

IN SILICO OFF-TARGET ПРОФИЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Никитин И. Д.¹, Моргунов И. А.¹

Научный руководитель – д.х.н, чл.-корр. РАН Федоров М. В.¹

¹ИППИ им. А.А. Харкевича РАН

nikitin@iitp.ru

Исследование было проведено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ИППИ РАН (FFNU-2025-0040).

Введение

Токсикологическое профилирование является необходимым этапом в разработке лекарств, мониторинге состояния окружающей среды, а также в регуляторном контроле промышленно производимых химикатов. При этом соответствующие *in vivo* эксперименты дорогостоящи и длительны. Таким образом, существует тенденция замещения классических лабораторных испытаний на *in silico* моделирование. Это отражено, например, в развитии американским регулятором, FDA, концепта, известного как “New approach methodologies” (NAMs) [1]. Однако в то же время распространение вычислительных инструментов в токсикологической практике ограничено рядом требований. В частности, предлагаемые предиктивные модели должны быть интерпретируемыми [2]. В настоящее время подавляющее большинство инструментов позволяет объяснять прогноз на уровне химических подструктур, однако более информативной для специалистов является токсидинамика веществ.

Основная часть

В данном исследовании изучали связь докинг-скорых малых молекул к 44 белкам-антимитозам (от англ. *antitarget*) с острой токсичностью. Для этого для 12 654 молекул из датасета (LD₅₀, мыши, внутривенно) [3] проводили молекулярный докинг с помощью Vina-GPU 2.0. Предварительно удаляли лиганды с неизвестными конфигурациями хиральных центров. Панель 44 белков, ассоциированных с токсичностью, была опубликована 4 крупнейшими фармацевтическими компаниями в 2012 году [4].

Для проверки гипотезы о вкладе связывания с антимитозами в острую токсичность, датасет делили на 2 выборки. В первую попадали те лиганды, которые связывались хотя бы с одним из белков, во вторую – которые не связывались ни с одной антимитозом. Для установления связывания молекулы с белком сравнивали соответствующие докинг-скоры с пороговым значением -7 ккал/моль. Затем проводили статистический тест Манна-Уитни на различие распределений.

Кроме того, для удаления шума от токсикантов неспецифического действия использовали мед.химические фильтры Vrenk, NIH. Затем выборки также делили на 2 части и проводили статистический тест.

Выводы

В ходе исследования было установлено, что лиганды, связывающиеся хотя бы с одним белком, статистически значимо более токсичны, чем лиганды, не связывающиеся ни с одним белком. Аналогичный результат был получен и для выборок, сформированных применением мед.химических фильтров. Более того, медианное значение LD₅₀ молекул, которые не связываются ни с одним белком, после фильтрации стало выше, что соответствует менее токсичным веществам. Это согласуется с нашей гипотезой, поскольку среди подобных молекул могут находиться токсиканты, чье

негативное воздействие на организм не связано с конкретным белком (ПАВы, хелаторы и т.д.).

Полученный датасет из 12 654 лигандов со значениями LD₅₀ и докинг-скорами к 44 белкам находится в открытом доступе по ссылке <https://github.com/chemagents/ld50-antitargets>.

Литература

1. Sewell F. и др. New approach methodologies (NAMs): identifying and overcoming hurdles to accelerated adoption // *Toxicology Research*. – 2024. – Т. 13. – №. 2. – С. 44. – DOI: 10.1093/toxres/tfae044.
2. Gissi A. и др. The OECD (Q)SAR Assessment Framework: A tool for increasing regulatory uptake of computational approaches // *Computational Toxicology*. – 2024. – Т. 31. – С. 100326. – DOI: 10.1016/j.comtox.2024.100326.
3. Jain S. и др. Large-scale modeling of multispecies acute toxicity end points using consensus of multitask deep learning methods // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2021. – Т. 61. – №. 2. – С. 653-663. – DOI: 10.1021/acs.jcim.0c01164.
4. Bowes J. и др. Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2012. – Т. 11. – №. 12. – С. 909-922. – DOI: 10.1038/nrd3845.