

Р.Г. Ефремов: Как калибровали оценочную функцию докинга, используемую в работе? Проводили ли сравнение с экспериментальными данными? Каковы результаты? Можете оценить погрешности рассчитанных значений свободной энергии связывания (γ Вас они даны с точность 2(!) знака после запятой)? Насколько вообще эти значения энергии соответствуют действительности? Например, значения свободной энергии всех соединений на слайде 17 отличаются друг от друга не более, чем на ~ 1 ккал/моль.

А.А. Малеев: К сожалению, экспериментальных данных по энергии связывания получено не было. Естественно, оценочная функция докинга не является точной энергией связывания. Разумеется, в дальнейшем планируется уточнение полученных данных квантовохимическими методами, в частности, методом ONIOM.

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

А.А. Малеев: Из 100 полученных конформаций отбиралась конформация с наибольшей энергией связывания.

Р.Г. Ефремов: На слайде 9 все значения IC50 приведены для НЕК293, хотя, по-видимому, речь идет об аналогах НЕК293.

А.А. Малеев: Совершенно верно, были использованы аналоги НЕК293.

Р.Г. Ефремов: Как указано на слайде 10, «геометрия молекул колхициноидов оптимизировалась при помощи программы Gaussian 03», итоговую структуру и применяли в докинге. Т.е. использовали схему «одна конформация мишени - одна конформация лиганда». Но сейчас подобный подход применяют все реже и реже – как правило, создают ансамбли репрезентативных состояний мишени и лиганда (например, полученных в ходе МД), после чего проводят докинг по схеме «все-на-все». Почему не использовали этот более точный подход?

А.А. Малеев: Планировалось применение метода ONIOM для получения точных энергий и геометрий связывания. Насчет подхода "все-на-все" не задумывались, но огромное спасибо за информацию, попробуем применить данный подход.