

ХЕМОИНФОРМАТИКА И МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В РАСКРЫТИИ БИОАКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

Рассабина А.Е.^{1,2}, Моргунов И.А.¹ (аспирант)

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Федоров М.В.¹

¹Институт проблем передачи информации имени А. А. Харкевича РАН

²Университет ИТМО

AERassabina@yandex.ru

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства экономического развития Российской Федерации (ИГК 000000Ц313925P4C0002), соглашение №139-15-2025-010.

Введение

Инвазивные растения способны активно размножаться, расселяться и внедряться в природные растительные сообщества вне естественного ареала, нанося существенный экологический и экономический ущерб аборигенным видам и экосистемам [1, 2]. Инвазивные виды растений вырабатывают вторичные метаболиты, которые не только способствуют их росту и развитию, но и играют важную роль в распространении этих видов [3]. Данные соединения представляют значительный интерес с точки зрения их фармакологического, сельскохозяйственного и промышленного применения. При этом некоторые метаболиты инвазивных растений рассматриваются преимущественно как опасные фитотоксины, в то время как их значительный биоактивный потенциал остается малоизученным. Одним из наиболее агрессивных инвазивных видов на территории России является борщевик Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden.), что обуславливает интерес к изучению биохимического состава данного растения. Целью данной работы является систематизация сведений о вторичных метаболитах *H. sosnowskyi* и прогнозирование их токсичности, фармакологической активности и экономической доступности с использованием методов хемоинформатики и машинного обучения.

Основная часть

Нами собран набор данных из 225 основных вторичных метаболитов *Heracleum sosnowskyi* и осуществлена их кластеризация с помощью модуля SynMap российской модульной платформы искусственного интеллекта Синтелли. Установлено, что метаболиты распределялись по 5 основным кластерам, среди которых фенольные соединения, жирные кислоты и фуранокумарины. Наибольшей медианной токсичностью LD₅₀ мыши обладал кластер фуранокумаринов, значения находились в диапазоне 423-8100 мг/кг при пероральном пути введения [4]. Отмечалось, что фуранокумарины были наименее токсичны при пероральном пути введения, при этом наибольшую токсичность они проявляли при внутривенном введении. Наиболее токсичным фуранокумарином *H. sosnowskyi* являлся бергамоттин, его предсказанное значение LD₅₀ мыши составляло 62 мг/кг (домен применимости (AD) 74%), а также феллоптерин — 62 мг/кг для внутривенного пути введения (AD 60%). Наименее токсичными являлись скополетин и умбеллиферон, для них LD₅₀ мыши внутривенно составляла 350 и 450 мг/кг животного, соответственно. Для фуранокумаринов были предсказаны значения гепатотоксичности, лекарственно-индуцированного повреждения печени (DILI), кардиотоксичности и канцерогенности. Было показано, что фуранокумарины *H. sosnowskyi* оказывали лекарственно-индуцированные повреждения печени, при этом не проявляли кардиотоксичность. Помимо прогнозирования биологической активности метаболитов, важным аспектом является анализ технологичности их получения. С использованием модуля Синтелли была проведена оценка стоимости химического синтеза ключевых

соединений. Стоимость синтеза ксантотоксина являлась самой высокой (311 \$/г) и коррелировала с его максимальным содержанием в *H. sosnowskyi*, в то время как умбеллиферон оказался самым дешевым в синтезе (0,19 \$/г). Благодаря низкой стоимости, ключевой роли в биосинтезе и отсутствию токсичности, умбеллиферон представляет наибольший интерес для химического синтеза и последующей модификации в более сложные соединения.

Дополнительным аспектом оценки безопасности использования биомассы *H. sosnowskyi* является изучение его способности к накоплению техногенных поллютантов из окружающей среды. Выявлены основные белки-мишени, среди которых представлены ферменты синтеза аминокислот (AHAS), а также установлено, что такие поллютанты, как пер- и полифторалкильные вещества (PFAS), полихлорированные бифенилы (PCBs) и полихлорированные дибензо-*p*-диоксины/фураны (PCDD/Fs), проявляют сильное и селективное связывание.

Выводы

В работе обобщены данные по токсичности вторичных метаболитов *H. sosnowskyi* и сформировано представление о профиле токсичности фуранокумаринов с применением *in silico* методов. Дополнительно показано, что способность *H. sosnowskyi* к накоплению техногенных поллютантов (PFAS, PCBs) диктует необходимость контроля экологической чистоты сырья при его практическом использовании. Полученные результаты значимы для оценки рисков использования данных метаболитов в фармацевтике, а также для разработки таргетных молекул и обеспечения безопасности применения этого растения в качестве сырья.

Литература

1. Walker L. R., Smith S. D. Impacts of invasive plants on community and ecosystem properties //Assessment and management of plant invasions. – New York, NY : Springer New York, 1997. – P. 69-86.
2. Middleton B. A. Invasive plant species //Encyclopedia of ecology. – 2019. – Vol. 1. – P. 431-440.
3. Akbar R. et al. Understanding the influence of secondary metabolites in plant invasion strategies: A comprehensive review //Plants. – 2024. – Vol. 13. – №. 22. – P. 3162.
4. Rassabina A. E., Fedorov M. V. Analysis of the toxicological profile of *Heracleum sosnowskyi* Manden. metabolites using in silico methods //Plants. – 2025. – Vol. 14. – №. 21. – P. 3253.