

КОМБИНАЦИЯ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИОННОГО АЛГОРИТМА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ДИЗАЙНА СЕЛЕКТИВНО АНТИМИКРОБНЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ

Филиппова Д. С.¹, Шанявская В. О.¹

Научные руководители: канд. хим. наук, доцент Серов Н. С.¹, Джьякхво С.¹

¹Университет ИТМО

daria.s.filippova@gmail.com

Введение

Антимикробная резистентность определяется Всемирной организацией здравоохранения как одна из ключевых угроз здоровью населения: бактерии вырабатывают устойчивость к антибиотикам в результате нарушения схем лечения, что ежегодно связывается с около 1,27 миллиона смертей [1]. В настоящее время ведётся разработка альтернативных подходов к лечению бактериальных инфекций, одним из которых является применение наночастиц металлов и их оксидов [2]. В отличие от традиционных антибиотиков широкого спектра, они воздействуют одновременно на несколько клеточных мишеней, что снижает вероятность формирования устойчивости. Однако существует обширное количество комбинаций физикохимических параметров наночастиц, что создает обширное пространство дизайна, которое невозможно исследовать методом проб и ошибок, а существующие модели машинного обучения не ориентированы на задачу избирательной (селективной) токсичности в отношении конкретных патогенов [3].

Основная часть

Для решения проблемы антибиотикорезистентности разработана платформа SelTox для скрининга наночастиц металлов с селективной антибактериальной активностью в отношении конкретных патогенных бактерий. Платформа основана на комбинации генетического алгоритма и обучения с подкреплением с моделями машинного обучения. В основе платформы лежит датасет из 2098 записей, извлеченных из 165 научных публикаций и включающих условия эксперимента, молекулярные дескрипторы наночастиц, таксономические данные бактерий, а также геномные и метаболические дескрипторы из базы данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes).

На сформированных данных проведен бенчмаркинг 41 регрессионной модели. Наилучшие результаты показали алгоритмы градиентного бустинга XGBoost и CatBoost: после байесовской оптимизации гиперпараметров модель XGBoost достигла $R^2 = 0,83$ и $RMSE = 0,90$ при 10-кратной перекрестной валидации, на независимой внешней выборке $R^2 = 0,73$. Анализ значимости признаков методом SHAP показал, что основными предикторами токсичности наночастиц являются их физикохимические параметры – размер, форма, число валентных электронов материала наночастицы (металла или его оксида), а также условия и время эксперимента. Наряду с этим, в исследовании были идентифицированы три ключевых геномных дескриптора: ортологи K00432 (глутатионпероксидаза, детоксикация окислительного стресса), K03703 (*uvrC*, репарация ДНК) и K11206 (*NIT1*, поддержание редокс-гомеостаза), что позволяет связать предсказанную платформой селективность с конкретными механизмами бактериальной устойчивости к наночастицам. Исключение геномных признаков снижало R^2 на внешней выборке с 0,73 до 0,60, что подтверждает их значимость. Для экспериментальной валидации синтезированы сферические наночастицы ZnO (~30 нм), которые проявили селективную токсичность в отношении *S. aureus* при концентрации 2,39 мкг/мл при минимальном воздействии на непатогенную *B. subtilis* вплоть до 15,53 мкг/мл.

Выводы

Платформа SelTox обеспечивает направленный поиск и предсказание параметров антимикробных наночастиц с избирательной активностью, сокращая пространство кандидатов для последующей экспериментальной проверки. Включение геномных дескрипторов повышает точность предсказаний на независимых данных и позволяет интерпретировать результаты через генетические механизмы бактериальной устойчивости. Подход масштабируем и может быть адаптирован для дизайна противогрибковых, противовирусных и противоопухолевых наноагентов.

Литература

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 399, № 10325. – P. 629-655.
2. Rosli N. A., Teow Y. H., Mahmoudi E. Current Approaches for the Exploration of Antimicrobial Activities of Nanoparticles // *Science and Technology of Advanced Materials*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 885-907
3. Jyakhwo S., Bocharova V., Serov N., Dmitrenko A., Vinogradov V. V. SelTox: Discovering the Capacity of Selectively Antimicrobial Nanoparticles for Targeted Eradication of Pathogenic Bacteria // *Advanced Materials Technologies*. – 2025. – Vol. 10, № 2400458.