

## ХЕМОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ

Ткаченко В. Т.<sup>1</sup>, Никитин И.Д.<sup>1</sup>

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Федоров М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем передачи информации имени А. А. Харкевича РАН

varvara.tkachenko@iitp.ru

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства экономического развития Российской Федерации (ИГК 000000Ц313925Р4С0002), соглашение №139-15-2025-010.

### Введение

Микотоксины являются одними из наиболее значимых хронических факторов риска в пищевом рационе, превосходящими синтетические загрязнители, растительные токсины, пищевые добавки и остатки пестицидов по степени опасности [1,2]. Эти токсичные вторичные метаболиты, продуцируемые плесневыми грибами, могут вызывать тяжелые заболевания и представляют глобальную угрозу для общественного здоровья. Их воздействие на организм человека может проявляться как в острой, так и в хронической форме, что делает микотоксины особенно значимой проблемой в современных системах производства и распределения пищевых продуктов.

В современной токсикологии и хемоинформатике возрастает интерес к молекулярным механизмам токсичности микотоксинов и вторичных метаболитов плесневых грибов. Особую актуальность приобретает изучение их взаимодействия с человеческими белковыми мишенями (антитаргетами), связанными с острой токсичностью [3].

### Основная часть

В работе реализован комплексный *in silico* подход к профилированию антицелевых взаимодействий, основанный на молекулярном докинге 434 структурно разнообразных микотоксинов на панель из 44 человеческих белков, человеческих белков, ассоциированных с токсическими эффектами, для профилирования их антитаргетов, выявления наиболее уязвимых мишеней и промискуитетных токсинов.

Исходный набор из 1767 структур был отфильтрован по критериям полноты стереохимической информации и корректности E/Z-конфигурации, после чего для полученных 434 соединений были подготовлены 3D-структуры в формате PDBQT с оптимизацией геометрии в силовом поле MMFF94S и учётом протонирования при pH 7,4. Белковые структуры были получены из PDB, очищены от воды, кофакторов и кристаллизационных артефактов, а докинг-боксы заданы по ортосферическим сайтам связывания.

Молекулярный докинг проводился с использованием AutoDock Vina с дальнейшей нормализацией данных и анализом распределений по порогам -7, -8 и -9 ккал/моль, широко применяемым в литературе для разделения слабых, средних и высокоаффинных взаимодействий [4].

Анализ распределения числа высокоаффинных взаимодействий позволил выделить наиболее уязвимые белки-мишени для панели микотоксинов. Ацетилхолинэстераза (AChE), транспортёр серотонина (SERT) и  $\beta$ -адренорецепторы (ADRB1, ADRB2), а также PDE3A продемонстрировали наибольшее количество взаимодействий с энергией  $\leq -9$  ккал/моль (211, 199, 183, 173 и 162 соответственно).

Также были детально рассмотрены комплексы с наибольшей аффинностью связывания. В пятёрку самых стабильных комплексов вошли взаимодействия эрготамина с ADRB1 и ADRB2 и HTR1B, а также лолитрема В с SACNA1C и OPRM1, с

энергиями от -13,2 до -14,6 ккал/моль. Особое значение имеет комплекс эрготамина-НTR1В (-14,6 ккал/моль), ранее кристаллографически подтвержденной структурой рецептора 5-НТ1В в комплексе с эрготамином по данным PDB. Кроме того, содержание эрготамина в пищевых продуктах регулируется EFSA, что подтверждает надежность предложенного нами подхода к оценке рисков. При этом мы не только подтверждаем существующие угрозы, но и подчеркиваем низкое покрытие регуляторным контролем: среди 434 микотоксинов регулируется лишь около 1% любой организацией.

### **Выводы**

В настоящем исследовании молекулярный докинг позволил успешно идентифицировать потенциальные антитаргеты для 434 различных микотоксинов по отношению к 44 человеческим белкам, ассоциированным с токсичностью. Анализ выявил множество высокоаффинных взаимодействий, что подчеркивает серьезную угрозу для здоровья человека. Полученные данные акцентируют внимание на необходимости усиления контроля со стороны регуляторов, учитывая, что лишь незначительная часть микотоксинов находится под надзором. Несмотря на ценность предсказаний *in silico* методов, их ограничения делают обязательной последующую верификацию посредством *in vitro* и *in vivo* исследований.

### **Литература**

1. Moretti A., Logrieco A. F., Susca A. Mycotoxins: An underhand food problem //Mycotoxigenic fungi: Methods and protocols. – 2016. – С. 3-12.
2. Janik E. et al. Molecular aspects of mycotoxins—A serious problem for human health //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 21. – С. 8187.
3. Bowes J. et al. Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling //Nature reviews Drug discovery. – 2012. – Т. 11. – №. 12. – С. 909-922.
4. Gupta A., Zhou H. X. Machine learning-enabled pipeline for large-scale virtual drug screening //Journal of chemical information and modeling. – 2021. – Т. 61. – №. 9. – С. 4236-4244.