



UDK: 544.272

Umida RAMAZANOVA,

O'zbekiston Milliy universiteti magistranti

E-mail: umidaramazanova432@gmail.com

Shaxrizoda MATNAZAROVA,

O'zR FA, Ion-Plazma va Lazer Texnologiyalari instituti muhandisi

E-mail: shaxrizodamatnazarova300@gmail.com

Turg'unali AXMADJANOV,

O'zbekiston Milliy universiteti Fizika fakulteti Fotonika kafedrtasi mudiri

E-mail: t.akhmadjanov@nuu.uz

Umedjon XALILOV,

O'zR FA, Ion-Plazma va Lazer Texnologiyalari instituti bosh ilmiy xodimi

E-mail: umedjon.khalilov@outlook.com

Maksudbek YUSUPOV,

O'zR FA, Ion-Plazma va Lazer Texnologiyalari instituti bosh ilmiy xodimi

E-mail: maksudbek.yusupov@outlook.com

Geologiya fanlari universiteti dotsenti f.-m.f.d. X. Raximov taqrizi asosida

COLD ATMOSPHERIC PLASMA OXIDATION OF OLIGOSACCHARIDE: ATOMIC LEVEL MODELING

Annotation

Cold atmospheric plasma (CAP) is effectively used in several medical fields, particularly in the removal of biofilms from surfaces. However, the molecular mechanisms of CAP effects are still poorly understood. In this study, the mechanisms of CAP-induced oxidation of oligosaccharides were studied using reactive molecular dynamics (MD) simulations. In particular, the processes of interaction of reactive oxygen and nitrogen species formed by CAP with cellotriose (a model system for oligosaccharides) were studied. Simulation results showed that when reactive oxygen particles interact with cellotriose, they dissociate the structurally important glycosidic bonds of the molecule. This leads to the destruction of the oligosaccharide molecule. These MD results were in agreement with the experimental results on the oxidation of cellotriose by CAP.

Keywords: Cold atmospheric plasma, reactive oxygen and nitrogen species, oligosaccharide, plasma oxidation, reactive molecular dynamics.

ОКИСЛЕНИЕ ОЛИГОСАХАРИДА ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМОЙ: МОДЕЛИРОВАНИЕ НА АТОМНОМ УРОВНЕ

Аннотация

Холодная атмосферная плазма (ХАП) эффективно используется в ряде областей медицины, в частности, при удалении биопленок с поверхностей. Однако молекулярные механизмы эффектов ХАП до сих пор плохо изучены. В этом исследовании механизмы ХАП-индуцированного окисления олигосахаридов изучались с использованием моделирования реактивной молекулярной динамики (МД). В частности, изучались процессы взаимодействия активных форм кислорода и азота, образуемых ХАП, с целлотриозой (модельная система для олигосахаридов). Результаты моделирования показали, что при взаимодействии частиц активного кислорода с целлотриозой происходит диссоциация структурно важных гликозидных связей молекулы. Это приводит к разрушению молекулы олигосахарида. Эти результаты МД согласовывались с экспериментальными результатами по окислению целлотриозы с помощью ХАП.

Ключевые слова: холодная атмосферная плазма, активные формы кислорода и азота, олигосахариды, плазменное окисление, реактивная молекулярная динамика.

SOVUQ ATMOSFERIK PLAZMA YORDAMIDA OLIGOSAXARIDNING OKSIDLANISHI: ATOMAR DARAJADAGI MODELLASHTIRISH

Annotatsiya

Sovuq atmosferik plazma (SAP) bir nechta tibbiyot sohalarida, xususan sirtlardan biofilmlarni tozalashda samarali qo'llanilmoqda. Biroq, SAP ta'sirining molekulyar mexanizmlari hali ham yaxshi tushunilmagan. Ushbu tadqiqot ishida reaktiv molekulyar dinamika (MD) simulyatsiyalari yordamida oligosaxaridlarning SAP ta'sirida oksidlanish mexanizmlari o'rganildi. Xususan, SAP hosil qilgan reaktiv kislorod va azot turlarining sellotrioza (oligosaxaridlar uchun model tizim) bilan o'zaro ta'siri jarayonlari tadqiq etildi. Modellashirish natijalari reaktiv kislorod zarralari sellotrioza bilan o'zaro ta'sirlashganda molekulaning strukturaviy muhim bo'lgan glikozid bog'larini uzishini ko'rsatdi. Bu esa oligosaxarid molekulasining parchalanishiga olib keladi. Ushbu MD natijalar SAP orqali sellotrioza oksidlanishi bo'yicha eksperimental natijalar bilan mos keldi.

Kalit so'zlar: Sovuq atmosferik plazma, reaktiv kislorod va azot turlari, oligosaxarid, plazma yordamida oksidlash, reaktiv molekulyar dinamika.

Kirish. Biofilmlarning ko'payishi sog'liqni saqlash sohalarida bir qancha jiddiy muammolarni keltirib chiqarmoqda [1]. Ayniqsa, ularning jonli hamda jonsiz sirtlarda o'sa olish imkoniyati ko'plab muammolarga sabab bo'lmoqda [2,3]. Biofilmning ko'payish sikli bakteriyalarning sirtga turli darajadagi yopishishi bilan bog'liq, ya'ni u bakteriyalarning sirtidagi o'zaro ta'siridan boshlanib, hujayra klasterlarining biofilm matritsadan ajralib chiqishi bilan yakunlanadi [4,5].

Biofilm tarkibi oqsillar, nuklein kislotalar, aminokislotalar va polisaxaridlardan iborat [6]. Polisaxaridlar biofilm tarkibidagi polimer modda bo'lib, bakteriyalarni antibiotiklardan himoya qilish vazifasini bajaradi. Ushbu polisaxaridlar sababli an'anaviy sterilizatsiya usullari, ya'ni kimyoviy tozalash, avtoklav va rentgen nurlanishi yordamida tibbiy asbob-uskunalarini biofilmlardan (xususan, bakteriyalardan) tozalashda samarali natija bermaydi. Shu sababli, so'nggi yillarda, sovuq atmosferik plazma (SAP) biofilmlarni yo'q qilishda, ya'ni sirtini zararsizlantirishda yaxshi nomzod sifatida qo'llanila boshlandi [7,8]. SAP ko'plab inaktivatsiya mexanizmlaridan, masalan, biofilm to'plamlarini va ularning hosil bo'lishida muhim rol o'ynaydigan matritsa tarkibiy qismlari (masalan: oligosaxaridlar)ni beqarorlashtirish kabi mexanizmlardan foydalanadi [9]. Xususan, yaqinda o'tkazilgan tadqiqotda, *Escherichia coli* va *Staphylococcus aureus* biofilmlarini yo'q qilish uchun havo-dielektrik to'siqli razryad (havo-DTR) plazmasidan foydalanilgan [10]. Bunda, deyarli 4 daqiqadan so'ng, *Escherichia coli* ning 85% dan ortig'i va *Staphylococcus aureus* biofilmlarining 70% dan ko'prog'i metabolik qobiliyatini yo'qotgan. Bundan tashqari, havo-DTR bilan ishlov berish ikkala biofilmning membranalarini sezilarli darajada buzilishiga olib kelgan [10]. Boshqa bir tadqiqotda esa, SAP ning *Streptococcus mutans* biofilmlariga qarshi antimikrob ta'siri o'rganilgan va natijalar 2% xlorgeksidin yordamida olingan natijalar bilan taqqoslangan [11]. Yashovchan koloniyalar (masalan, koloniya hosil qiluvchi birlik [KHB])ni hisoblash va bioluminesensiya tahlili (BL) 150 s vaqt davom etgan SAP ta'siri KHB va BL qiymatlarini dastlabki qiymatlarga nisbatan sezilarli darajada kamaytirganini ko'rsatgan. Biroq 2% xlorgeksidin SAP bilan ishlov berishga qaraganda kuchliroq ta'sir ko'rsatgani aniqlangan. Boshqa tomondan, xlorgeksidin ta'siridan keyin biofilmda strukturaviy yoki morfologik o'zgarishlar kuzatilmagan, SAP bilan ishlov berishda esa bu o'zgarishlarning aniq belgilari ko'ringan. Undan tashqari, plazma bilan ishlov berilgandan keyin xlorgeksidinda kuzatilmagan holat, ya'ni DNK ning shikastlanishi aniqlangan. Mualliflar biofilmni yo'q qilishda kimyoviy (xlorgeksidin) ta'sirdan ko'ra SAP bilan ishlov berish og'iz ichi bo'shlig'ini kamroq zararsizlantirish strategiyasi sifatida SAPdan foydalanish mumkinligini taklif qilishgan [11].

Antibiotiklar biofilm matritsasiga past kiruvchanlikka ega va shu sababli, biofilm ichida joylashgan bakteriyalar antimikrob va antibiotik dorilarga nisbatan yuqori qarshilik ko'rsatadi [12,13]. Boshqa tarafdin, SAP hosil qilgan reaktiv kislorod va azot turlari (RKAT) biofilmga chuqur kirib borish imkoniyatiga ega [14]. Bundan tashqari, plazmaning biofilm bilan o'zaro ta'sirida hosil bo'lgan ikkilamchi RKAT bakteriya hujayrasi tashqarisidagi polimer moddaning qalinligini kamaytiradi, bu esa bakteriya hujayrasining SAP ga sezuvchanligini oshiradi [15]. Biofilmning buzilishi va bakteriyalarni yo'q qilishning ushbu o'ziga xos mexanizmi sababli biofilm SAP tomonidan hosil qilingan oksidlovchi stressga nisbatan qarshilikni rivojlantirishi qiyin. Bu esa SAPni infeksiyalash va bakteriyaviy patogenlarga qarshi samarali usul deb hisoblash imkonini beradi. Adabiyotlarda SAP ning antimikrobial ta'siri yaxshi o'rganilgan bo'lsada [16], biofilm tarkibining murakkabligi tufayli SAP ta'sirining molekulyar mexanizmlari hali ham yaxshi tadqiq etilmagan. Shu jihatdan, biofilm komponentlaridan biri bo'lmish polisaxaridlar bilan plazma ta'sirini molekulyar darajada tushunish juda muhim hisoblanadi.

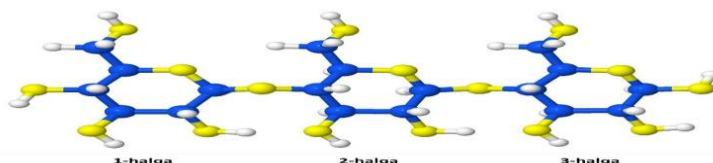
Soigent va boshqalar O₂, N₂ va Ar gazlari orqali hosil qilingan RF (radio chastotali) plazma yordamida mono- va polisaxaridlar kimyoviy o'zgarishga uchraganligini aniqlashgan [17]. Mualliflar ta'kidlashicha, plazma bilan ishlov berish natijasida har bir monosaxarid birligida o'rtacha bitta karbonil guruhi hosil bo'lgan. Ushbu karbonil guruhlari SAP bilan ishlov berilgan monosaxaridlarning ichki qismida va yuzasida hosil bo'lgan [17]. Li va boshqalar glyukozaning suvli eritmasiga DTR plazmasi bilan ishlov berish asosan kislotalar (masalan, oksalik, glikolik, tartarik, glitserik va chumoli kislotalari) hosil bo'lishiga olib kelishini ko'rsatgan. Bunda RKT, xususan, gidroksil radikallari asosiy rolni o'ynashi aniqlangan [18]. Shunga o'xshash xulosa yaqinda o'tkazilgan tajribada, ya'ni SAP hosil qilgan reaktiv turlari tomonidan D-glyukoza oksidlanishi tadqiqotida ham qilingan [19]. Tajribalar gidroksil (OH) radikallari va ayniqsa kislorod atomlari (ya'ni O(³P) radikallari yoki oddiy O atomlari) kabi qisqa-yashovchi zarralar glukoza oksidlanishida asosiy rol o'ynaydigan reaktiv turlari ekanligini, uzoq yashovchi vodorod peroksidi H₂O₂ esa oksidlanishda ahamiyatsiz ekanligini ko'rsatgan. Mualliflar, shuningdek, Ar/O₂ aralashmali (N₂ himoya oqimli yoki oqimsiz) plazmada glyukozaning asosiy oksidlovchilari O atomlari ekanligini ta'kidlaganlar [19]. Shunga o'xshash bayonot [20] da xabar qilingan, ya'ni O atomlari suvli eritmada hech qanday oraliq reaksiyalarsiz (ya'ni, suv molekularining dissotsiatsiyasi sodir bo'lmasdan) bevosita organik molekullarni oksidlashi mumkinligi aytilgan. Unda aytilishicha, suyuq fazada kimyoviy prekursorlarga ehtiyoj bo'lmagan holda SAPdan O atomlarning effektiv manbasi sifatida foydalanish mumkin [20]. Almeida va boshqalar, bevosita va bilvosita plazma bilan ishlov berish jarayonida oligosaxaridlar zanjiri uzunligining to'rtinchi yettigacha glikozid bog'li saxarid monomerlariga qisqarishini ko'rsatishgan; shu kabi SAP effekti fruktozada ham kuzatilgan [21]. Mualliflarning fikriga ko'ra, bevosita yoki bilvosita SAP bilan ishlov berish plazma reaktiv turlarning reaksiyasi tufayli glikozid bog'larining uzilishiga olib keladi [21]. Delaux va boshqalar SAP hosil qilgan reaktiv turlarining selluloza bilan o'zaro ta'siri glikozid bog'larning uzilishiga va qisqa zanjirli sellodekstrinlarning ajralib chiqishiga, bu esa natijada tarmoqlangan glyukanlarning hosil bo'lishiga olib kelishini ko'rsatgan [22]. Shunga qaramay, yuqoridagi eksperimental natijalar plazmaning oligosaxaridlarga ta'siri haqida cheklangan tushunchalarni beradi va uning ta'sir qilish molekulyar mexanizmlarini tushuntirib bera olmaydi.

Shu nuqtai nazardan, ushbu tadqiqot ishida SAP hosil qilgan RKAT bilan biofilmning asosiy tarkibiy qismlaridan biri bo'lgan oligosaxarid uchun tanlangan model tizim o'zaro ta'siri o'rganiladi. Xususan, reaktiv molekulyar dinamika (MD) simulatsiyalarini bajarish orqali RKATning sellotrioza molekuli bilan o'zaro ta'siri mexanizmlari tadqiq etiladi.

Modellashtirish tafsilotlari. Plazmaning sellotrioza ta'sirini yaxshiroq tushunish, ya'ni SAP hosil qilgan RKATning sellotrioza bilan o'zaro ta'sir mexanizmlarini atomar darajada tadqiq etish uchun zichlik funksionali-mustahkam

bog'lanish (density functional based tight binding-DFTB) potensialidan [23] foydalangan holda reaktiv MD simulyatsiyalari amalga oshirildi. DFTB approksimatsiyali zichlik funksionali nazariyasi (density functional theory-DFT) usuli bo'lib, DFT umumiy energiya ifodasini Teylor qatoriga yoyishga asoslangan. DFTB hisoblash jihatidan DFTga nisbatan ikki marta tez [23], ammo ReaxFF-MD kabi klassik reaktiv MD usullariga qaraganda ancha sekin [24]. Biroq, u tezlik va aniqlikni yo'qotmasdan H o'tish energiya to'siqlarini, proton yaqinlashuvini va H bog'lanish energiyasini aniq ifodalaydi [25]. Bundan tashqari, u ReaxFF-MD aniq ifodalay olmaydigan rezonans strukturalarni to'g'ri tavsiflashi mumkin [26]. Ushbu tadqiqot ishida DFTBning kengaytirilgan va takomillashtirilgan DFTB3 versiyasidan hamda atomlar orasidagi o'zaro ta'sirlarni ifodalash uchun "3ob-3-1" parametrlar to'plamidan foydalanildi [25]. Ushbu parametrlar to'plami DFTB3 uchun maxsus ishlab chiqilgan bo'lib, u organik molekular hamda bio-molekular uchun ishlatilishi mumkin [27,28].

Oligosaxarid uchun model tizim sifatida sellotrioza strukturasidan foydalanildi (1-rasm). Sellotrioza trisaxarid strukturasini 1,4-β glikozid bog'lari orqali bog'langan uchta β-D-glyukoza monomerlaridan iborat. SAP hosil qilgan RKAT (ya'ni, O, OH, HO₂[•], H₂O₂, O₃[•], NO[•], NO₂[•], NO₂⁻ va NO₃⁻) bilan sellotrioza o'zaro ta'sirida molekulada mavjud bog'larning barcha mumkin bo'lgan uzilish va hosil bo'lish jarayonlari batafsil o'rganilishi hamda ba'zi (cheklangan) statistik ma'lumotlarni olish uchun ko'p sonli DFTB-MD simulyatsiyalari amalga oshirilishi kerak. Shu sababli ushbu tadqiqot ishida, RKAT va sellotrioza trisaxaridi o'zaro ta'sirining mumkin bo'lgan barcha reaksiya mexanizmlarini o'rganish uchun 100 ta DFTB-MD simulyatsiyalari amalga oshirildi. Shuni ta'kidlash kerakki, DFTB usulida tizimni suv qatlami bilan modellashtrish juda uzoq hisoblash vaqtini talab qilganligi sababli, ushbu ishda sellotrioza molekulasi suv bilan qoplangan qatlami hisobga olinmadi. Shunday bo'lsa-da, ushbu ishdagi simulyatsiya natijalari sifat jihatidan eksperimental natijalarga mos keldi (natijalar va ularning muhokamasi bo'limiga qarang), bu esa tadqiqotlarda qo'llanilgan yondashuv (ya'ni, suv qatlamisiz sellotrioza bilan foydalanish) yetarlicha asoslanganligini ko'rsatadi.

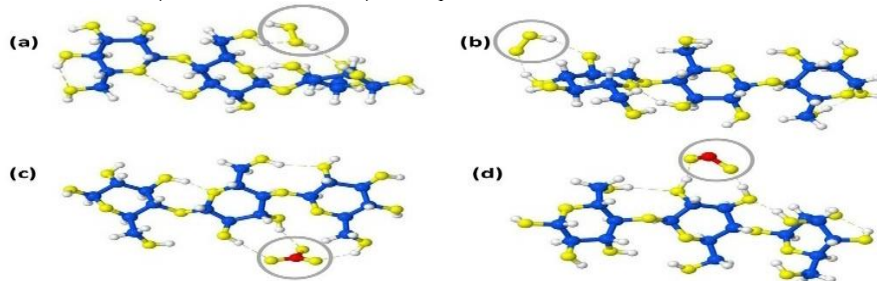


1-rasm. Uchta β-D-glyukoza monomeridan, ya'ni uchta halqadan tashkil topgan sellotrioza molekulasi sxematik ko'rinishi. C, O va H atomlari, mos ravishda, ko'k, sariq va oq ranglarda ko'rsatilgan.

Sellotrioza molekulasi (66 ta atomdan iborat, 1-rasmga qarang) o'lchamlari 25 Å × 25 Å × 25 Å bo'lgan simulyatsiya qutisiga joylashtirildi. Ushbu simulyatsiya qutisining o'lchami model molekuladan atrofida bitta tasodifiy RKATni hosil qilish uchun yetarlicha katta qilib olindi va uchchala yo'nalish bo'ylab davriy chegaraviy shartlar qo'llanildi.

Dastlab, sellotrioza energiyasi birlashgan gradient usuli yordamida minimallashtirildi. So'ngra, ushbu molekulada 15 ps vaqt davomida NVT (ya'ni, tizimdagi zarralar soni N, hajmi V va harorati T saqlanadigan) ansambl yordamida 300 K ga qizdirildi. Bunda Berendsen termostatidan foydalanildi va ulanish davriyligi 0.1 ps qilib olindi [29]. Barcha MD modellashtrishlarida vaqt qadami etib 0.5 fs tanlandi. Termolizatsiya qilingan sellotrioza atrofida molekuladan minimal 5 Å masofada bitta tasodifiy RKAT (masalan, bitta OH[•]) hosil qilindi. Ushbu masofa zarra va sellotrioza molekulasi orasidagi dastlabki bog'lanmagan o'zaro ta'sirlarning (ya'ni, Kulon va Van der Vaals ta'sirlari) oldini olish uchun tanlandi. Hosil qilingan zarra va sellotrioza orasidagi o'zaro ta'sir simulyatsiyalari har bir RKAT uchun 100 marta takrorlandi. Bunda har bir simulyatsiya 30 ps (ya'ni, 6 × 10⁴ iteratsiya) davom etdi va ushbu vaqt strukturada kimyoviy bog'lar uzilishi va shakllanishini kuzatish uchun yetarli bo'ldi. Barcha simulyatsiyalar DFTB+ paketidan foydalangan holda amalga oshirildi.

Natijalar va ularning muhokamasi. Ushbu tadqiqot ishida RKAT (ya'ni, O, OH, HO₂[•], H₂O₂, O₃[•], NO[•], NO₂[•], NO₂⁻ va NO₃⁻) ning sellotrioza trisaxaridi bilan o'zaro ta'sirini o'rganish uchun reaktiv DFTB-MD simulyatsiyalari amalga oshirildi. Bunda, asosan, sellotrioza sodir bo'lgan kimyoviy bog'larning hosil bo'lish va uzilish jarayonlariga e'tibor qaratildi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, simulyatsiya vaqti davrida HO₂[•], H₂O₂, O₃[•], NO[•], NO₂[•], NO₂⁻ va NO₃⁻ zarralar sellotrioza molekulasi bilan hech qanday kimyoviy bog' uzilishi yoki shakllanishiga olib kelmadi, ya'ni ular faqat zaif bo'lgan bog'lanmagan o'zaro ta'sirlarda qatnashishdi. Xususan, sellotrioza HO₂[•], H₂O₂, NO₂[•] va NO₃⁻ zarralar bilan zaif tortishuvchi (2-rasm), NO[•] va NO₂[•] zarralar bilan esa zaif itaruvchi o'zaro ta'sirlarni hosil qildi. Ushbu zarralardan farqli ravishda, O₃ molekulasi qaysi tomoni (ya'ni, qaysi kislorod atomi) bilan molekulaga yaqinlashishiga qarab ikkala (ya'ni, ba'zan zaif tortishuvchi va ba'zan zaif itaruvchi) ta'sirni ko'rsatdi. Bundan tashqari, O atomlari va OH radikallarning trisaxarid bilan o'zaro ta'sirida bog'larning uzilish va hosil bo'lish jarayonlari kuzatildi. Qizig'i, bu ikkala zarraning reaksiya mexanizmlari juda o'xshash, ya'ni ikkalasi ham sellotrioza molekulasi bilan H atomini ajratib olib, HO[•] radikalini (O atomi holatida) yoki suv molekulasi (OH radikali holatida) hosil qiladi.

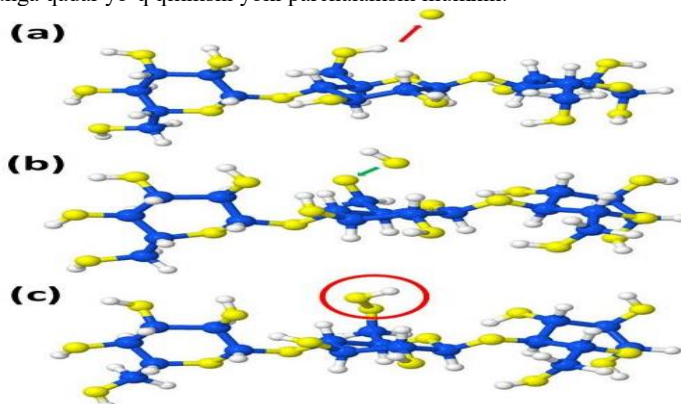


2-rasm. H₂O₂ (a), HO₂[•] (b), NO₃⁻ (c) va NO₂⁻ (d) zarralarining sellotrioza bilan zaif tortishuvchi o'zaro ta'siri. Ushbu zarralar kulrang aylanalar ichida ko'rsatilgan.

Boshqacha qilib aytganda, O atomi ikkita HO^{*} radikali vazifasini bajaradi. Shu sababli, reaksiya mexanizmlari bo'yicha statistik natijalarni olish uchun keyingi reaktiv MD simulyatsiyalarida faqat O atomlarining o'zaro ta'sir mexanizmlari tadqiq etildi. Simulyatsiya natijalari shuni ko'rsatdiki, barcha kimyoviy reaksiyalar sellotrioza ning ma'lum bir qismidan (masalan, gidroksimetil guruhidan) H-abstraksiyasi bilan boshlanadi. Boshqacha qilib aytganda, O atomi H (yoki ba'zi hollarda ikkita H) atomini strukturadan ajratib oladi, bu esa keyingi dissotsiatsiyaga yoki ba'zi bog'lanishlarning shakllanishiga olib keladi.

O atomi bilan ko'p kuzatiladigan reaksiya mexanizmlaridan biri 3-rasmda tasvirlangan. Bunda, O atomi 2- (o'rta) halqadagi gidroksimetil guruhidan H atomini ajratib oladi (3a-rasm) va natijada ikkita radikal, ya'ni C-O^{*} va ^{*}OH hosil bo'ladi (3b-rasm). So'ngra, bu ikkala radikal bir-biri bilan o'zaro kimyoviy bog'lanib, tizimda yangi gidroksil guruhini hosil qiladi (3c-rasm).

Sellotrioza ning o'rta halqasida hosil bo'lgan OOH guruhiga e'tibor berilsa, uning barqaror bo'lishligi shart emas, ya'ni orqaga qaytish reaksiyasi ham sodir bo'lishi mumkin; radikal molekulalar qayta tartibga solinib, keyingi qadamlarda stabilroq radikal hosil bo'lgunga qadar yo'q qilinishi yoki parchalanishi mumkin.



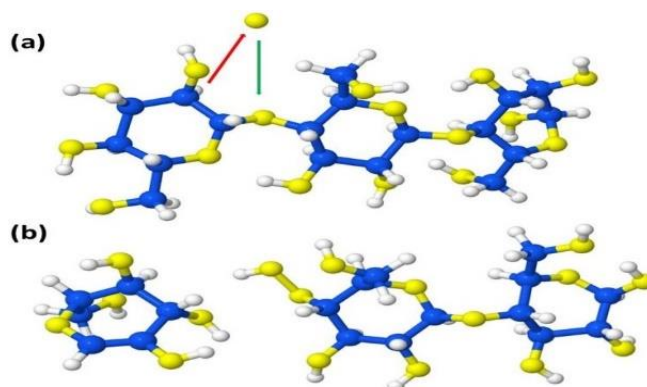
3-rasm. Sellotrioza ning o'rta halqasi bilan O atomi o'zaro ta'siri reaksiya mexanizmi. Bunda, (a) O atom molekuladagi H atomini ajratib oladi (qizil ko'rsatkich), (b) hosil bo'lgan ^{*}OH radikali C-O^{*} bilan qayta bog'lanadi (yashil ko'rsatkich) va natijada (c) molekulada yangi OH guruhi hosil bo'ladi (qizil aylana).

Bu ishda O atomlarining molekulaga ketma-ket ta'siri o'rganilmaganligi sababli, keyingi reaksiyalar sodir bo'lishi va u orqali barqaror strukturaga hosil bo'lishini kuzatishning imkoniyati yo'q. Shunday bo'lsa-da, ushbu "birinchi qadam" reaksiyalari eksperiment yordamida kuzatish qiyin bo'lgan reaksiya mexanizmlarining ilk bosqichlarini tushunishga yordam beradi. Bu turdagi reaksiya mexanizmi (ya'ni, H-abstraksiyasi va OH ning keyingi bog'lanishi) sellotrioza molekulasi boshqa qismlarida ham sodir bo'lishi mumkin va bu MD simulyatsiyalarida eng ko'p (ya'ni, umumiy simulyatsiyalarning 76%ida) kuzatilgan reaksiya mexanizmi bo'ldi. Ko'rinib turibdiki, bu reaksiya mexanizmi oxir-oqibat tizimga qo'shimcha O atomining qo'shilishiga olib keladi (+16 Da), bu esa eksperimental natijalarga mos keldi [30]. Darhaqiqat, SAP bilan ishlov berilgan sellotrioza ning mass-spektrometriya natijalari molekulaga qo'shimcha O atomlari qo'shilganligini (ya'ni, OH guruhlari hosil bo'lishini) ko'rsatgan [30]. Molekulaga qo'shimcha O atomining qo'shilishi SAP yordamida D-glyukoza oksidlanishida ham kuzatilgan [19]. Natijalar plazma bilan ishlov berilgandan keyin D-glyukon kislotasi eng ko'p uchrovchi oksidlanish mahsuloti ekanligini ko'rsatgan (ya'ni glyukoza + 16 Da) [19]. Shuni ta'kidlash joizki, ushbu tadqiqot simulyatsiyalari eksperimentda kuzatilgan strukturada ikki yoki uchta qo'shimcha O atomining qo'shilishini tushuntirib berolmaydi, chunki yuqorida ta'kidlanganidek, ushbu ishda O atomlarining sellotrioza molekulasi ketma-ket ta'siri o'rganilmagan. Simulyatsiya natijalari boshqa reaksiya mexanizmlarini, ya'ni aldegid yoki efir yoki keton guruhlari hosil bo'lishini ham ko'rsatdi; bunda O atomi tizimdan bir vaqtning o'zida ikkita H atomini ajratib olib (ya'ni, sellotrioza - 2 Da), suv molekulasi aylanadi.

Ayrim reaksiya mexanizmlarida 2 ta H-abstraksiya reaksiyasidan keyin strukturada qolgan radikal joyni ko'rish mumkin va bu radikal joy yangi O atomi bilan reaksiyaga kirishishi va shu orqali karbonat yoki karboksilat efiri guruhlari hosil qilishi mumkin. Bu esa, eksperimentda kuzatilgan + 14 Da strukturaning shakllanishiga olib keladi.

Simulyatsiyalarda kuzatilgan yana bir muhim ahamiyatga ega bo'lgan reaksiya mexanizmi, ya'ni molekulada glikozid bog'ining dissotsiatsiyalanishi va natijada qo'shimcha O atomli disaxarid hosil bo'lishi mexanizmi 4-rasmda keltirilgan.

4-rasm. O atomi ta'sirida 1- (chap) va 2- (o'rta) halqalar orasidagi glikozid bog'ining uzilish mexanizmi. (a) O atomining 1-halqadan H-abstraksiyasi (qizil ko'rsatkich) va OH qo'shilish (yashil ko'rsatkich) reaksiyalari, (b) 1- va 2-halqa rasidagi glikozid bog'ining uzilishi. Natijada, disaxarid + 16 Da (o'ngda) va kamroq massaga ega monosaxarid (chapda) hosil bo'ladi.



Rasmdan ko'rinadiki, dastlab kislorod atomi 1-halqadan H atomini ajratib olib, $\cdot\text{OH}$ radikalini hosil qiladi. So'ngra, ushbu radikal 1- va 2- halqalar orasidagi glikozid bog'dagi kislorod atomi bilan bog'lanadi. Bu esa, natijada, ushbu glikozid bog'ining uzilishiga va monosaxaridda $\text{C}=\text{C}$ juft bog'ining hosil bo'lishga olib keladi (4b-rasm). Umuman, ushbu reaksiya natijasida kamroq massaga ega monosaxarid va disaxarid + 16 Da hosil bo'ladi. Yuqorida ta'kidlanganidek, 2-halqada hosil bo'lgan OOH guruhining kimyoviy barqaror bo'lishi shart emas va barqaror mahsulotlar hosil bo'lishi uchun keyingi O atom ta'siri reaksiyalari sodir bo'lishi mumkin. Ushbu reaksiyaga o'xshash reaksiya 2- (o'rta) va 3- (o'ng) halqalar orasida ham sodir bo'lishi va natijada, kamroq massaga ega disaxarid va monosaxarid + 16 Da hosil bo'lishi mumkin. Shunday qilib, ushbu tadqiqotda asosiy e'tibor SAP ta'sirida oksidlanishning ilk bosqichlarida hosil bo'ladigan boshlang'ich mahsulotlarga qaratildi. Shunga qaramay, ushbu tadqiqot natijalari eksperimental natijalarga to'liq mos keldi [30].

Xulosalar. Ushbu DFTB-MD tadqiqot ishida SAP hosil qilgan RKATning sellotrioza oligosaxaridi bilan o'zaro ta'siri mexanizmlari atomar darajada tadqiq etildi. Olingan simulyatsiya natijalari shuni ko'rsatdiki, sellotrioza $\text{HO}_2^\cdot$, H_2O_2 , NO_2^- va NO_3^- zarralar bilan zaif tortishuvchi, $\cdot\text{NO}$ va $\cdot\text{NO}_2$ zarralar bilan esa zaif itaruvchi o'zaro ta'sirlarni hosil qildi. Ushbu zarralardan farqli ravishda, O_3 molekulasini qaysi tomoni (ya'ni, qaysi kislorod atomi) bilan molekulaga yaqinlashishiga qarab ikkala (ya'ni, ba'zan zaif tortishuvchi va ba'zan zaif itaruvchi) ta'sirni ko'rsatdi. Sellotrioza O atomlari tomonidan oksidlanishi natijasida esa molekulaga qo'shimcha O atomlari qo'shilishi (ya'ni, gidroksil guruhlar hosil bo'lishi), aldegid yoki efir yoki keton guruhlar hosil bo'lishi va glyukoza monomerlari orasidagi glikozid bog'larining uzilishi kuzatildi. Ushbu tadqiqot natijalari eksperimental natijalar bilan to'liq mos keldi.

Umuman olganda, ushbu tadqiqot ishi oligosaxaridlar biofilmlarning asosiy tarkibiy qismlaridan biri bo'lganligi sababli, plazma orqali biofilmlarni yo'q qilish mexanizmlarini atomar darajada tushunishga imkon beradi.

Tashakkurnoma. Ushbu tadqiqot ishi O'zbekiston Respublikasi Innovatsion rivojlanish agentligi tomonidan moliyalashtirilgan F-FA-2021-512 fundamental loyiha doirasida amalga oshirildi.

ADABIYOTLAR

1. Abdallah, M., Benoliel, C., Drider, D. et al. Biofilm formation and persistence on abiotic surfaces in the context of food and medical environments. *Arch. Microbiol.* 196, 453 (2014).
2. Akos V., Victoria H., K Scott P. Analytical challenges of microbial biofilms on medical devices. *Anal. Chem.* 84, 3858 (2012).
3. Estivill D., Arias A., Torres-Lana A. et al. Biofilm formation by five species of *Candida* on three clinical materials. *Microbiol. Methods* 86, 238 (2011).
4. S H.-. Joo, Otto M., Molecular basis of in vivo biofilm formation by bacterial pathogens. *Chem. Biol.* 19, 1503 (2012).
5. Garrett T. R., Bhakoo M., Zhang Z., Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Prog. Nat. Sci.* 18, 1049 (2008).
6. Flemming H.-C., Neu T. R., Wozniak D. J., The EPS J., matrix: the 'house of biofilm cells. *Bacteriol.* 189, 7945 (2007).
7. Mai-Prochnow A., Bradbury M., Ostrikov K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Response and Resistance to Cold Atmospheric Pressure Plasma Is Linked to the Redox-Active Molecule Phenazine. *PLoS One*, 10, e0130373 (2015).
8. Mai-Prochnow A., Chapter 4-Cold Plasma to Control Biofilms on Food and in the Food-Processing Environment, Academic Press, 109, 143 (2020).
9. Mai-Prochnow A., Zhou R., Zhang T. et al. Interactions of plasma-activated water with biofilms: inactivation, dispersal effects and mechanisms of action. *NPJ Biofilms Microbio.* 7, 1 (2021).
10. Khosravi S., Jafari S., Zamani H. and et al. Inactivation of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Biofilms by Air-Based Atmospheric-Pressure DBD Plasma. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 193, 3641. (2021).
11. Nima G., Harth-Chu E., Hiers R. D. and et al. Antibacterial efficacy of non-thermal atmospheric plasma against *Streptococcus mutans* biofilm grown on the surfaces of restorative resin composites. *Sci. Rep.* 11, 23800, (2021).
12. Lahiri D., Dash S., Dutta and R. et al. Elucidating the effect of anti-biofilm activity of bioactive compounds extracted from plants. *Biosci.* 44, 52 (2019).
13. Tanhay Mangoudehi H., Zamani H., Shahangian S. S. and et al. Effect of curcumin on the expression of *ahyI/R* quorum sensing genes and some associated phenotypes in pathogenic *Aeromonas hydrophila* fish isolates. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 36, 70 (2020).
14. Pei X., Lu X., Liu J., Liu et al D., A battery-operated atmospheric-pressure plasma wand for biomedical applications. *Appl. Phys.*, 45, 165205 (2012).

15. Bourke P., Ziuzina D., Han L. et al. Microbiological interactions with cold plasma. *J. Appl. Microbiol.*, 123, 308 (2017).
16. Christoph O., Margarete N. and Jin Ch. W. Microbial mutagenesis by atmospheric and room-temperature plasma (ARTP): the latest development. *Bioresour. Bioprocess*, 5, 12 (2018)
17. . Soignet D, Hinojosa O., Ward T. et al. The effects of plasma irradiation on saccharides. *J. Macromol.Sci. Chem.*, 17, 403 (1982)
18. Li Y., Friedman G., Fridman A. et al. Decomposition of sugars under non-thermal dielectric barrier discharge plasma. *Clin. Plas. Med.*, 2, 56 (2014).
19. Ahmadi M., Nasri Z., T. von Woedtke et al. d-Glucose Oxidation by Cold Atmospheric Plasma-Induced Reactive Species. *ACS Omega*, 7, 28361 (2022).
20. Benedikt J., Mokhtar M. Hefny, Shaw A. et al. The fate of plasma-generated oxygen atoms in aqueous solutions: non-equilibrium atmospheric pressure plasmas as an efficient source of atomic O(aq). *Phys. Chem. Chem.Phys.*, 20, 12037 (2018).
21. Almeida F. D. L., Cavalcante R. S., Cullen P. J. et al. Effects of atmospheric cold plasma and ozone on prebiotic orange juice. *Innovative Food Sci.Emerg. Technol.*, 32, 127 (2015).
22. Delaux J., Ortiz C. Mellet, Canaff C., et al. Theoretical exploration of the reactivity of cellulose models under non-thermal plasma conditions—mechanistic and NBO studies. *Chem. A Eur. J.*, 22, 16522 (2016).
23. Elstner M., Porezag D., Junnickel G., Elsner J. et al. Self-consistent-charge density-functional tight-binding method for simulations of complex materials properties. *Phys. Rev. B: Condens.Matter Mater. Phys.*, 58, 7260 (1998).
24. Elstner M., Frauenheim T., Suhai S., An approximate DFT method for QM/MM simulations of biological structures and processes. *J. Mol. Struct. Theochem*. 632, 29 (2003).
25. Gaus M., Goez A., Elstner M., Parametrization and Benchmark of DFTB3 for Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 338 (2013).
26. Qian H.-J., van A. C. Duin, K. Morokuma, S. Irlé. Reactive molecular dynamics simulation of fullerene combustion synthesis: ReaxFF vs DFTB potentials. *J. Chem. Theory Comput.*, 7, 2040 (2011).
27. Gaus M., X. Lu, M. Elstner, Q. Cui. Parameterization of DFTB3/3OB for sulfur and phosphorus for chemical and biological applications. *J. Chem. Theory Comput.*, 10, 1518 (2014).
28. M. Kubillus, T. Kubar, M. Gaus et al. Parameterization of the DFTB3 method for Br, Ca, Cl, F, I, K, and Na in organic and biological systems. *J. Chem. Theory Comput.*, 11, 332 (2015)
29. H. J. Berendsen, J.v Postma, W. F. Van Gunsteren et al. Field-Induced Hydration Shell Reorganization Enables Electro-osmotic Flow in Nanochannels. *J. Chem. Phys.*, 81, 3684 (1984)
30. M. Yusupov, D. Dewaele, P. Attri, U. Khalilov et al. Molecular understanding of the possible mechanisms of oligosaccharide oxidation by cold plasma. *Plasma. Process. Polym.*, e2200137 (2022).