

Der Vorschlag Chemical Space als Gift des Monats Juni zu wählen, kam vom AK Computational Toxicology...

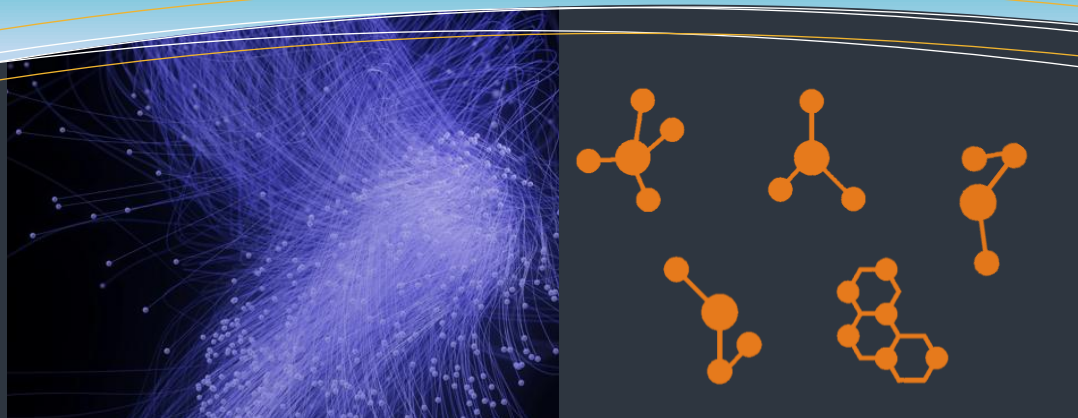
weil sich der Arbeitskreis mit der Frage beschäftigt, wie „Gift“ im chemischen Raum verortet werden kann. Dabei geht es weniger um einen einzelnen toxischen Stoff, sondern vielmehr um die Suche nach „giftigen“ Mustern.

Was ist der Chemical Space?

Er bezeichnet die Gesamtheit aller Moleküle, die existieren oder prinzipiell hergestellt werden könnten. Gemeint ist kein realer Raum, sondern ein theoretischer, hochdimensionaler Eigenschaftsraum chemischer Strukturen. Seine Größe ist kaum vorstellbar: Für thermodynamisch stabile Moleküle werden etwa 10^{440} mögliche Strukturen genannt. Selbst auf kleinere, wirkstoffähnliche Moleküle begrenzt, bleibt der Raum mit geschätzten 10^{60} Strukturen enorm.

Der tatsächlich bekannte, synthetisierte oder getestete Anteil verschwindet dagegen fast. Datenbanken erfassen daher, nach zuvor ausgewählten Kriterien, wie z. B. „käufliche Chemikalien“, jeweils nur Ausschnitte dieses Raums.

Moleküle werden anhand von Eigenschaften wie Molekülgröße, Polarität, Lipophilie, funktionellen Gruppen, Ringsystemen oder molekularen Fingerabdrücke verortet. Ähnliche Moleküle liegen dabei näher beieinander als unähnliche. Da dieser Raum viele Dimensionen besitzt, wird er mit mathematischen Verfahren auf zwei- oder dreidimensionale Karten projiziert. Diese vereinfachen stark, zeigen aber, welche Stoffklassen gut untersucht sind, und wo große Bereiche bisher kaum toxikologische Daten enthalten.



Chemical Space in der Toxikologie: Toxische Muster im chemischen Raum erkennen

Das Konzept des „Chemical Space“ entwickelte sich aus der Chemieinformatik, Wirkstoffforschung und computergestützter Chemie heraus. Es beschreibt chemische Strukturen als Punkte in einem Eigenschaftsraum, in dem Nähe und Distanz Ähnlichkeit oder Unterschiedlichkeit ausdrücken. Durch neue Datenbanken, molekulare Fingerabdrücke, Hochdurchsatzscreenings und Maschinelles Lernen wird dieser Raum fortlaufend erweitert und für unterschiedliche Fragestellungen erschlossen.

Für die computergestützte Toxikologie eröffnet dieses Konzept neue Möglichkeiten, toxikologische Daten systematisch für die Sicherheitsbewertung zu nutzen. Durch die Verknüpfung chemischer Strukturinformationen mit toxikologischen Endpunktdaten aus Studien kann untersucht werden, ob Bereiche des chemischen Raums beschrieben werden können, in denen Stoffe mit bestimmten toxikologischen Eigenschaften gehäuft auftreten, und ob sie sich von Bereichen abgrenzen lassen, in denen überwiegend weniger bedenkliche Substanzen liegen. Solche „toxic subspaces“ oder „safe-zone subspaces“ sind dabei keine festen geografischen Zonen, sondern modellabhängige Bereiche, die aus Strukturmerkmalen, physikochemischen Eigenschaften und toxikologischen Endpunkten abgeleitet werden.

Die wissenschaftliche Belastbarkeit solcher Abgrenzungen hängt wesentlich von der zugrunde liegenden Datenbasis ab. QSAR-Modelle, Read-across, Strukturelle Alarmer und Maschinelles Lernen beruhen auf vorhandenen Daten und chemischer Ähnlichkeit. Liegt ein Stoff innerhalb eines gut beschriebenen Bereichs, können Vorhersagen durch vergleichbare Referenzsubstanzen gestützt werden. Befindet er sich dagegen in einer dünn besetzten Region, können Ergebnisse formal plausibel erscheinen, obwohl ihre empirische Grundlage schwach ist. Chemical Space-Analysen machen deshalb nicht nur mögliche toxikolo-



Chemical Space in der regulatorischen Anwendung

In einer aktuellen Studie untersuchte das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), wie gut der chemische Raum pestizid- und biozidrelevanter Substanzen durch öffentliche Genotoxizitätsdaten abgedeckt ist. Dafür wurden 18 öffentliche Pestizid- und Biozid-Datenbanken zusammengeführt, strukturiert standardisiert und auf 4.826 eindeutig identifizierbare Substanzen reduziert. Diese wurden mit 19.897 Substanzen aus 19 öffentlichen Genotoxizitätsdatenbanken verglichen, für die mindestens ein Datenpunkt aus mindestens einem Genotoxizitätstest vorlag.

Die Überschneidung wurde auf mehreren Ebenen untersucht: physikochemische Eigenschaften, funktionelle Gruppen, molekulare Gerüste und exakte chemische Identität. Für den Ames-Test waren die physikochemischen Eigenschaften der Pestizide vergleichsweise gut durch vorhandene Genotoxizitätsdaten abgedeckt. Beim *in vivo*-Chromosomen-aberrationstest blieben dagegen große Teile des physiko-chemischen Pestizidraums ohne entsprechende Daten. Auf Ebene der exakten chemischen Identität war die Überschneidung gering: Nur rund 11 % der Genotoxizitätssubstanzen fanden sich auch in Pestizid-Datensätzen; für etwa 2.700 pestizid- und biozidrelevante Substanzen lagen keine öffentlichen Genotoxizitätsdaten vor.

Gerade für die Pestizid-Regulatorik, in der Non-Testing-Methoden wie Read-across und QSAR zunehmend eingesetzt werden, zeigt die Analyse, wo vorhandene Daten Vorhersagen stützen können, und wo die Datenbasis für regulatorische Schlussfolgerungen noch nicht ausreichend ist.

gische Muster sichtbar, sondern auch die Grenzen der Vorhersage.

Damit kann der Chemical Space dazu beitragen, Tierversuche gezielter zu vermeiden, ohne die wissenschaftliche Belastbarkeit der Sicherheitsbewertung zu schwächen. In gut charakterisierten Bereichen können vorhandene Daten besser genutzt, Stoffe sinnvoll gruppiert und unnötige Wiederholungsprüfungen vermieden werden. In dünn besetzten Bereichen zeigt die Analyse dagegen, wo neue Daten besonders relevant wären. Prüfbedarf kann so stärker datenbasiert, endpunktspezifisch und mechanistisch begründet werden.

Gleichzeitig darf die Idee eines „toxischen Raums“ nicht mit Risiko gleichgesetzt werden. Toxizität ist endpunktabhängig und wird durch Dosis, Bioverfügbarkeit, Metabolismus und Exposition mitbestimmt. Der Chemical Space beschreibt daher zunächst Hazard-relevante Struktur- und Eigenschaftsmuster. Für eine vollständige Risikobewertung müssen Expositions- und Nutzungsszenarien zusätzlich berücksichtigt werden.

Wie Chemical Space-Analysen konkret für toxikologische Fragestellungen genutzt werden können, verdeutlicht eine aktuelle Studie zur Abdeckung pestizid- und biozidrelevanter Substanzen durch öffentliche Genotoxizitätsdaten. Hintergrund ist, dass in der Pestizid-Regulatorik zunehmend Non-Testing-Methoden wie Read-across oder QSAR eingesetzt werden. Ihre Belastbarkeit hängt jedoch davon ab, ob der zu bewertende Stoffbereich durch geeignete Referenzsubstanzen und Testdaten ausreichend repräsentiert ist. Für pestizid- und biozidrelevante Substanzen bietet die Studie damit eine wichtige Orientierung: Sie zeigt, wo Vorhersagen zur Genotoxizität durch vorhandene Daten gestützt werden und wo zusätzliche Daten erforderlich sind, um regulatorische Schlussfolgerungen belastbar zu begründen.

Das Potenzial des Chemical Space liegt damit nicht nur in besseren Vorhersagen, sondern vor allem darin, deren Grenzen sichtbar zu machen. Dies ist eine zentrale Voraussetzung für belastbare, transparente und zunehmend tierversuchsfreie toxikologische Bewertungen.

Text: Ute Haßmann

Literatur und links:

- [Comparative Chemical Space Analysis of Pesticides and Substances with Genotoxicity Data | Chemical Research in Toxicology](#)
- [Exploring Chemical Space for Drug Discovery Using the Chemical Universe Database | ACS Chemical Neuroscience](#)
- [Exploring Chemical Space with Machine Learning](#)
- [Chemical Space - an overview | ScienceDirect Topics](#)
- Foto von [Max Petrunin](#) auf [Unsplash](#)

