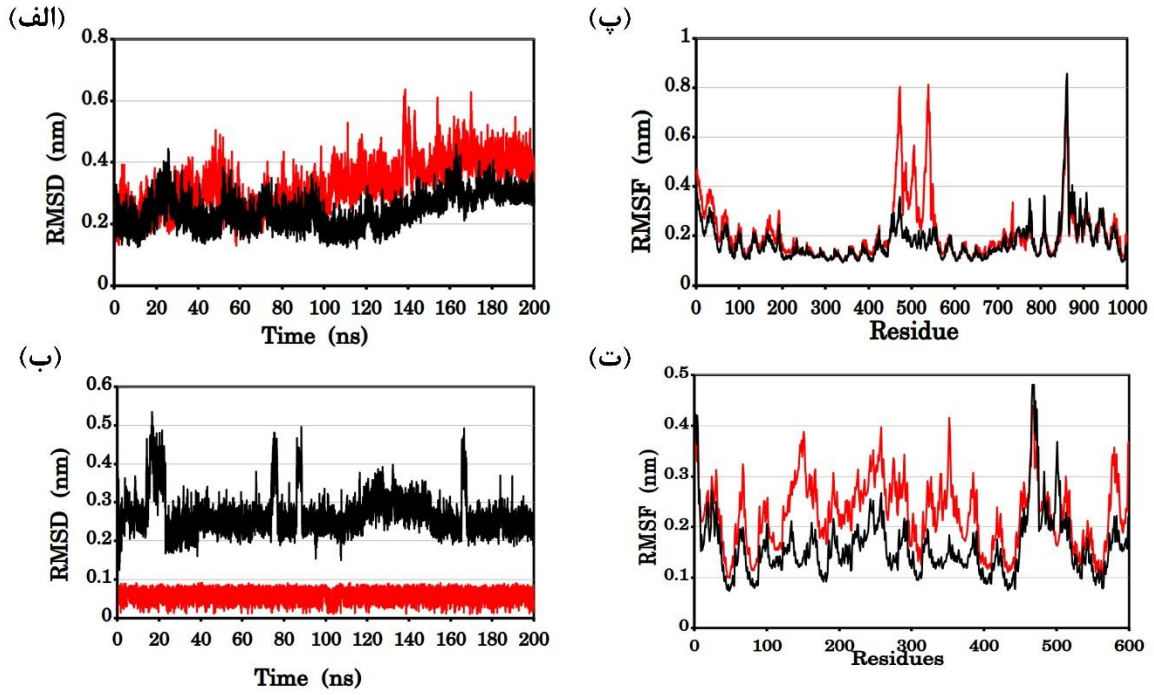
انعطاف‌پذیری دینامیکی و تحرک باقیمانده‌ها با استفاده از محاسبات RMSF برای کمپلکس‌های ssRNA و ssRNA–سافرانال محاسبه شد (شکل ۲–پ). باقی‌مانده‌هایی که در نوسان بوده و از ساختار کلی منحرف شدند با پیک‌هایی در نمودار RMSF نشان داده شدند. بنابراین، نوسان شدید RMSF در کمپلکس ssRNA–سافرانال بین ۰/۳ تا ۰/۸ نانومتر مشاهده شد، به این معنی که سیستم در مقایسه با ssRNA به عنوان مرجع، ناپایدار بود. میانگین مقادیر RMSF مشاهده شده برای کمپلکس‌های ssRNA و ssRNA–سافرانال به ترتیب ۰/۱۷ و ۰/۲۱ نانومتر به دست آمد. نمودار RMSF نوسان بالاتر بین موقعیت‌های ۴۰۰ تا ۶۰۰ را در کمپلکس ssRNA–سافرانال نشان می‌دهد که بیانگر این است که انعطاف‌پذیری ساختار ssRNA در حضور سافرانال توسط شبیه‌سازی تغییر می‌کند. به‌علاوه، مقدار RMSF برای ssDNA و کمپلکس ssDNA–سافرانال تعیین شد که به ترتیب ۰/۱۶ و ۰/۲۲ نانومتر بود (شکل ۲–ت). متعاقباً، نمودار RMSF برای ssDNA–سافرانال نوسان بالاتری بین موقعیت‌های ۱۵۰ تا ۴۰۰ نشان دادند که نشان می‌دهد انعطاف‌پذیری ساختار ssDNA در حضور سافرانال در طول شبیه‌سازی تغییر می‌نماید.

فشردگی و صلبیت کمپلکس‌های ssRNA و ssRNA–سافرانال با استفاده از Rg بررسی شدند که میانگین آن به ترتیب ۱/۵۴ و ۱/۵۲ نانومتر بود (شکل ۳–الف). نتایج از پروفایل Rg نشان داد که فشردگی و صلبیت کمپلکس ssRNA–لیگاند و همچنین مرجع، پس از ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانوثانیه به‌شدت کاهش یافت. همچنین، کمپلکس ssRNA–سافرانال در مقایسه با ssRNA به عنوان مرجع، چرخش کمتر و ساختار بسته‌تری را نشان داد.

علاوه بر این، مقدار متوسط Rg برای کمپلکس‌های ssDNA و ssDNA–سافرانال به ترتیب ۱/۰۷ و ۱/۱۷ نانومتر بود (شکل ۳–ب). نتایج از پروفایل Rg نشان داد که کمپلکس ssDNA–سافرانال و همچنین مرجع، در طول ۲۰۰ نانوثانیه بین ۱/۰۰ و ۲/۰۰ نانومتر پایدار ماند. بااین‌حال، پروفایل Rg نشان داد که فشردگی و صلبیت کمپلکس ssDNA–سافرانال تا بازه زمانی ۴۰ تا ۸۰ نانوثانیه کاهش یافت. تجزیه و تحلیل Rg بیان نمود درحالی‌که کمپلکس ssRNA–سافرانال کاهش فشردگی را در طول زمان نشان داد، کمپلکس ssDNA–سافرانال در طول دوره شبیه‌سازی نسبتاً پایدار باقی ماند. این یافته نشان می‌دهد که ssDNA ممکن است یکپارچگی ساختاری خود را بهتر از ssRNA در هنگام تعامل با سافرانال حفظ نماید.

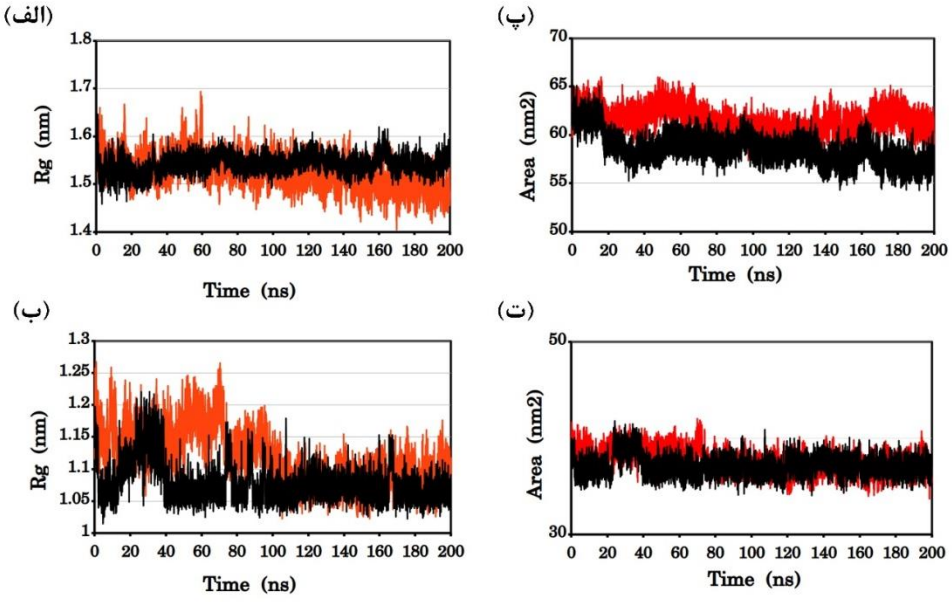
[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]



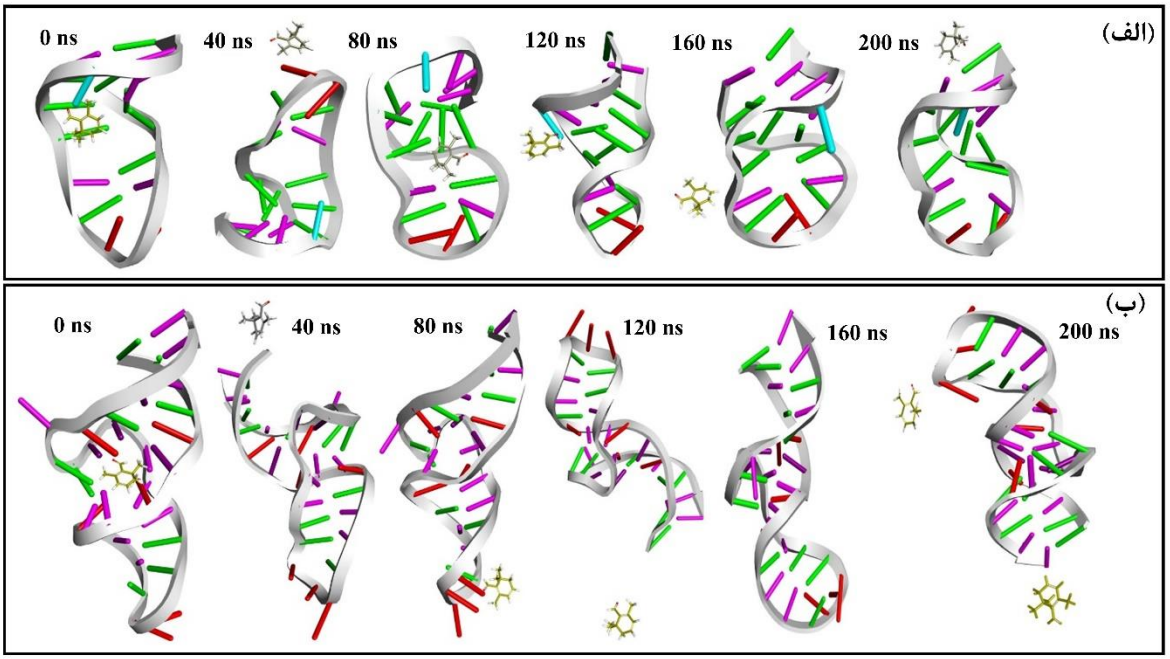
شکل ۲. نمودارهای RMSD الف) ssRNA (سیاه) و ssRNA-سافرانال (قرمز)؛ ب) ssDNA (سیاه) و ssDNA-سافرانال (قرمز). نمودار RMSF پ) ssRNA (سیاه) و ssRNA-سافرانال (قرمز)؛ ت) ssDNA (سیاه) و ssDNA-سافرانال (قرمز).

سطح قابل دسترس حلال (Solvent accessible surface area = SASA) برای ssRNA و ssRNA-سافرانال در رابطه با زمان، همان‌طور که در شکل ۳ (پ و ت) نشان داده شده است، محاسبه شد. مشاهده شد که ssRNA دارای مقدار متوسط SASA برابر با ۵۸/۶۲ نانومتر مربع بود. در مقابل، ssRNA-سافرانال دارای مقدار بالای SASA برابر با ۶۱/۴۶ نانومتر مربع بود که نشان‌دهنده انعطاف‌پذیری و بی‌ثباتی بیشتر است (شکل ۳-پ). علاوه بر این، برای ssDNA مقدار متوسط SASA برابر با ۳۷/۱۵ نانومتر مربع به دست آمد، درحالی‌که ssDNA-سافرانال دارای مقدار بالای SASA برابر با ۳۷/۶۶ نانومتر مربع بود (شکل ۳-ت). علاوه بر این، تصاویر لحظه به لحظه از شبیه‌سازی کمپلکس‌های ssRNA-سافرانال و ssDNA-سافرانال این نتایج را تأیید نمود (شکل ۴-الف و ب).



شکل ۳. نمودار Rg الف) برای ssRNA (سیاه) و ssRNA -سافرانال (قرمز)، و ب) برای ssDNA (سیاه) وssDNA -سافرانال (قرمز)؛ نمودار SASA پ) برای ssRNA (سیاه) وssRNA -سافرانال (قرمز)، و ت) برای ssDNA (سیاه) و ssDNA -سافرانال (قرمز).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]



شکل ۴. تصاویر لحظه به لحظه از شبیه‌سازی کمپلکس‌های الف) ssRNA-سافرانال و ب) ssDNA-سافرانال

• بحث

در این مطالعه، با استفاده از داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، برهم‌کنش‌های آپتامر-سافرانال مورد بررسی قرار گرفت. توانایی آپتامرها برای اتصال انتخابی به ترکیبات زیست فعالی مانند سافرانال، پتانسیل آنها را به عنوان حسگرهای تشخیصی و درمان‌های هدفمند افزایش می‌دهد. انرژی اتصال یک پارامتر مهم بوده که منعکس‌کننده ثبات مجموعه لیگاند-گیرنده می‌باشد. مقادیر پایین‌تر معمولاً نشان-دهنده تعاملات مطلوب‌تر است. Vidal-Limon و همکاران (۲۰۲۲) بیان کردند که شبیه‌سازی‌های اتصال مؤثر می‌توانند ارتباطات پیوندی را پیش‌بینی کرده و مکانیسم‌های برهم‌کنش بین لیگاندها و اهداف آن‌ها را روشن کنند (۳۵).

نتایج نشان داد که آپتامر ssRNA (8D2B) بهترین میل ترکیبی را برای اتصال به سافرانال دارد، درحالی‌که آپتامر ssDNA (6J2W) پایداری بیشتری در شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نشان داد. همچنین، نتایج به دست آمده از RMSD با یافته‌های Arooj و همکاران (۲۰۲۰) مطابقت دارد. زیرا مقدار RMSD زیر ۲ آنگستروم به دست آمد که نشان‌دهنده پایداری ساختاری و یکپارچگی کنفورماسیونی مناسب سیستم‌های مولکولی تحلیل‌شده می‌باشد. این مقدار پایین نشان می‌دهد که ساختارها در طول دوره شبیه‌سازی، شکل اولیه خود را حفظ کرده‌اند که نشانه‌ای قوی از تعاملات پایدار در کمپلکس‌های بیومولکولی می‌باشد (۳۶).

Sharma و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند نوسانات مشاهده شده در RMSD را می‌توان به تغییرات ساختاری ناشی از اتصال لیگاند نسبت داد (۳۷). این موضوع نشان می‌دهد که چگونه فعل و انفعالات لیگاند می‌تواند پویایی آپتامر را به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار دهد (۳۸). نتایج حاصل از RMSF نیز با مطالعات قبلی مطابقت دارد که نشان می‌دهد اتصال لیگاند می‌تواند انعطاف‌پذیری محلی را افزایش دهد، که ممکن است برای فرآیندهای تشخیص بیولوژیکی بسیار مهم باشد (۴۰، ۳۹). علاوه بر این، مشاهدات Rg به دست آمده مبنی بر اینکه کمپلکس ssRNA-سافرانال نسبت به ssRNA مرجع چرخش کمتری دارد، از این لحاظ مهم می‌باشند که به پویایی عملکردی اسیدهای نوکلئیک در طول تعامل با لیگاند مربوط می‌شوند (۴۱). این نتیجه که ssDNA ممکن است در هنگام تعامل با سافرانال بهتر از ssRNA یکپارچگی ساختاری خود را حفظ کند، با گزارش‌های قبلی که نشان داد آپتامرهای DNA اغلب صلبیت بیشتری نسبت به همتایان RNA خود نشان می‌دهند، مطابقت دارد که به دلیل تفاوت در کونفورماسیون‌ها ساختاری آنها می‌باشد (۴۲). انعطاف‌پذیری و بی‌ثباتی بیشتر کمپلکس ssRNA-سافرانال نسبت به ssRNA با مطالعات Kumar و همکاران (۲۰۰۲) و Nakano همکاران (۲۰۱۴) مطابقت دارد، که گزارش نمودند اتصال لیگاند می‌تواند منجر به افزایش مقادیر SASA در ساختارهای اسید نوکلئیک شود و نشان‌دهنده رفتار پویاتر در هنگام برهم‌کنش می‌باشد (۴۴، ۴۳). تغییرات طولانی مدت در نمودارهای RMSD و RMSF نشان‌دهنده تغییرات

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

ساختاری عمده‌ای است که می‌تواند منجر به کاهش قابل توجه اشغال شدن اکثر پیوندهای هیدروژنی شود. در نهایت، نتایج تجزیه و تحلیل RMSD، RMSF، Rg و SASA نشان داد که در حالی که هر دو آپتامر (ساختارهای کاندید ssRNA و ssDNA) پتانسیل اتصال سافرانال را نشان دادند، پروفایل‌های دینامیکی آنها چالش‌های احتمالی را برای کاربردهای تجربی نشان می‌دهد. بی‌ثباتی مشاهده شده سؤالاتی را در مورد کارایی آنها به عنوان حسگرهای زیستی که سافرانال را هدف قرار می-دهند، ایجاد می‌کند.گزارش مشابهی توسط Ropii و همکاران (۲۰۲۴) ارائه شد، که بی‌ثباتی دینامیک در کمپلکس‌های آپتامر-لیگاند می‌تواند مانع از کاربردهای عملی در سیستم‌های تشخیصی شود. همچنین، نتایج آنها نشان داد در حالی که داکینگ مولکولی اتصال قوی را در کمپلکس‌های آپتامر-لیگاند ارائه داد، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ناپایداری را در برخی از کمپلکس‌های مورد بررسی نشان داد (۴۵).

برای بهبود ساختار آپتامرهای ناپایدار بر اساس نتایج شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی و داکینگ مولکولی، می‌توان اقداماتی را در نظر گرفت. به طور مثال، Emami و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند طراحی مجدد ساختار آپتامرها با استفاده از نرم‌افزارهای مدل‌سازی مولکولی می‌تواند به افزایش پایداری آن‌ها کمک کند. تغییر در توالی نوکلئوتیدی یا افزودن گروه‌های شیمیایی جدید، مانند نوکلئوتیدهای اصلاح‌شده، می‌تواند بهبود قابل توجهی در پایداری ایجاد کند (۴۶). همچنین، Sun و همکاران (۲۰۲۲) انتخاب آپتامرهای با ثبات بالا از طریق روش‌های SELEX و تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند SELEX بر پایه نانوذرات را برای شناسایی آپتامرهای پایدارتر پیشنهاد دادند (۴۷). علاوه بر این، بهینه‌سازی شرایط محیطی مانند تنظیم pH و غلظت یون‌ها و استفاده از مواد تثبیت‌کننده نظیر گلیسرول یا دی متیل سولفوکسید (DMSO) می‌تواند به حفظ ساختار آپتامرها در طول زمان کمک کند (۱۶). تحلیل دقیق برهم‌کنش‌ها بین آپتامر و لیگاند نیز اهمیت دارد. با استفاده از شبیه‌سازی‌های بیشتر، می‌توان نقاط ضعف و قوت برهم‌کنش‌ها را شناسایی کرده و پیوندهای هیدروژنی را تقویت کرد تا پایداری کمپلکس افزایش یابد. این اقدامات نه تنها می‌تواند به بهبود عملکرد آپتامرها در کاربردهای زیستی کمک کند بلکه زمینه‌ساز توسعه حسگرهای مؤثرتر برای تشخیص ترکیبات زیست‌فعال خواهد بود (۱۸).

نتایج در مجموع نشان می‌دهد که درحالی‌که هر دو آپتامر پتانسیل اتصال سافرانال را نشان می‌دهند، بااین‌حال، اعتبار-سنجی تجربی بیشتر برای تأیید اثربخشی آنها به عنوان عوامل حسگری و یا درمانی ضروری می‌باشد. رفتار دینامیکی مشاهده شده از طریق شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر پیچیدگی این تعاملات تأکید می‌نماید و زمینه‌هایی را برای تحقیقات آینده با هدف بهینه‌سازی کمپلکس‌های آپتامر-سافرانال برای کاربردهای خاص برجسته می‌نماید. نتایج این مطالعه می‌تواند به توسعه فناوری‌های آپتامر برای شناسایی و پایش کیفیت مواد غذایی، به‌ویژه زعفران، کمک نماید.

- **سپاسگزاری**

این مطالعه از حمایت مالی پروژه مشترک بین‌المللی تحقیقاتی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری ایران و سازمان تحقیقات علمی و فناوری ترکیه (MSRT-TUBITAK) به شماره IRTU-2-1408 برخوردار بوده است. بدین‌وسیله، از وزارتخانه مذکور و همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه تبریز صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

- **References**

1. Rezaee R, Hosseinzadeh H. Safranal: from an aromatic natural product to a rewarding pharmacological agent. Iranian journal of basic medical sciences. 2013;16(1):12.
2. Heidarbeigi K, Mohtasebi SS, Foroughirad A, Ghasemi-Varnamkhasti M, Rafiee S, Rezaei K. Detection of adulteration in saffron samples using electronic nose. International Journal of Food Properties. 2015;18(7):1391-401.
3. Hong KL, Sooter LJ. Single-stranded DNA aptamers against pathogens and toxins: identification and biosensing applications. BioMed research international. 2015;2015(1):419318.
4. Kim S-H, Choi J-W, Kim A-R, Lee S-C, Yoon M-Y. Development of ssDNA aptamers for diagnosis and inhibition of the highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1. Biomolecules. 2020;10(8):1116.
5. Sun J, Zhang M, Gao Q, Shao B. Screening biotoxin aptamer and their application of optical aptasensor in food stuff: a review. Frontiers in Chemistry. 2024;12:1425774.
6. Zahraee H, Mehrzad A, Abnous K, Chen C-H, Khoshbin Z, Verdian A. Recent advances in aptasensing strategies for monitoring phycotoxins: promising for food safety. Biosensors. 2022;13(1):56.
7. Yoo H, Jo H, Oh SS. Detection and beyond: Challenges and advances in aptamer-based biosensors. Materials Advances. 2020;1(8):2663-87.
8. Liang G, Song L, Gao Y, Wu K, Guo R, Chen R, et al. Aptamer sensors for the detection of antibiotic residues—A mini-review. Toxics. 2023;11(6):513.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

9. Shaban SM, Kim D-H. Recent advances in aptamer sensors. Sensors. 2021;21(3):979.
10. Jeddi I, Saiz L. Three-dimensional modeling of single stranded DNA hairpins for aptamer-based biosensors. Scientific reports. 2017;7(1):1178.
11. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. Journal of computational chemistry. 1998;19(14):1639-62.
12. Douaki A, Garoli D, Inam AS, Angeli MAC, Cantarella G, Rocchia W, et al. Smart approach for the design of highly selective aptamer-based biosensors. Biosensors. 2022;12(8):574.
13. Khoshbin Z, Housaindokht MR, Izadyar M, Bozorgmehr MR, Verdian A. Recent advances in computational methods for biosensor design. Biotechnology and Bioengineering. 2021;118(2):555-78.
14. Oliveira R, Pinho E, Sousa AL, Dias Ó, Azevedo NF, Almeida C. Modelling aptamers with nucleic acid mimics (NAM): From sequence to three-dimensional docking. Plos one. 2022;17(3):e0264701.
15. Fadeev M, O'Hagan MP, Biniuri Y, Willner I. Aptamer–Protein Structures Guide In Silico and Experimental Discovery of Aptamer–Short Peptide Recognition Complexes or Aptamer–Amino Acid Cluster Complexes. The Journal of Physical Chemistry B. 2022;126(44):8931-9.
16. Park D-Y, Shin W-R, Kim SY, Nguyen Q-T, Lee J-P, Kim D-Y, et al. In silico molecular docking validation of procalcitonin-binding aptamer and sepsis diagnosis. Molecular & Cellular Toxicology. 2023;19(4):843-55.
17. Lee SJ, Cho J, Lee B-H, Hwang D, Park J-W. Design and prediction of aptamers assisted by in silico methods. Biomedicines. 2023;11(2):356.
18. Nguyen M-D, Osborne MT, Prevot GT, Churcher ZR, Johnson PE, Simine L, et al. Truncations and in silico docking to enhance the analytical response of aptamer-based biosensors. Biosensors and Bioelectronics. 2024;265:116680.
19. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, et al. The protein data bank. Nucleic acids research. 2000;28(1):235-42.
20. Bolton EE, Chen J, Kim S, Han L, He S, Shi W, et al. PubChem3D: a new resource for scientists. Journal of cheminformatics. 2011;3:1-15.
21. Van Rossum G, Drake FL. Python/C Api Manual-Python 3: CreateSpace; 2009.
22. Pilot BP. Release 2020. Dassault Systèmes: San Diego, CA, USA. 2020.
23. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of computational chemistry. 2009;30(16):2785-91.
24. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. SoftwareX. 2015;1:19-25.
25. Goodsell DS, Olson AJ. Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. 1990;8(3):195-202.
26. Schüttelkopf AW, Van Aalten DM. PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein–ligand complexes. Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography. 2004;60(8):1355-63.
27. Oostenbrink C, Villa A, Mark AE, Van Gunsteren WF. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6. Journal of computational chemistry. 2004;25(13):1656-76.
28. Wu Y, Tepper HL, Voth GA. Flexible simple point-charge water model with improved liquid-state properties. The Journal of chemical physics. 2006;124(2).
29. Bas DC, Rogers DM, Jensen JH. Very fast prediction and rationalization of pKa values for protein–ligand complexes. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. 2008;73(3):765-83.
30. Zhang S, Hahn DF, Shirts MR, Voelz VA. Expanded ensemble methods can be used to accurately predict protein-ligand relative binding free energies. Journal of chemical theory and computation. 2021;17(10):6536-47.
31. Martoňák R, Laio A, Parrinello M. Predicting crystal structures: the Parrinello-Rahman method revisited. Physical review letters. 2003;90(7):075503.
32. Toukmaji A, Sagui C, Board J, Darden T. Efficient particle-mesh Ewald based approach to fixed and induced dipolar interactions. The Journal of chemical physics. 2000;113(24):10913-27.
33. Grubmüller H, Heller H, Windemuth A, Schulten K. Generalized Verlet algorithm for efficient molecular dynamics simulations with long-range interactions. Molecular Simulation. 1991;6(1-3):121-42.
34. Hess B, Bekker H, Berendsen HJ, Fraaije JG. LINCS: a linear constraint solver for molecular simulations. Journal of computational chemistry. 1997;18(12):1463-72.
35. Vidal-Limon A, Aguilar-Toalá JE, Liceaga AM. Integration of molecular docking analysis and molecular dynamics simulations for studying food proteins and bioactive peptides. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2022;70(4):934-43.
36. Arooj M, Shehadi I, Nassab CN, Mohamed AA. Physicochemical stability study of protein–benzoic acid complexes using molecular dynamics simulations. Amino acids. 2020;52(9):1353-62.
37. Sharma J, Bhardwaj VK, Singh R, Rajendran V, Purohit R, Kumar S. An in-silico evaluation of different bioactive molecules of tea for their inhibition potency against non structural protein-15 of SARS-CoV-2. Food chemistry. 2021;346:128933.
38. Dutta Dubey K, Kumar Tiwari R, Prasad Ojha R. Recent advances in protein− ligand interactions: Molecular dynamics simulations and binding free energy. Current Computer-Aided Drug Design. 2013;9(4):518-31.
39. Bosshard HR. Molecular recognition by induced fit: how fit is the concept? Physiology. 2001;16(4):171-3.
40. Okazaki K-i, Takada S. Dynamic energy landscape view of coupled binding and protein conformational change: induced-fit versus population-shift mechanisms.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(32):11182-7.

41. Cheatham III TE. Simulation and modeling of nucleic acid structure, dynamics and interactions. Current opinion in structural biology. 2004;14(3):360-7.

42. Šponer Jí, Banáš P, Jurecka P, Zgarbová M, Kührová P, Havrila M, et al. Molecular dynamics simulations of nucleic acids. From tetranucleotides to the ribosome. The journal of physical chemistry letters. 2014;5(10):1771-82.

43. Kumar S, Nussinov R. Close-range electrostatic interactions in proteins. ChemBioChem. 2002;3(7):604-17.

44. Nakano M, Tateishi-Karimata H, Tanaka S, Sugimoto N. Affinity of molecular ions for DNA structures is determined by solvent-accessible surface area. The Journal of Physical Chemistry B. 2014;118(32):9583-94.

45. Ropii B, Bethasari M, Anshori I, Koesoema AP, Shalannanda W, Satriawan A, et al. The molecular interaction of six single-stranded DNA aptamers to cardiac troponin I revealed by docking and molecular dynamics simulation. Plos one. 2024;19(5):e0302475.

46. Emami N, Pakchin PS, Ferdousi R. Computational predictive approaches for interaction and structure of aptamers. Journal of Theoretical Biology. 2020;497:110268.

47. Sun D, Sun M, Zhang J, Lin X, Zhang Y, Lin F, et al. Computational tools for aptamer identification and optimization. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2022;157:116767.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]

In-Silico Study of Aptamer-Safranal Binding Using Molecular Docking and Dynamics Simulation

Mohammadi Z[1], Jafari M[2], Kashaninejad M[3]*

1- Ph.D. graduate, Department of Food Materials and Process Design Engineering, Faculty of Food Science, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran

2- Professor, Department of Food Materials and Process Design Engineering, Faculty of Food Science, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran. Corresponding author: E-mail: smjafari@gau.ac.ir

3- Professor, Department of Food Materials and Process Design Engineering, Faculty of Food Science, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran

Received 16 Oct, 2024 **Accepted 3 Dec, 2024**

Background and Objective: In this work, the binding interactions between ssDNA and ssRNA aptamers and safranal, a bioactive substance produced from saffron, were examined using molecular docking and dynamics simulations. The main objective was to find appropriate aptamers that could bind safranal effectively, with an emphasis on dynamic stability and binding affinity.

Materials and Methods: ssRNA and ssDNA aptamers with PDB IDs of 6V9B and 8D2B and 6J2W, 7QB3, and 2L5K, respectively, were subjected to molecular docking using AutoDock Tools 1.5.7. Following molecular docking, two candidate aptamers were subjected to 200 ns of molecular dynamics simulation using GROMACS 2020.1, which was employed to evaluate the stability of aptamer-ligand complexes.

Findings: According to molecular docking results, the ΔG values for aptamers 6J2W, 7QB3, and 2L5K were determined to be -4.85, -4.39, and -4.53 kcal/mol, respectively, while the values for aptamers 6V9B and 8D2B were -5.27 and -5.31 kcal/mol. Among the ssRNA aptamers, 8D2B performed the best. The lowest ΔG value of the ssDNA aptamer 6J2W also led to its selection. The ssDNA aptamer exhibited higher stability in the molecular dynamics simulation, while the ssRNA aptamer showed notable fluctuations in RMSD after 40 ns and reached instability in interaction with safranal. The ssRNA-safranal interaction exhibited higher fluctuations , according to the RMSF results, than the reference ssRNA.

Conclusion: The ssDNA aptamer (6J2W) is proposed as a potential option to develop aptamer-based sensors; nevertheless, further experimental validation is required to confirm its effectiveness. The quality and purity of saffron can be monitored with the use of this study.

Keywords: Safranal, Aptamer, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, Biosensor

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61186/nsft.20.2.57]