Journal of Health and Safety at Work 2025; 15(2): 432-462

ORIGINAL RESEARCH PAPER

# A systematic review of computational simulation methods for predicting the toxicity of chemical compounds

***Akram Tabrizi[1], Fatemeh Paridokht[1], Yaser Khorshidi Behzadi[2,3], Rezvan Zendehdel[2*]***

*[1]Department of Occupational Health and Safety Engineering, Student Research Committee, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
*[2]Department of Occupational Health and Safety Engineering, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
*[3]Department of Occupational Health and Safety Engineering, School of Health, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran.*

Received: 18 - 11 - 2024 Accepted: 2 - 6 - 2025

## ABSTRACT

**Introduction:** With the rapid development of new chemicals across various industries and the growing need for efficient and accurate toxicity assessments, in silico methods have emerged as a screening tool due to their cost-effectiveness, time efficiency, and reduction in animal testing. The aim of this review is to examine the existing studies on the application of in silico methods in predicting the toxicity of chemical compounds in occupational and industrial settings.

**Material and Methods:** This systematic review follows established protocols and is based on data extracted from reputable scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. The review analyzes articles published between 2000 and 2024 that utilized in silico methods for toxicity prediction in occupational toxicology. Inclusion criteria focused on studies that applied modeling, simulation, and prediction methods primarily to chemical toxicity in workplace environments. Also, the quality assessment of the articles was done using the STROBE form.

**Results:** This study surveyed 13 articles on computer simulation of chemical compounds from 2000 to 2024. The majority of research was conducted between 2020 and 2024. The reviewed articles, based on the STROBE form, had a moderate to high quality. Various methods, including Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR), machine learning, and molecular dynamics, were widely used to predict the toxicity of chemical compounds, with the predictive accuracy of these models generally being high. The results also indicated that QSAR methods had the most application in studies predicting the toxicity of chemical compounds used in industries.

**Conclusion:** In silico methods, using molecular descriptors and structural data, have shown high accuracy in predicting toxicity. However, challenges such as limitations in reliable data, the need for model improvement, lack of experimental data, and the complexity of chemical interactions exist. The results indicated that the use of computational methods can significantly reduce the need for animal testing and improve risk assessment. These studies also emphasize the importance of improving and developing predictive models to enhance their accuracy and applicability. Overall, it can be said that modeling can serve as an effective tool in reducing costs and improving safety in workplace environments.

**Keywords:** *Toxicity prediction, Occupational toxicology, in silico, QSAR*

**HOW TO CITE THIS ARTICLE**

*Tabrizi A., Paridokht F., Khorshidi Behzadi Y., Zendehdel R. A systematic review of computational simulation methods for predicting the toxicity of chemical compounds. J Health Saf Work. 2025; 15(2): 432-462.*

* Corresponding Author Email: *Zendehdel76@Yahoo.com*

## 1. INTRODUCTION

The rapid introduction of novel chemicals in industrial and occupational environments has escalated concerns regarding their potential toxic effects on human health . Traditional toxicity testing methods, including in vivo animal assays and in vitro cell-based assays, have been the main standard for toxicity assessment. With the rapid development of new chemicals across various industries and the growing need for efficient and accurate toxicity assessments, in silico methods have emerged as a screening tool due to their cost-effectiveness, time efficiency, and reduction in animal testing. The aim of this review is to examine the existing studies on the application of in silico methods in predicting the toxicity of chemical compounds, especially in occupational and industrial settings.

## 2. MATERIAL AND METHODS

In this study, research conducted in the field of application of computer simulation methods in occupational toxicology was reviewed. In the process of searching for articles, the authors used three databases: Web of Science, PubMed, and Scopus to review articles related to the study topic. Articles published in English with full text access in these databases from 2000 to 2024 were extracted. Articles were searched using the keywords: modeling, software, simulation, in silico, toxicity, prediction, chemical, industrial, and occupational workplace, as well as using combinations of these terms. In order for an article to be included in the review, the selected keywords had to be present in the title, keyword set, or abstract of the article. To select studies, the authors independently reviewed the search results and screened eligible articles for full text review. Non-research articles such as author notes, editorials, common texts, letters to the editor, and articles in languages other than English were excluded. The initial search yielded 259 studies. Duplicate studies were included only once. After reviewing the titles and abstracts of the studies, 18 articles had utilized computer simulation of chemicals in their methodology. After reviewing the full text of the articles, 13 of them had studied computer simulation of compounds in the context of industry.

Once the main articles were identified, the authors extracted the required information from the articles individually. To extract the data, the authors used tables that contained information such as title, author names, year of publication, journal and DOI, country of study, computer simulation method used, chemical examined, summary and conclusion. This study was conducted according to the Cochrane model for review studies. The quality assessment of the articles in the study was carried out separately by the study authors using the STROBE checklist, and the results were averaged for each article.

## 3. RESULTS AND DISCUSSION

This study surveyed 13 articles on computer simulation of chemical compounds from 2000 to 2024. The majority of research were conducted between 2020 and 2024 (figure 1). Various methods, including Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR), machine learning, and molecular dynamics, have been widely used to predict the toxicity of chemical compounds, with

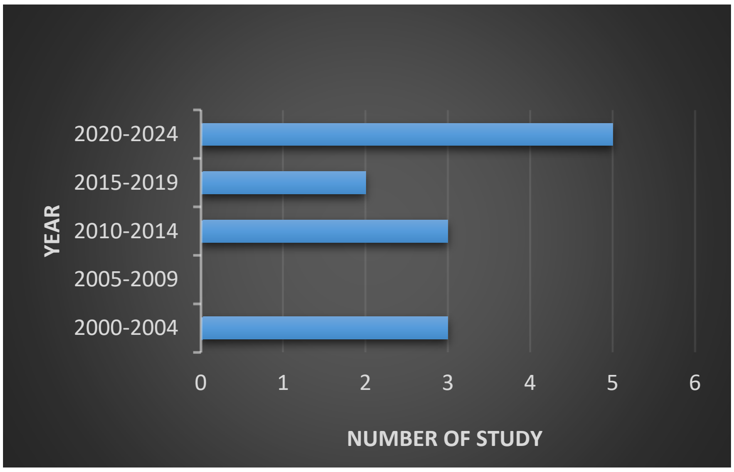



**Fig. 1:** Number of studies per year

Table 1: Some of Findings on the Application of In Silico Methods in Chemical Toxicity Prediction

| Title | Study Type | In Silico Method | Application Type | Chemical Compound | Toxicity Prediction Tool | Summary / Key Findings | Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Structure-Activity Relationships for the Toxicity of Polychlorinated Dibenzofurans** | Research | QSAR | DFT-based descriptors | Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) | Density Functional Theory (DFT) | DFT descriptors explain 50% of variations in toxicity, showing that higher chemical softness correlates with toxicity. Electronic, hydrophobic, and steric properties impact biological activity. | 5 |
| **Systematic Proteomic Approach to Characterize the Impacts of Metal Mixture Exposures** | Research | Systemic Model | Proteomic approach | Ni, Cd, Cr mixtures | Proteomics Systematic - IPA | Nickel is the main toxicity determinant. Protein changes correlate with cytotoxic responses, helping identify key proteins for toxicity responses. | 6 |
| **In Silico Toxicity Prediction and Applications for Workplace Chemicals** | Review | QSAR, SA | Overview of applications | - | Various software and tools | In silico methods like QSAR and structural alerts accelerate decision-making and identify potential toxicity risks, supporting safer chemical use in industries. | 1 |
| **Toxicity Prediction of Estrogenic Endocrine Disruptors Using Neural Networks** | Research | QSAR | Receptor binding | 188 Chemical Compounds | CPANN Algorithm | Hydroxyl groups at positions 3 and 17 are critical for receptor binding. Identified structural features affecting estrogenic activity, providing molecular-level interaction insights. | 7 |

the predictive accuracy of these models generally being high.

In the review of research based on the STROBE form, the quality score of the articles varied from 19 to 22. Based on the received quality score (Q), it was grouped into three categories: low-quality studies (Q < 18), medium quality studies (20 ≥ Q ≥ 18) and high-quality articles (Q > 20). The reviewed articles, based on the STROBE form, had a moderate to high quality. Therefore, it seems that although the studies conducted in this field are limited, the output of the studies has been acceptably credible. The results also indicated that QSAR methods have the most application in studies predicting the toxicity of chemical compounds used in industries. Also, a summary of the findings of a number of reviewed studies on the application of in silico methods in the field of predicting the toxicity of chemical compounds in occupational toxicology is presented in Table 1.

## 4. CONCLUSIONS

These methods, using molecular descriptors and structural data, have shown high accuracy in predicting toxicity. However, challenges such as limitations in reliable data, the need for model improvement, lack of experimental data, and the complexity of chemical interactions exist. The results indicate that the use of computational methods can significantly reduce the need for animal testing and improve risk assessment.

In silico methods have transformed the field of toxicology, offering rapid, cost-effective, and ethical alternatives to traditional testing methods. The integration of advanced computational techniques, such as machine learning and molecular simulations, is poised to further enhance the predictive accuracy of these models, driving innovation in toxicological research and risk management. These studies also emphasize the importance of improving and developing predictive models to enhance their accuracy and applicability. Overall, it can be said that modeling can serve as an effective tool in reducing costs and improving safety in workplace environments.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study is related to the project NO 1404/32363 From Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

We also appreciate the “Student Research Committee” and “Research & Technology Chancellor” in Shahid Beheshti University of Medical Sciences for their financial support of this study.

# مروری نظامند بر روش‌های شبیه سازی رایانه ای برای پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی

اکرم تبریزی[۱]، فاطمه پری دخت[۱]، یاسر خورشیدی بهزادی[۲،۳]، رضوان زنده دل[۲]*

[۱]گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۲]گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۳]گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

*تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۸/۲۸،      تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۳/۱۲*

## چکیده

**مقدمه:** با توسعه سریع مواد شیمیایی جدید در صنایع مختلف و نیاز به ارزیابی دقیق و کارآمد سمیت آن‌ها، روش‌های شبیه سازی رایانه ای به‌عنوان یک روش غربالگری برای روش‌های سنتی مطرح شده‌اند. این روش‌ها به دلیل کاهش هزینه و زمان آزمایش‌ها و همچنین کاهش استفاده از آزمون‌های حیوانی، اهمیت ویژه‌ای در سم‌شناسی شغلی یافته‌اند. هدف این مقاله مروری، بررسی مطالعات موجود پیرامون کاربرد روش‌های شبیه سازی رایانه ای در پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی، بویژه در محیط‌های کاری و صنعتی است.

**روش کار:** با استفاده از کلمات کلیدی modelling، software، simulation، in silico، toxicity، prediction، chemical، industrial و occupational workplace در پایگاه‌های علمی مانند Scopus، PubMed، و Web of Science از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ جستجو انجام شد و مطالعات انجام شده در زمینه ی روش‌های شبیه سازی رایانه ای برای پیش‌بینی سمیت ترکیبات مورد استفاده در صنعت، استخراج شد و مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود بر مطالعاتی که روش‌های مدل‌سازی، شبیه‌سازی و پیش‌بینی را بیشتر برای سمیت شیمیایی در محیط‌های کاری اعمال می‌کردند، متمرکز بود. همچنین کیفیت سنجی مقالات با استفاده از فرم STROBE انجام گردید.

**یافته ها:** این مطالعه به بررسی ۱۳ مقاله درباره شبیه‌سازی رایانه‌ای ترکیبات شیمیایی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ پرداخته است. بیشترین تحقیقات از سال ۲۰۲۰ به بعد انجام شده است. مقالات بررسی‌شده بر اساس فرم STROBE دارای کیفیت متوسط تا بالا هستند. روش‌های مختلفی از جمله(Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR ، یادگیری ماشین و دینامیک مولکولی به‌طور گسترده برای پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی استفاده شده است و دقت پیش‌بینی این مدل‌ها معمولاً بالاست. همچنین نتایج نشان داد روش‌های QSAR بیشترین کاربرد را در مطالعات پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی مورد استفاده در صنایع داشته‌است.

**نتیجه گیری:** این روش‌ها با استفاده از توصیف‌گرهای مولکولی و داده‌های ساختاری، دقت بالایی در پیش‌بینی سمیت نشان داده‌اند. با این حال، چالش‌هایی مانند محدودیت در داده‌های معتبر، نیاز به بهبود مدل‌ها، کمبود داده‌های تجربی و پیچیدگی تعاملات شیمیایی وجود دارد. نتایج نشان دادند استفاده از روش‌های محاسباتی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی نیاز به آزمایش‌های حیوانی را کاهش داده و ارزیابی ریسک را بهبود بخشد. این مطالعات همچنین بر اهمیت بهبود و توسعه مدل‌های پیش‌بینی برای افزایش دقت و کاربردپذیری آن‌ها تأکید دارند. بطور کلی می توان گفت مدلسازی می‌تواند به‌عنوان ابزاری مؤثر در کاهش هزینه‌ها و بهبود ایمنی در محیط‌های کاری به کار گرفته شوند.

**کلمات کلیدی:** *پیش بینی سمیت، سم شناسی شغلی، روش‌های شبیه سازی رایانه ای، QSAR*

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول مکاتبه: Zendehdel76@Yahoo.com

## مقدمه

علیرغم مزایای آشکاری که مواد شیمیایی جدید برای بسیاری از صنایع به ارمغان می‌آورد، نگرانی‌های جدی در مورد اثرات بالقوه این مواد شیمیایی برای سلامتی کارگران وجود دارد. با افزایش تعداد کارگران یا کاربران نهایی که از آنها برای مقاصد تجاری استفاده می‌کنند و هر روز در معرض این مواد شیمیایی قرار می‌گیرند، نیاز به ارزیابی عوارض جانبی احتمالی آنها به روشی مقرون به صرفه در حال افزایش است(۱). مواد شیمیایی صنعتی ممکن است خطرات زیست محیطی یا سلامتی داشته باشند، بنابراین نیاز فزاینده‌ای برای توسعه روش‌های کارآمد در ارزیابی سمیت ترکیبات شیمیایی وجود دارد(۲). طبق آمار REACH[1]، بیش از ۱۴۰۰۰۰ ماده شیمیایی در بازارهای اروپایی ثبت شده است که ۸۰ درصد آنها فاقد اطلاعات ایمنی لازم هستند(۳). تخمین زده می‌شود که سالانه حدود ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ ماده شیمیایی جدید وارد بازار می‌شود که بسیار سریعتر از سرعت ارزیابی سمیت مواد شیمیایی است. بنابراین، اگر قرار باشد ارزیابی صرفا بر اساس آزمایش‌های سم‌شناسی انجام یابد، با زمانی طولانی در فرآیند ارزیابی ریسک ترکیبات شیمیایی مواجه خواهیم شد. روش‌های سم‌شناسی تجربی برای تعیین اثرات ترکیبات شیمیایی بسیار کارآمد است، اما این روش‌ها گران و زمان‌بر است و مسائل اخلاقی در مورد استفاده از حیوانات وجود دارد. به این دلیل امروزه سنجش‌های آزمایشگاهی مبتنی بر سلول جایگزین‌های جذابی برای ارزیابی سمیت هستند(۲) و مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای یا محاسباتی برای توصیف مسیرهای سمیت و ارزیابی مواجهه، خطر و ریسک مواد شیمیایی، به منظور کاهش زمان و هزینه صرف شده و تعداد حیوانات قربانی شده و گسترش دانش در مورد مکانیسم‌های اثرات سمی ترکیبات شیمیایی پیشنهاد شده است(۴).

مدیریت ایمن مواد شیمیایی به طرح‌های ارزیابی ریسک علمی نیاز دارد که بتوانند خواص فیزیکی- شیمیایی، رفتار محیطی و اثرات سمی انواع مختلف مواد شیمیایی را پیش‌بینی کنند. با این حال، سیستم آزمایشی فعلی نمی‌تواند نیاز به ارزیابی ریسک تعداد زیاد و روزافزون مواد شیمیایی را برآورده کند. همچنین، روش‌های تجربی موجود برای پیشرفت سم‌شناسی در عصر اطلاعات کافی نیستند. از این رو، یک حوزه مکمل و ضروری برای تکمیل بخش تجربی ارزیابی ریسک مواد شیمیایی به وجود آمده است که سم‌شناسی محاسباتی نامیده می‌شود. سم‌شناسی محاسباتی بکارگیری علم پزشکی، زیست‌شناسی، بیوشیمی، شیمی، ریاضیات، علوم کامپیوترو مهندسی می‌باشد، به بررسی فعل و انفعالات عوامل شیمیایی با موجودات زنده در مقیاس‌های مختلف به شکل ارزیابی اثرات سم‌شناسی درجمعیت، فرد، سلول و مولکول می‌پردازد(۵). در سال ۲۰۰۵، آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده آمریکا (EPA[2]) مرکز ملی سم‌شناسی محاسباتی را برای هدایت و اجرای تحقیقات در زمینه سم‌شناسی محاسباتی تأسیس کرد. این سازمان جهت غربالگری و اولویت‌بندی سمیت مواد شیمیایی تولید برنامه را در اولویت‌های خود قرار داده است که هدف آن توسعه اثرها یا طبقه‌بندی پیش‌بینی‌کننده ه است. این برنامه در حال بررسی انواع نقاط پایانی سمیت ناشی از مواد شیمیایی است و مجموعه اولیه مورد استفاده آن شامل حدود ۳۰۰ ماده فعال آفت کش می‌باشد که پروفایل سم‌شناسی کامل جوندگان برای آنها گردآوری شده است(۶).

اصطلاح شبیه‌سازی رایانه‌ای در سم‌شناسی به طور کلی به محاسبات ریاضی، یا تجزیه و تحلیل علمی مواد و سازماندهی داده‌های مربوط به ترکیبات شیمیایی از طریق تجزیه و تحلیل مبتنی بر کامپیوتر اشاره دارد.(۷) به طور واضح‌تر، این اصطلاح به معنای تکیه بر استفاده از انواع ابزارهای تجزیه و تحلیل داده‌های مبتنی بر رایانه است که معمولاً با استفاده از الگوریتم‌های محاسباتی (ریاضی، شیمیایی و بیولوژیکی) طراحی شده‌اند تا پیش بینی سمیت را بر اساس داده‌های تجربی برای تجزیه و تحلیل ایمنی

1. Registration, Evaluation, Authorization and restriction of chemicas

2. Environmental protection agency

ترکیبات شیمیایی تسهیل کنند. سم‌شناسی و شبیه‌سازی رایانه‌ای، کاربرد فناوری‌های کامپیوتری برای تجزیه و تحلیل داده‌های موجود، در مدل‌سازی و پیش بینی فعالیت سم‌شناسی یک ماده شیمیایی است(۸). برای کاهش چالش‌های مرتبط با آزمایش سمیت in vitro وin vivo ، مقررات سازمان‌های جهانی افزایش بکارگیری شبیه‌سازی رایانه‌ای در موارد مختلف را توصیه می‌کنند(۹). از روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای برای تشخیص سمیت گازها(۱۰)، آفت کش‌ها(۱۱)، مشتقات بنزن و نیتروبنزن(۱۲)، ترکیبات صنایع شیمیایی(۱۳)، مواد نانو (۱۴) و ترکیبات نیترو الی(۱۵) استفاده شده است. ابزارهای مختلفی وجود دارد که می‌توان از آنها برای پیش بینی خواص (فعالیت) ترکیبات شیمیایی استفاده کرد که در ادامه تعدادی از این روش‌ها توضیح داده می‌شود.

### مدل‌ های Read-aCross

روش Read-across رویکردی برای پیش‌بینی سمیت یک ماده شیمیایی با استفاده از مواد شیمیایی با ساختار مشابه (به نام آنالوگ‌های شیمیایی) و سمیت شناخته شده است(۱۶). در این روش اگر نقطه پایانی سمیت ماده شناخته شده کیفی باشد، Read-across نیز سمیت ماده ناشناخته را کیفی مشخص خواهد ساخت. در این روش دو راه برای بررسی سمیت ترکیبات ناشناخته وجود دارد: رویکرد آنالوگ که از یک یا چند آنالوگ به شکل یک به یک برای پیش بینی سمیت ترکیبات ناشناخته استفاده می‌شود. در رویکرد دسته‌بندی با طبقه بندی از تعداد آنالوگ‌های زیاد جهت تعیین سمیت استفاده می‌گردد. روش آنالوگ در موادی قابل استفاده است که ترکیبات شیمیایی با سمیت شناخته شده کمتری وجود داشته باشد. استفاده از آنالوگ‌های متعدد در رویکرد دسته‌بندی سبب بالابردن اعتبار پیش بینی‌ها می‌گردد(۱۶). از مزیت‌های Read-across می‌توان به شفافیت، آسان بودن تفسیر و پیاده‌سازی نتایج، امکان تولید نتایج به شکل کمی و کیفی و استفاده از توصیف گرها و معیارهای متفاوت جهت بیان شباهت آنالوگ‌ها اشاره نمود. در روش Read-across از نرم افزارهای OECD QSAR، Toxmatch، ToxTree، AMBIT، AmbitDiscovery، AIM، DSSTox، ChemIDplus می‌توان استفاده نمود(۱۶).

### مدل‌های کمی تعیین فعالیت بر اساس ساختار[1] (QSAR)

مدل‌های QSAR مبتنی بر معادلات ریاضی هستند که بر اساس مدلی آموزشی از مواد شیمیایی با فعالیت شناخته شده تعریف شده‌اند. در مدل‌هایQSAR ویژگی‌های ساختار شیمیایی ترکیب تعیین می‌گردد سپس خواص سمی آن بر اساس رابطه بین ساختار و فعالیت با استفاده از دانش موجود در مجموعه آموزشی پیش‌بینی می‌شود (۸). در واقع مدل QSAR خانواده‌ای از مدل‌ها است که از توصیفگرهای مولکولی برای پیش بینی سمیت مواد شیمیایی استفاده می‌کند و مواد شیمیایی با مدل QSAR یکسان از طریق مکانیسم مشابهی سمیت ایجاد می‌کنند(۲۲). بعد از سال ۲۰۰۸ چند مدل ارایه شد که بیشتر آن‌ها QSAR های محلی جهت بررسی ترکیباتی آنالوگ برای مشتقات بنزن، آروماتیک‌های چند حلقه‌ای، بی‌فنیل‌های پلی‌کلره و نیتروزامین‌ها هستند(۸). بطور کلی دو مرحله اصلی برای توسعه یک مدل QSAR وجود دارد که شامل تولید توصیفگرهای مولکولی و سپس تولید مدل‌هایی برای پردازش داده‌ها(۲۲) می‌باشند. روش QSAR در نرم افزارهای OECD QSAR، TopKat، Derek، Nexus، HazardExpert، VEGA و METEOR اجرا می‌شوند(۱۶). همچنین تعدادی نرم‌افزار با رویکردهای خاص در پیش بینی سمیت مواد شیمیایی برای اجرای مدل‌های QSAR در جدول ۱ ارائه شده است.

QSTR[2] یا رابطه کمی ساختار-سمیت به مجموعه‌ای از روش‌ها اشاره دارد که برای پیش‌بینی فعالیت بیولوژیکی یا سمیت مواد شیمیایی بر اساس ساختار شیمیایی آنها استفاده می‌شود. در QSTR، ساختار شیمیایی ترکیبات

1. Quantitative structure -Activity relationship
2. Quantitative structure–Toxicity relationship

**جدول ۱:** برخی از نرم افزارهای مورد استفاده در روش QASR (۱۶)

| نرم افزارهای مبتنی بر ساختار شیمیایی | نرم افزارهای مبتنی برویژگی های دز- پاسخ و زمان-پاسخ | نرم افزارهای مبتنی بر خصوصیات فارماکودینامیک |
|---|---|---|
| **OECD QSAR** | CEBS | WinNonlin |
| **Toxtree** | ToxRefDB | Kinetica |
| **OCES** | PubChem و پایگاه داده | ADAPT |
| **Derek Nexus** | | |
| **HazardExpert** | | |
| **Meteor** | | |
| **CASE** | | |
| **PASS** | | |
| **Cat-SAR** | | |

شامل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مانند وزن مولکولی، قطبیت و ویژگی‌های الکترونیکی به صورت کمی مدل‌سازی می‌شود. در واقع QSAR و QSTR هر دو روش‌هایی هستند که برای پیش‌بینی فعالیت‌های بیولوژیکی ترکیبات شیمیایی بر اساس ساختار آنها استفاده می‌شوند. QSTR بیشتر بر روی پیش‌بینی سمیت و خطرات زیست‌محیطی متمرکز است، در حالی که QSAR بیشتر به پیش‌بینی فعالیت‌های دارویی و بیولوژیکی مربوط می‌شود.

### شبکه‌های عصبی

شبکه‌های عصبی مصنوعی[1] (ANN) پتانسیل بالایی در تحقیقات سم‌شناسی دارند و از الگوریتم‌های یادگیری عمیق برای تحلیل داده‌های پیچیده و شناسایی الگوها استفاده می‌کنند. این مدل‌ها می‌توانند برای پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی مختلف و طبقه‌بندی ترکیبات بر اساس اثرات سمی آن‌ها توسعه یابند. مدل‌های متعددی از ANN وجود دارند که برای شناسایی و توضیح برهم‌کنش‌های شیمیایی-بیولوژیکی پیچیده به کار می‌روند.

### مدل‌های فازی و عصبی-فازی

این روش‌ها برای مدل‌سازی اطلاعات غیرقطعی و مبهم استفاده می‌شوند. سیستم‌های عصبی-فازی می‌توانند به شناسایی و پیش‌بینی سمیت با استفاده از معیارهای مختلف کمک کنند. یک سیستم استنتاج عصبی فازی تطبیقی[2] (ANFIS) و روش سطح پاسخ به طور گسترده به عنوان تکنیک‌های تخمین غیرخطی پذیرفته شده‌اند. در رویکرد شبکه عصبی پیش‌بینی سمیت به مدل‌سازی دقیق داده‌ها محدود می‌شود. در سال‌های اخیر، سیستم‌های عصبی-فازی علاقه تحقیقاتی فزاینده‌ای را به خود جلب کرده‌اند(۱۷). تمرکز ویژه در پردازش عصبی-فازی، توسعه برخی از مدل‌های محاسباتی جهانی است که به آسانی سفارش‌سازی می‌شوند تا موضوعات گسترده‌ای با مشخصات خاص را برآورده کنند. برای این منظور، شناسایی ماژول‌های پردازش عمومی، انجام محاسبات عمومی بر روی مجموعه‌های فازی و نمایش دانش خاص ضروری است(۱۸). بطور کلی تکنیک فازی عصبی به عنوان یک روش محاسباتی هوشمند از تئوری شبکه‌های عصبی مصنوعی به منظور تعیین خواص استنتاج فازی با پردازش نمونه داده‌ها استفاده می‌کند(۱۹).

شبکه‌های فازی (FNN) که به سیستم استنتاج فازی معروف‌اند، ترکیبی از منطق فازی و شبکه‌های عصبی هستند و در تقریب و مدل‌های کنترل موفقیت‌های قابل توجهی کسب کرده‌اند. این شبکه‌ها ورودی‌ها را با استفاده از توابع عضویت مرتبط می‌سازند و در طول یادگیری یک پایگاه قوانین ایجاد می‌کنند که به ساختار عصبی شبکه پیاده‌سازی می‌شود. دقت این قوانین به نوع و پارامترهای توابع عضویت وابسته است. سیستم استنتاج فازی تطبیقی

1. Artificial natural network

2. Adaptive neuro-fuzzy inference systems

ANFIS بر اساس مدل تاکاگی-سوگنو-کانگ (TSK) طراحی شده است(۲۰). همچنین، یک سیستم استنتاج عصبی-فازی ژنتیکی تطبیقی (AGNFIS) ترکیبی از شبکه‌های عصبی، سیستم‌های فازی و الگوریتم‌های ژنتیک است. مراحل اصلی این سیستم شامل تعیین توصیف‌گرهای مناسب، انتخاب توصیف‌گرهای وابسته به سمیت، توسعه مدل محاسباتی و ایجاد پایگاه داده جامع می‌باشد. نتایج نشان می‌دهند که مدل AGNFIS توانایی بالایی در پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی جدید دارد و می‌تواند هزینه‌ها و زمان مورد نیاز برای ارزیابی ریسک را کاهش دهد(۲۱).

### *یادگیری ماشین*

یادگیری ماشین از الگوریتم‌های متنوعی تشکیل شده است که هر یک کاربردهای خاصی دارند. شبکه‌های بیزی، جنگل تصادفی، رگرسیون لجستیک، الگوریتم J۴۸ و همچنین، الگوریتم KNN[1] جزء روش‌های یادگیری ماشین می‌باشند (۲۲,۱۰). برخی از این الگوریتم‌ها به شرح زیر می‌باشد:

### *شبکه‌های بیزی[2] BNs*

شبکه‌های بیزی BNs مدل‌های گرافیکی احتمالی یادگیری ماشین هستند که تجزیه و تحلیل احتمالی خودکار و بینش انسانی را برای طیف گسترده‌ای از حل مسئله ادغام می‌کنند. شبکه‌های بیزی یک مدل گرافیکی غیر چرخه‌ای جهت‌دار است که متغیرها را به عنوان "گره" و اتصالات آنها را به عنوان فلش نشان می‌دهد. هر فلش نشان‌دهنده وابستگی شرطی گره فرزند به گره والد است. شبکه به طور کلی توزیع احتمال مشترک متغیرهای گنجانده شده را نشان می‌دهد و از قانون بیز برای به‌روزرسانی احتمالات شرطی داده‌های جدید استفاده می‌کند همچنین نقش مهمی در ایمنی نانو پیدا می‌کنند و برای حمایت از ارزیابی ریسک و اولویت بندی ارزیابی خطر نانومواد استفاده شده‌اند(۲۲).

### *جنگل تصادفی[3]*

جنگل تصادفی یک تکنیک یادگیری است که چندین درخت تصمیم را ادغام می‌کند. درختان با استفاده از یک زیرمجموعه تصادفی از داده‌های آموزشی و ویژگی‌ها ساخته می‌شوند. پیش‌بینی‌ها از هر درخت برای انجام یک پیش‌بینی نهایی ترکیب می‌شوند. با استفاده از این رویکرد، الگوریتم جنگل تصادفی می‌تواند پیش‌بینی‌های بسیار دقیقی را ارائه دهد، در حالی که خطر بیش‌برازش داده‌های آموزشی را به حداقل می‌رساند(۲۳).

### *رگرسیون لجستیک[4]*

رگرسیون لجستیک یک الگوریتم یادگیری ماشین نظارت‌شده است که معمولاً در کاربردهای زیست‌پزشکی برای پیش‌بینی زمانی که احتمال نتیجه دوتایی استفاده می‌شود. این مدل نسبتاً ساده و قابل تفسیر است و آن را به انتخابی محبوب برای محققان زیست‌پزشکی تبدیل می‌کند که می‌خواهند نتایج دوتایی را بر اساس ویژگی‌های عوامل خطر پیش‌بینی کنند. با این حال، رگرسیون لجیستیک با فرض وجود یک رابطه خطی بین متغیر وابسته و مستقل عمل می‌کند. اما این شرط همیشه نمی‌تواند در داده‌های زیست‌پزشکی برآورده شود. علاوه بر این، رگرسیون لجیستیک ممکن است زمانی که داده‌ها حاوی روابط غیرخطی پیچیده یا تعامل بین متغیرها هستند، عملکرد خوبی نداشته باشد(۲۳).

### *J۴۸*

در این الگوریتم برای طبقه‌بندی یک مورد جدید، ابتدا باید یک درخت تصمیم بر اساس مقادیر ویژگی‌های داده‌های آموزشی موجود ایجاد شود. این الگوریتم نمونه‌های مختلف را تشخیص داده و ویژگی مناسب برای آن‌ها را شناسایی می‌کند. ویژگی که بیشترین اطلاعات را در مورد نمونه‌های داده به ما می‌دهد، گفته می‌شود که بالاترین افزایش اطلاعات را دارد. در بین مقادیر ممکن این ویژگی، اگر مقداری وجود داشته باشد که هیچ ابهامی نداشته باشد، یعنی نمونه‌های

1. K-Nearest neighbor
2. Bayesian networks
3. - Random forest
4. Logistic regression

داده‌ای که در دسته آن قرار می‌گیرند، دارای همان مقدار برای متغیر هدف هستند، آنگاه آن شاخه خاتمه یافته و به مقدار هدف که به دست آمده است، نسبت داده می‌شود. C۴.۵یکی از درختان تصمیم مهم مورد استفاده در مدل‌سازی یادگیری ماشین استJ۴۸. یک الگوریتم طبقه‌بندی است که یک درخت تصمیم ایجاد می‌کند.

### الگوریتم*KNN*

KNNیکی از پرکاربردترین الگوریتم‌های طبقه‌بندی در یادگیری ماشین است. KNN یک الگوریتم یادگیری ماشین نظارت‌شده است که با در نظر گرفتن ویژگی‌ها و مقادیر برچسب داده‌ها، طبقه‌بندی انجام می‌دهد. این الگوریتم از خواص نزدیک‌ترین همسایگان برای پیش‌بینی اشیاء در یک فضای ویژگی-n بعدی استفاده می‌کند. نزدیک‌ترین همسایگان با اندازه‌گیری فاصله بین مجموعه آموزشی و نمونه انتخاب‌شده (یا نقطه) تعیین می‌شوند. این فاصله برای رتبه‌بندی روابط همسایگی و شناسایی کلاسی استفاده می‌شود که داده‌ها به آن تعلق دارند (۱۰)

### رگرسیون خطی چندگانه[1]

یک تکنیک آماری است که می‌تواند رابطه بین چندین متغیر مستقل یا پیش‌بینی‌کننده و یک متغیر وابسته را کمی کند.

### ماشین بردار پشتیبان(*SVM*) [2]

SVM توانایی بالایی در پردازش داده‌های غیرخطی و با ابعاد بالا دارند و در مسائل طبقه‌بندی و رگرسیون موفقیت‌آمیز بوده‌اند. این روش با نگاشت داده‌های ورودی به فضای ویژگی با ابعاد بالا و مدل‌سازی خطی در آن فضا، فضای غیرخطی را به یک فضای خطی تبدیل می‌کند.

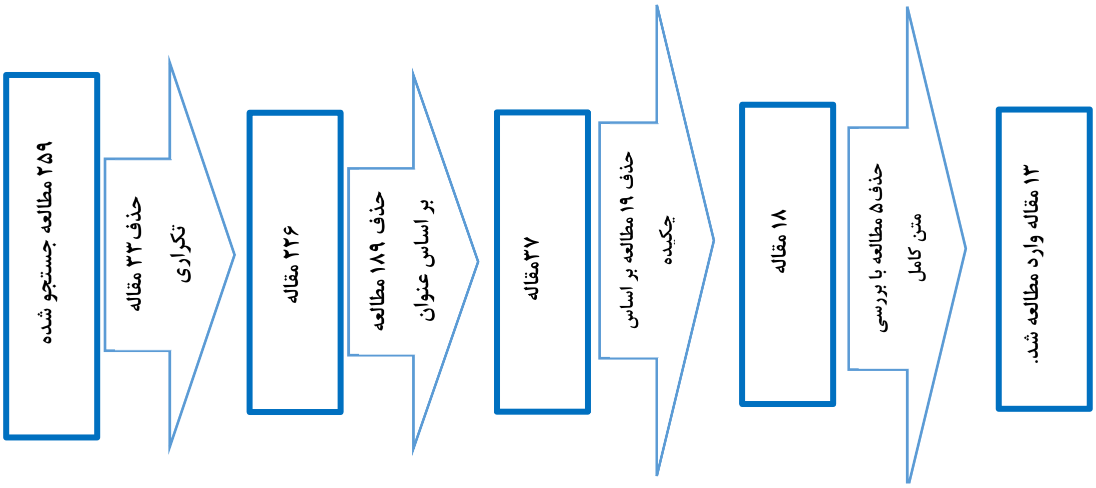
### مدل‌های مبتنی بر شبیه‌سازی مولکولی

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی[3] (MD)، به بررسی رفتار مولکول‌ها در شرایط مختلف می‌پردازد و به درک اثرات ترکیبات شیمیایی بر سلول‌ها و بافت‌ها کمک می‌کند. این تکنیک، که به عنوان یک روش نوظهور در سم‌شناسی محاسباتی شناخته می‌شود، برهمکنش مواد شیمیایی با مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را مشخص می‌سازد. در زمینه سم‌شناسی، شبیه‌سازی MD می‌تواند زیست‌شناسی ساختاری را با اطلاعات سمیت شیمیایی مرتبط کند. این تکنیک حرکت فیزیکی اتم‌ها و مولکول‌ها را در یک سیستم مولکولی و تغییرات ساختاری پروتئین‌ها را به‌صورت وابسته به زمان تحلیل می‌کند. همچنین، MD تغییرات ساختاری و نوسانات پروتئین ناشی از اتصال ترکیبات شیمیایی را روشن می‌سازد. با وجود اینکه MD یک تکنیک ۱۰۰ ساله است، توجه جامعه علمی به آن تنها در طول قرن بیستم جلب شده و الگوریتم‌های مختلفی برای شبیه‌سازی MD وجود دارند که به جنبه‌های مختلف سم‌شناسی محاسباتی می‌پردازند(۲۴). برای سم شناسان محاسباتی، شبیه‌سازی MD امکان نظارت بر نوسانات بالقوه یا تغییرات ساختاری را فراهم می‌کند که یک ماده شیمیایی ممکن است بر روی یک مولکول زیستی ایجاد کند(۲۶).

### مدل‌های سم‌شناسی سیستماتیک[4]

مدل‌های سم‌شناسی تأثیرات مواد سمی بر سیستم‌های بیولوژیکی را به‌طور جامع و سیستماتیک بررسی می‌کنند. این مدل‌ها با استفاده از داده‌های چندمنظوره شامل ژنتیک، متابولیک و پاسخ‌های سلولی، چگونگی تأثیر سموم بر موجودات زنده را تحلیل می‌کنند. در طول فرآیند جذب، توزیع، متابولیسم و دفع، مواد شیمیایی خارجی تأثیرات خود را بر ارگانیسم‌ها اعمال می‌کنند و منجر به دینامیک سمی می‌شوند. این مدل‌ها می‌توانند به پیش‌بینی اثرات کوتاه‌مدت و بلندمدت سموم بر سلامت انسان و محیط زیست کمک کنند و نتایج آن‌ها می‌تواند در توسعه روش‌های سم‌زدایی و درمان‌های جدید برای مسمومیت‌ها و بیماری‌های ناشی از سموم مفید باشد.(۴).

1. Multiple linear regression
2. Support vector machines
3. Molecular dynamics
4. Systems toxicology model



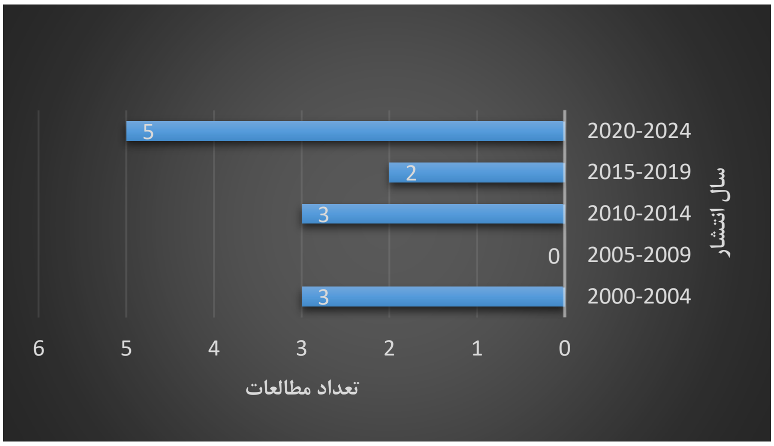

**شکل ۱:** مراحل انتخاب مطالعات

## روش کار

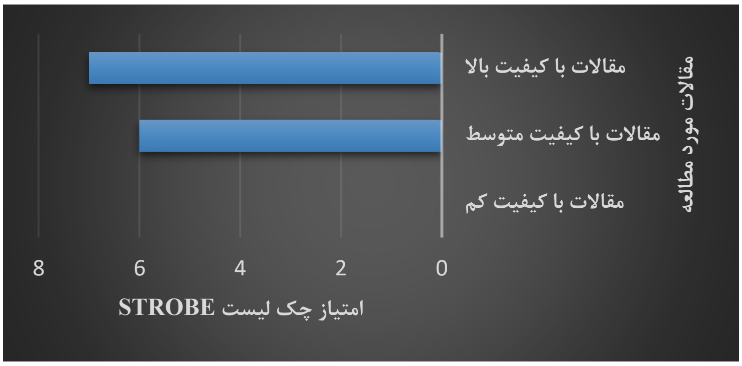
در این مطالعه پژوهش‌های انجام شده در زمینه کاربرد روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در سم‌شناسی شغلی مورد بررسی قرار گرفت. در فرآیند جستجوی مقالات نویسندگان از سه پایگاه اطلاعاتی Web of Science، PubMed و Scopus برای بررسی مقالات مرتبط با موضوع مطالعه استفاده کردند. مقالات منتشرشده به زبان انگلیسی و با دسترسی کامل متن در این پایگاههای داده از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ میلادی استخراج شد. مقالات با استفاده از کلمات کلیدی modelling، software، simulation، in silico، toxicity، prediction، chemical، industrial و occupational workplace و با استفاده از ترکیب این واژه‌ها جستجو شد. به منظور اینکه یک مقاله در بررسی وارد شود، واژه‌های کلیدی انتخاب شده باید در عنوان، مجموعه واژه‌های کلیدی یا چکیده مقاله وجود داشته شده باشند. برای انتخاب مطالعات، نویسندگان به طور مستقل نتایج جستجو را بررسی کردند و مقالات واجد شرایط را به منظور بررسی متن کامل غربال کردند. مقالات غیر پژوهشی مانند یادداشتهای نویسندگان، سرمقاله‌ها، متون رایج، نامه به سردبیر و همچنین مقالات با زبان غیرانگلیسی حذف شدند. با جستجوی اولیه ۲۵۹ مطالعه در اختیار قرار گرفت. مطالعاتی که تکراری بودند فقط یکبار در تحقیق وارد شدند، بعد از مرور عنوان و چکیده مطالعات، ۱۸مقاله به شبیه‌سازی رایانه‌ای مواد شیمیایی پرداخته بودند. پس از بررسی متن کامل مقالات، ۱۳ مطالعه شبیه‌سازی رایانه‌ای برای ترکیبات مورد استفاده در صنعت را مطالعه کرده بودند (شکل ۱).

با مشخص شدن مقالات اصلی، نویسندگان به صورت جداگانه اطلاعات مورد نیاز را از مقالات استخراج کردند. برای استخراج داده‌ها نویسندگان از جداولی استفاده کردند که حاوی اطلاعاتی از جمله عنوان، نام نویسندگان، سال انتشار، مجله و DOI، کشور مورد مطالعه، روش شبیه‌سازی رایانه‌ای مورد استفاده، ماده شیمیایی، خلاصه و نتیجه‌گیری بود. این مطالعه مطابق الگوی کوکرین[1] برای مطالعات مروری انجام یافت. این الگو بر مبنای مجموعه‌ای از مراحل دقیق و سیستماتیک طراحی شده است که هدف آن جمع‌آوری، ارزیابی و تحلیل اطلاعات از مطالعات مختلف به منظور ارائه یک نتیجه‌گیری معتبر و قابل اعتماد است. بعد از استخراج داده‌ها از مقالات منتخب، کیفیت مقالات بر اساس فرم STROBE[2] تهیه شده از سایت مورد نظر[3] ارزیابی شد و

1. Cochrane
2. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
3. www.strobe-statement.org available at 8 April 2013




**شکل۲:** توزیع مطالعات منتشرشده بر اساس سال انتشار




**شکل۳:** نتایج ارزیابی کیفیت مقالات مورد بررسی با چک لیست STROBE

بر اساس معیارهای تعیین شده به کیفیت هر مقاله وزن داده شد. کیفیت سنجی مقالات در مطالعه با استفاده از چک لیست STROBE و توسط نویسندگان مطالعه به شکل جداگانه انجام شد و از نتایج حاصل برای هر مقاله میانگین گرفته شد. چک لیست STROBE حاوی ۲۲ عنوان کلی است. از این تعداد، ۱۸ موضوع، عمومی است و برای همه انواع مطالعات مشاهده‌ای اعم از کوهورت، مورد شاهدی و مقطعی کاربرد دارد و ۴ مورد اختصاصی است که بستگی به نوع مطالعه دارد(۲۷).

## یافته ها

بررسی ۱۳ مقاله منتشر شده با موضوع شبیه‌سازی رایانه‌ای آلاینده‌های موجود در مشاغل طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ توزیع غیرهمگنی داراست بطوریکه بیشترین مطالعه در این زمینه از سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۴ انجام یافته است (شکل ۲) و در فاصله زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۹ مطالعه‌ای در این زمینه منتشر نشده است، لذا بنظر می‌رسد این موضوع کاملا نوآورانه است و می‌تواند جایگاه ویژه‌ای در بین محققین بهداشت حرفه‌ای و ایمنی کار ایجاد نماید.

در بررسی تحقیقات بر اساس فرم STROB، نمره کیفیت مقالات از ۱۹ تا ۲۲ متغیربود. براساس نمره‌ی دریافت شده کیفیت (Q) در سه دسته به شکل مطالعات با کیفیت کم (Q≤۱۸)، مطالعات با کیفیت متوسط(۱۸<Q≤۲۰) و مقالات با کیفیت بالا (Q>۲۰ ) گروه بندی شد. شکل ۳ فراوانی مقالات با کیفیت

متفاوت را مشخص ساخته است. بررسی‌ها نشان می‌دهد در تحقیقات انجام یافته مقاله‌ی کم کیفیت وجود نداشته است و مقالات با کیفیت بالا بیشترین تعداد را به خود اختصاص داده است. لذا بنظر می‌رسد با وجود اینکه مطالعات انجام یافته در این زمینه محدود است ولی خروجی مطالعات با کیفیت مناسبی استخراج شده است. در مطالعات انجام یافته روش‌های مختلفی برای پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در حوزه سم‌شناسی شغلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که در ادامه در قالب بخش‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین خلاصه یافته‌های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم‌شناسی شغلی در جدول ۲، ۳ و ۴ و خلاصه‌ای از مشخصات مقالات منتشر شده در جدول ۵ ارائه شده است.

### *مدل کمی ساختار-فعالیت (QSAR)*

جهت تعیین رابطه کمی ساختار- فعالیت از تئوری تابعی چگالی[1](DFT)، فناوری سلسله مراتبی HiT[2] QSAR، الگوریتم تقریب تابع ژنتیکی[3] (GFA) استفاده شده است. DFT به عنوان ابزاری برای شبیه‌سازی در سطح اتمی فازهای متراکم، مواد خالص یا ترکیبی و سیستم‌های شیمیایی کوانتومی استفاده می‌شود(۲۸). اهمیت توصیفگرهای DFT در توسعه QSAR بررسی شده است. سختی شیمیایی[4] (h)، پتانسیل شیمیایی[5] (m)، قطبش پذیری[6] (a) و نرمی[7] (S) به عنوان توصیفگرهای واکنش پذیری شناخته شده‌اند.

برای مطالعه سمیت ترکیبات آروماتیک‌های هالوژنه، مطالعات ساختار-فعالیت عمدتاً با ارتباط ساختار و پارامترهای مرتبط با ساختار آروماتیک‌های هالوژنه با پیوندهای پیوندی آنها برای AhRها انجام شده است (۳۳). در مطالعه‌ای، کاربرد توصیفگرهای مختلف مبتنی بر تئوری تابعی چگالی (DFT) برای بررسی روابط کمی ساختار-فعالیت (QSARs) در مورد دی بنزوفوران‌های پلی کلره (PCDF) مورد بررسی قرار گرفت. توصیفگرهای DFT با استفاده از پارامترهای هیبریدی B۳LYP و مجموعه پایه ۶-۳۱۱G(d,p) به دست آمدند. QSAR ها در ارتباط با میل اتصال به AhR و قدرت القایی PCDF O-deethylaseها توسعه یافتند و حدود ۷۵ درصد از تغییرات میل اتصال به AhR را توضیح می‌دهند. همچنین، سمی‌ترین ایزومرها دارای بیشترین نرمی شیمیایی بودند. رگرسیون‌های خطی نشان دادند که با افزایش توانایی جذب الکترون، سمیت نیز افزایش می‌یابد و نرمی شیمیایی با قطبش‌پذیری مولکولی مرتبط است. این مطالعه تأکید می‌کند که خواص الکترونیکی، آبگریز و استریک ترکیبات باید در مدل‌سازی سمیت در نظر گرفته شوند(۳۴).

استفاده از HiT QSAR منجر به به ایجاد مجموعه‌ای از مدل‌های QSAR مختلف می‌شود که یکدیگر را تکمیل می‌کنند و این رویکرد به‌عنوان استراتژی توافقی شناخته می‌شود. مدل‌سازی QSAR توافقی به‌طور فزاینده‌ای محبوب شده و با شعار "مدل‌های بیشتر، خوب و متفاوت" توصیف می‌شود. مزیت این تکنیک در این است که پیش‌بینی‌های تقریباً مشابهی که توسط روش‌های مختلف و مستقل (چه آماری و چه تولید توصیف‌کننده‌ها) به‌دست می‌آید، دقت بیشتری نسبت به پیش‌بینی منفردی که حتی توسط بهترین مدل انجام می‌شود، دارند. در چارچوب SiRMS، هر مولکول به‌عنوان یک سیستم از ساده‌سازی‌های مختلف (قطعات چهار اتمی با ترکیب، ساختار، چرخش و تقارن ثابت) نمایان می‌شود(۳۵).

در مطالعه‌ای HiT QSAR برای روابط کمی ساختار و فعالیت و بر اساس روش نمایش سیمپلکس ساختار مولکولی (SiRMS[8]) برای ارزیابی سمیت ۲۸ ترکیبات

1. Density functional theory
2. Hierarchical QSAR technology
3. Genetic function appropriation algorithm
4. Chemical hardness
5. chemical potential
6. polarizability
7. softness

8. Simplex representation of molecular structure QSAR approach

نیتروآروماتیک استفاده شد. این روش شامل مدل‌های یک بعدی و دو بعدی است که بر پایه SiRMS طراحی شده‌اند. مدل‌های یک بعدی با توصیفگرهای سیمپلکس و مدل‌های دو بعدی با توجه به اتصال اتم‌ها و نوع پیوندها ایجاد شده‌اند. نتایج نشان می‌دهند که وجود اتم‌های نیتروژن و اکسیژن تأثیر زیادی بر سمیت دارد و افزایش گروه‌های نیترو و هیدروکسیل موجب افزایش سمیت می‌شود. همچنین، تعداد اتم‌های کربن با کاهش سمیت همراه است و اتم‌های فلوئور نیز موجب افزایش سمیت می‌شوند. مدل‌های دو بعدی دارای شاخص‌های آماری بالایی بودند و پیش‌بینی فعالیت برای ۴۱ ترکیب جدید را ممکن ساختند. تأثیر ایزومری نیز در این مطالعه مشهود بود و متاایزومرها معمولاً سمی‌تر از پاراایزومرها بودند. بررسی اثر کلر نشان داد که افزودن اتم‌های کلر می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر سمیت داشته باشد. تعاملات الکترواستاتیک، آبگریز و واندروالس به طور مساوی در سمیت نقش دارند و تأثیرات قطبی جایگزین‌ها از قوانین شیمی آلی پیروی نمی‌کند نرم‌افزار ToxTree نیز برای ارزیابی کیفیت سمیت استفاده شد و نتایج مشابهی ارائه داد. به طور کلی، رویکرد HiT QSAR SiRMS ابزاری کارآمد برای تجزیه و تحلیل سمیت نیتروآروماتیک است و برای تحلیل دقیق‌تر، نیاز به توصیفگرهای بیشتری مانند پارامترهای کوانتومی-شیمیایی و کلان وجود دارد. نتایج به دست آمده باید با مطالعه تجربی تأیید شود تا بازخورد از دقت تکنیک جدید پیشنهادی ارائه شود(۳۵).

در مطالعه‌ای مدل‌سازی QSTR برای سمیت بی‌فنیل‌های پلی کلره به منظور کشف ویژگی‌های ساختاری مسئول سمیت آن با استفاده از رویکرد تقریب تابع ژنتیکی[1] (GFA) و تئوری تابع چگالی (DFT) انجام شد. این مدل QSTR ثابت کرد که ابزار مفیدی در پیش بینی سمیت ترکیبات همزاد و راهنمایی در شناسایی ویژگی‌های ساختاری است که می‌تواند مسئول سمیت سایر ترکیبات آروماتیک پلی کلره باشد. پیش بینی می‌شود که اطلاعات فراوان در این مدل، تکنیک‌های سریع، مقرون به صرفه‌تر و سازگار با محیط زیست برای دسترسی به سمیت بی‌فنیل‌های پلی کلره و سایر مواد شیمیایی معطر پلی کلره سمی مرتبط را فراهم می‌کند(۳۷).

در مطالعه دیگری به بررسی استفاده از روش‌های محاسباتی برای پیش‌بینی سمیت ترکیبات بنزن و نیتروبنزن پرداخته شد. مدل‌های QSTR بر اساس پارامترهای شیمیایی کوانتومی توسعه یافته و توانایی خوبی در پیش‌بینی سمیت این ترکیبات در برابر گونه‌های زیستی Scenedesmus obliquus و Tetrahymena pyriformis نشان دادند. پارامترهای مختلفی از جمله الکترونگاتیوی، حجم کوزمو، انرژی کل و وزن مولکولی بر سمیت بنزن تأثیرگذار بودند، در حالی که برای نیتروبنزن و بنزن، علاوه بر این پارامترها، الکتروفیلی و آبگریزی نیز مؤثر بودند. داده‌های تجربی شامل مقادیر pEC۵۰ برای مهار رشد جلبک‌ها جمع‌آوری و مدل‌های QSTR با استفاده از نرم‌افزار QSARINS توسعه یافتند. روش‌های GA-VSS و all-subset برای انتخاب توصیفگرها و بررسی ترکیبات جدید به کار رفتند. مستحکم بودن و قابلیت پیش‌بینی مدل‌ها با استفاده از استانداردهای اعتبارسنجی OECD بررسی شد. نتایج نشان داد که دو مدل QSTR دو پارامتری و چهار پارامتری به خوبی برای سمیت مشتقات بنزن و نیتروبنزن توسعه یافته‌اند و ویژگی‌های برازش و استحکام مناسبی دارند ($R^2$ به ترتیب ۰/۸۰۵۳ و ۰/۸۲۸۳). تمامی مدل‌های QSTR سمیت مواد شیمیایی خارجی را با دقت بالاتری پیش‌بینی کردند(۱۲).

جدول ۲ خلاصه یافته‌های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش‌های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم‌شناسی شغلی با استفاده از QSAR و QSTR را ارائه می‌دهد.

### مدل یادگیری عمیق

در مطالعه‌ای توسعه یک الگوریتم جدید برای بهینه‌سازی شبکه‌های عصبی مصنوعی CPANN انجام شد تا مدل‌هایی برای پیش‌بینی فعالیت استروژنی مواد

1. Genetic functional algorithm

**جدول۲:** خلاصه یافته های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم شناسی شغلی (با استفاده از QSAR و QSTR )

| عنوان مقاله | نوع مطالعه | روش شبیه سازی رایانه ای | نوع کاربرد روش شبیه سازی رایانه ای | ماده شیمیایی | ابزار پیش بینی سمیت | | خلاصه/نتیجه کلی | رفرنس |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | نرم افزاری | مدلسازی | | |
| روابط ساختار–فعالیت برای سمیت دی بنزوفوران های پلی کلره: رویکرد از طریق توصیفگرهای مبتنی بر تئوری تابعی چگالی | پژوهشی | QSAR | کاربرد توصیفگرهای واکنشی مبتنی بر DFT در QSARها برای بررسی فعالیت های سمی PCDF<br>- توسعه مدل QSAR | دی بنزوفوران های پلی کلره(PCDF) | نظریه تابع چگالی (DFT) و محاسبات با نرم‌افزار گاوسی ۹۸ | | -این مطالعه تأکید کرد که ترکیبات سمی معمولاً دارای مقادیر نرمی بیشتری هستند و نرمی شیمیایی به عنوان یک توصیف‌گر الکترونیکی قابل اعتماد برای مدل‌های QSAR می‌تواند عمل کند.<br>- نتایج نشان داد فعالیت‌های بیولوژیکی PCDFها تحت تأثیر خواص الکترونیکی، آبگریز و استریک آن‌ها قرار دارند و باید در مدل‌سازی سمیت در نظر گرفته شوند.<br>-نتایج به دست آمده در مطالعه نشان دهنده موفقیت متوسط تا رضایت بخش توصیفگرهای واکنش پذیری مبتنی بر DFT در QSARهای سم شناسی برای مولکول های PCDF است. | (۳۴) |
| پیش بینی سمیت in silico و کاربردهای آن برای مواد شیمیایی در محیط کار | مروری MINI REVIEW | Structural alert (SA) QSAR، | مروری بر انواع پیش بینی سمیت in silico و کاربردهای آن برای مواد شیمیایی در محیط کار | ندارد | * | * | -مدل‌های مبتنی بر داده QSAR می‌توانند در تسریع تصمیم‌گیری و شناسایی سمیت بالقوه کمک کنند و نیازهای صنعتی و عمومی برای مواد شیمیایی ایمن‌تر را پشتیبانی کنند. تحقیقات بیشتری درباره استفاده از برنامه‌های درون سیلیکو برای حفاظت از سلامت کارگران ضروری است.<br>-انواع روش های in silico مورد استفاده شامل: QSAR (روابط کمی ساختار-فعالیت)، یادگیری ماشین و هشدارهای ساختاری و همچنین نرم افزارها و ابزارهای مختلف می باشد. | (۱) |
| تأثیر ویژگی های جایگزین ها بر سمیت نیتروآروماتیک ها: مطالعه HiT QSAR | پژوهشی | HiT QSAR | -ارزیابی تأثیر ویژگی های ۲۸ ترکیب نیتروآروماتیک از نظر سمیت و پیش بینی سمیت برای مشتقات جدید نیتروآروماتیک<br>-تجزیه و تحلیل اثرات جایگزین ها در ترکیبات نیتروآروماتیک بر سمیت آنها در داخل بدن | ۲۸ ترکیب نیتروآروماتیک | نرم‌افزار ToxTree | | - بطور کلی نتایج نشان می‌دهد که تعاملات الکترواستاتیک، آبگریز و واندروالس به طور مساوی در سمیت نقش دارند و تأثیرات قطبی جایگزین‌ها از قوانین شناخته شده شیمی آلی پیروی نمی‌کند. | (۳۵) |

**جدول۲:** خلاصه یافته های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم شناسی شغلی (با استفاده از QSAR و QSTR )

| عنوان مقاله | نوع مطالعه | روش شبیه سازی رایانه ای | نوع کاربرد روش شبیه سازی رایانه ای | ماده شیمیایی | ابزار پیش بینی سمیت: نرم افزاری | ابزار پیش بینی سمیت: مدلسازی | خلاصه/نتیجه کلی | رفرنس |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| پیش بینی سمیت و تحلیل اکتشافی داده های مختل کننده های غدد درون ریز فعال استروژن با استفاده از شبکه های عصبی مصنوعی ضد انتشار | پژوهشی | QSAR | - توسعه مدل برای پیش‌بینی فعالیت استروژنی مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز<br>- استفاده از الگوریتم جدید برای بهینه‌سازی شبکه‌های عصبی مصنوعی و الگوریتم‌های ژنتیک | ۱۸۸ ترکیب | | الگوریتم CPANN | -نتایج نشان می‌دهد که توصیفگر nArOH (تعداد گروه‌های هیدروکسیل آروماتیک) تأثیر بیشتری بر عملکرد مدل دارد و وجود گروه‌های OH در موقعیت‌های ۳ و ۱۷ برای اتصال به گیرنده استروژن بسیار مهم است.<br>-ساختارهای مختلف به‌طور منطقی در CPANN گروه‌بندی شده‌اند و نتایج نشان می‌دهد که وجود حلقه‌های فنلی و گروه‌های هیدروکسیل بر فعالیت استروژنی تأثیرگذار است. | (۴۲) |
| رویکرد مبتنی بر یادگیری ماشین برای پیش‌بینی کارآمد سمیت گازهای شیمیایی با استفاده از انتخاب ویژگی | پژوهشی | QSAR | -شش مدل QSAR مجزا با استفاده از شش الگوریتم یادگیری ماشین، یعنی Bayes Net ، Simple Logistic، iBK، Random Forest، j48و Kstarساخته شد. | گاز های سمی و غیر سمی(متشکل از ۱۴۴ گاز) | WEKA ورژن ۳.۹.۵ | | - نتایج نشان داد که مدل Relief-J48 بالاترین میزان پیش‌بینی دقیق را برای اعتبارسنجی داخلی با ۸۶/۹۶ درصد داشت .برای اعتبار سنجی خارجی، مدل Cfs-BN بهترین عملکرد را با میزان دقت ۸۹.۶۵ درصد داشت.<br>.مدل‌ها با موفقیت گازهای سمی را طبقه‌بندی کرده و نتایج امیدوارکننده‌ای را برای پیش‌بینی گازهای شیمیایی نشان داده‌اند<br>-با تحقیقات و اصلاحات بیشتر، این مدل ها می توانند به طور قابل توجهی به تشخیص زودهنگام و جلوگیری از انتشار گازهای سمی کمک کنند. | (۱۰) |
| توسعه مدل‌های رابطه ساختار–سمیت کمی قابل اعتماد برای پیش‌بینی سمیت مشتقات بنزن با استفاده از توصیفگرهای نیمه تجربی | پژوهشی | QSAR | الگوریتم ژنتیک (GA-VSS) برای انتخاب توصیفگرهای مدل سازی در رگرسیون خطی چندگانه با استفاده از روش حداقل مربعات معمولی | مشتقات بنزن و نیتروبنزن | نرم افزار QSARIANS | | -دو مدل QSTR دو پارامتری و چهار پارامتری با موفقیت برای سمیت مشتقات بنزن نسبت به S. obliquus و بنزن و همچنین مشتقات نیتوبنزن نسبت به T. pyriformis توسعه یافته‌اند.<br>-همه مدل‌های QSTR سمیت مواد شیمیایی خارجی را با دقت بالاتر پیش‌بینی کردند .<br>-این مدل‌ها بهتر از مدل‌های گزارش‌شده قبلی هستند و می‌توانند برای تعیین سمیت بنزن و مشتقات نیتروبنزن به روشی سریع‌تر و دقیق‌تر استفاده شوند. | (۱۲) |

**جدول ۲:** خلاصه یافته های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم شناسی شغلی (با استفاده از QSAR و QSTR)

| عنوان مقاله | نوع مطالعه | روش شبیه سازی رایانه ای | نوع کاربرد روش شبیه سازی رایانه ای | ماده شیمیایی | ابزار پیش بینی سمیت | | خلاصه/نتیجه کلی | رفرنس |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | نرم افزاری | مدلسازی | | |
| پیش‌بینی سمیت حاد آفت‌کش‌ها برای Americamysis bahia با استفاده از روش مدل‌سازی QSTR خطی و غیرخطی | پژوهشی | QSTR خطی و غیرخطی | QSTR با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه (MLR) و پنج الگوریتم یادگیری ماشین (ML) برای پیش‌بینی سمیت آفت‌کش در Americamysis bahia | افت کش ها | نرم‌افزار Dragon<br>. | | -مدل‌های QSTR به‌دست‌آمده نسبت به مطالعات مشابه، سطح بالاتری از تناسب ، استحکام داخلی و پیش‌بینی خارجی را نشان می‌دهند. بنابراین، آنها می توانند به طور موثر خطرات زیست محیطی آفت کش های مختلف را برای A. bahia پیش بینی کنند، که برای ارزیابی خطرات اکولوژیکی از اهمیت بالایی برخوردار است.<br>-نتایج نشان می‌دهد که مدل‌های QSTR توسعه‌یافته برای پیش‌بینی مطمئن سمیت آبی آفت‌کش‌های ساختاری متنوع مناسب هستند و می‌توانند برای غربال‌گری، اولویت‌بندی آفت‌کش‌های جدید، پر کردن شکاف‌های داده‌ها و غلبه بر محدودیت‌های آزمایش‌های in vivo و in vitro استفاده شوند. | (۱۱) |
| مدل های رابطه سمیت کمی ساختار (QSTR) برای پیش بینی سمیت بی فنیل های پلی کلره (PCBs) با استفاده از توصیفگرهای شیمیایی کوانتومی | پژوهشی | QSTR | توسعه مدل های رگرسیونی | ۳۰ ترکیب بی فنیل پلی کلره (PCBs) | | (GFA) و (DFT) برای توسعه مدل های رگرسیونی | - این مدل QSTR ثابت کرد که ابزار مفیدی در پیش بینی سمیت ترکیبات همزاد و راهنمایی در شناسایی ویژگی های ساختاری است که می تواند مسئول سمیت سایر ترکیبات آروماتیک پلی کلره باشد.<br>- تطابق صحیح بین مقادیر تجربی و پیش بینی شده وجود داشت که نشان دهنده قدرت پیش بینی بالای داخلی و خارجی مدل است.<br>- سمیت PCB ها با افزایش مقادیر این توصیفگرها افزایش می یابد. | (۳۷) |

شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز ایجاد کند. این مطالعه از الگوریتم‌های ژنتیک برای انتخاب توصیفگرهای مناسب و تنظیم خودکار اهمیت نسبی آن‌ها استفاده کرده است. توصیفگرها با تجزیه و تحلیل SAR مطابقت داشتند و نیازهای ساختاری برای اتصال به گیرنده استروژن را مشخص کردند. نتایج نشان می‌دهند که توصیفگر nArOH (تعداد گروه‌های هیدروکسیل آروماتیک) تأثیر بیشتری بر عملکرد مدل دارد و وجود گروه‌های OH در موقعیت‌های ۳ و ۱۷ برای اتصال به گیرنده استروژن بسیار اهمیت دارد. دقت مدل با مقادیر پیش‌بینی شده و واقعی برای مجموعه‌های آموزشی ($R^2$=۰/۸۵۴) و آزمایشی ($R^2$=۰/۷۴۱) تأیید شد. نتایج نشان دادند که وجود حلقه‌های فنلی و گروه‌های هیدروکسیل تأثیر زیادی بر فعالیت استروژنی دارد. سادگی توصیفگرها و اهمیت نسبی آن‌ها به تجزیه و تحلیل اکتشافی دقیق داده‌ها کمک کرده و بینش‌هایی درباره ویژگی‌های ساختاری مورد نیاز برای فعالیت مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز استروژن ارائه داده است. با توجه به سادگی مدل می‌توان تجزیه و تحلیل اکتشافی داده‌ها را از نتایج به دست آمده با استفاده از CPANN انجام داد و بینشی از ویژگی‌های ساختاری موثر بر فعالیت مواد شیمیایی محیطی بر روی گیرنده استروژنی بدست آورد(۴۲).

### مدل‌های یادگیری ماشین

درمطالعه‌ای از مدل‌های یادگیری ماشین برای پیش بینی سمیت گازهای شیمیایی متشکل از ۱۴۴ گاز شامل ۱۰۳ گاز سمی و ۴۱ گاز غیر سمی استفاده شد. مدل‌های یادگیری ماشین شامل الگوریتم‌های Bayes Net، Simple Logistic، iBK، Random Forest، J۴۸ و Kstar بودند. دقت اعتبارسنجی داخلی مدل Relief-J۴۸ به ۸۶/۹۶ درصد رسید و دقت مدل Bayes Net برای اعتبارسنجی خارجی ۸۹/۶۵٪ بود. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده موفقیت مدل‌ها در طبقه‌بندی گازهای سمی و پتانسیل آن‌ها برای پیش‌بینی گازهای شیمیایی بود(۱۰).

همچنین در مطالعه دیگری، به بررسی استفاده از مدل‌های QSTR برای پیش‌بینی سمیت آفت‌کش‌ها درگونه دریایی Americamysis bahia پرداخته شد. در این تحقیق، از رگرسیون خطی چندگانه (MLR) و پنج الگوریتم یادگیری ماشین برای توسعه مدل‌ها استفاده شد. توصیفگرهای مهم شامل RBF، JGI۲، nCbH، nRCOOR، nRSR، nPO۴ و 'Cl-۰۹۰' بودند. مدل رگرسیون جنگل تصادفی (RF) بهترین عملکرد را در بین مدل‌های یادگیری ماشین داشت و مقادیر بالاتر $R^2$ و مقادیر پایین‌تر RMSE و MAE در مجموعه‌های آموزشی و اعتبارسنجی مشاهده شد. این مطالعه نشان‌دهنده برازش بالا و قابلیت پیش‌بینی مؤثر مدل‌ها نسبت به مطالعات مشابه بود. نتایج حاکی از این است که مدل‌های QSTR توسعه‌یافته می‌توانند برای غربالگری، اولویت‌بندی آفت‌کش‌های جدید، پر کردن شکاف داده‌ها و غلبه بر محدودیت‌های آزمایش‌های in vivo و in vitro استفاده شوند(۱۱).

### مدل‌های فازی و عصبی-فازی

شبکه‌های فازی (FNN) که به سیستم استنتاج فازی معروف‌اند، ترکیبی از منطق فازی و شبکه‌های عصبی هستند و در تقریب و مدل‌های کنترل موفقیت‌های قابل توجهی کسب کرده‌اند:

در مطالعه‌ای توسعه یک مدل محاسباتی دقیق و کارآمد برای پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی بر اساس خواص فیزیکوشیمیایی آن‌ها انجام شد تا نیاز به آزمایش‌های حیوانی کاهش یابد و فرایند ارزیابی ریسک تسریع شود. برای این منظور، از یک سیستم استنتاج عصبی-فازی ژنتیکی تطبیقی (AGNFIS) استفاده شد که ترکیبی از شبکه‌های عصبی، سیستم‌های فازی و الگوریتم‌های ژنتیک بود. مراحل اصلی شامل تعیین توصیف‌گرهای مناسب، انتخاب توصیف‌گرهای وابسته به سمیت، توسعه مدل محاسباتی و ایجاد پایگاه داده جامع بود. نتایج نشان داد که مدل AGNFIS توانایی بالایی در پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی جدید دارد و می‌تواند

هزینه‌ها و زمان مورد نیاز برای ارزیابی ریسک را کاهش دهد. این مطالعه تأکید می‌کند که مدل‌های مبتنی بر هوش مصنوعی می‌توانند ابزارهای مؤثری برای ارزیابی سمیت مواد شیمیایی باشند و AGNFIS می‌تواند به بهبود مدیریت ریسک‌های زیست‌محیطی در صنعت نفت کمک کند. (۲۱).

### مدل دینامیک مولکولی

اتصال و فعال‌سازی AhR (گیرنده آروماتیک هیدروکربن) توسط مواد شیمیایی زاینده و درون‌زا منجر به القا یا مهار بیان ژن‌ها و تولید اثرات سمی و بیولوژیکی متنوع می‌شود. AhR نقش‌های مهمی در فرآیندهای توسعه‌ای و ایمنی ایفا می‌کند. لیگاندهای شناخته‌شده شامل هیدروکربن‌های آروماتیک هالوژنه (HAHs) و هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای (PAHs) هستند. در مطالعه‌ای به مدل‌سازی دامنه اتصال لیگاند AHR (LBD) بر اساس ساختار پروتئین HIF۲α پرداخته شده و باقیمانده‌های مؤثر بر برتری لیگاند را شناسایی کرده است. نتایج نشان دادند "کمربند" AHR و سایر عناصر ساختاری انعطاف‌پذیر در اتصال و تحمل لیگاندهای مختلف نقش دارند. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان داد AHR-LBD انعطاف‌پذیری بیشتری نسبت به HIF۲α دارد، که ممکن است به بی‌نظمی لیگاند کمک کند(۳۰).

Hydra attenuata[1] یک‌گونه بی‌مهره است که به‌طور گسترده در اکوسیستم‌های آب شیرین یافت می‌شود و معمولاً به‌عنوان مدل آزمایشی برای ارزیابی سمیت استفاده می‌شود. در یک مطالعه، ده ترکیب مختلف ارگانوفسفره با استفاده از H. attenuata ارزیابی شد و نتایج نشان داد که آبگریزی عامل مهمی در تعیین سمیت این ترکیبات است. هیدرا به‌عنوان یک سیستم تست مؤثر برای شناسایی سطوح ppm تا ppt ترکیبات ارگانوفسفره شناخته شده و اهمیت ساختار شیمیایی و آبگریزی در تعیین سمیت این ترکیبات تأیید شده است(۴۵).

جدول ۳ خلاصه یافته‌های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش‌های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم‌شناسی شغلی با استفاده از دینامیک مولکولی و جدول ۴ خلاصه یافته‌های مطالعات بررسی شده با استفاده از سیستم استنتاج عصبی-فازی، مدل سیستمی و Read across را ارائه می‌دهد.

### مدل سیستمی

یک چارچوب جدید برای ارزیابی سم‌شناسی سیستم‌ها پیشنهاد شده که استراتژی‌های مرسوم را با روش‌های اندازه‌گیری سیستم و تحلیل محاسباتی زیست‌شناسی سیستم‌ها ترکیب می‌کند. پروتئومیکس به عنوان بخشی کلیدی در این رویکرد، تغییرات پروتئینی را که منعکس‌کننده اثرات بیولوژیکی هستند، اندازه‌گیری می‌کند(۴۶). در توکسیکوژنومیکس، فناوری‌های ژنومیک با روش‌های کلاسیک برای مطالعه سمیت در سطح مولکولی ادغام می‌شوند. این رویکرد امکان مقایسه دقیق مکانیسم‌ها و پیش‌بینی سمیت را فراهم می‌کند(۴۷). یک مطالعه نشان داد که تغییرات بیان پروتئین‌ها با پاسخ‌های سمی به فلزات همبستگی بالایی دارد. شناسایی پروتئین‌های کلیدی مانند HIF-۱α و استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین (SVM) برای پیش‌بینی پاسخ‌های پروتئینی به مخلوط‌های فلزی انجام شد. این مطالعه رویکردی کارآمد برای تولید داده‌های علمی و ارزیابی خطر مخلوط‌های محیطی ارائه داد(۴۸).

### مدل Read-across

این روش به جای انجام آزمایش‌های پیچیده و پرهزینه بر روی حیوانات، از اطلاعات موجود درباره مواد شیمیایی مشابه برای پیش‌بینی خواص مواد جدید و مجهول استفاده می‌کند(۲۰). ترکیبات مجهول عمدتاً به عنوان ترکیبات هدف نامیده می‌شوند، در حالی که آنالوگ‌های شیمیایی با داده‌های سمیت شناخته شده به عنوان ترکیبات منبع نامیده می‌شوند. الگوریتم Read-Across از سه تکنیک شباهت شامل فاصله اقلیدسی، تابع هسته گاوسی و تابع هسته لاپلاسین برای تخمین

1. Hydra vulgaris

**جدول ۳:** خلاصه یافته های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم شناسی شغلی (با استفاده از دینامیک مولکولی)

| عنوان مقاله | نوع مطالعه | روش شبیه سازی رایانه ای | نوع کاربرد روش شبیه سازی رایانه ای | ماده شیمیایی | ابزار پیش بینی سمیت: نرم افزاری | ابزار پیش بینی سمیت: مدلسازی | خلاصه/نتیجه کلی | رفرنس |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **شناسایی تعیین کننده های ساختاری گیرنده AH برای ترجیحات لیگاند** | پژوهشی | دینامیک مولکولی(MD) | AHR-LBD و تجزیه و تحلیل QSAR برای شناسایی ترجیحات لیگاند | گیرنده هیدروکربن آریل (AHR) دیوکسین | | -شبیه سازی دینامیک مولکولی و مدلسازی تجزیه و تحلیل داده ها و شبیه سازی با نرم افزار GraphPad Prism 4 -شبیه سازی حلال با GROMACS v4 و مدلسازی با Sybyl (Tripos | -شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان داد AHR-LBD انعطاف‌پذیری بیشتری نسبت به HIF2α دارد، که ممکن است به بی‌نظمی لیگاند کمک کند.<br>-این مطالعه مبنای ساختاری کلیدی برای پیش‌بینی سمیت و درک سیگنالینگ AHR از طریق لیگاندهای مختلف را ارائه می‌دهد.<br>-مدل‌های AHR-LBD برای پیش‌بینی میل اتصال لیگاندها و سمیت آن‌ها کاربرد دارند و می‌توانند به شناسایی تهدیدات سموم محیطی کمک کنند. | (۳۰) |
| **سمیت عامل عصبی ارگانوفسفره در Hydra attenuate** | پژوهشی | دینامیک مولکولی(MD) | - استفاده از Hydra attenuata به‌عنوان یک سیستم بیولوژیکی - تعیین روابط ساختار-فعالیت برای خواص سمی آنالوگ‌ها | ۱۰ ترکیب، ارزیابی سمیت آنالوگ‌های سارین، سومان و VX با استفاده از Hydra attenuata هیدرا به‌عنوان یک سیستم بیولوژیکی | | مدلسازی ترکیبات با استفاده از نرم‌افزار ISIS/DRAW -مدل سازی مولکولی با HyperChem | -نتایج نشان داد که هیدرا به عنوان یک سیستم تست مؤثر برای ارزیابی سم‌شناسی این ترکیبات عمل می‌کند و تغییرات مورفولوژیکی واضحی در طول زمان مشاهده شد.<br>-همبستگی مثبت بین آبگریزی مولکولی ترکیبات و توانایی آن‌ها در ایجاد سمیت بود.<br>-امکان استفاده از این روش برای تشخیص عوامل جنگ شیمیایی ارگانوفسفره و پیش‌بینی سمیت ترکیبات مشابه وجود دارد.<br>-نتایج نشان‌دهنده‌ی تفاوت‌های قابل توجه در سمیت ترکیبات و تأثیر ساختار شیمیایی بر آنها است. | (۴۵) |

**جدول ٤:** خلاصه یافته های مطالعات بررسی شده در زمینه کاربرد روش های in silico در حوزه پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در سم شناسی شغلی (با استفاده از سیستم استنتاج عصبی-فازی، مدل سیستمی و Read across)

| عنوان مقاله | نوع مطالعه | روش شبیه سازی رایانه ای | نوع کاربرد روش شبیه سازی رایانه ای | ماده شیمیایی | ابزار پیش بینی سمیت | | خلاصه/نتیجه کلی | رفرنس |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | نرم افزاری | مدلسازی | | |
| رویکرد پروتئومیک سیستماتیک برای توصیف اثرات برهمکنش های شیمیایی بر پاسخ های پروتئینی و سمیت سلولی به مواجهه با مخلوط فلزات | پژوهشی | مدل سیستمی | تحلیل اثرات شیمیایی بر پاسخ‌های پروتئینی و سمیت سلولی | شامل ۱۲ مخلوط دوتایی و ۸ مخلوط سه‌تایی از فلزات مختلف در شرایط آزمایشگاهی(نیکل ($Ni^{2+}$)، کادمیوم ($Cd^{2+}$)، کروم ($Cr^{6+}$)) | رویکرد پروتئومیک سیستماتیک - نرم‌افزار IPA | مدلسازی ریاضی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین | - نیکل به عنوان عامل اصلی تعیین‌کننده سمیت در مخلوط‌ها شناسایی شد.<br>- تغییرات در پروتئین‌ها و مسیرهای بیوشیمیایی به طور قابل توجهی وابسته به نوع فلزات و غلظت‌های آن‌ها بود.<br>- پروتئین‌های مشابه تمایل به نشان دادن الگوهای بیان مشابه داشتند.<br>- همبستگی قوی بین تغییرات پروتئینی و پاسخ‌های سمی سلولی وجود دارد.<br>- این رویکرد پروتئومیک می‌تواند به شناسایی و پیش‌بینی سمیت مخلوط‌های فلزی و ارزیابی خطرات محیطی کمک کند و این مطالعه رویکردی کارآمد برای شناسایی و پیش‌بینی سمیت فلزات در محیط‌های واقعی ارائه می‌دهد. | (۴۸) |
| پیش‌بینی کمی مواد read-across شیمیایی و معیارهای اطمینان آنها | پژوهشی | Read across | پیش‌بینی سمیت (فعالیت بیولوژیکی به طور کلی) ترکیبات آزمایش نشده از آنالوگ‌های ساختاری | | Read across و سه تکنیک شباهت (فاصله اقلیدسی، تابع هسته گاوسی و تابع هسته لاپلاسین) | | - انحراف استاندارد وزنی پاسخ‌های پیش‌بینی‌شده، مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده قابلیت اعتماد پیش‌بینی‌ها است. پس از آن، ویژگی‌های مبتنی بر شباهت متفاوت، نقش قابل توجهی را در این زمینه ایفا می‌کنند. منظور از ویژگی‌های مبتنی بر شباهت ویژگی هایی است که بر اساس شباهت شیمیایی بین ترکیبات منبع و هدف محاسبه می‌شوند. این ویژگی‌ها می‌توانند شامل شباهت ساختاری، شباهت فیزیکوشیمیایی یا شباهت زیستی باشند.<br>-شاخص‌های قابلیت اطمینان بدست آمده، به افزایش اطمینان نسبت به کیفیت پیش‌بینی‌های کمی ابزارهای پیش‌بینی خواص شیمیایی برای ترکیبات مورد مطالعه کمک خواهد نمود. | (۱۴) |
| پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی میدان‌های نفتی با استفاده از سیستم‌های استنتاج عصبی- فازی ژنتیکی تطبیقی | کنفرانسی | الگوریتم ژنتیک و سیستم استنتاج عصبی- فازی QSAR | - توسعه سیستم استنتاج عصبی-فازی ژنتیکی تطبیقی جهت ارزیابی سمیت مواد شیمیایی میدان های نفتی. | مواد شیمیایی میدان های نفتی | | سیستم هوشمند هیبریدی با ترکیب دو مدل الگوریتم ژنتیک و سیستم استنتاج عصبی-فازی | - بر اساس نتایج سیستم هیبرید به‌طور دقیق سمیت مواد شیمیایی میادین نفتی را پیش‌بینی کرد و عملکرد بهتری نسبت به روش‌های سنتی نشان داد<br>- مدل قابلیت تعمیم بالایی از خود نشان داده است که آن را برای کاربرد در طیف وسیعی از ترکیبات شیمیایی مورد استفاده در صنعت نفت مناسب می‌سازد.<br>- سیستم هیبرید معرفی شده نسبت به تکنیک‌های مدل‌سازی ریاضی سنتی به زمان و تلاش کمتری نیاز دارد. | (۲۱) |

**جدول ۵:** خلاصه ای از مشخصات مقالات منتشر شده

| عنوان | اسم نویسنده | سال انتشار | کشور | مجله و DOI | رفرنس |
|---|---|---|---|---|---|
| Structure-Activity Relationships for the Toxicity of Polychlorinated Dibenzofurans: Approach through Density Functional Theory-Based Descriptors | Sundaram Arulmozhiraja and Masatoshi Morita | ۲۰۰۴ | ژاپن | Chemical research in toxicology https://doi.org/10.1021/tx0300380 | (34) |
| Systematic Proteomic Approach to Characterize the Impacts of Chemical Interactions on Protein and Cytotoxicity Responses to Metal Mixture Exposures | Yue Ge et al. | ۲۰۱۴ | ایالات متحده USA | Journal of proteome research https://doi.org/10.1021/pr500795d | (48) |
| In silico prediction of toxicity and its applications for chemicals at work | Kyung-Taek Rim et al. | ۲۰۲۰ | کره | Toxicology and Environmental Health Sciences https://doi.org/10.1007/s13530-020-00056-4 | (1) |
| The effects of characteristics of substituents on toxicity of the nitroaromatics: HiT QSAR study | Priyanka Banerjee et al. | ۲۰۰۴ | USA | J Compute Aided Mol Des https://doi.org/10.1007/s10822-008-9211-x | (35) |
| Prediction of toxicity and data exploratory analysis of estrogen-active endocrine disruptors using counter-propagation artificial neural networks | Igor Kuzmanovski et al. | ۲۰۱۰ | سیبری | Journal of Molecular Graphics and Modelling https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2010.09.001 | (42) |
| Identification of the Ah-Receptor Structural Determinants for Ligand Preferences | Yongna Xing et al. | ۲۰۱۲ | Wisconsin آمریکا | toxicological sciences https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs194 | (30) |
| Organophosphate Nerve Agent Toxicity in Hydra attenuata | Frank M. Raushel et al. | ۲۰۰۳ | تگزاس | Chemical Research in Toxicology https://doi.org/10.1021/tx034047k | (45) |
| Machine learning-based approach for efficient prediction of toxicity of chemical gases using feature selection | Ahmet Murat Erturan et al. | ۲۰۲۳ | ترکیه | Journal of Hazardous Materials doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131616 | (10) |
| Quantitative predictions from chemical read-across and their confidence measures | Arkaprava Banerjee et al. | ۲۰۲۲ | هند | Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems doi.org/10.1016/j.chemolab.2022.104613 | (14) |
| Development of reliable quantitative structure–toxicity relationship models for toxicity prediction of benzene derivatives using semiempirical descriptors | Ayushi Singh et al. | ۲۰۲۳ | هند | doi.org/10.1080/15376516.2022.2118092 Toxicology Mechanisms and Methods | (12) |
| Prediction of acute toxicity of pesticides for Americamysis bahia using linear and nonlinear QSTR modelling approaches | Karel Diéguez-Santana et al. | ۲۰۲۲ | اسپانیا | doi.org/10.1016/j.envres.2022.113984 Environmental Research | (11) |
| Prediction of toxicity effects of oil field chemicals using adaptive genetic neuro-fuzzy inference systems | H. D. Ibrahim et al. | ۲۰۱۸ | کالیفرنیا آمریکا | doi.org/10.2118/190039-MS SPE Western Regional Meeting | (21) |
| Quantitative Structure Toxicity Relationship (QSTR) Models for Predicting Toxicity of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Using Quantum Chemical Descriptors | Sabitu Babatunde Olasupo et al. | ۲۰۱۷ | نیجریه | doi: 10.11648/j.ijbc.20170203.15 International Journal of Bioorganic Chemistry | (37) |

شباهت بین ترکیبات بر اساس ویژگی‌های ساختاری استفاده می‌کند. این روش امکان پیش‌بینی سمیت برای ترکیبات آزمایش نشده را با تحلیل آنالوگ‌های ساختاری فراهم می‌آورد. در یک مطالعه، معیارهای ارزیابی کیفیت پیش‌بینی‌های الگوریتم Read-Across برای ترکیبات شیمیایی ناشناخته بررسی شد. محققان از نرم‌افزار Read-Across و سه تکنیک شباهت برای ارزیابی کیفیت پیش‌بینی‌ها استفاده کردند و سه مجموعه داده سم‌شناسی و اکوتوکسیکولوژی را بررسی کردند. نتایج نشان داد که پراکندگی مقادیر فعالیت ترکیبات منبع تأثیر زیادی بر دقت پیش‌بینی دارد؛ به‌طوری‌که هرچه پراکندگی بیشتر باشد، دقت پیش‌بینی کمتر خواهد بود. همچنین، شباهت بین ترکیب جدید و ترکیبات منبع و هم‌گروهی آن‌ها (سمی یا غیرسمی) نیز بر دقت پیش‌بینی تأثیرگذار است. ترکیباتی که پیش‌بینی می‌شود فعالیت بالایی داشته باشند، معمولاً با عدم قطعیت بیشتری همراه هستند. این تحقیق تأکید می‌کند که پراکندگی فعالیت و معیارهای شباهت، عوامل کلیدی مؤثر بر کیفیت پیش‌بینی‌های الگوریتم Read-Across هستند و با در نظر گرفتن این عوامل، می‌توان دقت پیش‌بینی‌ها را افزایش داد(۱۴).

بطور کلی در مطالعه‌ای مروری توسط Kyung Taek Rim و همکاران، مفهوم پیش‌بینی سمیت شیمیایی شبیه‌سازی رایانه‌ای برای پیشگیری از سرطان شغلی و بهبود سلامت کارگران بررسی شد. این مطالعه مروری به بررسی مقالات و کتاب‌های مرتبط با شبیه‌سازی رایانه‌ای و پیش‌بینی سمیت شیمیایی و سرطان‌زایی از سال ۲۰۱۰ پرداخته است. پژوهشگران از وب‌سایت‌های معتبر مانند Google Scholar، ScienceDirect، Scopus، NDSL و PubMed با کلیدواژه‌های مرتبط استفاده کردند. مطالعه به کاربردهای مختلف سم‌شناسی in silico و ابزارهای مرتبط با آن، از جمله یادگیری ماشین و رابطه کمی ساختار-فعالیت (QSAR)، اشاره کرده است. همچنین به جعبه ابزار OECD برای پیش‌بینی سمیت شیمیایی و نرم‌افزارهای مختلف اشاره شده است. نتایج نشان می‌دهند که استفاده از روش‌های in silico برای پیش‌بینی خطرات سمی در حال افزایش است و اهمیت استفاده از ترکیب مدل‌ها برای ارزیابی ریسک مواد شیمیایی صنعتی مشخص شده است. با این حال، چالش‌هایی مانند کمبود داده‌های تجربی و پیچیدگی تعاملات شیمیایی هنوز وجود دارد(۱).

## بحث

شبیه‌سازی رایانه‌ای در سم‌شناسی یک رشته نوظهور است. شبیه‌سازی رایانه‌ای ابزاری ارزان و سریع برای تشخیص خطرات است و اگرچه در چارچوب‌های نظارتی استفاده می‌شود، هنوز ابهامات زیادی در مورد کاربرد و به‌ویژه تفسیر چنین رویکردهایی وجود دارد. پس از ایجاد پروتکل‌ها و اطمینان بیشتر کاربران، شبیه‌سازی رایانه‌ای، همراه با تست‌های آزمایشگاهی، مطمئناً در برخی موارد به عنوان جایگزینی برای تست‌های in vivo استفاده می‌شود. علاوه بر این، مدل‌سازان باید به دستورالعمل‌های OECD پایبند باشند و مطمئن شوند که کاربر در مورد فرآیند و استفاده مورد نظر از یک مدل مطلع است. این امر باعث ایجاد اعتماد بیشتر در مدل‌ها می‌شود و ممکن است بر ارزیابی بسیار دقیق مدل‌های محاسباتی غلبه کند، زیرا انتظار می‌رود که آنها از پیش‌بینی آزمایش در شرایط آزمایشگاهی یا in vivo بهتر عمل کنند. هرچه بیشتر از شبیه‌سازی رایانه‌ای استفاده شود بیشتر در مورد مزایا و محدودیت‌های آن‌ها آموخته می‌شود و تحقیقات بیشتر می‌تواند مسیرهای جدیدی را ارائه دهد(۵۱).

در این مطالعه ۱۱ مقاله پژوهشی، ۱ مطالعه کنفرانسی و ۱ مقاله مروری استفاده گردید. یافته‌ها نشان داد که روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی صنایع کاربرد دارند و روز به روز در حال گسترش هستند. در مطالعات بررسی شده روش QSAR بیشترین کاربرد را داشته است. در مطالعات مختلف جهت بکارگیری روش QSAR ابزار و نرم افزارهای متنوعی استفاده شده است. به عنوان مثال در بررسی سمیت دی بنزوفوران‌های پلی کلره که توسط Arulmozhiraja Sundaram و همکاران در سال ۲۰۰۳

صورت گرفت ابزار پیش بینی سمیت نظریه تابع چگالی (DFT) و محاسبات با نرم‌افزار گاوسی ۹۸ صورت گرفت، در صورتیکه در مطالعه Priyanka Banerjee و همکاران از نرم‌افزار ToxTree، در مطالعه Igor Kuzmanovski و همکاران از الگوریتم CPANN، درمطالعه Erturan و همکاران از ابزار پیش بینی سمیت WEKA ورژن ۳،۹،۵، در مطالعه Singh و همکاران از نرم‌افزار QSARIANS و در مطالعه Diéguez-Santana و همکاران از نرم افزارهای Dragon، Open Babel و نرم‌افزار R استفاده شد.

روش QSAR بر اساس ساختار شیمیایی ترکیبات و با کمک مدل‌های ریاضی متنوع، سمیت مولکول‌ها را تخمین می‌زند. نتایج نشان داد فعالیت‌های بیولوژیکی PCDF تحت تأثیر تعداد گروه استر آنها، خواص الکترونیکی و آبگریزی مولکول قرار دارند و باید در مدل‌سازی سمیت در نظر گرفته شوند. آبگریزی ترکیبات و اثر آنها در سمیت مواد در مطالعات(۱۲) نیز مورد تاکید بوده است. همچنین افزایش واکنش پذیری با افزایش سمیت این ترکیبات تاکید شده است (۵۲). وجود اتمهای نیتروژن و اکسیژن در مولکول‌ها به طور قابل توجهی بر سمیت آن‌ها تأثیر می‌گذارد (۳۵) این نتیجه با یافته های G Buonocore و همکاران نیز مطابقت داشت(۵۳). همچنین اتمهای نیتروژن و اکسیژن به شکل گروههای نیترو و هیدروکسیل موجب افزایش سمیت می‌شود (۵۴)، در حالی که تجمع اتمهای نیتروژن و گروههای متیل اثر کاهشی بر سمیت داراست. افزایش تعداد اتمهای کربن با کاهش سمیت همراه می‌باشد(۵۵) و ورود اتمهای فلوئور به حلقه بنزن موجب افزایش سمیت می‌شود(۵۶). تأثیر کلر بر سمیت مبهم است؛ اگرچه در مطالعه Dietrich Henschler افزایش سمیت در ترکیبات با افزایش کلر تایید شده است(۵۷)، ولی در مطالعه J. Padmanabhan این موضوع تایید نگردیده است و نشان داد کلرزنی حلقه بنزن را تغییر می‌دهد و بر الکتروفیلی و واکنش پذیری آن تأثیر می‌گذارد. بنزن‌های کلردار به‌عنوان گیرنده‌های الکترون عمل می‌کنند که می‌توانند بر تعامل آن‌ها با مولکول‌های زیستی تأثیر بگذارند و به طور بالقوه اثرات مضر را کاهش دهند(۵۸). بطور کلی نتایج نشان می‌دهد که تعاملات الکترواستاتیک، آبگریز(۳۴،۱۲) و واندروالس به طور مساوی در سمیت نقش دارند و تأثیرات قطبی جایگزین‌ها از قوانین شناخته شده شیمی آلی پیروی نمی‌کند. نتایج نشان می‌دهد که وجود حلقه‌های فنلی و گروه‌های هیدروکسیل بر فعالیت استروژنی تأثیرگذار است(۳۵).

در مطالعه Erturan و همکاران در سال ۲۰۲۳ به منظور پیش‌بینی سمیت گازهای شیمیایی از مدل QSAR و از شش الگوی یادگیری ماشینی استفاده شد و نتایج نشان داده است که مدل Relief-J۴۸ بالاترین میزان پیش‌بینی دقیق را برای اعتبارسنجی داخلی و مدل Cfs-BN بهترین عملکرد را در اعتبارسنجی خارجی داراست. مدل‌ها با موفقیت گازهای سمی را طبقه‌بندی کرده و نتایج امیدوارکننده‌ای را برای پیش‌بینی سمیت گازهای شیمیایی نشان داده‌اند. مطالعه Patricia Ruiz برای مدل‌سازی سمیت گاز گوگرد خردل و X. Yuan برای پیش‌بینی سمیت ترکیبات آلیفاتیک از این مدل برای پیش بینی سمیت گازها استفاده کرده‌اند و نتایج رضایت بخشی از استفاده از این مدل گزارش کردند(۵۹). دو مدل QSTR دو پارامتری و چهار پارامتری با موفقیت برای سمیت مشتقات بنزن نسبت به S. obliquus و بنزن و همچنین مشتقات نیتوبنزن نسبت به T. pyriformis توسعه یافته‌اند(۱۲). اگرچه در مطالعه مدل‌های QSTR ممکن است دقت و صحت کمتری نسبت به مدل‌های QSAR داشته باشند. پیش‌بینی سمّیت به دلیل پیچیدگی‌های بیولوژیکی و زیست‌محیطی ممکن است با خطاهایی همراه باشد. وجود داده‌های ناکافی یا غیرمتنوع می‌تواند منجر به مدل‌هایی شود که به خوبی قادر به تعمیم به ترکیبات جدید نیستند. مدل‌های QSTR ممکن است ویژگی‌های پیچیده ساختاری و تعاملات بین مولکول‌ها را نادیده بگیرند. مدل‌های QSTR ممکن است بر اساس پیش‌فرض‌های خاصی ساخته شده باشند که ممکن است در همه شرایط صادق نباشند که این نکات بخشی از چالش‌های این مدل است(۶۰، ۳۷). در مطالعه -Diéguez

Santana و همکاران نتایج نشان می‌دهد که مدل‌های QSTR توسعه‌یافته برای پیش‌بینی مطمئن سمیت آبی آفت‌کش‌های ساختاری متنوع مناسب هستند و می‌توانند برای غربال‌گری، اولویت‌بندی آفت‌کش‌های جدید، پر کردن شکاف‌های داده‌ها و غلبه بر محدودیت‌های آزمایش‌های in vivo و in vitro استفاده شوند(۱۰). استفاده این روش در مطالعه Gül Karaduman در سال ۲۰۲۴ مورد تاکید است(۶۱). کاربرد دیگر روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در مطالعه‌ای که توسط Ibrahim و همکاران صورت گرفت مشخص شد. در این مطالعه با استفاده از یک سیستم استنتاج عصبی-فازی ژنتیکی تطبیقی (AGNFIS) برای ایجاد ارتباط بین خواص فیزیکوشیمیایی مواد شیمیایی و سمیت آن‌ها مورد استفاده قرار گرفت.. نتایج این مطالعه نشان داد سیستم هیبرید به‌طور دقیق سمیت مواد شیمیایی میادین نفتی را پیش‌بینی کرد و عملکرد بهتری نسبت به روش‌های سنتی نشان داد. سیستم هیبرید معرفی شده نسبت به تکنیک‌های مدل‌سازی ریاضی سنتی به زمان و تلاش کمتری نیاز دارد(۲۱). همچنین کاربرد این روش در پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی در مطالعه نشان داد مدل هیبریدی فازی-عصبی بهینه‌سازی شده با الگوریتم‌های ژنتیکی، دقت پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی را بهبود داد(۶۲).

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (MD) به بررسی رفتار زمانی سیستم‌های مولکولی می‌پردازند و حرکات اتم‌ها و مولکول‌ها را با استفاده از معادلات نیوتونی شبیه‌سازی می‌کنند. این روش اطلاعات دقیقی درباره تغییرات ساختاری و دینامیک مولکول‌ها ارائه می‌دهد. برای انجام شبیه‌سازی‌های MD، ابتدا سیستم مولکولی (مانند پروتئین‌ها، DNA یا نانوذرات) آماده می‌شود که می‌تواند از داده‌های تجربی یا مدل‌های همولوژی به دست آید. سپس این سیستم در محیط شبیه‌سازی (معمولاً آب یا محیط‌های بیولوژیکی) قرار می‌گیرد. نیروهای بین اتم‌ها و مولکول‌ها با استفاده از مدل‌های مکانیک مولکولی و میدان‌های نیروی مختلف محاسبه می‌شوند. الگوریتم‌هایی مانند Verlet یا Leap-frog برای به‌روزرسانی موقعیت‌ها و سرعت‌های اتم‌ها استفاده می‌شوند. پس از شبیه‌سازی، نتایج شامل موقعیت‌های اتمی و نیروها تحلیل می‌شود تا ویژگی‌های دینامیکی و ترمودینامیکی سیستم مشخص شود. این تحلیل‌ها شامل بررسی تغییرات ساختاری و رفتار دینامیکی مولکول‌ها هستند(۶۳). در مطالعه Yongna Xing و همکاران شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان داد AHR-LBD انعطاف‌پذیری بیشتری نسبت به HIF۲α دارد، که ممکن است به بی‌نظمی لیگاند کمک کند. این مطالعه مبنای کلیدی برای پیش‌بینی سمیت و درک سیگنالینگ AHR از طریق لیگاندهای مختلف را ارائه می‌دهد. مدل‌های AHR-LBD برای پیش‌بینی میل اتصال لیگاندها و سمیت آن‌ها کاربرد دارند و می‌توانند به شناسایی تهدیدات مواد شیمیایی در محیط کمک کنند(۳۰). در مطالعه Frank M. Raushel و همکاران در سال ۲۰۰۳، ده ترکیب مختلف ارگانوفسفره سنتز و خواص سمی آن‌ها با استفاده از سیستم بیولوژیک Hydra مورد بررسی قرار گرفته است. سمیت آنالوگ‌های سارین (GB)، سومان (GD) و VX با استفاده از Hydra attenuata به عنوان اجزای مدل ارزیابی شده است. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده پتانسیل کاربرد این روش در زمینه تشخیص عوامل جنگ شیمیایی ارگانوفسفره و همچنین پیش بینی سمیت ترکیبات ارگانوفسفره مشابه از نظر ساختاری است. این مطالعه نشان‌دهندەی اهمیت ساختار شیمیایی و آبگریزی (۱۲, ۳۴) در تعیین سمیت ترکیبات ارگانوفسفره است و قابلیت استفاده از سیستم Hydra به‌عنوان یک سیستم بیولوژیکی برای ارزیابی سمی بودن این ترکیبات را تأیید می‌کند(۴۵). این مطالعه نیز همانند مطالعه (۳۰) از مدل مولکولی استفاده نموده است ولی بر خلاف مطالعه (۳۰) که تجزیه و تحلیل QSAR برای شناسایی ترجیحات استفاده شد، از Hydra attenuate به‌عنوان یک سیستم بیولوژیکی در تعیین روابط ساختار-فعالیت برای خواص سمی آنالوگ‌ها استفاده کرد(۴۵). نتایج نشان‌دهندەی تفاوت‌های قابل توجه در سمیت ترکیبات و تأثیر ساختار شیمیایی بر آنها

است(۵۱, ۶۳, ۶۴).

مطالعات مختلف با استفاده از مدل سیستمی نیز نشان داده است که سمیت ترکیبات شیمیایی به تغییر در ساختار مولکول‌های بدن وابسته است. در مطالعه Yue Ge و همکاران نیکل به عنوان عامل اصلی تعیین‌کننده سمیت در مخلوط‌ها شناسایی شده است. همبستگی قوی بین تغییرات پروتئینی و پاسخ‌های سمی سلولی در مطالعه D Lin، FP Guengerich و همکاران تاکید شده است (۶۵)، همچنین فلزات جیوه، سرب، کادمیوم، آرسنیک و نیکل به ترتیب در تغییرات پروتئینی و سمیت نقش کلیدی دارند(۶۶). این رویکرد پروتئومیک می‌تواند به شناسایی و پیش‌بینی سمیت مخلوط‌های فلزی و ارزیابی خطرات محیطی کمک کند و این مطالعه رویکردی کارآمد برای شناسایی و پیش‌بینی سمیت فلزات در محیط‌های صنعتی ارائه می‌دهد.

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که روش Read-Across به‌عنوان جایگزینی برای آزمایش‌های پرهزینه و پیچیده بر روی حیوانات، از اطلاعات ترکیبات مشابه برای پیش‌بینی خواص ترکیبات جدید استفاده می‌کند. این روش بر دو رویکرد آنالوگ و دسته‌بندی استوار است که رویکرد دسته‌بندی به‌دلیل استفاده از چند ترکیب منبع، دقت بیشتری دارد. شناسایی دسته شیمیایی و شباهت ساختاری، به‌عنوان عوامل کلیدی در ارزیابی قابلیت اطمینان پیش‌بینی‌ها شناخته می‌شوند. همچنین، پراکندگی فعالیت ترکیبات منبع و شباهت بین ترکیب جدید و ترکیبات منبع تأثیر قابل توجهی بر دقت پیش‌بینی دارد. در نهایت، با توجه به این عوامل، می‌توان دقت پیش‌بینی‌ها را بهبود بخشید.

به صورت کلی مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای می‌توانند به سرعت و با هزینه کم سمیت مواد شیمیایی را پیش‌بینی کنند، که به ویژه در مراحل ابتدایی توسعه محصول مفید است(۱۶). بطور کلی دقت مدل‌های مورد استفاده و شبیه‌سازی‌های انجام شده برای پیش بینی سمیت ترکیبات شیمیایی قابل قبول و مطلوب می‌باشد. با توجه به مطالعات بررسی شده که میزان دقت را گزارش کرده بودند، مدل KNN و سپس الگوریتم ژنتیک و QSTR دقت بالایی داشتند. مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای می‌توانند برای ارزیابی مجموعه‌های بزرگی از ترکیبات استفاده شوند که امکان آزمایش مستقیم برای همه آن‌ها ممکن نیست(۶۷). همچنین این روش‌ها می‌توانند به شیمی‌دانان کمک کند تا مواد شیمیایی با سمیت کمتر را طراحی کنند و فرآیندهای توسعه را بهینه کنند(۶۸). به صورت کلی روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در پیش‌بینی سمیت مواد دارای چالش‌هایی همچون دقت و صحت در پیش بینی‌ها می‌باشند. در مطالعه‌ای که توسط Chien-Hsun Huang انجام شد به این نتیجه رسید که مدل‌های پیش‌بینی سمیت ممکن است نتایج دقیقی نداشته باشند، به ویژه زمانی که داده‌های ورودی یا ویژگی‌های شیمیایی و بیولوژیکی به طور کامل در مدل لحاظ نشده باشند. اختلافات بین پیش‌بینی‌ها و نتایج آزمایش‌های واقعی می‌تواند به عدم دقت مدل‌ها نسبت داده شود(۶۹). چالش دیگر کیفیت و حجم داده‌ها می‌باشد که در مطالعه Kathryn S Taylor به این نکته اذعان داشته که دسترسی به مجموعه‌های داده بزرگ و جامع برای بسیاری از ترکیبات شیمیایی و شرایط مختلف ممکن است محدود باشد(۷۰). چالش دیگر این است که داده‌های مورد استفاده برای مدل‌سازی ممکن است به اندازه کافی تنوع نداشته باشند تا بتوانند همه انواع سمیت‌ها و شرایط مختلف را پوشش دهند. این مطلب در مطالعه Ruud van der Noll و همکاران در سال ۲۰۱۹ عنوان شد(۷۱). همچنین بسیاری از مدل‌ها بر اساس پیش‌فرض‌های خاص طراحی شده‌اند که ممکن است در شرایط واقعی همیشه صادق نباشند، و این می‌تواند به محدودیت‌هایی در دقت پیش‌بینی‌ها منجر شود. در این روش‌ها مدل‌سازی تعاملات پیچیده بین ترکیبات شیمیایی و سیستم‌های بیولوژیکی ممکن است دشوار باشد و مدل‌ها ممکن است قادر به شبیه‌سازی کامل این تعاملات نباشند(۷۲). در مجموع، QSTR، QSAR (۷۳) و بویژه مدل‌های مبتنی بر یادگیری ماشین (۷۴) به دلیل توانایی‌های پیش‌بینی دقیق و کاربرد گسترده در صنایع و تحقیقات علمی، بیشترین استفاده را در مطالعات پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی داشته‌اند. انتخاب میان این روش‌ها به نیاز خاص تحقیق و داده‌های در دسترس بستگی دارد. به صورت کلی شبیه‌سازی رایانه‌ای در صنعت

به عنوان ابزارهای مفید و مکمل برای پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی شناخته می‌شوند. آنها می‌توانند به کاهش هزینه‌ها و زمان، بهبود طراحی محصولات، و ارزیابی سریع ترکیبات کمک کنند. با این حال، برای دستیابی به بهترین نتایج، استفاده از این مدل‌ها باید همراه با داده‌های با کیفیت و در کنار آزمایش‌های تجربی باشد تا نقاط ضعف آنها برطرف شود و دقت پیش‌بینی‌ها بهبود یابد.

## نتیجه گیری

مطالعه کاربرد روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی، به ویژه در حوزه سم‌شناسی شغلی، نشان‌دهنده پیشرفت‌های قابل توجه و چالش‌های موجود در این زمینه است. این نتیجه‌گیری بر مبنای مرور جامع مقالات و تحقیقات ارائه می‌شود و به تحلیل عملکرد، مزایا، و محدودیت‌های این روش‌ها در پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی پرداخته است.

۱. پیشرفت‌های فناوری و مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در سم‌شناسی شغلی شامل مدل‌هایQSAR و QSTR هستند که به دلیل توانایی‌شان در تحلیل و پیش‌بینی سمیت بر اساس ساختار شیمیایی، ابزارهای اساسی به حساب می‌آیند. این مدل‌ها با استفاده از ویژگی‌های ساختاری و فعالیت‌های بیولوژیکی، قادر به پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی با دقت بالا هستند.

۲. **کاربردهای عملی در سم‌شناسی شغلی پیش‌بینی سمیت و غربال‌گری:** استفاده از روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای به طور ویژه در غربال‌گری ترکیبات شیمیایی و ارزیابی خطرات شغلی بسیار مؤثر است. این روش‌ها به شناسایی ترکیبات سمی و ارزیابی تاثیرات آنها بر سلامت کارگران کمک می‌کنند، به ویژه در صنایع شیمیایی، داروسازی، و تولید مواد.

۳. **کاهش هزینه‌ها و زمان:** روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای به دلیل کاهش نیاز به آزمایش‌های تجربی گسترده، هزینه‌ها و زمان مورد نیاز برای ارزیابی سمیت را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهند. این امر به بهینه‌سازی فرآیند طراحی و توسعه مواد شیمیایی کمک می‌کند.

۴. **چالش‌ها و محدودیت‌ها:** دقت مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای به کیفیت و تنوع داده‌های ورودی بستگی دارد. داده‌های ناکافی یا غیر قابل اعتماد می‌توانند منجر به پیش‌بینی‌های نادرست شوند. این مسئله نیاز به جمع‌آوری داده‌های دقیق و گسترده را تقویت می‌کند. این محدودیت‌ها شامل عدم توانایی در شبیه‌سازی تعاملات پیچیده بین مولکول‌ها و سیستم‌های بیولوژیکی و تفاوت‌های بین نتایج مدل و داده‌های آزمایشگاهی واقعی است.

۵. **جهت‌گیری‌های آینده:** بهبود و توسعه مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای با توجه به ویژگی‌های خاص ترکیبات شیمیایی و شرایط محیطی می‌تواند به کاهش نقاط ضعف و افزایش دقت پیش‌بینی‌ها کمک کند. تحقیق و توسعه در این زمینه می‌تواند بهبودهای قابل توجهی در پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی به همراه داشته باشد.

۶. **یکپارچگی با داده‌های تجربی:** برای بهبود دقت پیش‌بینی‌ها، ترکیب مدل‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای با داده‌های تجربی و آزمایش‌های آزمایشگاهی ضروری است. این رویکرد می‌تواند به تایید و اعتبارسنجی نتایج مدل‌های پیش‌بینی کمک کند و از بروز خطاهای پیش‌بینی جلوگیری نماید.

در نهایت، استفاده از روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای در پیش‌بینی سمیت ترکیبات شیمیایی به عنوان یک ابزار مکمل و قدرتمند در سم‌شناسی شغلی شناخته می‌شود. این روش‌ها با ارائه پیش‌بینی‌های دقیق و کاهش هزینه‌ها، نقش مهمی در بهبود ارزیابی خطرات و طراحی مواد شیمیایی ایفا می‌کنند. با توجه به پیشرفت‌های فناوری و تحقیقات جاری، این روش‌ها به طور فزاینده‌ای در حال تبدیل شدن به جزء جدایی‌ناپذیر ارزیابی‌های ایمنی مواد شیمیایی هستند و انتظار می‌رود که این روش‌ها بهبود بیشتری یافته و به ابزارهای کارآمدتری در پیش‌بینی سمیت تبدیل شوند.

## تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۳۲۳۶۳/ص/۱۴۰۴ می‌باشد. از کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه قدردانی می‌شود.


## تضاد منافع

نویسندگان مقاله حاضر هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند

## REFERENCES


1. Rim KT. In silico prediction of toxicity and its applications for chemicals at work. Toxicol Environ Health Sci. 2020;12(3):191–202.
2. Anton C, Deng J, Wong YS, Zhang Y, Zhang W, Gabos S, et al. Modeling and simulation for toxicity assessment. Math Biosci Eng. 2016;14(3):581–606.
3. Judson R, Richard A, Dix DJ, Houck K, Martin M, Kavlock R, et al. The toxicity data landscape for environmental chemicals. Environ Health Perspect. 2009;117(5):685–95.
4. Hong H. Advances in computational toxicology: methodologies and applications in regulatory science. 2019;
5. Reisfeld B, Mayeno AN. What is computational toxicology? Springer; 2012.
6. Bhhatarai B, Wilson DM, Bartels MJ, Chaudhuri S, Price PS, Carney EW. Acute toxicity prediction in multiple species by leveraging mechanistic ToxCast mitochondrial inhibition data and simulation of oral bioavailability. Toxicol Sci. 2015;147(2):386–96.
7. Judson RS, Martin MT, Egeghy P, Gangwal S, Reif DM, Kothiya P, et al. Aggregating data for computational toxicology applications: the US Environmental Protection Agency (EPA) aggregated computational toxicology resource (ACToR) system. Int J Mol Sci. 2012;13(2):1805–31.
8. Valerio Jr LG. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. Toxicol Appl Pharmacol. 2009;241(3):356–70.
9. Melnikov F, Kostal J, Voutchkova-Kostal A, Zimmerman JB, Anastas PT. Assessment of predictive models for estimating the acute aquatic toxicity of organic chemicals. Green Chem. 2016;18(16):4432–45.
10. Erturan AM, Karaduman G, Durmaz H. Machine learning-based approach for efficient prediction of toxicity of chemical gases using feature selection. J Hazard Mater. 2023;455:131616.
11. Diéguez-Santana K, Nachimba-Mayanchi MM, Puris A, Gutiérrez RT, González-Díaz H. Prediction of acute toxicity of pesticides for Americamysis bahia using linear and nonlinear QSTR modelling approaches. Environ Res. 2022;214:113984.
12. Singh A, Kumar S, Kapoor A, Kumar P, Kumar A. Development of reliable quantitative structure–toxicity relationship models for toxicity prediction of benzene derivatives using semiempirical descriptors. Toxicol Mech Methods. 2023;33(3):222–32.
13. Lei T, Chen F, Liu H, Sun H, Kang Y, Li D, et al. ADMET evaluation in drug discovery. Part 17: development of quantitative and qualitative prediction models for chemical-induced respiratory toxicity. Mol Pharm. 2017;14(7):2407–21.
14. Banerjee A, Chatterjee M, De P, Roy K. Quantitative predictions from chemical read-across and their confidence measures. Chemom Intell Lab Syst. 2022;227:104613.
15. He Yongdi, Song Jinou, Wu Bin, Wang Xiaowen, Xie Jibiao, Wang Bin. Application of toxicity assessment software tools and Toxtree software to predict the toxicity of nitrohydrocarbons and their derivatives. Chinese J Pharmacol Toxicol. 2022;36(7):509–20.
16. Raies AB, Bajic VB. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci. 2016;6(2):147–72.
17. Robert F. Introduction to Neuro-Fuzzy Systems: Advances in Soft Computing Series. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, Germany; 2000.
18. Neagu CD, Benfenati E, Gini G, Mazzatorta P, Roncaglioni A. Neuro-fuzzy knowledge representation for toxicity prediction of organic compounds. In: ECAI. 2002. p. 498–502.
19. Zare-Shahabadi V. Prediction of toxicity of aliphatic carboxylic acids using adaptive neuro-fuzzy inference system. J Iran Chem Res. 2012;5(3):177–85.

20. Salleh MNM, Talpur N, Hussain K. Adaptive neuro-fuzzy inference system: Overview, strengths, limitations, and solutions. In: Data Mining and Big Data: Second International Conference, DMBD 2017, Fukuoka, Japan, July 27–August 1, 2017, Proceedings 2. Springer; 2017. p. 527–35.
21. Ibrahim HD, Odedele TO. Prediction of Toxicity Effects of Oil Field Chemicals Using Adaptive Genetic Neuro-Fuzzy Inference Systems. In: SPE Western Regional Meeting. SPE; 2018. p. D051S014R009.
22. Furxhi I, Murphy F, Poland CA, Sheehan B, Mullins M, Mantecca P. Application of Bayesian networks in determining nanoparticle-induced cellular outcomes using transcriptomics. Nanotoxicology. 2019;13(6):827–48.
23. Bansal H, Sharma K. A review study on various algorithms of machine learning. J Emerg Technol Innov Res. 2020;
24. Karplus M. Molecular dynamics of biological macromolecules: a brief history and perspective. Biopolym Orig Res Biomol. 2003;68(3):350–8.
25. Hospital A, Goñi JR, Orozco M, Gelpí JL. Molecular dynamics simulations: advances and applications. Adv Appl Bioinforma Chem. 2015;37–47.
26. Chen M, Bisgin H, Tong L, Hong H, Fang H, Borlak J, et al. Toward predictive models for drug-induced liver injury in humans: are we there yet? Biomark Med 8: 201–213. 2014.
27. Jalal P, Parvin T, Bahareh Y, Mojtaba S, Alireza SN, Mohsen R, et al. Checking the quality of reporting the results of cohort studies before issuing the STROBE statement. 2009;
28. Gross EKU, Dreizler RM. Density functional theory. Vol. 337. Springer Science & Business Media; 2013.
29. Orio M, Pantazis DA, Neese F. Density functional theory. Photosynth Res. 2009;102:443–53.
30. Xing Y, Nukaya M, Satyshur KA, Jiang L, Stanevich V, Korkmaz EN, et al. Identification of the Ah-receptor structural determinants for ligand preferences. Toxicol Sci. 2012;129(1):86–97.
31. Safe S, Bandiera S, Sawyer T, Zmudzka B, Mason G, Romkes M, et al. Effects of structure on binding to the 2, 3, 7, 8-TCDD receptor protein and AHH induction--halogenated biphenyls. Environ Health Perspect. 1985;61:21–33.
32. Bandiera S, Sawyer TW, Campbell MA, Toshio F, Safe S. Competitive binding to the cytosolic 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin receptor: Effects of structure on the affinities of substituted halogenated biphenyls—A QSAR analysis. Biochem Pharmacol. 1983;32(24):3803–13.
33. Mekenyan OG, Veith GD, Call DJ, Ankley GT. A QSAR evaluation of Ah receptor binding of halogenated aromatic xenobiotics. Environ Health Perspect. 1996;104(12):1302–10.
34. Arulmozhiraja S, Morita M. Structure– activity relationships for the toxicity of polychlorinated dibenzofurans: approach through density functional theory-based descriptors. Chem Res Toxicol. 2004;17(3):348–56.
35. Kuz'min VE, Muratov EN, Artemenko AG, Gorb L, Qasim M, Leszczynski J. The effects of characteristics of substituents on toxicity of the nitroaromatics: HiT QSAR study. J Comput Aided Mol Des. 2008;22:747–59.
36. Kuz'min VE, Artemenko AG, Muratov EN. Hierarchical QSAR technology based on the Simplex representation of molecular structure. J Comput Aided Mol Des [Internet]. 2008;22(6):403–21. Available from: https://doi.org/10.1007/s10822-008-9179-6
37. Olasupo SB, Uzairu A, Sagagi BS. Quantitative structure toxicity relationship (QSTR) models for predicting toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) using quantum chemical descriptors. Chem. 2017;2(3):107–17.
38. Wu W, Zhang C, Lin W, Chen Q, Guo X, Qian Y, et al. Quantitative structure-property relationship (QSPR) modeling of drug-loaded polymeric micelles via genetic function approximation. PLoS One. 2015;10(3):e0119575.
39. Tan F, Fu X, Zhang Y, Bourgeois AG. A genetic algorithm-based method for feature subset selection. Soft Comput. 2008;12:111–20.
40. Kuzmanovski I, Novič M, Trpkovska M. Automatic adjustment of the relative importance of different input variables for optimization of counter-propagation artificial neural networks. Anal Chim Acta. 2009;642(1–2):142–7.
41. Jovanovic M, Sokić D, Grabnar I, Vovk T, Prostran M, Erić S, et al. Application of counter-propagation artificial neural networks in prediction of topiramate concentration in patients with epilepsy. J Pharm Pharm

Sci. 2015;18(5):856–62.
42. Stojić N, Erić S, Kuzmanovski I. Prediction of toxicity and data exploratory analysis of estrogen-active endocrine disruptors using counter-propagation artificial neural networks. J Mol Graph Model. 2010;29(3):450–60.
43. Giani Tagliabue S, Faber SC, Motta S, Denison MS, Bonati L. Modeling the binding of diverse ligands within the Ah receptor ligand binding domain. Sci Rep [Internet]. 2019;9(1):10693. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-019-47138-z
44. McKinley K, McLellan I, Gagné F, Quinn B. The toxicity of potentially toxic elements (Cu, Fe, Mn, Zn and Ni) to the cnidarian Hydra attenuata at environmentally relevant concentrations. Sci Total Environ [Internet]. 2019;665:848–54. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719306813
45. Lum KT, Huebner HJ, Li Y, Phillips TD, Raushel FM. Organophosphate nerve agent toxicity in Hydra attenuata. Chem Res Toxicol. 2003;16(8):953–7.
46. Titz B, Elamin A, Martin F, Schneider T, Dijon S, Ivanov N V, et al. Proteomics for systems toxicology. Comput Struct Biotechnol J [Internet]. 2014;11(18):73–90. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037014000191
47. Heijne WHM, Stierum RH, Slijper M, van Bladeren PJ, van Ommen B. Toxicogenomics of bromobenzene hepatotoxicity: a combined transcriptomics and proteomics approach. Biochem Pharmacol [Internet]. 2003;65(5):857–75. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295202016131
48. Ge Y, Bruno M, Wallace K, Leavitt S, Andrews D, Spassova MA, et al. Systematic proteomic approach to characterize the impacts of chemical interactions on protein and cytotoxicity responses to metal mixture exposures. J Proteome Res. 2015;14(1):183–92.
49. Gajewicz A, Jagiello K, Cronin MTD, Leszczynski J, Puzyn T. Addressing a bottle neck for regulation of nanomaterials: quantitative read-across (Nano-QRA) algorithm for cases when only limited data is available. Environ Sci Nano. 2017;4(2):346–58.
50. Gajewicz A. Development of valuable predictive read-across models based on "real-life"(sparse) nanotoxicity data. Environ Sci Nano. 2017;4(6):1389–403.
51. Hemmerich J, Ecker GF. In silico toxicology: From structure–activity relationships towards deep learning and adverse outcome pathways. Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci. 2020;10(4):e1475.
52. Mitchell JR, Jollows DJ. Metabolic activation of drugs to toxic substances. Gastroenterology. 1975;68(2):392–410.
53. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. Elsevier; 2010. p. 186–90.
54. Huang T, Sun G, Zhao L, Zhang N, Zhong R, Peng Y. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies on the toxic effects of nitroaromatic compounds (NACs): A systematic review. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8557.
55. Schultz TW, Netzeva TI, Roberts DW, Cronin MTD. Structure– toxicity relationships for the effects to tetrahymena pyriformis of aliphatic, carbonyl-containing, α, β-unsaturated chemicals. Chem Res Toxicol. 2005;18(2):330–41.
56. Duncan J, Pavlik JW. Effects of structural rearrangement on the molluscicidal activity of certain fluorinated aromatic compounds. Bull World Health Organ. 1970;42(5):820.
57. Henschler D. Toxicity of chlorinated organic compounds: effects of the introduction of chlorine in organic molecules. Angew Chemie Int Ed English. 1994;33(19):1920–35.
58. Padmanabhan J, Parthasarathi R, Subramanian V, Chattaraj PK. Molecular structure, reactivity, and toxicity of the complete series of chlorinated benzenes. J Phys Chem A. 2005;109(48):11043–9.
59. Ruiz P, Begluitti G, Tincher T, Wheeler J, Mumtaz M. Prediction of acute mammalian toxicity using QSAR methods: a case study of sulfur mustard and its breakdown products. Molecules. 2012;17(8):8982–9001.
60. Schultz TW, Cronin MTD, Walker JD, Aptula AO. Quantitative structure–activity relationships (QSARs) in toxicology: a historical perspective. J Mol Struct THEOCHEM. 2003;622(1–2):1–22.
61. Karaduman G, Çelik FK. Towards safer pesticide management: A quantitative structure-activity relationship based hazard prediction model. Sci Total Environ. 2024;916:170173.
62. Sun S, Rappaport TS, Thomas TA, Ghosh A, Nguyen

HC, Kovacs IZ, et al. Investigation of prediction accuracy, sensitivity, and parameter stability of large-scale propagation path loss models for 5G wireless communications. IEEE Trans Veh Technol. 2016;65(5):2843–60.
63. Selvaraj C, Sakkiah S, Tong W, Hong H. Molecular dynamics simulations and applications in computational toxicology and nanotoxicology. Food Chem Toxicol. 2018;112:495–506.
64. Pont-Kingdon G, Vassort CG, Warrior R, Okimoto R, Beagley CT, Wolstenholme DR. Mitochondrial DNA of Hydra attenuata (Cnidaria): a sequence that includes an end of one linear molecule and the genes for l-rRNA, tRNA f-Met, tRNA Trp, COII, and ATPase8. J Mol Evol. 2000;51:404–15.
65. Lin D, Saleh S, Liebler DC. Reversibility of covalent electrophile– protein adducts and chemical toxicity. Chem Res Toxicol. 2008;21(12):2361–9.
66. Izumiya Y, Izumiya C, Hsia D, Ellison TJ, Luciw PA, Kung HJ. NF-κB serves as a cellular sensor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency and negatively regulates K-Rta by antagonizing the RBP-Jκ coactivator. J Virol. 2009;83(9):4435–46.
67. Roncaglioni A, Toropov AA, Toropova AP, Benfenati E. In silico methods to predict drug toxicity. Curr Opin Pharmacol. 2013;13(5):802–6.
68. Malloy T, Zaunbrecher V, Beryt E, Judson R, Tice R, Allard P, et al. Advancing alternatives analysis: the role of predictive toxicology in selecting safer chemical products and processes. Integr Environ Assess Manag. 2017;13(5):915–25.
69. Huang C, Yeh J, Chan W. Hazardous impacts of silver nanoparticles on mouse oocyte maturation and fertilization and fetal development through induction of apoptotic processes. Environ Toxicol. 2018;33(10):1039–49.
70. Taylor KS, Mclellan J, Verbakel JY, Aronson JK, Lasserson DS, Pidduck N, et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(9):e030596.
71. van der Noll R, Jager A, Ang JE, Marchetti S, Mergui-Roelvink MWJ, Lolkema MP, et al. Phase I study of continuous olaparib capsule dosing in combination with carboplatin and/or paclitaxel (Part 1). Invest New Drugs. 2020;38:1117–28.
72. Gleeson MP, Modi S, Bender A, L Marchese Robinson R, Kirchmair J, Promkatkaew M, et al. The challenges involved in modeling toxicity data in silico: a review. Curr Pharm Des. 2012;18(9):1266–91.
73. Belfield SJ, Firman JW, Enoch SJ, Madden JC, Tollefsen KE, Cronin MTD. A review of quantitative structure-activity relationship modelling approaches to predict the toxicity of mixtures. Comput Toxicol. 2023;25:100251.
74. Baskin II. Machine learning methods in computational toxicology. Comput Toxicol Methods Protoc. 2018;119–39.