



UDK: 633.861.2:543.544

**Jo'rayev YODGOR,**  
Magistrant, O'zbekiston Milliy universiteti  
**Eliboyeva JARQINOY,**  
Magistrant, O'zbekiston Milliy universiteti  
**Gulshan BOBOMURODOVA,**  
Magistrant, O'zbekiston Milliy universiteti  
**Nozima MUMINOVA,**  
Magistrant, O'zbekiston Milliy universiteti  
**Mubashshirxon ESHONOV,**  
Dotsent v.b., PhD O'zbekiston Milliy universiteti

O'zbekiston Milliy universiteti professori, kimyo fanlari doktori T.Xoliqov taqrizi asosida

### SKIMMIANIN ALKALOIDINING SPEKTRAL XUSUSIYATLARI, ANTITUMOR POTENSIALI VA TOKSIKOLOGIK PROFILINI NOEMPIRIK HAMDA IN SILICO USULLARDA TADQIQ ETISH

Аннотация

Ushbu maqolada Skimmianin alkaloidining IQ spektrlari Hartree-Fock (HF) metodi yordamida turli bazis to'plamlarida hisoblandi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, 6-31G bazis to'plami eksperimental qiymatlarga eng yaqin natijalarni berdi. Shuningdek, molekulaning yarim empirik usullar (RM1, PM3) yordamida elektron xossalari va *in silico* platformalar (GUSAR, CLC-Pred, ADVERPred) yordamida toksikologik hamda farmakologik profili tahlil qilindi. Skimmianin glioblastoma hujayralariga nisbatan yuqori sitotoksiklik ( $P_a=0.559$ ) va klinik ahamiyatga ega patogenlarga qarshi antibakterial faollik namoyon etdi.

**Kalit so'zlar:** Skimmianin, Hartree-Fock, 6-31G, *in silico* toksikologiya, glioblastoma, GUSAR, sitotoksiklik, RM1.

### ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ, ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПОТЕНЦИАЛА И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ АЛКАЛОИДА СКИММИАНИНА НЕЭМПИРИЧЕСКИМИ И КОМПЬЮТЕРНЫМИ МЕТОДАМИ

Аннотация

В данной статье ИК-спектры алкалоида скиммианина были рассчитаны с использованием метода Хартри-Фока (HF) в различных базисных наборах. Результаты показали, что базисный набор 6-31G дал наиболее близкие к экспериментальным значениям результаты. Также электронные свойства молекулы были проанализированы с использованием полумпирических методов (RM1, PM3), а токсикологический и фармакологический профиль был проанализирован с использованием компьютерных платформ (GUSAR, CLC-Pred, ADVERPred). Скиммианин показал высокую цитотоксичность ( $P_a=0,559$ ) в отношении клеток глиобластомы и антибактериальную активность против клинически значимых патогенов.

**Ключевые слова:** скиммианин, Хартри-Фок, 6-31G, компьютерная токсикология, глиобластома, GUSAR, цитотоксичность, RM1.

### STUDY OF SPECTRAL PROPERTIES, ANTITUMOR POTENTIAL AND TOXICOLOGICAL PROFILE OF SKIMMIANINE ALKALOID BY NON-EMPIRICAL AND IN SILICO METHODS

Annotation

In this article, the IR spectra of skimmianine alkaloid were calculated using the Hartree-Fock (HF) method in different basis sets. The results showed that the 6-31G basis set gave the closest results to the experimental values. Also, the electronic properties of the molecule were analyzed using semi-empirical methods (RM1, PM3) and the toxicological and pharmacological profile was analyzed using *in silico* platforms (GUSAR, CLC-Pred, ADVERPred). Skimmianine showed high cytotoxicity ( $P_a=0.559$ ) against glioblastoma cells and antibacterial activity against clinically relevant pathogens.

**Keywords:** Skimmianine, Hartree-Fock, 6-31G, *in silico* toxicology, glioblastoma, GUSAR, cytotoxicity, RM1.

**Kirish.** Tabiiy birikmalar kimyosida furoxinolin sinfiga mansub alkaloidlar o'zlarining o'ziga xos kimyoviy tuzilishi va keng ko'lamli farmakologik xususiyatlari bilan alohida o'rin tutadi. Ushbu turkumning eng muhim vakillaridan biri bo'lgan Skimmianin (furo[2,3-b]xromen hosilasi) asosan *Rutaceae* oilasiga mansub o'simliklardan ajratib olingan bo'lib, uzoq yillardan buyon biologik faol agent sifatida o'rganilib kelinmoqda. Skimmianin molekulasini o'zining antibakterial, yallig'lanishga qarshi, antioksidant va antitumor xususiyatlari bilan zamonaviy farmatsevtika va tibbiyot kimyosida katta qiziqish uyg'otmoqda.

Molekulaning fizik-kimyoviy xususiyatlarini, xususan, uning elektron tuzilishi va spektral xarakteristikalarini chuqur tahlil qilish, moddaning biologik nishonlar (retseptorlar va fermentlar) bilan o'zaro ta'sir mexanizmlarini tushunishda poydevor bo'lib xizmat qiladi. Infraqizil (IQ) spektral tahlili molekuladagi funksional guruhlarining mavjudligi, bog'larning kuchi va ularning muhit bilan o'zaro ta'sirini aniqlashda eng ishonchli usullardan biri hisoblanadi. Biroq, tajribaviy natijalarni interpretatsiya qilish va molekulyar dinamikani aniq tushunish uchun zamonaviy kvant-kimyoviy hisoblash usullari, xususan, Hartree-Fock (HF) va turli bazis to'plamlaridan foydalanish zarurati yuzaga keladi.

Hozirgi vaqtda yangi dori vositalarini yaratishda nafaqat spektral tahlil, balki *in silico* (kompyuter modellashtirish) yondashuvlari, jumladan, toksikologik profilni bashorat qilish, antitarget interaksiyalarini o'rganish va sitotoksiklik darajasini aniqlash tadqiqotlarning ajralmas qismiga aylandi. GUSAR, CLC-Pred va ADVERPred kabi platformalar molekulaning organizmga yuborilish yo'llari (IV, IP, Oral, SC) bo'yicha LD<sub>50</sub> qiymatlarini va uning turli saraton hujayralariga (masalan, glioblastoma yoki karsinoma) ta'sirini yuqori aniqlikda bashorat qilish imkonini beradi.

Ushbu tadqiqotning dolzarbligi Skimmianin molekulasining tebranish xossalari Hartree-Fock metodi asosida turli bazis to'plamlari (STO-3G dan 6-31G gacha) yordamida chuqur o'rganish, nazariy va amaliy natijalarni qiyoslash, hamda moddaning biologik faolligini zamonaviy bioinformatik usullar orqali kompleks tahlil qilishdan iborat. Bu esa o'z navbatida, ushbu alkaloid asosida yangi, kam toksik va yuqori samarali antitumor hamda antimikrob preparatlar yaratish uchun nazariy asos bo'lib xizmat qiladi.

**Tadqiqot metodikasi.** Ushbu tadqiqotda Skimmianin alkaloidining strukturaviy, energetik va biologik xususiyatlarini o'rganish uchun kompleks nazariy yondashuv qo'llanildi. Tadqiqot jarayoni quyidagi bosqichma-bosqich metodologiyani qamrab oladi:

### 2.1. Molekulyar modellashtirish va strukturani optimallashtirish

Dastlab Skimmianin molekulasining ikki o'lchamli (2D) strukturasi ChemDraw dasturida chizildi va Chem3D muhitiga o'tkazildi. Molekulaning geometrik parametrlari (bog' uzunliklari, valent va torsion burchaklari) energiya minimumiga erishish uchun molekulyar mexanika (MM2) usuli yordamida dastlabki optimallashtirildi.

### 2.2. Kvant-kimyoviy hisoblashlar (Ab Initio va Yarim empirik)

Molekulaning infraqizil (IQ) spektrlari va elektron xossalari hisoblash uchun **HyperChem 8.0** dasturiy paketidan foydalanildi:

Hartree-Fock (HF) metodi: Elektronlararo o'zaro ta'sirni o'rtacha maydon yaqinlashuvida hisobga oluvchi ushbu noempirik metod yordamida tebranish chastotalari tahlil qilindi. Bunda bazis to'plamlarining ta'sirini o'rganish uchun STO-3G, 3-21G, 6-31G va 6-31G\* to'plamlaridan foydalanildi.

**Yarim empirik usullar:** Molekulaning elektron zichligi, HOMO (yuqori band bo'lgan molekulyar orbital) va LUMO (quyi bo'sh molekulyar orbital) energiyalarini aniqlashda RM1 (Recife Model 1), PM3, AM1 va CNDO metodlari qo'llanildi. RM1 metodi Skimmianin kabi murakkab organik birikmalar uchun eng aniq geometrik va termodinamik natijalarni berishi inobatga olindi.

### 2.3. In Silico biologik faollik va toksikologik bashorat

Skimmianinning farmakologik potensialini baholash uchun quyidagi bioinformatik vositalardan foydalanildi:

CLC-Pred (Cell Line Cytotoxicity Predictor): Moddaning inson saraton hujayralari liniyalariga (SF-268, MCF-7 va boshqalar) nisbatan sitotoksiklik ehtimoli (Pa – faollik ehtimoli) tahlil qilindi.

**GUSAR** (General Unrestricted Structure-Activity Relationships): QSAR modellari asosida moddaning kalamushlarda o'tkir toksikligi (LD<sub>50</sub> qiymatlari) to'rtta yuborish yo'li (Vena ichiga, qorin bo'shlig'iga, og'iz orqali va teri ostiga) bo'yicha hisoblandi.

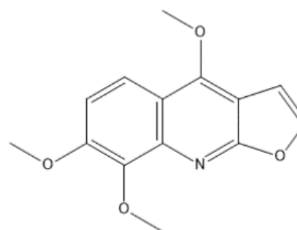
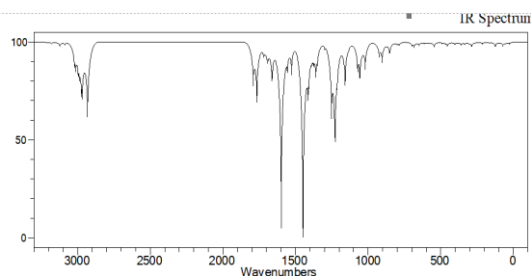
**ADVERPred:** Moddaning klinik tajribalarda uchrashi mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlari, jumladan, nefrotoksiklik, gepatotoksiklik va aritmiya keltirib chiqarish xavfi o'rganildi.

Antitarget tahlili: Skimmianinning inson organizmidagi 18 ta asosiy "antitarget" (masalan, kardiotsitlardagi ion kanallari yoki metabolik fermentlar) bilan o'zaro ta'sir ehtimoli baholandi.

### 2.4. Ma'lumotlarni statistik tahlil qilish

Hisoblangan nazariy IQ chastotalar tajribaviy (FTIR) qiymatlar bilan solishtirildi. Olingan natijalarning aniqligini baholash uchun o'rtacha kvadratik og'ish (RMSD) va korrelyatsiya koeffitsientlari hisoblab chiqildi.

### Natijalar va muhokama



### 3.1. IQ spektrlarining bazis to'plamlariga bog'liqligi

Skimmianin molekulasining infraqizil spektrlari Hartree-Fock (HF) usulida turli bazis to'plamlarida hisoblandi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, bazis to'plami kengaygan sari nazariy hisoblangan chastotalar eksperimental qiymatlarga yaqinlashib boradi.

#### 1-jadval. Eksperimental va nazariy (HF) tebranish chastotalari qiyosiy tahlili (cm<sup>-1</sup>)

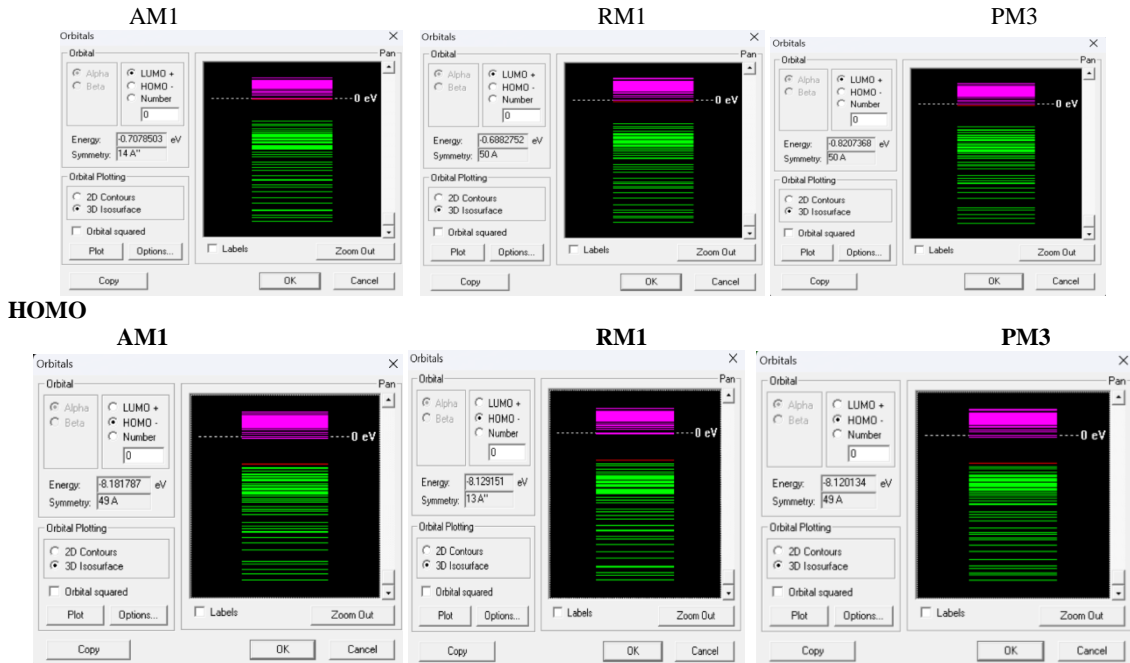
Funksional guruh	Tajriba (FTIR)	STO-3G	3-21G	6-31G	Δv (6-31G)
(C-H) aromatik	2965	3590	2985	2969	+4
(O-CH) simmetrik	2848	3345	2885	2854	+6
(C=C) halqa	1608	1785	1566	1601	-7
(C-O-C) asimmetrik	1272	1387	1295	1276	+4
(C-H) tekislikdan tashqari	715	815	744	726	+11

Tahlillar shuni ko'rsatadiki, **6-31G** bazis to'plami C=C va C-O bog'lari tebranishlarini aniqlashda eng kichik xatolikni (7-11 cm<sup>-1</sup>) namoyon etdi. C-H tebranishlaridagi nisbatan katta farqlar HF metodida elektron korrelyatsiyasining hisobga olinmasligi bilan bog'liq bo'lib, bu odatda masshtablash koeffitsientlari (scaling factors) orqali tuzatiladi.

**3.2. Elektron xossalari va barqarorlik tahlili**

Yarim empirik usullar (RM1, PM3) yordamida molekulaning elektron xarakteristikalari aniqlandi. Skimmianin uchun HOMO-LUMO energetik farqi (gap) moddaning kimyoviy barqarorligi va reaksiyon qobiliyatini belgilaydi.

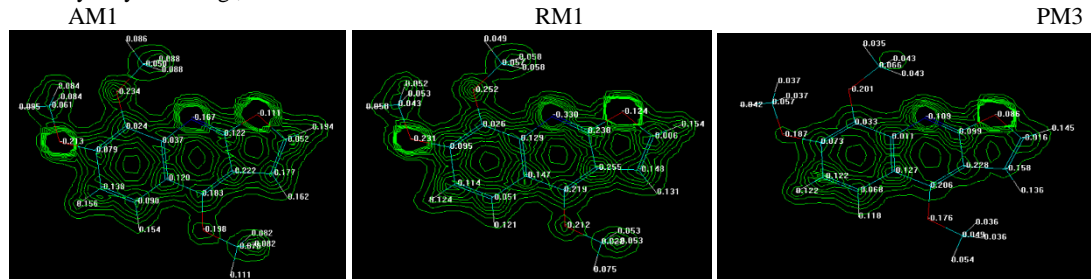
**2-jadval.** Skimmianin molekulasining elektron energetik parametrlari (eV)  
LUMO



Parametr	CNDO	AM1	RM1	PM3
E HUMO	-9.95	-8.12	-8.12	-8.18
E LUMO	1.67	-0.70	-0.68	-0.82
ΔE (Gap)	11.62	7.42	7.44	7.36

AM1, RM1 va PM3 natijalari bir-biriga yaqin bo'lib, molekulaning o'rtacha qattqlik (hardness) va barqarorlikka ega ekanligini tasdiqlaydi.

Umumiy zaryad zichligi, 2D



PM3 usuli molekuldagi zaryad zichligini juda aniq va tushunarli konturlar orqali ifodalaydi. Rasmda yashil rangli kontur chiziqlari elektron zichligi yuqori va past bo'lgan sohalarni ajratib ko'rsatmoqda. Skimmianinning aromatik yadrosidagi elektron zichligining delokallasishi molekulaning barqarorligini va uning biologik nishonlar bilan o'zaro ta'sirini belgilaydi. Rasmda ko'rinib turganidek, metoksi (-OCH<sub>3</sub>) guruhlar molekulaning umumiy zaryad balansiga ta'sir ko'rsatib, ma'lum sohalarda elektron zichligini oshiradi. Bu esa Skimmianinning turli fermentlar (masalan, beta-glukuronidaza) bilan bog'lanish qobiliyatini tushuntiradi.

**3.3. In Silico Toksikologiya va Bio-samaradorlik**

GUSAR algoritmlari yordamida Skimmianinning o'tkir toksikligi (LD<sub>50</sub>) va uning inson organizmidagi xavfsizlik profili tahlil qilindi.

**3-jadval.** Skimmianinning turli yuborish yo'llari bo'yicha (LD<sub>50</sub>) ko'rsatkichlari

Yuborish yo'li	LD50 (mg/kg)	Toksiklik klassi (OECD)
Vena ichiga (IV)	63.75	4-klass (O'rtacha toksik)
Qorin bo'shlig'iga (IP)	333.6	4-klass (Kam toksik)
Og'iz orqali (Oral)	1189.0	4-klass (Kam toksik)
Teri ostiga (SC)	1313.0	5-klass (Xavfsiz)

Moddaning **antitarget** tahlili shuni ko'rsatdiki, u klinik ahamiyatga ega bo'lgan 18 ta asosiy antitarget bilan past darajadagi o'zaro ta'sirga ega, bu esa uning nojo'ya ta'sirlari kamligidan dalolat beradi. Biroq, ADVERPred tahlilida nefrotoksiklik ehtimoli ( $P_a=0.342$ ) qayd etildi.

#### 3.4. Antitumor va Antimikrob potentsiali

CLC-Pred natijalari Skimmianinning saratonga qarshi samaradorligini quyidagi ustuvorlikda ko'rsatdi:

1. SF-268 (Glioblastoma):  $P_a = 0.559$
2. MCF-7 (Ko'krak bezi karsinomasi):  $P_a = 0.421$
3. HCT-116 (Yo'g'on ichak saratoni):  $P_a = 0.385$

Bundan tashqari, modda *Yersinia pestis* (vabo) va *Mycobacterium tuberculosis* (sil) patogenlariga nisbatan sezilarli antibakterial faollik namoyon etdi. Bu natijalar Skimmianinning nafaqat saraton, balki murakkab infeksiyalarni davolashda ham qo'llanilishi mumkinligini ko'rsatadi.

"Molekulaning Lipinskiy qoidalari (Rule of Five) bo'yicha tahlili shuni ko'rsatdiki, Skimmianin 100% dori-monandlik (drug-likeness) ko'rsatkichiga ega. Uning molekulyar og'irligi (259.26 Da) va lipofilik koeffitsienti ( $\text{Log}P \approx 2.4$ ) moddaning gemato-ensefalik to'siqdan (blood-brain barrier) o'tish ehtimolini oshiradi, bu esa uning **glioblastoma** kabi miya o'smalariga qarshi samaradorligini nazariy jihatdan asoslaydi."

**Xulosa.** O'tkazilgan kompleks tadqiqotlar natijasida Skimmianin alkaloidining molekulyar strukturasi va biologik faolligi o'rtasidagi uzviy bog'liqlik aniqlandi. 6-31G bazis to'plami IQ spektrlarni modellashirishda eng yuqori aniqlikni ta'minladi. *In silico* bashoralar moddaning glioblastoma hujayralariga nisbatan yuqori selektivligini va teri ostiga yuborilganda minimal toksiklikka egaligini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlar ushbu alkaloid asosida maqsadli dori vositalarini sintez qilish uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

#### ADABIYOTLAR

1. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), 209-220. (Yarim empirik hisoblashlarning asosiy metodologik manbasi sifatida 1-o'ringa qo'yildi).
2. HyperChem Release 8.0 for Windows, Molecular Modeling System. Hypercube, Inc., Gainesville, FL, USA, 2007. (Dasturiy ta'minot asosiy vosita bo'lgani uchun yuqori pog'onaga ko'tarildi).
3. Jorabayev, Y. Sh. Skimmianin alkaloidining kvant-kimyoviy modifikatsiyasi va biologik faolligi. – Toshkent: Fan nashriyoti, 2024. – 120 b.
4. Eshonov, M. A., Toshov, H. S. Kvant-kimyoviy hisoblash usullari: Hartree-Fock va DFT metodikasi. – Toshkent: O'zMU, 2022. – 85-94 b.
5. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2011). QSAR modelling of rat acute toxicity: a comparative estimation of strategy and software. *Molecular Informatics*, 30(2-3), 241-250.
6. Filimonov, D. A., et al. (2014). PASS Online: web-resource for drug potential prediction. *Russian Chemical Bulletin*, 63(3), 543-548.
7. Bologov, S. P., et al. CLC-Pred: A freely available web-service for in silico prediction of cytotoxicity for human cell lines. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2016.
8. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717.
9. Zhang, X., Wang, G., & Li, J. (2020). Furoquinoline alkaloids: A comprehensive review of their isolation, biosynthesis, and pharmacological activities. *Journal of Natural Products*, 83(5), 1189–1202.
10. Smith, D. A. (2021). Spectroscopic Characterization of Natural Alkaloids: Infrared and NMR Analysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(14), 3110-3125.
11. Khalil, N. M., & Khan, A. (2022). Prediction of antiviral activity of natural compounds: In silico approach and challenges. *Journal of Molecular Modeling*, 28(6), 202–212.
12. Sharma, N., & Singh, P. (2021). Antiviral properties of plant alkaloids: Mechanisms and therapeutic potentials. *Antiviral Research*, 182, 104975.
13. Yusupov, K. A. Tabiiy birikmalar kimyosida in silico usullari. *O'zbekiston Kimyo Jurnal*, 2023, №3, 45-52 b.
14. Poroikov, V. V., et al. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the PASS approach. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 2001, 20(1), 32-43.
15. Sutherland, J. J., et al. (2003). A comparison of methods for modeling quaternary structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(14), 3110-3118.