

Д.И. Осолодкин: Для всех ферментов, ингибиторы которых вы анализируете, решены кристаллические либо крио-ЭМ-структуры, для некоторых -- очень много. В этой ситуации можно было бы применить не чистый QSAR-подход, а попробовать дополнительно усилить прогноз путём гибридизации с докингом или какими-нибудь фармакофорными методами. Есть ли у вас какие-то соображения о возможности либо нежелательности такого гибридного подхода?

Л.А. Столбов: Действительно, параллельно с работой озвученной в докладе был проведен ряд процедур по комбинированному подходу с результатами докинга соединений из исходных обучающих выборок. В качестве результата были получены более прецизионные модели за счет удаления структур, показавших низкие результаты докинга. В данной работе эти результаты не представлены.

Комбинирование QSAR с фармакофорными методами в данном исследовании не планировалось ввиду того, что в большей части использованных данных отсутствует стереоспецифическая информация, при этом многие структуры в выборках имеют более чем один хиральный центр. Исключение структур без этой информации повлекло бы резкое сокращение химического разнообразия в выборке.

Д.И. Осолодкин: Проводилась ли какая-либо стандартизация мишеней? Во-первых, природное разнообразие ферментов ВИЧ достаточно велико. Во-вторых, для белков ВИЧ широко распространены исследования с мутантными формами ферментов, которые индексируются в базах данных, причём не всегда корректно.

Л.А. Столбов: Вопросу обработке данных перед этапом моделирования было уделено особое внимание. Все записи, относящиеся к мутантным формам не были включены в обучающую выборку. Соглашусь, что в испозованных базах данных существуют некорректные записи. Следствием этого явилась невозможность обработки данных исключительно с использованием программных скриптов. Для исследований, результаты которых были использованы, изучались литературные данные и публикации с целью выявить подобные записи и ошибки индексации.

Д.И. Осолодкин: Ингибиторы обратной транскриптазы, как известно, подразделяются на нуклеозидные и ненуклеозидные. Приводит ли такое разделение к повышению качества моделей?

Л.А. Столбов: В данном вопросе следует заметить, что разделение можно провести на 3 группы: нуклеозидные ингибиторы, ненуклеозидные ингибиторы полимеразной субъединицы обратной транскриптазы и ненуклеозидные ингибиторы рибонуклеазной субъединицы. В перспективе этот подход является одним из расширений данной работы. На данный момент существует пара лимитирующих фаторов: в ранних статьях нет разделения активности по разным субъединицам, результаты валидации для нуклеозидных ингибиторов при разделении выборок отличаются незначительно от результатов в случае объединенной выборки.

Д.И. Осолодкин: Утверждение, что вами показана "возможность осуществления прогноза анти-ВИЧ активности соединений", не соответствует действительности: вы разрабатывали модели для прогнозирования ингибиторной активности по отношению к отдельным ферментам ВИЧ, но не к размножению самого вируса. Коореляция между этими величинами вами не анализировалась. Аналогично, именовать разработанный вас веб-сервис "инструментом для прогнозирования антиретровирусной активности" некорректно -- причём даже в большей степени, поскольку из всех ретровирусов вы анализируете только ВИЧ.

Л.А. Столбов: Сложно с Вами не согласится, с точки зрения строгих определений замечание верное и видимо повлияет на использование терминов в последующих публикациях вкупе с предоставлением корреляции результатов биохимического и фенотипического скринингов. Тем не менее стоит отметить, что определения есть продукт некоторой договоренности, иногда негласной - так, например, по запросу "antiretroviral activity" на ресурсах как ScienceDirect, PubMed и тд будут представлены в основном публикации, которые относятся исключительно к ВИЧ. Или же определение FDA для антиретровирусной терапии также ссылается исключительно к ВИЧ: Antiretroviral Therapy The daily use of a combination of HIV medicines (called an HIV regimen) to treat HIV infection.