

П. Полищук: Если проблема в том, что вирус мутирует и приспосабливается к существующим препаратам, то насколько будет эффективен поиск новых ингибиторов, основываясь на данных по активности соединений, протестированных на немутировавшем вирусе как в Вашем случае?

Л.А. Столбов: Актуальный вопрос. Действительно, в каждом конкретном случае мутации одного из вирусных белков с появлением резистентности к применяемому препарату эффективность прогноза активности по отношению к этому белку с использованием QSAR моделей резко снижается. Но при этом:

- так как резистентность обусловлена определенными аминокислотными заменами в белке, то теряет эффективность конкретная группа ингибиторов со схожей химической структурой. Одним из способов преодоления проблемы будет являться исключение из обучающей выборки (которая сбалансирована по группам, содержащим схожие структуры) всех схожих структур или игнорирование результатов прогноза для структур, схожих со структурой ингибитора, к которому появилась резистентность. Это не решает проблему полностью, так как неопределенность прогноза возрастает;

- аминокислотные замены в белках ВИЧ, которые вызывают резистентность изучены для препаратов, которые уже имеют историю применения, как известны и активности для ряда соединений в отношении белков, имеющих указанные мутации. Создание моделей на основе этих активностей также может являться решением указанной проблемы и возможным расширением представленной в докладе работы;

- существующий подход к терапии ВИЧ-инфекции предполагает использование трёх различных препаратов, действующих на разных этапах жизненного цикла вируса и ингибирующих разные молекулярные мишени. При возникновении резистентности возможна замена препарата на препарат, воздействующий на другую молекулярную мишень. Расширение списка мишеней для которых производится прогноз активностей является планируемым продолжением работы;

- даже до возникновения резистентности подбор трех препаратов не всегда является выполнимым в силу индивидуальных особенностей пациентов, расширение списка применяемых лекарственных средств потенциально решает эту проблему.

П. Полищук: Как оценивалась область применения моделей?

Л.А. Столбов: Область применимости оценивалась следующими способами:

- для каждой пары соединений в выборке считалась схожесть в пространстве выбранных дескрипторов, после чего для каждого соединения проводился поиск 3 ближайших соседей. Среднее значений схожести трех ближайших соседей использовалось как критерий (при некотором выбранном пороге) попадает ли указанное соединение в область применимости модели;

- считали величину отклонения структуры от выборки как квадрат произведения вектора дескрипторов соединения и обратной регрессионной матрицы. Для полученных значений оценивали распределение; значения, являющиеся выбросами при заданном уровне значимости, использовали как критерий того, что соединение не попадает в область применения модели.