

Р.Г. Ефремов: Насколько корректно в качестве параметра соединения использовать «разность оценок вероятности взаимодействовать и не взаимодействовать с мишенью» (слайд 8)? Что означает эта величина? Кроме того, как технически использовали табличные данные с комбинированными дескрипторами – там ведь есть и числа, и символы «плюс» / «минус» (слайд 9)?

В.С. Сухачев: Программа PASS Target вычисляет вероятностные оценки того, что лекарственное соединение взаимодействует (P_a) или не взаимодействует (P_i) с белком-мишенью. Оценки P_a и P_i рассчитываются независимо друг от друга, поэтому их сумма не равна единице. Для того чтобы учесть обе оценки в проводимом анализе, мы использовали их разности, хотя, безусловно, существуют и другие варианты их сочетанного использования. Чем ближе $P_a - P_i$ к 1, тем более вероятно, что соединение связывается с мишенью, а чем ближе $P_a - P_i$ к -1, тем более вероятно, что соединение не связывается с мишенью.

По поводу технической реализации: полученная таблица содержала набор действительных чисел (нули и единицы от бинарных дескрипторов, положительные и отрицательные величины от PASS). Плюсы и минусы в таблице были приведены для наглядности, на самом деле они соответствуют нулям и единицам.

Р.Г. Ефремов: Значение рассчитанной «положительной предсказательной ценности» равно 0.506, причем число исходов равно 2 (!) Это – результат случайного выбора. В чем ценность предсказания? Кроме того, какова погрешность расчета – неужели 0.001?

В.С. Сухачев: Сбалансированная точность прогноза превышает 0.7, а AUC приблизительно равен 0.8, что гораздо выше результата случайного выбора. Положительная предсказательная ценность рассчитывалась как доля истинно аритмогенных соединений, среди соединений, которые были предсказаны как аритмогенные. Помимо прочего, значение положительной предсказательной ценности зависит от соотношения количеств соединений двух классов: чем оно больше, тем меньше величина. Выборка соединений, на который была рассчитана точность прогноза, включала 141 аритмогенное и 360 неаритмогенных соединений (в 2.5 раза больше неаритмогенных соединений), что и обуславливает наблюдаемое значение 0.506.

В данной работе точность вычислялась при помощи десятикратного скользящего контроля, который был повторен много раз. Полученные значения точности были усреднены и округлены до наиболее часто встречающегося в публикациях порядка – третьего. Мы благодарим вас за ценное замечание, в дальнейшем посчитаем погрешности для значений точности.

Р.Г. Ефремов: Непонятно, что означает: «...молекулярная сеть позволяет наблюдать биохимические процессы» (слайд 18). Некорректный термин.

В.С. Сухачев: Имеется в виду тот факт, что методы машинного обучения работают по принципу «черного ящика». Даже если мы посмотрим на дескрипторы, отобранные Random Forest, мы не всегда сможем объяснить их связь с аритмиями.

Методы сетевой фармакологии же основаны на тех процессах, которые уже давно изучены и описаны. Например, нами были включены в сеть данные об адренергической регуляции ионных каналов, сигнальных путях инсулина, путях регуляции сердечных сокращений и др. Если соединение согласно экспериментальным данным или прогнозу PASS действует на один или несколько белков из сети, то мы можем объяснить вероятные механизмы его аритмогенности. Например, если соединение ингибирует киназу, которая в свою очередь фосфорилирует ионный канал, то это может привести к изменению ионных токов, нарушению процессов деполяризации и реполяризации, и, в конечном счете, к желудочковой тахикардии.

Р.Г. Ефремов: Сеть регуляции ионных каналов (слайд 14) очень неточная, т.к. многих взаимосвязей мы до сих пор не знаем! Насколько результаты прогноза чувствительны к небольшим изменениям входных данных (параметров сети)?

В.С. Сухачев: Влияние изменений параметров сети, таких как число вершин и ребер, на точность прогноза мы пока не оценивали. Однако мы сделаем это в ближайшее время. Можем сказать лишь то, что наша модель обладает приемлемой точностью прогноза ($AUC = 0.733$), что свидетельствует о достаточной точности сети регуляции ионных каналов.

