

В.В. Поройков: С чем связан выбор квантово-химического описания молекулы при анализе количественных взаимосвязей структура-активность? Почему нельзя было обойтись более простыми структурными дескрипторами?

Р.А. Литвинов: Рабочей гипотезой экспериментальной модели являлось то, что рассматриваемые нами биологические активности имеют точкой приложения химические реакции гликирования, а не образование молекулярных комплексов. Мы полагаем, что описание в виде структурных дескрипторов очень избыточно, по этой причине возникает проблема свёртки многомерного пространства в более компактное представление. Кроме того, структурные дескрипторы часто не имеют достаточно четко определенного физического смысла, и возникает вопрос каким образом выделять сами структурные дескрипторы: используя классическое деление молекул на химические группы с описанием их положения, или выделять какие-то более специфические группировки атомов, что требует применения дополнительных, иногда авторских методов, например, QL-язык, порой используемый в работах Васильевым П.М.? С другой стороны, использованные нами квантово-химические параметры опираются на теорию реакционной способности органических соединений, основанную на возмущении граничных молекулярных орбиталей. Поскольку рассматриваемая нами биологическая активность (обе активности, хелатирование и гликирование) имеет точкой приложения конкретные химические реакции, а не образование межмолекулярных комплексов, мы сочли возможным использовать именно квантово-химические показатели. Кроме этого граничные электронные орбитали описаны небольшим числом параметров, и (мы полагаем) имеют больший физический смысл.

В.В. Поройков: Как видно из приведенных на слайде 9 данных, количественные значения активности варьируют в узких пределах (от 32.7 до 87.4% для оценки при 1000 мкМ, и от 21.3 до 48.8% для оценки при 100 мкМ). Обычно считается, что QSAR модели имеет смысл строить, если эти значения варьируют в пределах 3-4 порядков величин. Как Вы прокомментируете это замечание?

Р.А. Литвинов: Мы исследовали данные, полученные нами экспериментально, в пределах ряда структурно сходных соединений. По этой причине в выборку включены полученные по факту данные. Мы полагаем, отличие в несколько порядков по активности может выполняться на обширных выборках различных соединений, но не на близких по структуре представителях. Целью исследования было построение локальной зависимости, которая позволила бы в дальнейшем достичь максимальной активности исследуемых соединений в режиме направленного конструирования. В этом случае модифицируются достаточно активные соединения, и низкой активности ожидать не приходится.

В.В. Поройков: Как видно из приведенных на слайде 10 данных, количественные значения активности для некоторых соединений не определены однозначным образом (например, «выше 200 мкМ»). Как использовались подобные данные при построении QSAR моделей?

Р.А. Литвинов: В данном исследовании строилась классификационная модель, по этой причине все соединения, активность которых по показателю IC50 не была определена однозначно, например IC50 хелатирующей активности более 200 мкМ и тд, отнесены в класс низкоактивных. При кластеризации активностей на классы по величине ее выраженности понятие «более 200 мкМ» рассматривалось как приближенная величина — 200 мкМ. Кроме этого, такое приближение позволил сделать сам уровень активности, который в концентрации 200 мкМ приближался к 50%, но или зависимость не имела линейный характер, не достигая 50% при повышении концентрации, или ограничение связано с высокой оптической плотностью соединения, что не позволило оценить его в более высокой концентрации.

В.В. Поройков: Известно, что при построении QSAR моделей на одну независимую переменную должно приходиться не менее пяти соединений обучающей выборки. Сколько независимых переменных было в Ваших моделях для каждого из анализируемых видов биологической активности?

Р.А. Литвинов: Мы придерживаемся взглядов, что для модели, основанной на использовании нейросетевого моделирования на 1 входной нейрон должно приходиться 2 или более экспериментальные точки. В случае представляемого нами исследования, в нашей модели имеется 3 входных нейрона (3 независимые переменные). Таким образом, на 1 нейрон приходится не менее 5 точек.