

# РАЗНООБРАЗИЕ СТРУКТУР ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ,

## ПРОШЕДШИХ ИСПЫТАНИЯ

### ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА МЫШАХ И КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ ПО ДАННЫМ ChEMBL



pogodinpv@ibmc.msk.ru



П. В. Погодин<sup>1</sup>, Г. С. Малахов<sup>1,2</sup>, Д. А. Филимонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ИБМХ, 119121 Москва, Погодинская 10, стр. 8.

<sup>2</sup>ФББ МГУ, 119234 Москва, ГСП-1, Ленинские горы МГУ 1, стр. 73.

#### Введение:

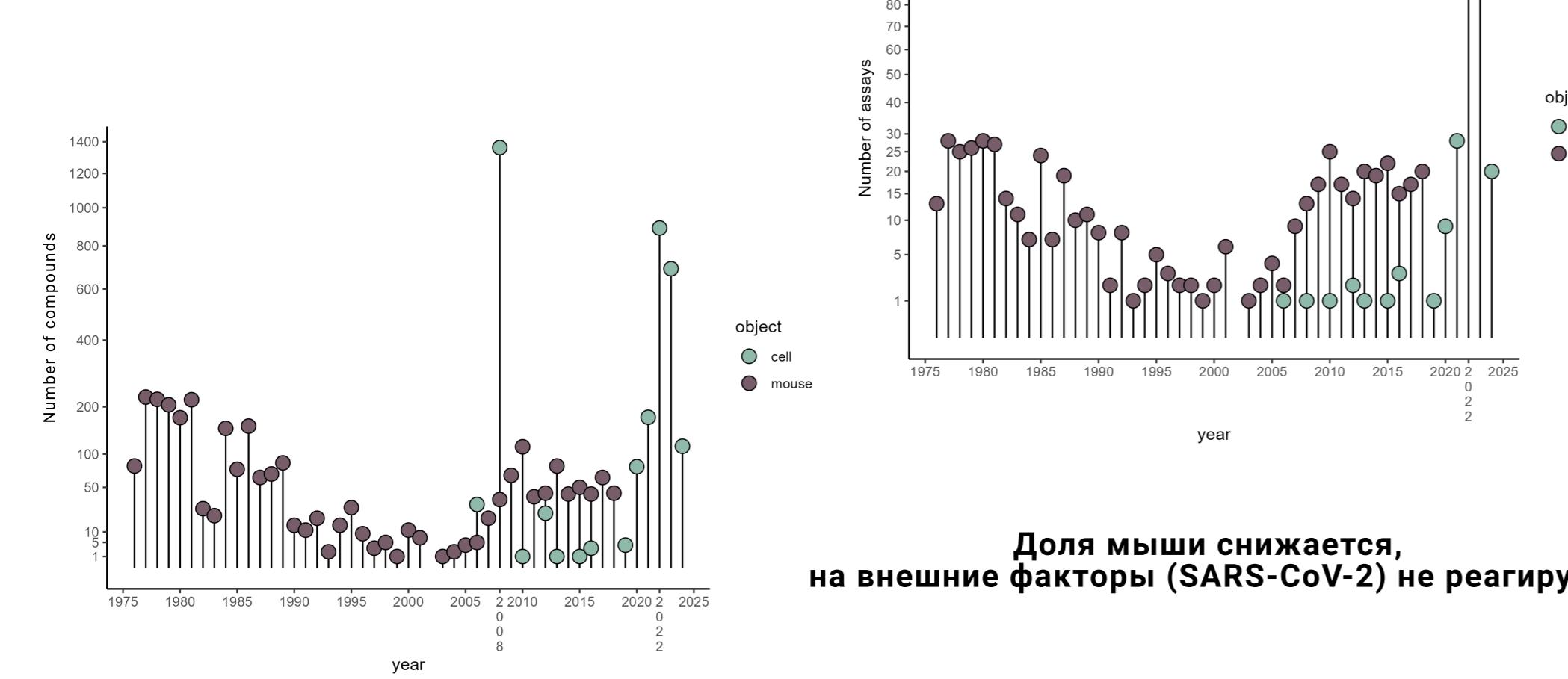
Тестирование острой токсичности - важный этап введения нового химического соединения в практику, также необходимый для применения уже известного химического соединения в новой области.

Разнообразие - широко используемое понятие, которое характеризует набор объектов с точки зрения количественных и качественных различий между объектами и/или их группами в наборе. Разнообразие может быть оценено различными способами, в области (медицинской) химии разумным видится подсчет и визуализация скваффолов<sup>1,2</sup> химических соединений (ХС) выборки, поскольку этот подход<sup>3</sup> сочетает наглядность и информативность.

Скваффолд - термин, имеющий несколько значений, в т.ч. в (медицинской) химии; в контексте этой работы под скваффолдом понимается совокупность систем колец, связывающих их линкеров и жестко присоединенных гетероатомов. Скваффолд во многом определяет геометрию молекулы, а значит и ее способность связываться биологическими мишениями, что может обуславливать в том числе проявление острой токсичности.

ChEMBL<sup>4</sup> (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) - база данных Европейского института биоинформатики, которая содержит данные о структурах и биологических активностях химических соединений. Данные доступны для загрузки.

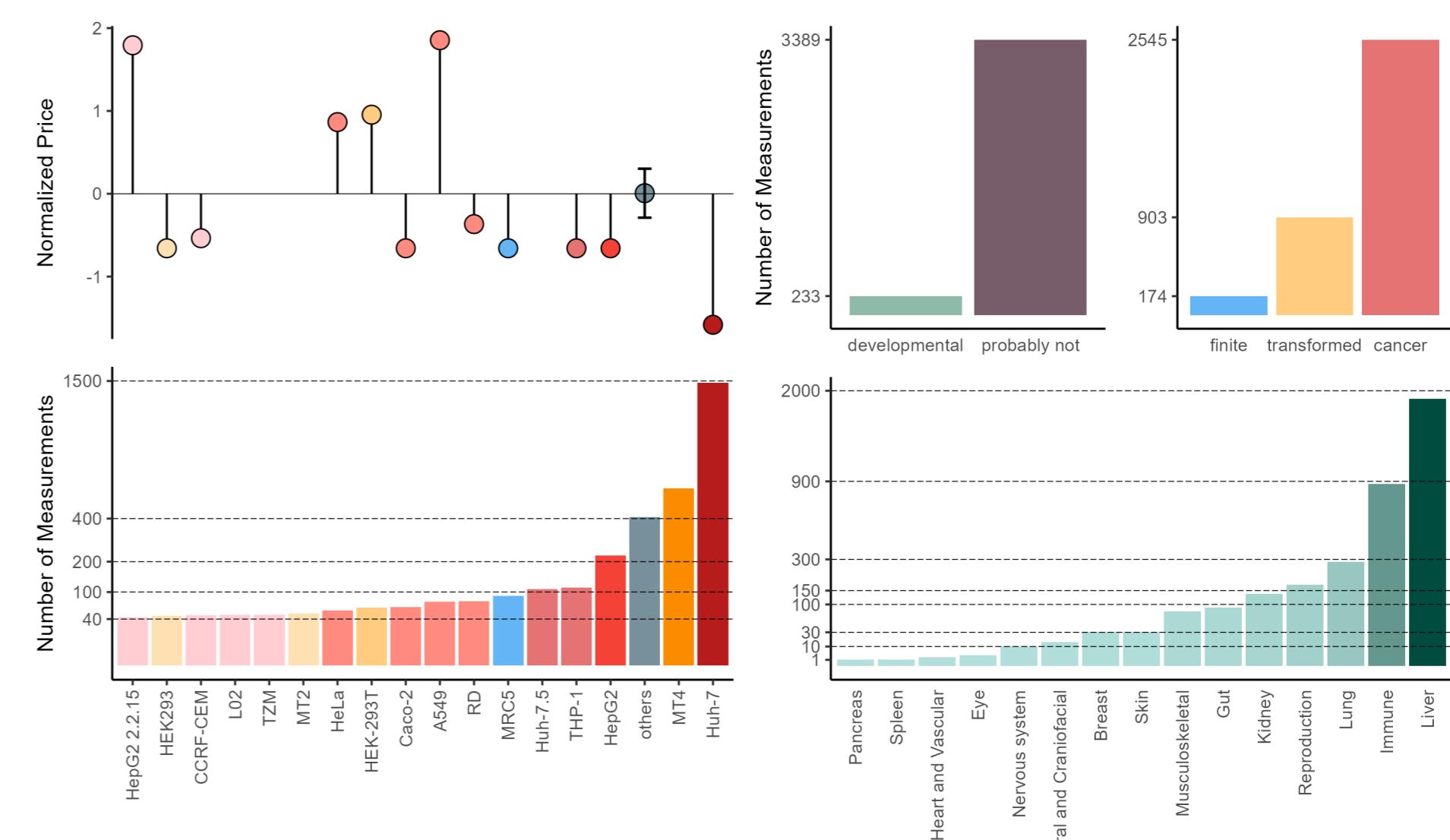
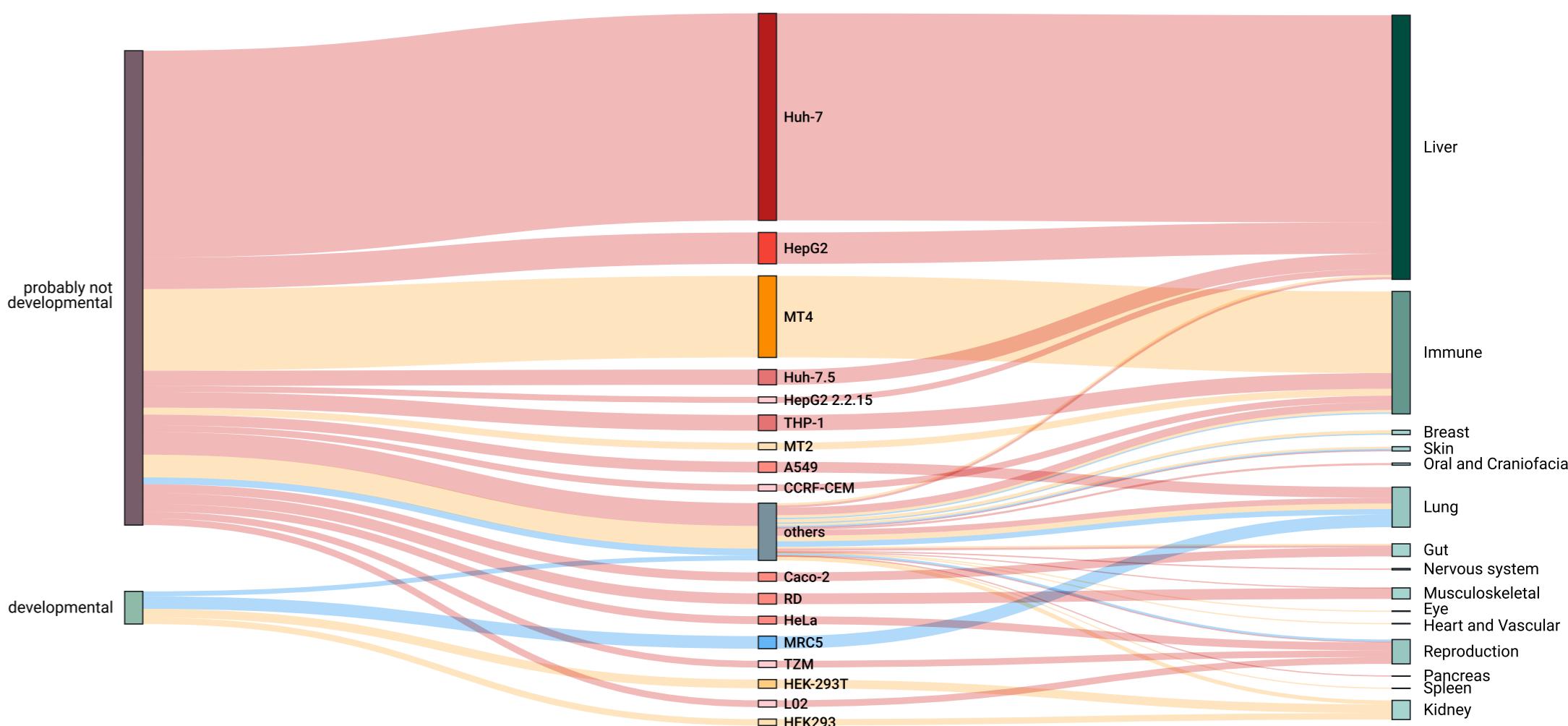
#### 2. Как со временем меняется соотношение количеств исследований, проводимых на клеточных линиях и мышах?



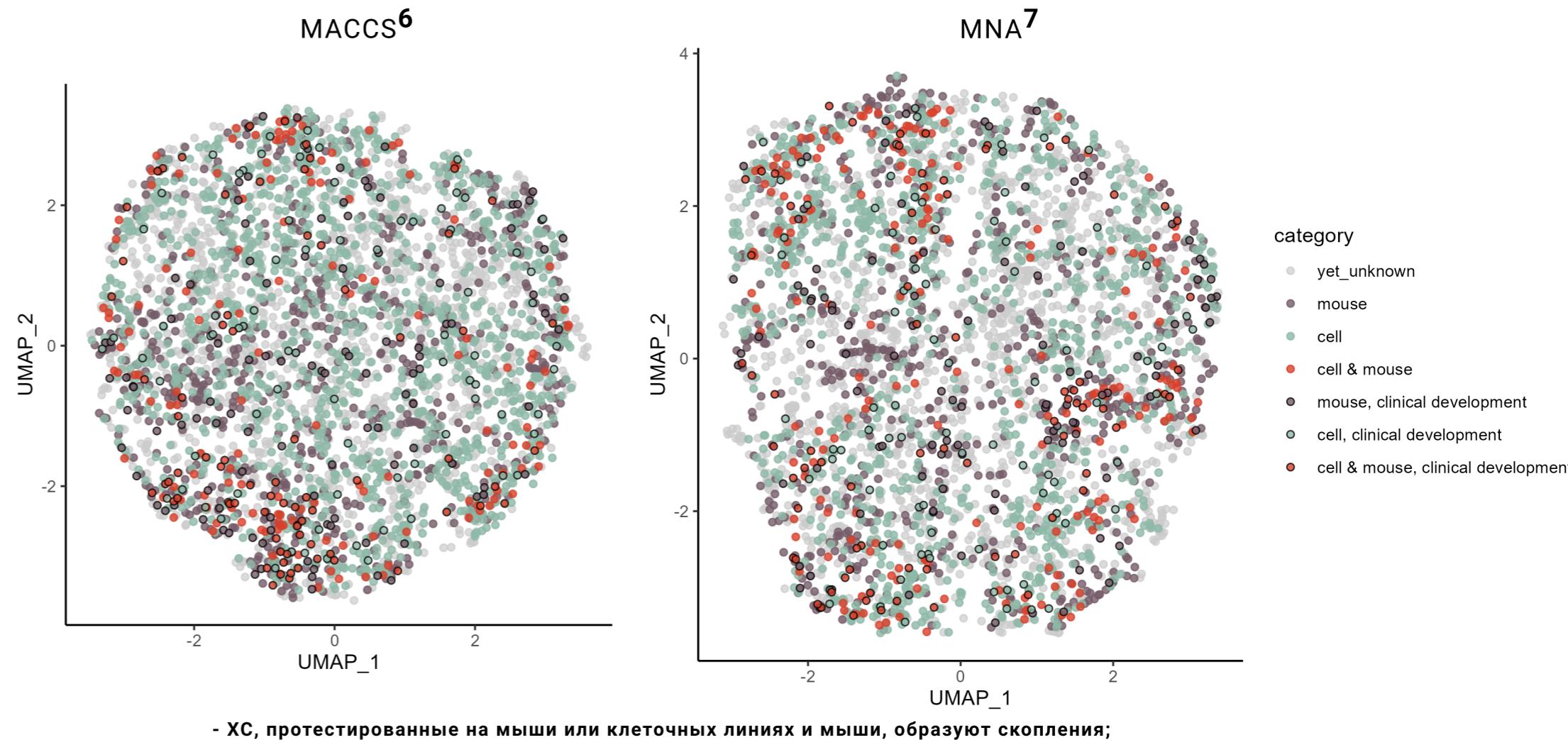
Доля мыши снижается,  
на внешние факторы (SARS-CoV-2) не реагирует

#### Данные ChEMBL: ХС, биологический объект, LD<sub>50</sub> - для мыши, CC<sub>50</sub> - для клеток

##### 1. Какие клетки? красным - раковые, оранжевым - трансформированные, синими - конечные линии.



#### 3. Химическое разнообразие на уровне дескрипторов<sup>5</sup>: Выборка ХС с 6965 значениями LD<sub>50</sub> / CC<sub>50</sub>



#### Выход:

- Сформированная на основе данных ChEMBL выборка обладает на уровне скваффолов более низким разнообразием, чем ожидается от случайной выборки сходного размера.

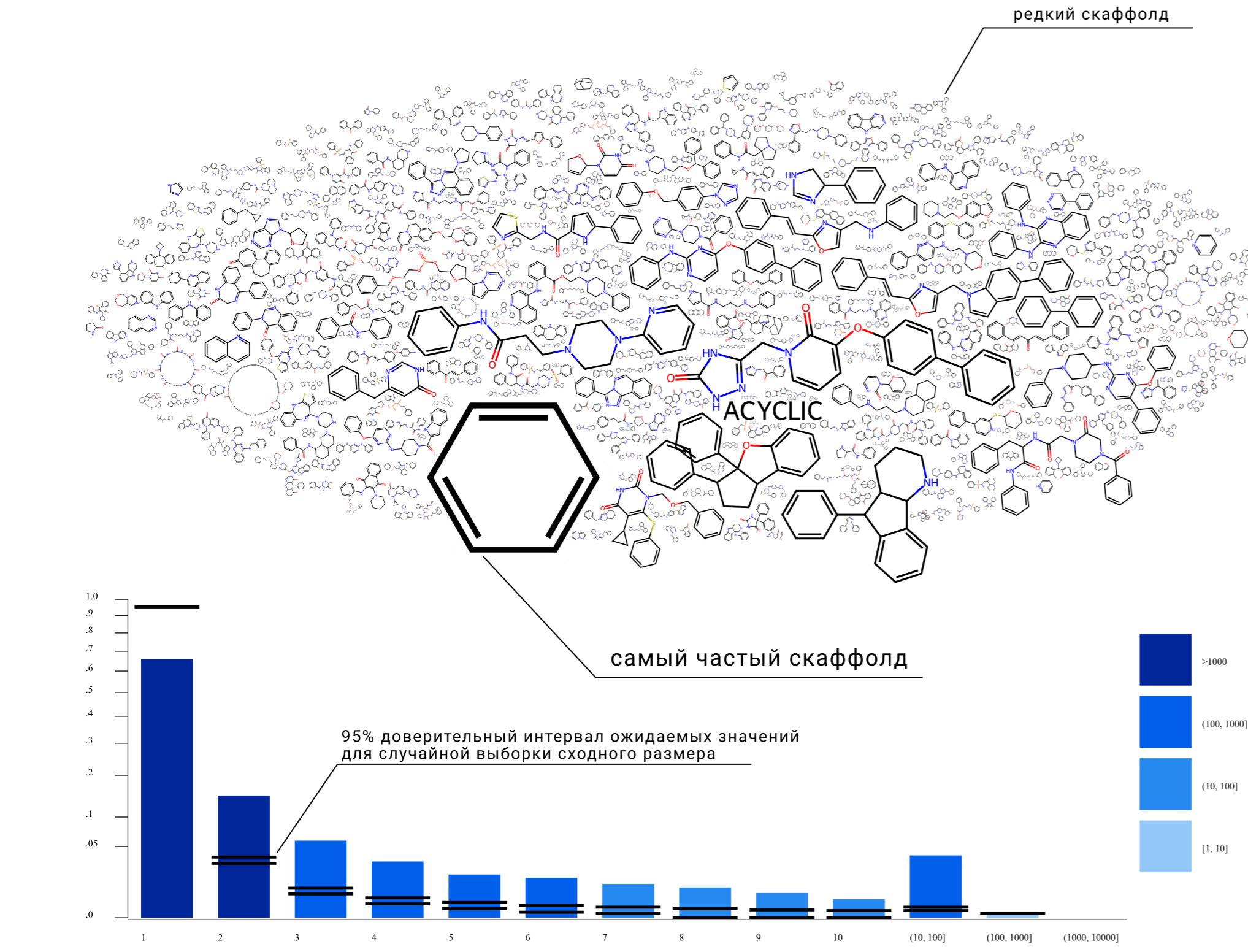
#### Обсуждение:

- Любопытно, что при этом есть отличия между ХС, протестированными на мыши и клетках;

- Можно предположить, что эти отличия в первую очередь обусловлены более поздним временем появления технологии тестирования на клетках и более высокой доступностью.

#### 4. Химическое разнообразие на уровне скваффолов:

Выборка ХС с 6965 значениями LD<sub>50</sub> / CC<sub>50</sub>



Изображение получено с помощью TdV, <https://way2drug.com/tdv/>  
Бирелложение было разработано РНФ № 23-73-01058

Материалы к докладу доступны:  
[https://github.com/RSF-25-15-00300-LD50-cytotoxicity/ChEMBL35\\_compare\\_mouseLD50-cellCC50](https://github.com/RSF-25-15-00300-LD50-cytotoxicity/ChEMBL35_compare_mouseLD50-cellCC50)

- Bemis, Guy W., and Mark A. Murcko. "The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks." *Journal of medicinal chemistry* 39.15 (1996): 2887-2893.
- Bento, A. Patrícia, et al. "An open source chemical structure curation pipeline using RDKit." *Journal of Cheminformatics* 12.1 (2020): 51.
- Malakhov, Georgii, and Pavel Pogodin. "Dataset of drugs, their molecular scaffolds and medical indications with interactive visualization." *Data in Brief* 54 (2024): 110417.
- Zdražil, Barbora. "Fifteen years of ChEMBL and its role in cheminformatics and drug discovery." *Journal of Cheminformatics* 17.1 (2025): 1-9.
- Погодин, П. В. "Сохранение показателей и структурных свойств данных при снижении размерности на примере алгоритма UMAP." Новости из мира прикладной химикатики, Vol. 2, 2025.
- Peltan, D. J. "Installation and operation experience with MACCS (Molecular Access System)." *Online Review* 6.3 (1982): 235-242.
- Filimonov, D. J., Dmitrii, et al. "Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors." *Journal of chemical information and computer sciences* 39.4 (1999): 666-670.

Работа поддержана грантом РНФ  
№25-15-00300 <https://rscf.ru/project/25-15-00300/>

