

Р.Г. Ефремов: Наиболее «уязвимое место» исследования – модель пространственной структуры рецептора, построенная на основании гомологии. Обоснование ее корректности очень важно! Вместе с тем, деталей практически нет. Что использовали в качестве структурного шаблона? Как выглядит итоговое выравнивание аминокислотных последовательностей шаблон/целевой белок? Особое внимание – потенциальному активному центру, близка ли его структура в шаблоне и в изучаемом белке? От этого критическим образом зависят результаты!

Г.Ф. Куракин: Модели были загружены из базы данных GPCRG-HGMod, а построены они сервером GPCR-I-TASSER. Если делать пользовательский запрос на этот сервер, то даже там нельзя выбрать шаблон самому и как-то это проконтролировать. Не говоря уже о готовой модели из базы – она как бы выходит из "чёрного ящика". Тем не менее, на страничке каждой модели сервер пишет информацию о ней. Только шаблонов используется сразу много (как всегда в I-TASSER), поэтому выравнивать с каким-то одним вряд ли имеет смысл. Большая моя ошибка в том, что я презентации забыл указать ID модели в базе. По нему можно извлечь всю информацию о ней. Эти идентификаторы указаны в статье в «Молекулярной биологии», а вот в презентации забыл, и это действительно важно. BLT1 – это HG0452 (вот он: <https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/GPCR-HGmod/models/Q15722/>), а в BLT2 – это HG0781 (вот он: <https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/GPCR-HGmod/models/Q9NPC1/>). Надеюсь, по этим ссылкам Вы сможете найти всю интересующую Вас информацию.

Р.Г. Ефремов: Как отбирали решения докинга: оценочная функция, кластеризация, ранжирование и пр. В докладе речь всегда идет лишь об одном решении, хотя всегда решений несколько, как минимум!

Г.Ф. Куракин: Galaxy7TM выдаёт пользователю 10 решений с лучшим значением оценочной функции. Я просматривал все 10 и искал какую-нибудь «зацепку», связанную с предыдущими исследованиями или известными экспериментальными данными. Такая обнаружилась при докинге 15(S)-НЕТЕ в BLT2: взаимодействия были похожи на модель S. Basu et al. и многое объясняли. Я опять забыл указать важную информацию: среди 10 результатов это решение было первым, то есть имело лучшую оценочную функцию. Аналогичное решение для LTB4-BLT2 было вторым по оценочной функции (здесь я привожу данные для решений, отображённых в презентации). И только приводимый нами комплекс 12-ННТ-BLT2 был всего четвёртым из 10, на что я обратил внимание в статье «Парадоксально, что...». На это рецензент откликнулся: Ничего парадоксального, обычное дело». То есть фильтрации по численным показателям не было, мы искали среди результатов то, что поможет построить согласующуюся с экспериментальными данными теорию.

Р.Г. Ефремов: Чтобы говорить о согласии итоговой модели с данными мутагенеза, необходимо видеть ВСЕ эти данные. В частности, известны ли мутации, «не вписывающиеся» в Вашу модель?

Г.Ф. Куракин: На момент написания статьи в «Молекулярную биологию» с нашей моделью не согласовывалась только мутация Tyr102 BLT1 (слайд 33). Но вот статья (<https://www.nature.com/articles/s41598-020-59571-6>) из рубрики «Свежее дополнение» в нашей презентации добавила новых несогласующихся данных: практически все их данные мутагенеза идут вразрез с нашей моделью! Но у них форма лиганда похожа на нашу. Как раз эту статью я хотел бы обсудить с Вами и другими участниками Симпозиума. Я мог ошибиться в её понимании. Если Вам нетрудно, подскажите: правильно ли я понял, что их данные ЯМР касаются только форму, принимаемой лигандом, но не связей его с белком? Я лишь недавно ознакомился с этой статьёй и планирую ещё поразбираться в этом. Но вот с ЯМР надо сначала решить. Потом есть планы написать авторам той статьи и попросить прислать мне конформер лиганда – хочу попробовать сделать жёсткий докинг его в свою модель и посмотреть, совместится с моим или нет. В зависимости от результатов можно будет потом думать дальше.

Р.Г. Ефремов: Комментарий к оформлению доклада: на мой взгляд, Вы излишне увлекаетесь неинформативными (но привлекающими внимание) деталями - слайды 7, 8, 12, 13, 33 и др. – подчас в ущерб полезной информации (см. выше).

Г.Ф. Куракин: Согласен, есть такое дело: очень ярко, но забыл написать как минимум два принципиальных момента.