



UDK: 53.044, 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 tayanch doktoranti

Turg‘unali AXMADJANOV,

O‘zbekiston Milliy universiteti Fotonika kafedrtasi mudiri

Maksudbek YUSUPOV,

"TIQXMMI" Milliy tadqiqot universiteti huzuridagi Fundamental va amaliy tadqiqotlar instituti, laboratoriya mudiri

IMPACT OF PLASMA OXIDATION ON BIOPOLYMER STRUCTURE: ATOMIC-SCALE SIMULATIONS

Annotation

The impact of reactive oxygen species (ROS) generated by CAP on biopolymers through computer simulations. Specifically, we employ reactive molecular dynamics simulations to investigate the interaction of oxygen atoms (a key ROS component) with the alginate molecule, which serves as the model system in our simulations.

Key words: Cold atmospheric plasma, reactive oxygen species, biopolymers, alginate tetramer, computer simulations, reactive molecular dynamics.

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ОКИСЛЕНИЯ НА СТРУКТУРУ БИОПОЛИМЕРА: МОДЕЛИРОВАНИЕ В АТОМНОМ МАСШТАБЕ

Аннотация

На изучении влияния реактивных форм кислорода (РФК), генерируемых ХАП, на биополимеры с помощью компьютерного моделирования. В частности, мы используем моделирование реактивной молекулярной динамики для исследования взаимодействия атомов кислорода (ключевого компонента РФК) с молекулой альгината, которая служит модельной системой в наших моделированиях.

Ключевые слова: Холодная атмосферная плазма, реактивные формы кислорода, биополимеры, альгинатный тетрамер, компьютерные симуляции, реактивная молекулярная динамика

PLAZMA OKSIDLANISHINING BIOPOLIMER TUZILISHIGA TA‘SIRI: ATOMAR DARAJADAGI SIMULYATSIYALAR

Annotatsiya

SAP hosil qilgan reaktiv kislorod turlari (RKT) ning biopolimerlarga ta‘sirini kompyuterda modellashtirish orqali tadqiq etdik. Xususan, reaktiv molekulyar dinamika simulyatsiyalari yordamida RKT ning asosiy komponenti hisoblangan kislorod atomlarining model struktura alginat tetramer molekulasiga bilan o‘zaro ta‘sirini o‘rgandik.

Kalit so‘zlar: Sovuq atmosferik plazma, reaktiv kislorod turlari, biopolimerlar, alginat tetrameri, kompyuter simulyatsiyalari, reaktiv molekulyar dinamika

Kirish. Biopolimerlar o‘ziga xos molekulyar tuzilishlari va turli fizik-kimyoviy xususiyatlari tufayli biotibbiyotda asosiy rol o‘ynaydi. Sovuq atmosferik plazma (SAP) ning gidrogel hosil qiladigan biopolimer eritmalarini bilan o‘zaro ta‘siri ushbu eritmalarining barqarorligiga ta‘sir ko‘rsatadi. Natijada biopolimerlar fizik va fizik-kimyoviy xususiyatlarida sezilarli o‘zgarishlar yuzaga kelishi mumkin [1].

SAP ning biopolimerlarga oksidlovchi ta‘sirini o‘rganishga bag‘ishlangan ko‘plab tadqiqotlar mavjud bo‘lsa-da, SAP va biopolimer tuzilmalari orasidagi murakkab kimyoviy o‘zaro ta‘sir sirlar molekulyar mexanizmlarini tushunish hamon qiyin bo‘lib qolmoqda. Shu sababli, plazmaning alginat kabi polisaxaridlar tuzilmasiga qanday ta‘sir qilishini molekulyar darajada tushunish muhimdir. Adabiyotlarda polisaxaridlarga SAP ta‘sirini o‘rganishga bag‘ishlangan bir nechta eksperimental tadqiqotlar mavjud. Masalan, mono va polisaxaridlarga RF-plazma bilan ishlov berilganda kimyoviy o‘zgarishlar yuzaga kelishi aniqlangan, bu esa SAP bilan ishlov berilgan monosaxaridlarning yuzasi va ichki qismlarida har bir monosaxarid birligida bitta karbonil guruhining hosil bo‘lishiga olib kelgan [2]. [1]-da SAP bilan ishlov berish natijasida to‘rt yoki yettita glikozid bog‘lari bilan bog‘langan saxarid monomerlarining zanjir uzunliklari qisqarishi haqida xabar berilgan va bu SAP hosil qilgan RKT bilan saxarid o‘zaro reaksiyaga kirishish tufayli sodir bo‘lishi orqali tushuntirilgan.

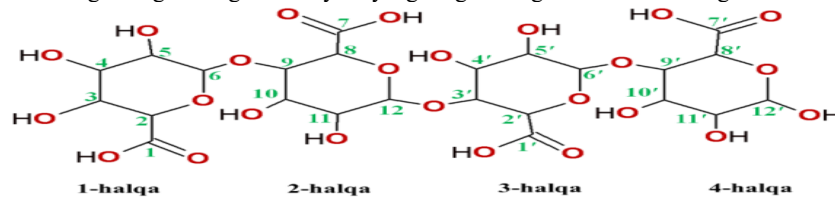
Shuni ta‘kidlash joizki, yuqorida keltirilgan eksperimental tadqiqotlar polisaxaridlarning RKT bilan molekulyar darajadagi o‘zaro ta‘siri haqida cheklangan ma‘lumot beradi. Bu borada kompyuter simulyatsiyalari atomar darajadagi jarayonlarni tushuntirish orqali eksperimental tadqiqotlarni to‘ldirishi mumkin. Bizning avvalgi molekulyar dinamika (MD) tadqiqotlarimiz RKT (masalan, O atomlari va OH radikallari) bilan o‘zaro ta‘sir sirlar peptidoglikan (ya‘ni, gram-musbat bakteriyalar hujayra devorining komponenti) disaxaridlarida glikozid bog‘larini uzishi va ushbu saxarid halqalarining ochilishiga olib kelishini ko‘rsatgan [3]. Shunga o‘xshash, RKT, ayniqsa, O va OH zarralari, β 1,6-glukandagi C-C va C-O bog‘larini uzish xususiyatiga ega bo‘lib, shakar monomerlarida bog‘larning uzilishi va halqaning ochilishiga olib kelishini ko‘rsatgan [4].

Shuni ta'kidlash joizki, yuqoridagi modellashtirish tadqiqotlari RKT ning kollektiv ta'sirlariga qaratilgan bo'lib, individual RKT, masalan, O atomlarining biopolimerlarga kimyoviy ta'sirini tushunish ham muhim hisoblanadi. Yaqinda olib borilgan tadqiqotlar O atomlari gialuronan oligosaxaridlarida OH guruhlarining hosil bo'lishini va halqaning ochilishiga olib kelishini ko'rsatgan [5], bu esa keyinchalik oligosaxaridning parchalanishiga va molekulyar og'irligining kamayishiga olib kelishi mumkin [6]. Xuddi shunday, sellotrioza va glyukuron kislotasi bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarda O atomlari tufayli yuzaga kelgan oksidlovchi o'zgarishlar va parchalanishlar kuzatilgan va ushbu oligosaxaridlarga SAP ta'siri bo'yicha olib borilgan eksperimental tadqiqotlar natijalari bilan mos kelishi ko'rsatilgan [7].

Shunday qilib, ushbu kompyuterda modellashtirish tadqiqotimizda biz bitta RKT ning alginat tetramer molekulasi ta'sirini o'rganamiz; bunda alginat biopolimerlar uchun sodda model tizim sifatida ishlatiladi. Xususan, biz reaktiv MD simulyatsiyalaridan foydalanib, O atomining alginat molekulasi oksidlovchi ta'sirini atomar darajada tadqiq etamiz.

Modellashtirish tafsilotlari. SAP hosil qilgan RKT ning alginat molekulasi ta'sirini va reaksiya mexanizmlarini atomar darajada o'rganish uchun biz o'z-o'zini muvofiqlashtiruvchi zaryad DFTB (SCC-DFTB) ning kengaytirilgan versiyasi bo'lgan DFTB3 usulidan foydalandik [8]. Modellashtirishlarimizdagi atomlar o'zaro ta'sirlarni tavsivlash uchun DFTB3 uchun moslashtirilgan "3ob-3-1" parametrlar to'plamidan foydalandik [9].

Model tizim sifatida biz algin kislotasining tetramer tuzilmasidan foydalandik (1-rasm). Ushbu model tizim alginat polisaxaridida takrorlanuvchi barcha mumkin bo'lgan bog'larni o'z ichiga oladi va bu bizga ushbu bog'larni SAP hosil qilgan RKT ning asosiy komponenti bo'lmish O atomi bilan alginat tetramerining o'zaro ta'sirini, aniqrog'i, alginat molekulasida oksidlanish tufayli yuz beradigan bog'larning uzilishi yoki yangi bog'larning shakllanishini o'rganish imkonini beradi.

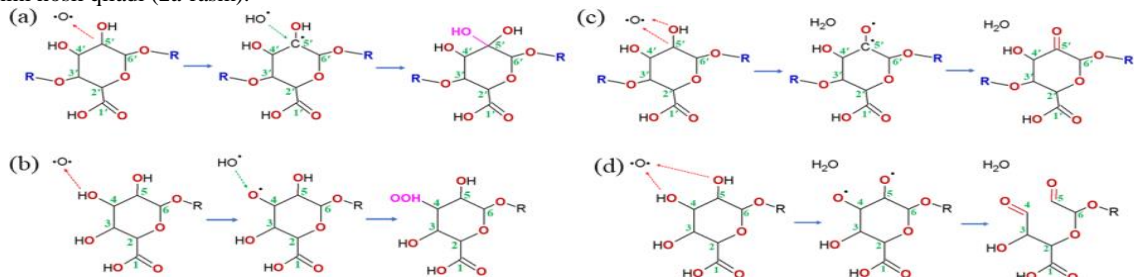


1-rasm. Ikkita guluron kislotasi (1 va 2-halqalar) va ikkita mannuron kislotasi (3 va 4-halqalar) bo'linmalaridan tashkil topgan algin kislotasi.

Simulyatsiyalarimizda model tizim (ya'ni, $C_{24}H_{34}O_{25}$, 83 atom, 722 g/mol) quyidagicha hosil qilindi. Dastlab, tetramer struktura $40 \text{ \AA} \times 40 \text{ \AA} \times 40 \text{ \AA}$ o'lchamli simulyatsiya qutisiga joylashtirildi, bunda barcha uchta yo'nalish bo'yicha davriy chegaraviy shartlar qo'llanildi. So'ngra model tizim birlashgan gradient algoritmi yordamida energiyasi minimallashtirildi. Keyin esa model tizim Berendsen termostati [10] yordamida kanonik NVT ansamblida, 300 K haroratda, 1200 ps davomida, 100 fs birikish konstantasini qo'llash orqali muvozanatlashtirildi.

Keyin, molekuladan 7 \AA minimal masofada bitta O atomi tasodifiy tarzda hosil qilindi; bu masofa dastlabki uzoq masofali bog'lanmagan (ya'ni, Kulon va van der Vaals) o'zaro ta'sirlarni oldini olish uchun yetarli bo'ldi. Ushbu sharoitni qo'llagan holda 200 ta o'zaro ta'sir simulyatsiyasi amalga oshirildi. Har bir MD simulyatsiya uchun umumiy vaqt 200 ps etib tanlanib, bu vaqt strukturadagi bog'larning uzilishi va yangi bog'larning shakllanishini kuzatish uchun yetarli bo'ldi. Barcha simulyatsiyalarda vaqt qadami etib 0,5 fs ishlatildi. Qayd etish joizki, MD simulyatsiyalarda DFTB usuli bilan bog'liq yuqori hisoblash xarajatlari tufayli model molekulani qamrab oluvchi suv qatlami hisobga olinmadi. Shu sababli model tizim sifatida alginat o'rniga algin kislotasi molekulasi ishlatildi.

Natijalar va ularning muhokamasi. Experimental natijalarni tasdiqlash va SAP hosil qilgan qisqa yashovchi zarralar bilan model molekulada orasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlarini tadqiq etish uchun biz reaktiv MD simulyatsiyalarini amalga oshirdik. Umuman, 200 tajribadan 85 ta reaksiya mexanizmlarini aniqladik. 2-rasmida tetramer molekulasidagi uglerod (2a-rasm), kislorod (2b-rasm), uglerod va kislorod (2c-rasm) hamda ikkita kislorod atomidan (2d-rasm) vodorodning ajralishi bilan bog'liq reaksiyalar tasvirlangan. Asosiy natijalar sodir bo'lish tezligi bo'yicha, gidroksil (α -gidroksikislotalar va geminal diollar) hamda keton guruhlarining shakllanishini ko'rsatdi. Gidroksil guruhlari asosan 6 a'zoli halqadagi uglerod atomidan vodorodning ajratib olinishi orqali hosil bo'ladi. Bunda dastlab C-markazli radikal va OH radikali hosil bo'ladi, so'ngra ular qayta birikib molekulada gidroksil guruhini hosil qiladi (2a-rasm).



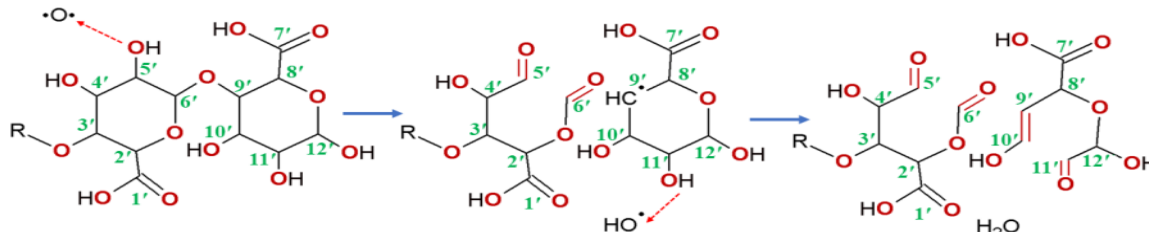
2-rasm. Alginat tetramer molekulasining turli qismlaridagi C yoki O atomlaridan H atomining ajralishi bilan bog'liq reaksiya mexanizmlari. Reaksiya natijalari alginatda gidroksil (a), gidroperoksid (b) va karbonil guruhlari (c-d) shakllanishi mumkinligini ko'rsatadi. Qizil chiziqli o'qlar H-ajralish reaksiyalarini, yashil chiziqli o'qlar esa molekulaga OH qo'shilish reaksiyalarini ko'rsatadi. Yangi hosil bo'lgan funktsional guruhlar pushti rangda ko'rsatilgan.

MD simulyatsiyalarning 25 % holatida kuzatilgan natija bu peroksid bog'larining hosil bo'lishidir. Bunda molekuladagi O atomidan vodorod ajratib olinadi va bu OH radikali va O-markazli radikal hosil bo'lishiga olib keladi. Natijada ular qayta birikib peroksid bog'ining shakllanishiga olib keladi (2b-rasm). Keton guruhlari qo'shni C va O atomlaridan vodorodning ajratib olinishi natijasida C=O qo'sh bog'ining paydo bo'lishi orqali hosil bo'ladi (2c-rasm). Ushbu natijalar umumiy natijalarning 44,5 % ni

tashkil etadi. Undan keyingi eng ko'p uchragan reaksiya mexanizmi bu alginat molekulasida bir yoki ikkita aldegid guruhining hosil bo'lishidir va u 6 a'zoli halqalar ochilishi bilan bir vaqtda sodir bo'ladi. Buning natijasida dastlab ikkita O-markazli radikallar hosil bo'ladi. Keyin esa C-C bog' gomolitik ravishda uzilib, ikkita C-radikal hosil bo'ladi va ular ushbu ikkita O-radikallar bilan qayta birikib, ikkita karbonil guruhini hosil qiladi (2d-rasm).

Boshqa H-ajralishi reaksiya mexanizmlari, masalan, karbenlar, C=C qo'sh bog'lari va molekulada radikal markazlar hosil bo'lishi, shakar halqalarining qisqarishi yoki kengayishi, shuningdek, molekulaning boshqa kichikroq qismlarga parchalanishiga olib kelishi mumkin.

Alginat tetramer molekulasining parchalanishiga olib keluvchi muhim reaksiya mexanizmlaridan biri bu shakar monomerlari orasidagi glikozid bog'ining uzilishidir. 3-rasmda karbonil guruhlarining hosil bo'lishi hamda C-O va C-C bog'larining uzilishiga olib keluvchi H-ajralishi reaksiya mexanizmi ko'rsatilgan. Rasmdan ko'rinadiki, O atom tomonidan C5'-OH dan H ajratib olinishi OH radikali va C5'=O va C6'=O qo'sh bog'larining hosil bo'lishiga hamda C5'-C6' va C9'-O bog'larining dissotsiyatsiyalanishiga olib keladi.



3-rasm. O atomi tomonidan H-ajratib olinishi natijasida C6'-O-C9' glikozid bog'ining uzilishi va keyinchalik alginat tetramer molekulasining parchalanishi.

Bunda oxirgi bog' (ya'ni, C9'-O bog'i) glikozid bog'i hisoblanadi. Keyingi OH radikali tomonidan H-ajratib olinishi reaksiyasi C9'=C10' va C11'=O qo'sh bog'larining hosil bo'lishiga va C10'=C11' bog'ining uzilishiga olib keladi (3-rasm). Shunday qilib, ushbu reaksiya 3 va 4-halqalarning ochilishi (1-rasmga qarang) hamda glikozid bog'ining uzilishiga olib keladi. Natijada alginat molekulasining parchalanishi ro'y beradi.

Xulosalar. Alginat tetrameri va O atomlari orasidagi o'zaro ta'sir bo'yicha reaktiv MD usuli yordamida olingan natijalar ushbu biopolimerning oksidlanish mexanizmlarini atomar darajada tushunishda muhim ahamiyatga ega. O atomlari alginat molekulasida bilan ta'sirlashganda turli xil kimyoviy reaksiyalar kuzatildi. Xususan, reaksiyalar natijasida gidroksil, keton hamda aldegid kabi guruhlarning hosil bo'lishi kuzatildi. H-ajralishi jarayonlari glikozid bog'larning uzilishi va shakar halqalarining ochilishi kabi muhim mexanizmlarga olib keldi. Modellashtirish natijalari yana shuni ko'rsatdiki, O atomlari bilan bog'liq reaksiyalarning aksariyati vodorod atomlarining ajralishi bilan boshlandi va bu jarayonlarning ko'pchiligi uglerod va kislorod atomlarida sodir bo'ldi. Bunda peroksid bog'lari, suv va CO₂ molekullari ajralishi kuzatildi. Ushbu reaksiyalar natijasida alginatning molekulyar tuzilishi o'zgardi.

Ushbu tadqiqotlar biopolimerlardan tashkil topgan gidrogellarning oksidlanish jarayonlarini yaxshiroq tushunish uchun zarur bo'lgan mexanizmlar va reaksiyalarni ochib beradi.

ADABIYOTLAR

- Almeida F., Cavalcante R. S., Cullen P., Frias J., Bourke P., Fernandes F. and Rodrigues S. 2015. Effects of atmospheric cold plasma and ozone on prebiotic orange juice. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 32 127-35.
- Soignet D, Hinojosa O, Ward T and Benerito R 1982 The effects of plasma irradiation on saccharides *Journal of Macromolecular Science—Chemistry* 17 403-14
- Yusupov M, Neyts E, Khalilov U, Snoeckx R, Van Duin A and Bogaerts A 2012 Atomic-scale simulations of reactive oxygen plasma species interacting with bacterial cell walls *New Journal of Physics* 14 093043
- Zhao T, Shi L, Zhang Y, Zou L and Zhang L 2017 A ReaxFF-based molecular dynamics study of the mechanisms of interactions between reactive oxygen plasma species and the *Candida albicans* cell wall *Physics of Plasmas* 24 103518
- Yusupov M, Privat-Maldonado A, Cordeiro R M, Verswyvel H, Shaw P, Razzokov J, Smits E and Bogaerts A 2021 Oxidative damage to hyaluronan-CD44 interactions as an underlying mechanism of action of oxidative stress-inducing cancer therapy *Redox biology* 43 101968
- Cowman M K 2017 *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, ed D C Baker: Academic Press) pp 1-59
- Yusupov M, Dewaele D, Attri P, Khalilov U, Sobott F and Bogaerts A 2023 Molecular understanding of the possible mechanisms of oligosaccharide
- Gaus M, Goetz A and Elstner M 2013 Parametrization and benchmark of DFTB3 for organic molecules *Journal of Chemical Theory and Computation* 9 338-54
- Gaus M, Lu X, Elstner M and Cui Q 2014 Parameterization of DFTB3/3OB for sulfur and phosphorus for chemical and biological applications *Journal of chemical theory and computation* 10 1518-37
- Berendsen H J, Postma J v, Van Gunsteren W F, DiNola A and Haak J R 1984 Molecular dynamics with coupling to an external bath *The Journal of chemical physics* 81 3684-90