

Р.Г. Ефремов: В докладе не приводятся важные детали калибровки (параметризации) и валидации модели, т.е. на рассматриваются обучающая и тестовая выборки. Для какой выборки получены результаты, представленные на слайдах 14 и 15? Каковы результаты прогноза для соединений, не включенных в выборку, использованную на этапе параметризации модели?

А.Б. Рахимбекова: А) Для поиска оптимальных гиперпараметров модели и ее валидации была применена 10-блочная процедура кросс-валидации с 5-кратным перемешиванием набора данных. Оценка качества моделей производилась с использованием метрик Q2 и RMSE. После каждого перемешивания вычислялись значения Q2 и RMSE. В качестве интерпретируемых метрик принимались среднее значение Q2 и среднее значение RMSE.

Оптимизируемые гиперпараметры модели - значения альфа (коэффициента, регулирующего вклады ошибок предсказания констант таутомерии и кислотности соединений) и число нейронов в скрытом слое

Б) Результаты, представленные на слайде 14, получены с помощью 5x10-кратной перекрестной валидации

В) Предложенный нами подход позволяет одновременно предсказывать кислотность соединений, в том числе различных таутомерных форм. Чтобы оценить способность прогнозировать константу кислотности минорных таутомеров (результаты, представленные на слайде 15), использовалась процедура «leave-one-out», в которой модель была построена на всем наборе таутомеров, за исключением одного (из 18) кето-енольного равновесия.

Г) Прогностическая эффективность сопряженной модели для прогнозирования logKT была также оценена на двух внешних тестовых наборах. Первый внешний тестовый набор (TEST1) состоял из таутомерных равновесий, присутствующих в обучающей выборке, но изученных в различных экспериментальных условиях. Второй внешний тестовый набор (TEST2) содержал уникальные трансформации, которые отсутствовали в обучающей выборке (из исходного набора были также удалены примеры кольчато-цепной таутомерии, т.к. для них неприменимо уравнение Кабачника). При учете области применимости моделей с помощью контроля фрагментов модели совместного обучения и индивидуальные модели демонстрируют одинаковую точность предсказания константы таутомерного равновесия для реакций из области применимости модели ($R^2 = 0.92$, $RMSE = 0.82$).

Р.Г. Ефремов: Терминологический вопрос: почему значения Q2/R2 в ряде случаев отрицательные (слайды 14, 15)?

А.Б. Рахимбекова: Это математическое свойство коэффициента детерминации (Q2/R2). Оно изменяется от минус бесконечности до 1, включительно. С точки зрения качества моделей отрицательные значения коэффициента детерминации означает, что модели не обладают предсказательной способностью.

Р.Г. Ефремов: Насколько разработанный метод является конкурентоспособным? Желательно дать сравнение с имеющимися в мире аналогами.

А.Б. Рахимбекова: Предложенный нами метод позволяет одновременно и согласованно предсказывать два свойства, связанных аналитической зависимостью - это основная идея работы и в этом его уникальность. С аналогами можно сравнивать только точность предсказания каждого из свойств в отдельности (либо константы таутомерного равновесия, либо константы кислотности соединений), потому что аналогов нашей модели нет.

Качество предсказаний константы таутомерного равновесия (logKT) сопряженной моделью соответствует качеству QSPR модели, ранее опубликованной в работе [Gimadiev TR, Madzhidov TI, Nugmanov RI, et al (2018) J Comput Aided Mol Des 32:401–414. doi: 10.1007/s10822-018-0101-6]. В данной статье проведено сравнение качества различных моделей и показано, что QSPR модели превосходят результаты, полученные с помощью DFT B3LYP /6-311++G(d,p) и ChemAxon Tautomerizer. Также на 6-ом слайде, показаны характеристики качества модели, предсказывающей константы таутомерных равновесий, от ChemAxon Tautomerizer. Представленные в таблице результаты показывают, что обучение модели только на данных по кислотности соединений с последующим применением уравнения Кабачника не может быть

использовано для предсказания константы таутомерного равновесия – полученная модель намного хуже нулевой. В отношении констант кислотности сравнение моделей не проводилось.