

**Компьютерный прогноз величин цитотоксичности IC<sub>50</sub> и GI<sub>50</sub> в отношении неопухолевых клеточных линий для органических соединений на основе их структурной формулы.**

**Научный руководитель – Лагунин Алексей Александрович**

*Лисица Елена Юрьевна*

*Студент (специалист)*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

*E-mail: lisitsaelena@mail.ru*

Для оценки безопасности новых лекарственных веществ при изучении веществ-кандидатов производится тест на цитотоксичность. В реальных экспериментальных исследованиях сложно организовать такое тестирование на десятках клеточных линий из-за его сложности и трудоемкости. В данной работе предлагается делать прогноз на цитотоксичность до проведения реального эксперимента только на основе структурных формул веществ-кандидатов. В случае, если в прогнозе цитотоксичности на разных неопухолевых клеточных линиях величины цитотоксичности будут небольшие, то это свидетельствует о том, что вещество можно рассматривать как безопасное и проводить с ним дальнейшие эксперименты. Это поможет сократить время и уменьшить количество проведенных экспериментов.

Для предсказания величин цитотоксичности веществ в отношении нормальных клеточных линий были созданы количественных моделей связи "структура-активность" на основе обучающих выборок, сформированных с использованием базы данных ChEMBL. Всего было проанализировано 33 неопухолевые человеческие клеточные линии, из них отобрано 17, в которых имеются данные с величинами IC<sub>50</sub> или GI<sub>50</sub> для более чем 100 соединений: BEAS-2B, BJ, CCD-18Co, GES1, HaCaT, HEK-293T, HEK293, HFF, HFL1, HMEC-1, HUVEC, MCF-10A, MRC5, NHDF, PBMС (homo sapiens), TERT-RPE1, WI-38. Для каждой клеточной линии была создана обучающая выборка с уникальными структурами органических соединений. Величины IC<sub>50</sub> или GI<sub>50</sub> были преобразованы в величины  $pIC_{50} = -\log_{10}(IC_{50}(Mol))$  и  $pGI_{50} = -\log_{10}(GI_{50}(Mol))$ , которые были использованы при создании моделей. Количественные модели связи "структура-активность" были созданы с использованием компьютерной программы GUSAR.

У созданных моделей была оценена точность предсказания путем расчета характеристик описательной и предсказательной точности моделей ( $R^2$ ,  $Q^2$ ) и стандартного отклонения (SD, Standart Deviation). Для  $pIC_{50}$  величина  $R^2$  варьировала от 0,694 до 0,910;  $Q^2$ : от 0,579 до 0,839; SD: от 0,250 до 0,669. Только у двух клеточных линий (HUVEC и MRC5) в базе данных ChEMBL было идентифицировано более 100 записей с данными о величинах GI<sub>50</sub>. Полученные модели показали следующую точность: величина  $R^2$  варьировала от 0,750 до 0,792;  $Q^2$ : от 0,599 до 0,699; SD: от 0,385 до 0,654.

Полученные модели характеризуются достаточной точностью для их практического использования в оценке цитотоксичности веществ-кандидатов и могут быть использованы в реальных исследованиях. Созданные модели послужили основой для дополнения возможностей веб приложения CLC-Pred (Cell-Line CytotoxicityPrediction) доступного по следующему адресу: <https://www.way2drug.com/clc-pred/> [1].

**Источники и литература**

- 1) Lagunin A.A., Rudik A.V., Pogodin P.V., Savosina P.I., Tarasova O.A., Dmitriev A.V., Ivanov S.M., Biziukova N.Y., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Poroikov V.V. CLC-Pred 2.0: A Freely Available Web Application for In Silico Prediction of Human Cell Line Cytotoxicity and Molecular Mechanisms of Action for Druglike Compounds // Int J Mol Sci. 2023, Vol. 24, p 1689.