UO‘K 577.29, 577.352, 53.09, 536.7

UGLERODLI NANOSTRUKTURALARNING TABIIY (NORMAL) VA SARATON (OKSIDLANGAN) HUJAYRA MEMBRANALARI MODELLARI BILAN O‘ZARO TA’SIR MEXANIZMLARINI TADQIQ QILISH

Matnazarova Shaxrizoda Quvondiq qizi,
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi,
Ion-plazma va lazer texnologiyalari instituti tayanch doktoranti
shakhrizoda.matnazarova@outlook.com
Isakjanova Ma’rifat Baltayevna,
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi,
Ion-plazma va lazer texnologiyalari instituti muhandisi
maarifat.isakjanova@gmail.com
Xalilov Umedjon Boymamatovich,
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi,
Ion-plazma va lazer texnologiyalari instituti
laboratoriya mudiri, f.-m.f.d.
umedjon.khalilov@outlook.com
Yusupov Maksudbek Sultanmuratovich,
“TIQXMMI” Milliy tadqiqot university huzuridagi
Fundamental va amaliy tadqiqotlar
instituti laboratoriya mudiri, f.-m.f.d.
maksudbek.yusupov@outlook.com

Annotatsiya. *Uglerodli nanostrukturalar (UNS-lar) biotibbiyotda, xususan, diagnostika, dori yetkazib berish va terapiyada istiqbolli materiallar hisoblanadi. Ammo ularning hujayra membranalari bilan atomar darajadagi o‘zaro ta’sir mexanizmlari to‘liq o‘rganilmagan. Ushbu tadqiqotda molekular dinamika (MD) usuli yordamida (5,5) xirallikli uglerod nanonaychasi (UNN), C_{60} fullereni va C_{60}@UNN(10,10) pipodining suv qatlamidan membrana lipid qatlamiga kirib borishi, joylashuvi, barqarorlashuvi hamda ularning tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) fosfolipid qo‘shqavatlari bilan o‘zaro ta’siri o‘rganildi. Natijalar ushbu UNS-larning har ikkala lipid tizimda gidrofob qo‘shqatlamda barqaror holatda turishini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, o‘rtacha o‘zaro ta’sir energiyasi normal membrana holatida oksidlangan membranaga qaraganda C_{60} va pipod holatlarida kuchliroq, UNN holatida esa deyarli o‘zgarmasligi aniqlandi.*

Kalit so‘zlar: *uglerod nanostrukturalari, uglerod nanonaychasi, fulleren, uglerod pipodi, tabiiy va saraton hujayra fosfolipid qo‘shqavatlari, molekulyar dinamika, o‘zaro ta’sir energiyasi.*

INVESTIGATION OF THE INTERACTION MECHANISMS OF CARBON NANOSTRUCTURES WITH MODELS OF NORMAL AND CANCER (OXIDIZED) CELL MEMBRANES

Abstract. *Carbon nanostructures (CNS) are promising materials for biomedical applications, particularly in diagnostics, drug delivery, and therapy. However, their interaction mechanisms with cell membranes at the atomic level remain poorly understood. In this study, molecular dynamics (MD) simulations were employed to investigate the penetration, localization, and stabilization of a (5,5) chiral carbon nanotube (CNT), C_{60} fullerene, and C_{60}@CNT(10,10) peapod from the aqueous phase into the membrane lipid layer, as well as their interactions with normal and cancer (oxidized) phospholipid bilayers. The results showed that all CNS remained stably embedded within the hydrophobic bilayer region in both lipid systems. Furthermore, the average interaction energies were stronger for C_{60} and the peapod in the normal membrane than in the oxidized membrane, whereas the interaction energy of the CNT remained nearly unchanged.*

Keywords: *carbon nanostructures, carbon nanotube, fullerene, carbon peapod, normal and cancer cell phospholipid bilayers, molecular dynamics, interaction energy.*

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ УГЛЕРОДНЫХ НАНОСТРУКТУР С МОДЕЛЯМИ НОРМАЛЬНЫХ И РАКОВЫХ (ОКИСЛЕННЫХ) КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Аннотация. *Углеродные наноструктуры (УНС) являются перспективными материалами для применения в биомедицине, особенно в диагностике, доставке лекарственных препаратов и терапии.*

Однако механизмы их взаимодействия с клеточными мембранами на атомарном уровне остаются недостаточно изученными. В данном исследовании методом молекулярной динамики (МД) изучены проникновение, локализация и стабилизация хиральной углеродной нанотрубки (5,5), фуллерена C_{60} и пипода C_{60}@УНТ(10,10) из водной фазы в липидный слой мембраны, а также их взаимодействие с нормальными и опухолевыми (окисленными) фосфолипидными бислоями. Результаты показали, что все УНС стабильно располагаются в гидрофобной области бислоя в обеих липидных системах. Кроме того, средние энергии взаимодействия C_{60} и пипода с нормальной мембраной были выше по сравнению с окисленной мембраной, тогда как для УНТ существенных изменений не наблюдалось.

Ключевые слова: *углеродные наноструктуры, углеродная нанотрубка, фуллерен, углеродный пипод, нормальный и опухолевый фосфолипидные бислои клеточных мембран, молекулярная динамика, энергия взаимодействия.*

Kirish. Bugungi kunda uglerodli nanostrukturalar (UNS-lar) o‘ziga xos fizik, kimyoviy va biologik xususiyatlari tufayli istiqbolli materiallar sifatida qaralmoqda [1]. Jumladan, uglerod nanonaychalari (UNN-lar), fullerenlar va pipod nanostrukturalari elektronika, energetika hamda biotibbiyot kabi ko‘plab sohalarda keng tadqiq etilmoqda [2,3]. Biotibbiyotda UNN-lar yuqori mexanik mustahkamligi va elektr o‘tkazuvchanligi [4], fullerenlar kichik molekulyar o‘lchami hamda sferik tuzilishi [5], pipod nanostrukturalari esa UNN va fulleren strukturalari xususiyatlarini uyg‘unlashtiruvchi gibrid tizim sifatida afzalliklari bilan alohida ilmiy qiziqish uyg‘otmoqda [6].

UNN-lar xiralligi bilan bog‘liq o‘ziga xos elektr va optik xususiyatlarni namoyon etadi [7,8]. Bu esa ularning dori vositalarini maqsadli yetkazib berish, DNK tashish, diagnostika hamda saraton terapiyasida terapevtik samaradorlikni oshirish va sog‘lom to‘qimalarga zarar yetkazilishini kamaytirish imkoniyatlari bilan muhim ahamiyat kasb etmoqda [9-11]. Fullerenlar va ularning hosilalari dori vositalarini maqsadli yetkazib berish, nanosensorlar hamda antioksidantlar sifatida keng o‘rganilgan [12-14]. Ayniqsa, metallofullerenlar magnit-rezonans tomografiya (MRT) va rentgen kontrast agentlari, radioaktiv nishonlash, radioterapiya hamda kimyoterapiyada qo‘llanilishi, shuningdek, o‘simta o‘sishini sekinlashtirish (yoki to‘xtatish) va normal hujayralarni himoya qilish imkoniyatlari bilan ajralib turadi [15,16]. Pipod nanostrukturalari esa UNN-larning mexanik va elektr xususiyatlarini fullerenlarning elektron xossalari bilan uyg‘unlashtirgan gibrid tizim bo‘lib, transport jarayonlari, molekulalararo o‘zaro ta’sirlarni boshqarish hamda suvni tuzlardan tozalash kabi yo‘nalishlarda istiqbolli nanomaterial sifatida qaralmoqda [17].

Biologik tizimlarda nanomateriallarning samaradorligi, avvalo, ularning hujayra membranasi bilan o‘zaro ta’sir mexanizmiga bog‘liq [18]. Hujayra membranasi nanostrukturalarning hujayra ichiga kirishi, membranada adsorbsiyalanishi yoki lipid qo‘shqavatida barqarorlashishini belgilovchi asosiy biologik to‘siq struktura hisoblanadi [19]. Shu bois nanostruktura–membrana o‘zaro ta’sirini atomar darajada o‘rganish ularning biologik faolligi, biomoslashuvchanligi, toksikologik xususiyatlari hamda diagnostik imkoniyatlarini baholashda zarur bosqich hisoblanadi [18,20]. Mazkur nanostrukturalarning hujayra membranasi orqali o‘tish qobiliyati, hujayra ichida barqaror lokalizatsiyalanishi va turli biomolekulalar bilan selektiv o‘zaro ta’sirlashishi yangi avlod nanobiosensorlari va nanoterapevtik tizimlarni yaratishda muhim ahamiyat kasb etadi [21,22]. Ayniqsa, saraton hujayralarida kuzatiladigan kislorod turlarining ortishi natijasida membrana fosfolipidlarining peroksidlanishi sodir bo‘ladi [23,24]. Ushbu jarayon davomida aldegidli oksidlangan fosfoxolin (*inglizcha,* 1-palmitoyl-2-(9'-oxo-nonanoyl)-*sn*-glycero-3-phosphocholine – PoxnoPC) kabi oksidlangan fosfolipidlar hosil bo‘lib, ular membrananing lipid tarkibi, qalinligi, suyuqligi va boshqa fizik-kimyoviy xususiyatlarini sezilarli darajada o‘zgartiradi [25]. Natijada nanostrukturalarning membranaga kirishi, lipid qo‘shqavatida barqarorlashishi va membrana bilan o‘zaro ta’sir mexanizmlari ham o‘zgaradi. Shu sababli PoxnoPC saqlovchi lipid membranalari oksidlovchi stressga uchragan, saraton hujayralariga xos membrana muhitini modellashtirishda keng qo‘llaniladi. Bunday yondashuv saraton hujayralaridagi oksidlangan membrana mikromuhitini biomimetik tarzda ifodalab, nanomateriallarning diagnostik jihatdan muhim membrana bilan o‘zaro ta’sirini qiyosiy baholash imkonini beradi.

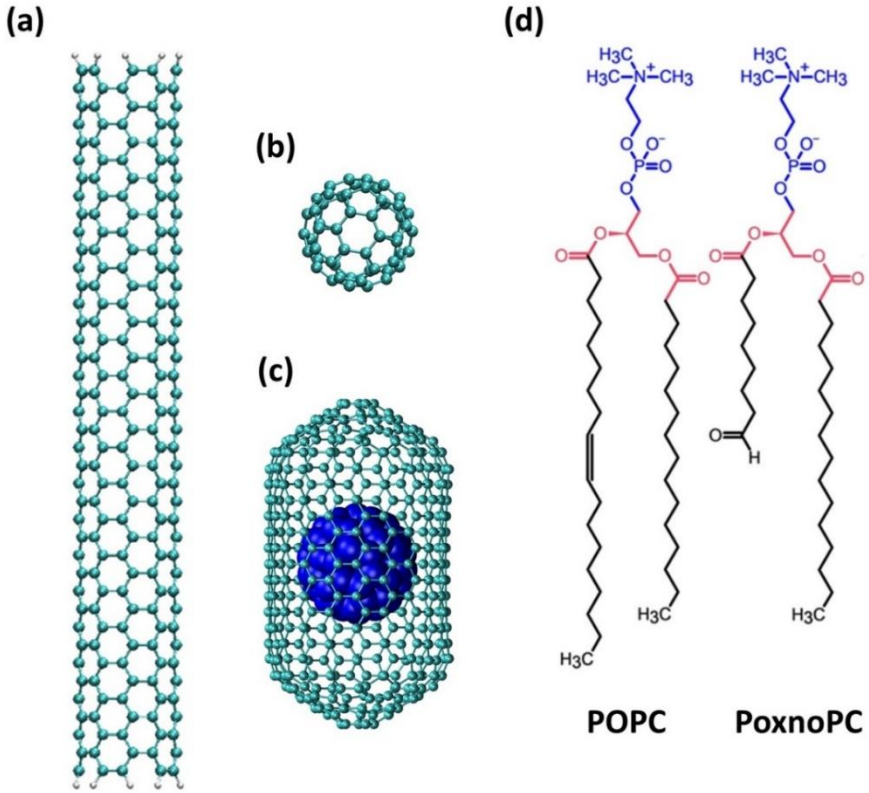
C_{60} fullerenining biologik membranalar bilan o‘zaro ta’siri bo‘yicha tadqiqotlar uning lipid qo‘shqavatiga kirib borishi, membrana ichida lokalizatsiyalanishi va lipid tartibiga ta’sir qilishini ko‘rsatgan [26]. Xususan, C_{60} fulleren molekulalari membrananing gidrofob qismida (ya’ni lipid qatlamda) erkin energiyasi minimal bo‘lgan energetik jihatdan qulay holatni egallashi aniqlangan [27,28]. UNN-lar ham biomembranalar bilan kuchli o‘zaro ta’sir qiluvchi nanostrukturalar qatoriga kirib, ularning xiralligi, diametri va uzunligi membrana bilan o‘zaro ta’sir yo‘nalishini, membranaga kirib borish shaklini hamda lokalizatsiya xususiyatlarini belgilovchi asosiy omillar hisoblanadi [29].

Shunga qaramay, mavjud tadqiqotlarning aksariyatida C_{60}, UNN yoki ularning hosilalari alohida shaklda o‘rganilgan bo‘lib, bir xil sharoitda turli UNS-larning normal va oksidlangan membranalarga

nisbatan tabiatini tizimli taqqoslash deyarli amalga oshirilmagan. Shu bilan birga, pipodlar (ya'ni fulleren bilan to'ldirilgan UNN-lar) fulleren va UNN xususiyatlarini uyg'unlashtiruvchi gibrid tizim bo'lib, ularning biologik membranalar bilan o'zaro ta'siri va lokalizatsiyasi bo'yicha tadqiqotlarni adabiyotlarda uchratish qiyin. Ayniqsa, (5,5) xirallikli UNN, C_{60} fullereni va C_{60}@UNN(10,10) pipodining 1-palmitoil-2-oleoyl-*sn*-glitsero-3-fosfoxolin (*inglizcha,* 1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine – POPC) hamda POPC va PoxnoPC lipidlaridan tashkl topgan membranalariga kirib borishi, lipid qatlamda lokalizatsiyalanishi va o'zaro ta'sir energetikasi bo'yicha qiyosiy ma'lumotlar yetarli emas. Molekulyar dinamika (MD) simulyatsiya usullari eksperimental usullar bilan o'rganish qiyin bo'lgan ushbu jarayonlarni atomar darajada tadqiq etish imkonini berib, nanostrukturalarning membranaga kirishi, membrana ichida diffuziyasi va barqarorlashishini miqdoriy jihatdan tahlil qilish imkonini beradi.

Shu sababli mazkur tadqiqot ishida GROMACS dasturlash paketi yordamida (5,5) xirallikli UNN, C_{60} fullereni va uglerod pipodining normal tabiiy hujayra membranasini ifodalovchi sof POPC hamda oksidlangan saraton hujayra membranasi modeli sifatida tanlangan POPC/PoxnoPC lipid qo'shqavatlari bilan o'zaro ta'siri MD usuli yordamida atomar darajada tadqiq qilindi. Simulyatsiyalar davomida nanostrukturalarning membranaga kirishi, lipid qatlamida barqarorlashishi va membrana ichida egallagan holati tahlil qilindi. Shuningdek, lipid qatlamida joylashgandan so'ng nanostrukturalar bilan membrana orasidagi o'zaro ta'sir energiyalari hisoblanib, ularning normal va oksidlangan membranalarga moyilligi qiyosiy baholandi. Olingan natijalar UNS larning tabiiy (normal) hujayra membranasiga hamda saraton hujayra membranasi modeli sifatida ishlatilgan oksidlangan membranaga kirish mexanizmi va lokalizatsiya xususiyatlarini chuqurroq tushunishga yordam beradi. Undan tashqari, olib borilgan modellashtirish tadqiqotlari saraton diagnostikasi uchun nishonli nanoplatformalar ishlab chiqish bo'yicha nazariy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

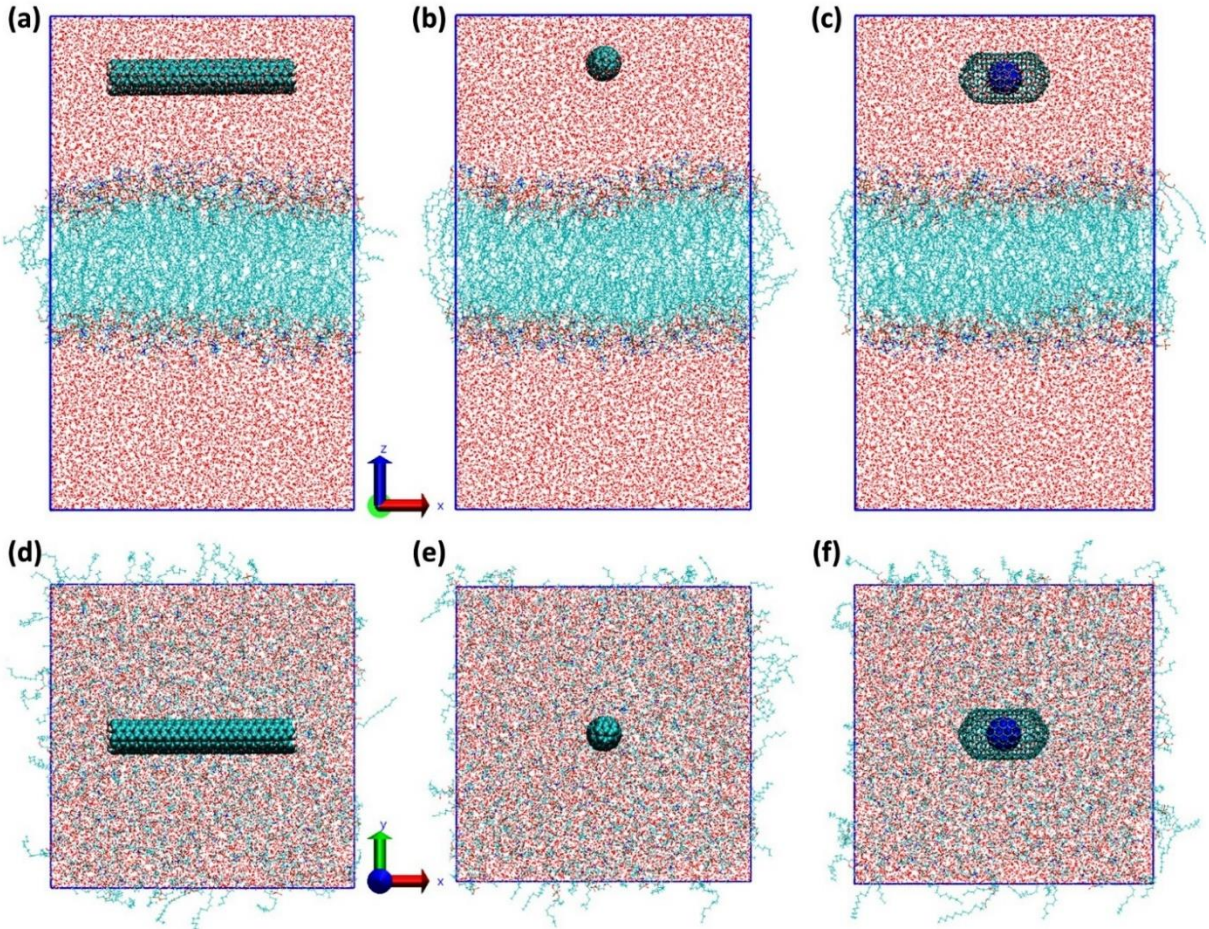
Modellashtirish tafsilotlari. UNN, C_{60} fullereni va uglerod pipodining tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) hujayra membranalari bilan o'zaro ta'sirini atomar darajada tadqiq qilish uchun GROMACS-2025.2 [30] dasturlash paketidan foydalanib MD simulyatsiyalari amalga oshirildi. Buning uchun, CHARMM-GUI [31] veb dasturi yordamida yuqorida keltirilgan strukturalar, ya'ni UNN, C_{60} fullereni va uglerod pipodi hamda tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) hujayra membranalari uchun model tizimlar hosil qilindi (1-rasm).



1-rasm. (a) UNN, (b) C_{60} fullereni va (c) uglerod pipodi nanostrukturalari hamda (d) POPC (chap) va PoxnoPC (o'ng) lipid molekulalarining sxematik ko'rinishi

Xususan, UNN modeli sifatida uzunligi ~5.0 nm va diametri ~0.7 nm bo'lgan (5,5) xirallikli UNN strukturasi tanlanib, nanonaychaning ochiq uchlaridagi uglerod atomlari vodorod atomlari bilan to'yintirildi

(1a-rasm). Pipod model strukturasini hosil qilish uchun diametri ~0.7 nm bo‘lgan C_{60} fullereni (1b-rasm) xiralligi (10,10) va diametri ~1.4 nm bo‘lgan ikkala tomoni yopiq UNN ichiga joylashtirildi (1c-rasm), ya’ni C_{60}@UNN(10,10) strukturasi hosil qilindi. Keyin, ushbu nanostrukturalarning har biri ~ $8 \times 8 \times 13$ nm^3 o‘lchamli simulyatsiya fazosiga joylashtirilgan tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) hujayra membranalari model tizimlarining tepa suv qatlamiga joylashtirildi (2-rasm).



2-rasm. **Tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) hujayra membranalari model tizimlarini hosil qilish uchun tanlangan POPC/PoxnoPC lipid molekulalaridan tashkil topgan fosfolipid qo‘shqavatlari hamda ularning tepasidagi suv qatlamida joylashgan UNN (chap), C_{60} fullereni (o‘rta) va uglerod pipodi (o‘ng) nanostrukturalari. (a–c) da ushbu model tizimlarning yon tomondan, (d–f) da esa tepadan ko‘rinishi keltirlgan. Nanostrukturalar, suv va fosfolopid qo‘shqavatlar mos ravishda, zangori, qizil va ko‘k ranglarda berilgan. Aniqlik uchun, suv qatlamlarida joylashgan natriy va xlor atomlari rasmda ko‘rsatilmagan.**

Tabiiy (normal) hujayra fosfolipid qo‘shqavatini hosil qilish uchun 200 ta (ya’ni 100 ta tepa va 100 ta quyi qavatda joylashgan) POPC lipid molekulalaridan foydalanildi. So‘ngra, ushbu lipid molekulalarining har ikkala tarafi suv molekulalari bilan qoplandi (jami 19350 ta suv molekulasi) va model tizim zaryadini neytrallash uchun tepa va quyi suv qatlamlariga natriy va xlor molekulalari 0.15 mol (fiziologik) miqdorda qo‘shildi (2-rasm). Bunda, har bitta lipidga ~97 ta TIP3P [32] suv molekulasi to‘g‘ri keldi. Saraton (oksidlangan) hujayra fosfolipid qo‘shqavatini hosil qilishda ham 200 ta lipid molekulalari ishlatildi; bunda tepa va quyi qavatlarning har birida mos ravishda, 75 ta POPC (normal fosfoxolin) va 25 ta PoxnoPC (aldegidli oksidlangan fosfoxolin) lipid molekulalaridan foydalanildi, ya’ni jami 150 ta POPC va 50 ta PoxnoPC lipid molekulalari ishlatildi (1-jadval).

Demak, saraton hujayra membranasi modelini hosil qilish uchun 25% oksidlangan fosfolipid qo‘shqavatdan foydalanildi. Shuni ta’kidlash joizki, ushbu model tizimda oksidlangan (PoxnoPC) lipid molekulalari lipid qo‘shqavatning har bir qatlamiga tasodifiy joylashtirish asosida POPC molekulalari atrofiga kiritildi. Yuqorida keltirilganidek, ushbu oksidlangan model tizimni suvlash uchun ham natriy va xlor molekulalari 0.15 mol (fiziologik) miqdorda qo‘shilgan jami 19350 ta TIP3P suv molekulalaridan foydalanildi (2-rasm). Shunday qilib, jami oltita model tizim, ya’ni uchta normal va uchta 25% oksidlangan

fosfolipid qo‘shqavat hosil qilindi; ularning har birida yo UNN, yo C_{60} fullereni, yoki pipod joylashgan (2-rasm). MD usuli bo‘yicha olingan natijalarni statistik jihatdan yaxshilash maqsadida ushbu oltita model tizimning har biri uchun 3 tadan replikalar hosil qilindi, ya’ni jami 18 ta model tizim. Barcha model tizimlar PACKMOL [33] dasturiy paketidan foydalanib hosil qilindi.

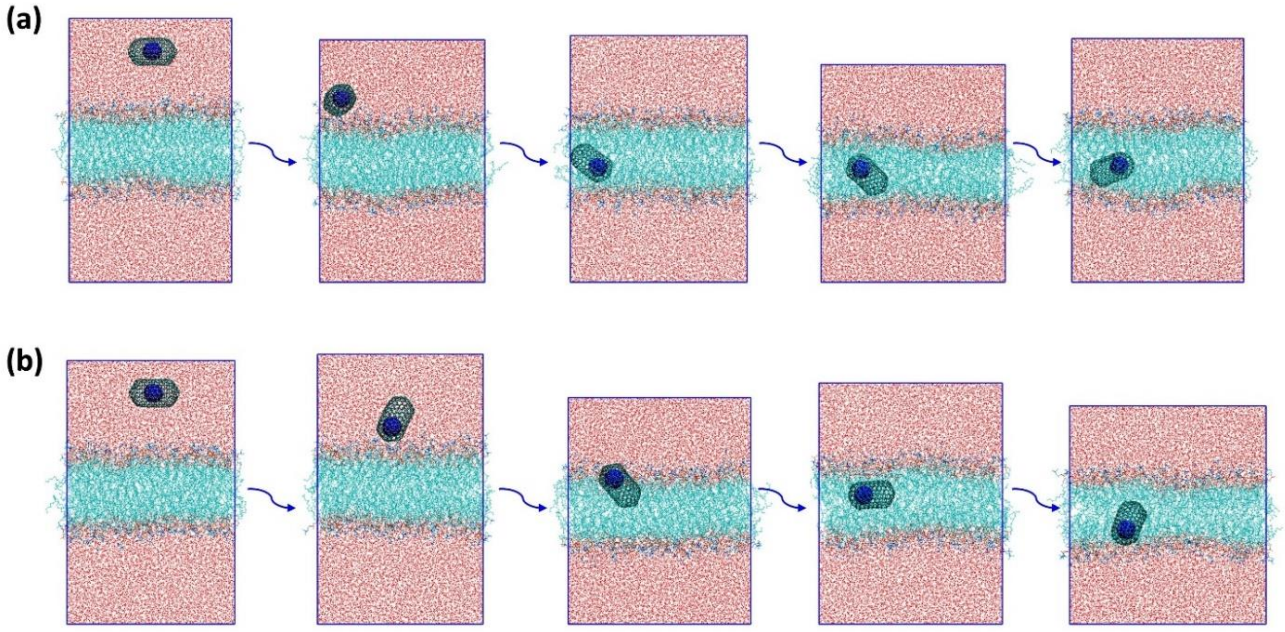
1-jadval. MD simulyatsiyalarida qo‘llanilgan tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) hujayra membranalari model tizimlarining lipid tarkibi

Fosfolipid qo‘shqavat	*ichki (2-rasmda quyi) lipid qatlam*		*tashqi (2-rasmda yuqori) lipid qatlam*	
	POPC	PoxnoPC	POPC	PoxnoPC
normal	100	0	100	0
oksidlangan	75	25	75	25

Hosil qilindan model tizimlar energiyasi dastlab keskin tushish (*inglizcha*, steepest descent) usuli yordamida minimallashtirildi. So‘ngra, model tizimlar izobarik-izotermik (NPT) ansambli yordamida 310 K harorat va 1 bar bosimga 400 ns vaqt davomida termalizatsiya qilindi, ya’ni muvozanat holatga keltirildi. Model tizimlar termodinamik parametrlari (*masalan,* temperatura va bosimi) ning vaqt bo‘yicha o‘zgarishini tekshirish orqali, ushbu tanlangan 400 ns termalizatsiya vaqti yaxshi muvozanatga keltirilgan tizimlarni hosil qilish uchun yetarli ekanligi aniqlandi.

Termalizatsiya davrida model tizimlarning haroratini nazorat qilish uchun V-rescale (modifikatsiyalangan Berendsen) termostatidan [34], ulanish davriyligini 0,1 ps qilib olish orqali foydalanildi. Tizimlar bosimini nazorat qilishda esa 2 ps ulanish davriyligi va $4{,}5 \times 10^{-5}$ bar^{-1} izotermik siqilish konstantasiga ega semiizotrop Parrinello-Rahman barostati [35] dan foydalanildi. Barcha MD simulyatsiyalarida vaqt qadami etib 2 fs tanlandi hamda atomlararo o‘zaro ta’sirlarni ifodalash uchun kuch maydoni sifatida CHARMM36 [36] ishlatildi. UNS-lar (ya’ni UNN, C_{60} va pipod) va hujayra membranasi model tizimlari orasidagi o‘zaro ta’sir energiyasini hisoblash uchun oxirgi 100 ns simulyatsiya vaqtidagi MD natijalaridan foydalanildi. Bunday qilish hisoblangan o‘rtacha qiymatlar bilan bog‘liq xatoliklarni aniqlash imkonini berib, natijalarning ishonchliligini ta’minlaydi.

Natijalar va ularning tahlili. UNN, C_{60} fullereni va uglerod pipodining tabiiy (normal) va saraton (oksidlangan) hujayra membrana model tizimlaridagi harakat trayektoriyasi hujayra tashqi muhiti, ya’ni suv qatlamidagi diffuziyasi bilan boshlandi. 3-rasmda namuna sifatida berilgan uglerod pipodining normal (3a-rasm) va oksidlangan (3b-rasm) hujayra membrana model tizimlaridagi dinamik harakat trayektoriyasi keltirilgan.



3-rasm. Uglerod pipodining normal (a) va oksidlangan (b) hujayra membrana qo‘shqavatlari ichiga kirib borishining MD simulyatsiyalardan olingan tasvirlari. Simulyatsiya davrida pipod kabi suv qatlamidan lipid qatlamga kirib borish holatlari UNN va C_{60} fullereni nanostrukturalarida ham kuzatildi.

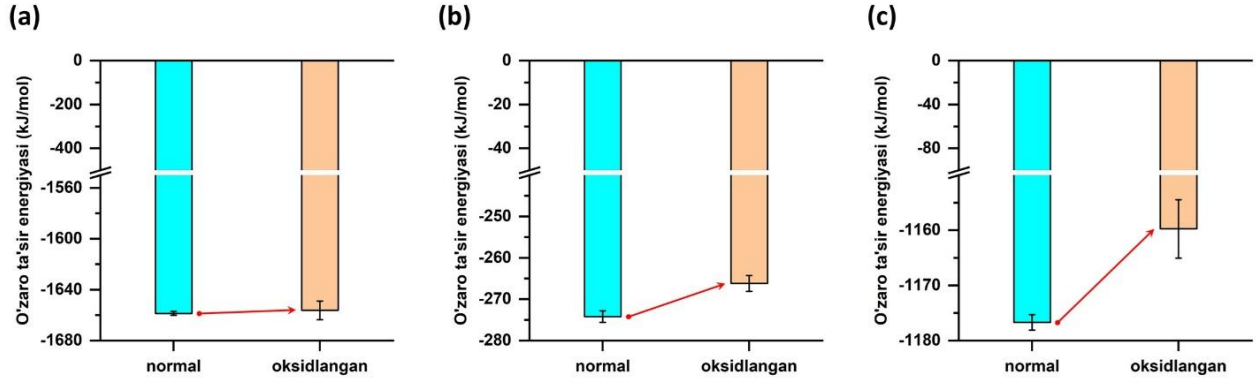
Simulyatsiya natijalariga ko‘ra, uglerod pipodi vaqt o‘tishi bilan fosfolipid qo‘shqavatiga yaqinlashib, o‘z-o‘zidan (ya’ni erkin holatda) membrananing gidrofobik qatlamiga kirib boradi. Normal va oksidlangan hujayra membranasi model tizimlarining har ikkala holatida ham uglerod pipodi fosfolipid qo‘shqavatining gidrofobik yadrosiga to‘liq kiradi va qulay gidrofobik o‘zaro ta’sirlar natijasida ushbu sohada barqaror joylashadi. Shuni ta’kidlash joizki, xuddi shunga o‘xshash xatti-harakat UNN va C_{60} fullereni nanostrukturalari uchun ham kuzatildi. Bu natijalar mazkur UNS-larning membranaga kirib borish jarayoni asosan gidrofobik o‘zaro ta’sirlar bilan boshqarilishini hamda membrananing gidrofobik yadrosi ularning energetik jihatdan eng qulay joylashish sohasi ekanligini ko‘rsatadi.

UNS-larning normal va saraton hujayra membranalari bilan o‘zaro ta’sir energiyasini hisoblash ushbu membranalarni farqlashning potensial diagnostik mezonlaridan biri sifatida baholandi. Mazkur energiya quyidagi formula orqali hisoblandi:

$$\Delta E = E_{UNS+membrana} - (E_{UNS} + E_{membrana}) \qquad (1)$$

bu yerda, $E_{UNS+membrana}$ – UNS va membrana tizimining, E_{UNS} va $E_{membrana}$ lar esa UNS va (normal yoki oksidlangan) membrananing alohida holatdagi potensial energiyalari (kJ/mol). Shunday qilib, UNS va membrana orasidagi o‘zaro ta’sir energiyasi UNS–membrana tizimining umumiy potensial energiyasidan UNS hamda membrananing alohida hisoblangan potensial energiyalari yig‘indisini ayirish orqali aniqlandi. Yuqorida ta’kidlanganidek, model tizimlarning barqarorlashgan vaqt momentlari, ya’ni umumiy simulyatsiya vaqtining oxirgi 100 ns davomida UNS-ning hujayra membrana model tizimlari bilan o‘zaro ta’sir energiyalari (1) formula yordamida aniqlandi va ushbu qiymatlar o‘rtachalanib, ularning standard xatoliklari hisoblandi. 4-rasmda normal (havo rang) va oksidlangan (zarg‘aldoq rang) hujayra membranalarining UNS-lar, ya’ni UNN (4a-rasm), C_{60} fullereni (4b-rasm) va pipod (4c-rasm), bilan o‘zaro ta’sir o‘rtacha energiyalarining grafigi keltirilgan. Natijalar shuni ko‘rsatadiki, tabiiy (normal) hujayra membranasi saraton (oksidlangan) hujayra membranasiga qaraganda UNN bilan deyarli bir xil, C_{60} fullereni bilan kuchliroq va pipod holatida esa eng kuchli o‘zaro ta’sirlashadi (4-rasm). Bu tendentsiya UNS turiga qarab normal va saraton membranalarni farqlash qobiliyati bir xil emasligini, balki nanostruktura geometriyasi va yuzasi bilan bog‘liq holda o‘zgarishini ko‘rsatadi. Xususan, C_{60} va pipod uchun kuzatilgan ancha yaqqol energetik farq ularni membrana holatiga sezgir «molekulyar sensor» sifatida ishlatish imkoniyatini oshirsa, UNN holatidagi farqning deyarli yo‘qligi uni ushbu ikki membrana turini farqlash uchun kamroq informativ mezon qilib qo‘yadi.

2-jadvaldan ko‘rish mumkinki, UNN holatida uning normal va oksidlangan membranalar bilan o‘zaro ta’sir energiyalari standard xatolik hisobga olinganda deyarli bir xil. C_{60} fullereni holatida esa ushbu nanostrukturaning normal va oksidlangan membranalar bilan o‘zaro ta’sir energiyalari bir-biridan 8 kJ/mol ga farq qiladi, ya’ni normal membrana bilan kuchliroq ta’sirlashadi. Qizig‘i shundaki, uglerod pipodi holatida ushbu energiyalar orasidagi farq eng katta bo‘lib ~17 kJ/mol ni tashkil etadi, ya’ni uglerod pipodi normal membrana bilan eng kuchli ta’sirlashadi.



4-rasm. (a) UNN, (b) C_{60} fullereni (b) va (c) uglerod pipodining normal va oksidlangan hujayra membranalari model tizimlari bilan o‘zaro ta’sir o‘rtacha energiyalari. Qizil ko‘rsatkich enegiyalardagi farqlarni ko‘rsatish uchun ishlatilgan. Ularning qiymatlari 2-jadvalda berilgan

Boshqacha qilib aytganda, standart xatoliklar hisobga olinganda, UNN holatidagi farq (2,4 ± 7,5 kJ/mol) statistik jihatdan ahamiyatsiz bo‘lib, bu uning normal va oksidlangan membranalarga deyarli bir xil moyillikka ega ekanligini tasdiqlaydi. C_{60} (8,0 ± 2,4 kJ/mol) va ayniqsa pipod (16,9 ± 5,5 kJ/mol) holatlarida esa farq xatolik chegarasidan tashqarida bo‘lib, statistik jihatdan ishonchli hisoblanadi.

2-jadval. UNN, C_{60} fullereni va uglerod pipodining normal va oksidlangan hujayra membranalari model tizimlari bilan o‘zaro ta’sir energiyalari

Fosfolipid qo‘shqavat	*O‘zaro ta’sir energiyasi, ΔE (kJ/mol)*		
	UNN	C_{60}	Pipod
normal	-1658,7 ± 1,5	-274,2 ± 1,4	-1176,7 ± 1,4
oksidlangan	-1656,3 ± 7,3	-266,2 ± 1,9	-1159,8 ± 5,3
$\Delta E_{oksidlangan} - \Delta E_{normal}$	2,4 ± 7,5	8,0 ± 2,4	16,9 ± 5,5

Ushbu UNS-lar o‘zaro ta’sir energiyalaridagi tafovutni quyidagicha tushuntirish mumkin. Avvalo, oksidlangan membrana holatida PoxnoPC lipid molekulalaridagi qisqa lipid dumlar aldegid guruhlarga ega bo‘lib (1d-rasm), o‘zining nisbatan gidrofil xususiyatini namoyon etadi. Natijada ushbu qisqa dumlar fosfolipid molekulalarining kuchli gidrofil bosh guruhlari (ya’ni zaryadlangan fosfat va xolin guruhlari) tomon kuchli tortishuvchi o‘zaro ta’sir tufayli buriladi. Bu esa o‘z navbatida lipid qo‘shqavat yuzasini oshiradi. Haqiqatan, hisoblangan bitta lipidga to‘g‘ri keluvchi o‘rtacha yuza normal membranada 0.63 nm^2 ga teng bo‘lsa, 25% oksidlangan membranada 0.66 nm^2 ni tashkil etadi. Bu esa o‘z navbatida UNS-larining membrana lipid qatlamiga kirib borishini yengillashtiradi. Shuni ta’kidlash joizki, UNS-larning oksidlangan membrana lipid qavatiga osonroq kirib borishi ularning o‘sha qatlamda energetik jihatdan qulay joylashishini anglatmaydi. Oksidlangan membranadagi qisqa lipid dumlar lipid bosh guruhlari tomoniga og‘ishi, gidrofob UNS-larining lipid qatlami markazidagi uglevodorod guruhlar bilan gidrofobik o‘zaro ta’sirini kamaytiradi. Shuning uchun, normal membrana markazida lipid molekulalarining ko‘proq bo‘lishi va nisbatan zich joylashuvi tufayli C_{60} fullereni va uglerod pipodi holatlarida ushbu nanostrukturalarning normal membrana bilan o‘zaro ta’siri oksidlangan membranaga qaraganda kuchliroq bo‘ladi. UNN bilan normal va oksidlangan hujayra membranalari orasidagi o‘zaro ta’sir energiyalaridagi farqning deyarli yo‘qligi uning membrana lipidlari bilan ta’sirlashib deyarli vertikal holatni egallashi va o‘zi orqali suv molekulalarini o‘tkazib, lipid qatlamda o‘ziga xos suv kanali vazifasini bajarishi bilan bog‘liq bo‘lsa kerak. Pipod holatida o‘zaro ta’sir energiyasidagi farqning boshqa UNS-larga nisbatan eng katta chiqishi uning kattaroq gidrofob ta’sirlashuvchi yuzaga ega bo‘lishi bilan bog‘liq bo‘lsa kerak. Qolaversa, uning ichki qismida joylashgan C_{60} fullerenining ushbu gidrofob ta’sirda bilvosita roli mavjud bo‘lishi mumkin. Buni tekshirish esa qo‘shimcha modellashtirish tadqiqotlari olib borilishini taqozo etadi.

Xulosalar. Ushbu tadqiqotda UNS-larning normal va saraton hujayra membranalari bilan o‘zaro ta’siri MD usuli yordamida atomar darajada baholandi; modelda eksplisit suv va ionlar, shuningdek POPC/PoxnoPC tarkibli realistik lipid kompozitsiyalar inobatga olindi. Natijalar tahlili shuni ko‘rsatdiki, ikkala membrana holatida ham UNS-lar suv muhitidan lipid qo‘shqavat sohasiga o‘z-o‘zidan (hech qanday energiya baryerisiz) kira oladi, gidrofob yadroning ichida barqarorlashadi va har ikkala tizimda orientatsiyasi vaqt bo‘yicha izchil saqlanadi. Undan tashqari, MD natijalari o‘zaro ta’sir energiyasining statistik o‘rtacha qiymati tabiiy (normal) hujayra membranasida saraton (oksidlangan) hujayra membranasiga qaraganda UNN holatida deyarli bir xil, C_{60} fullereni holatida kuchliroq va pipod holatida esa eng kuchli bo‘lishini ko‘rsatdi. Kuzatilgan energetik farqlar, asosan, oksidlangan membranada PoxnoPC lipidlarining qisqargan gidrofob dumlari bosh guruhlar tomon burilishi natijasida yuzaga keladigan lipid qatlam yuzasi va zichligi o‘zgarishi bilan izohlanadi. Pipod holatida kuzatilgan eng katta energetik farqning ichki C_{60} fullereniga bog‘liq bo‘lishi mumkinligini aniqroq tushunish uchun kelgusi tadqiqotlarda alohida modellashtirish (masalan, C_{60} ni pipod ichidan olib tashlash orqali qiyoslash) talab etiladi.

Shunday qilib, MD natijalari UNS–membrana o‘zaro ta’sir energetik profilining UNS turiga bog‘liq holda farqlanishi, xususan C_{60} va pipod holatlarida kuzatilgan sezilarli farqlar, ularni normal va saraton hujayra membranalarini selektiv farqlovchi barqaror diagnostik mezon sifatida qo‘llash imkoniyatini ko‘rsatadi.

ADABIYOTLAR:

1. Slepičková Kasálková N., Slepička P., Švorčík V. Carbon Nanostructures, Nanolayers, and Their Composites // Nanomaterials. – 2021. Vol. 11. – 2368.

2. Utko P., Ferone R., Krive I.V., Shekhter R.I., Jonson M., Monthioux M., Noé L., Nygård J. Nanoelectromechanical coupling in fullerene peapods probed by resonant electrical transport experiments // Nature Communications. – 2010. Vol. 1. – pp. 1–6.

3. Díez-Pascual A.M. Carbon-Based Nanomaterials // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. Vol. 22. – 7726.

4. Huang B. Carbon nanotubes and their polymeric composites: the applications in tissue engineering // Biomanufacturing Reviews. – 2020. Vol. 5.

5. Rašović I. Water-soluble fullerenes for medical applications // Materials Science and Technology. – 2017. Vol. 33. – pp. 777–794.

6. Pichler T., Liu X., Knupfer M., Fink J. Electronic properties of intercalated single-wall carbon nanotubes and C60 peapods // New Journal of Physics. – 2003. Vol. 5. – pp. 156–156.

7. Durán-Valdeiglesias E., Zhang W., Alonso-Ramos C., Serna S., Le Roux X., Maris-Morini D., Caselli N., Biccari F., Gurioli M., Filoramo A., Cassan E., Vivien L. Tailoring carbon nanotubes optical properties through chirality-wise silicon ring resonators // Scientific Reports. – 2018. Vol. 8.

8. Su W., Li X., Li L., Yang D., Wang F., Wei X., Zhou W., Kataura H., Xie S., Liu H. Chirality-dependent electrical transport properties of carbon nanotubes obtained by experimental measurement // Nature Communications. – 2023. Vol. 14.

9. Sharma M., Alessandro P., Cheriyamundath S., Lopus M. Therapeutic and diagnostic applications of carbon nanotubes in cancer: recent advances and challenges // Journal of Drug Targeting. – 2024. Vol. 32. – pp. 287–299.

10. Liang L., Zhang Y., Kong Z., Liu F., Shen J.W., He Z., Wang H. DNA fragment translocation through the lipid membrane assisted by carbon nanotube // Int J Pharm. – 2020. Vol. 574. – 118921.

11. Kamel M., Raissi H., Morsali A., Shahabi M. Assessment of the adsorption mechanism of Flutamide anticancer drug on the functionalized single-walled carbon nanotube surface as a drug delivery vehicle: An alternative theoretical approach based on DFT and MD // Applied Surface Science. – 2018. Vol. 434. – pp. 492–503.

12. Sergeeva V., Kraevaya O., Ershova E., Kameneva L., Malinovskaya E., Dolgikh O., Konkova M., Voronov I., Zhilenkov A., Veiko N., Troshin P., Kutsev S., Kostyuk S. Antioxidant Properties of Fullerene Derivatives Depend on Their Chemical Structure: A Study of Two Fullerene Derivatives on HELFs // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – pp. 1

13. Motlagh N.M., Rouhani M., Mirjafary Z. Aminated C20 fullerene as a promising nanosensor for detection of A-234 nerve agent // Computational and Theoretical Chemistry. – 2020. Vol. 1186. – 112907.

14. Flores Bautista M.C., Gómez Conde J.C., Rodríguez Juárez A., Chigo Anota E. B12N12 structures (pristine, isomer and doped with carbon) for drug delivery: the case of the acetylsalicylic acid // Nano Express. – 2025. Vol. 6. – 015015.

15. Grebowski J., Litwinienko G. Metallofullerenols in biomedical applications // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2022. Vol. 238. – 114481.

16. Kopcha W.P., Biswas R., Sun Y., Chueng S.-T.D., Dorn H.C., Zhang J. Water-soluble endohedral metallofullerenes: new horizons for biomedical applications // Chemical Communications. – 2023. Vol. 59. – pp. 13551–13561.

17. Abbaspour M., Jorabchi M.N., Akbarzadeh H., Ahmadi N. Molecular dynamics simulation of carbon peapod-like nanomaterials in desalination process // Desalination. – 2021. Vol. 504. – 114975.

18. Kang Y., Liu J., Jiang Y., Yin S., Huang Z., Zhang Y., Wu J., Chen L., Shao L. Understanding the interactions between inorganic-based nanomaterials and biological membranes // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. Vol. 175. – 113820.

19. Mandal P., Ghosh S.K. Graphene-Based Nanomaterials and Their Interactions with Lipid Membranes // Langmuir. – 2023. Vol. 39. – pp. 18713–18729.

20. Zhang X., Ma G., Wei W. Simulation of nanoparticles interacting with a cell membrane: probing the structural basis and potential biomedical application // NPG Asia Materials. – 2021. Vol. 13.

21. Nel A.E., Mädler L., Velegol D., Xia T., Hoek E.M.V., Somasundaran P., Klaessig F., Castranova V., Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface // Nature Materials. – 2009. Vol. 8. – pp. 543–557.

22. Kariuki R., Mirihana K.A., Penman R., Hung A., Meftahi N., Bryant G., Ramsland P.A., Voïtchovsky K., Conn C.E., Contini C., Bryant S.J., Christofferson A.J., Elbourne A. Interactions of nanoparticles with living and synthetic bio-membranes // Chemical Society Reviews. – 2025. Vol. 54. – pp. 10531–10615.

23. Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy // ISRN Oncology. – 2012. – pp. 1–21.

24. Cheung E.C., Vousden K.H. The role of ROS in tumour development and progression // Nature Reviews Cancer. – 2022. Vol. 22. – pp. 280–297.

25. Bagheri B., Boonnoy P., Wong-Ekkabut J., Karttunen M. Effect of oxidation on POPC lipid bilayers: anionic carboxyl group plays a major role // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2023. Vol. 25. – pp. 18310–18321.

26. Kraszewski S., Tarek M., Ramseyer C. Uptake and Translocation Mechanisms of Cationic Amino Derivatives Functionalized on Pristine C60 by Lipid Membranes: A Molecular Dynamics Simulation Study // ACS Nano. – 2011. Vol. 5. – pp. 8571–8578.

27. Qiao R., Roberts A.P., Mount A.S., Klaine S.J., Ke P.C. Translocation of C60 and Its Derivatives Across a Lipid Bilayer // Nano Letters. – 2007. Vol. 7. – pp. 614–619.

28. Nisoh N., Jarerattanachat V., Dias C., Wong-Ekkabut J. Insight into the interactions of fullerenes with biological membranes through molecular dynamics simulations // Advances in Physics: X. – 2024. Vol. 9. – 2350160.

29. Baoukina S., Monticelli L., Tieleman D.P. Interaction of Pristine and Functionalized Carbon Nanotubes with Lipid Membranes // The Journal of Physical Chemistry B. – 2013. Vol. 117. – pp. 12113–12123.

30. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B., Lindahl E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers // SoftwareX. – 2015. Vol. 1–2. – pp. 19–25.

31. Jo S., Kim T., Iyer V.G., Im W. CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM // Journal of Computational Chemistry. – 2008. Vol. 29. – pp. 1859–1865.

32. Price D.J., Brooks C.L. III. A modified TIP3P water potential for simulation with Ewald summation // The Journal of Chemical Physics. – 2004. Vol. 121. – pp. 10096–10103.

33. Martínez L., Andrade R., Birgin E.G., Martínez J.M. PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations // Journal of Computational Chemistry. – 2009. Vol. 30. – pp. 2157–2164.

34. Bussi G., Donadio D., Parrinello M. Canonical sampling through velocity rescaling // The Journal of Chemical Physics. – 2007. Vol. 126. – 014101.

35. Parrinello M., Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method // Journal of Applied Physics. – 1981. Vol. 52. – pp. 7182–7190.

36. Lee J., Cheng X., Swails J.M., Yeom M.S., Eastman P.K., Lemkul J.A., Wei S., Buckner J., Jeong J.C., Qi Y., Jo S., Pande V.S., Case D.A., Brooks C.L. III, MacKerell A.D. Jr., Klauda J.B., Im W. CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field // Journal of Chemical Theory and Computation. – 2015. Vol. 12. – pp. 405–413.