

QSAR

Quantitative Structure Activity Relationship

QSAR

- modely vztahu struktury a aktivity látky
- předvídají vlastnosti chemických látek jako jejich toxický efekt či schopnost interakce s receptorem na základě jejich molekulárních struktur
- založeny na prostudování daného parametru (jako např. 96-h LC50, log Kow, BCF nebo koncentrace způsobující subletální vliv) na skupině podobných látek (in vitro či in vivo), určení výsledných parametrů a postavení modelu vztahu strukturních charakteristik látky a sledovaného parametru
- mohou být použity k predikci toxicity např. u existujících látek, kde nejsou známy, i u látek, které dosud nebyly syntetizovány.

QSARs představuje přístup, který poskytuje možnost podstatného snížení počtu potřebných toxikologických experimentů

Vztah toxicity a chemické struktury

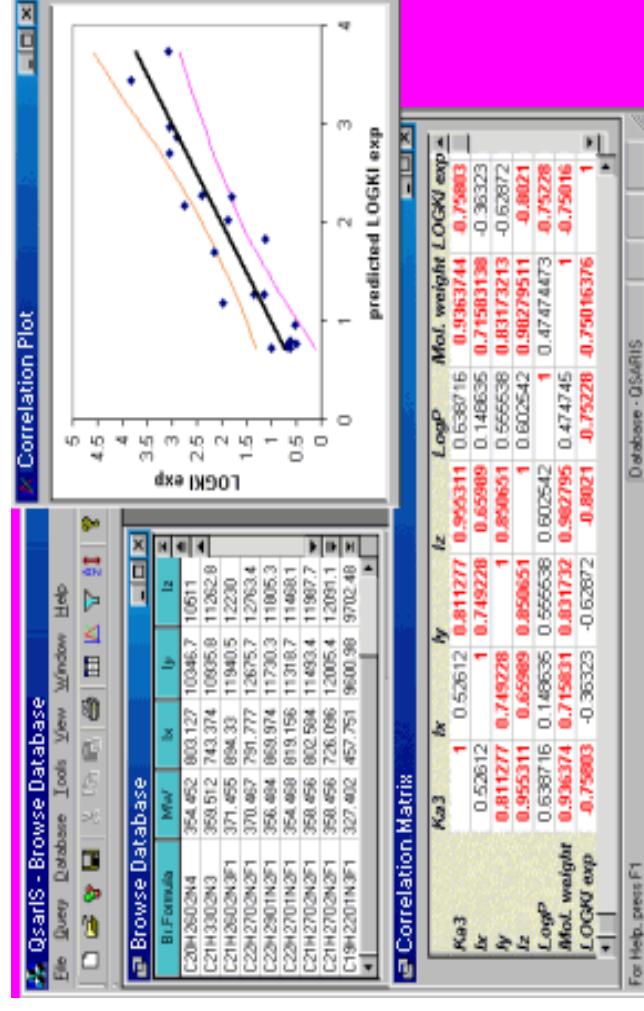
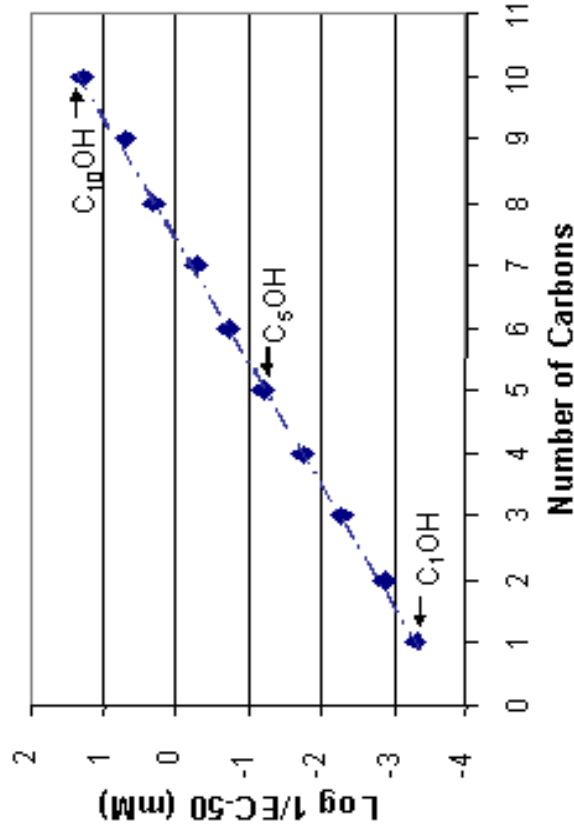
Statistické metody hodnocení toxicity

QSAR - quantitative structure-activity relationships

QSTR - quantitative structure-toxicity relationships

- Statistické hodnocení vlastností látek v chemických řadách
- Umožňují rychlý odhad toxicity (a dalších vlastností) látek na základě struktury a znalosti fyzikálních a chemických vlastností látky ze struktury vyplývajících.

SMP Toxicity vs. n-Alkanol Chain Length



QSAR

Quantitative Structure Activity Relationship

- Metoda odhadu biologického účinku na základě struktury látky – postavení QSAR modelu
- účinek(aktivita) vs. set adekvátních deskriptorů
- Srovnání podobných skupin látek
- Studium založeno na různých strukturních parametrech
- Počítačová simulace/predikce toxických, genotoxických a dalších účinků
- Aplikace korelací mezi vlastnostmi látky spojenými s molekulární stavbou a vlastnostmi spojenými s biologickým systémem
- Tyto vztahy je možno popsat matematickými vzorci nebo statisticky.

$$BA_i = f(X_i)$$

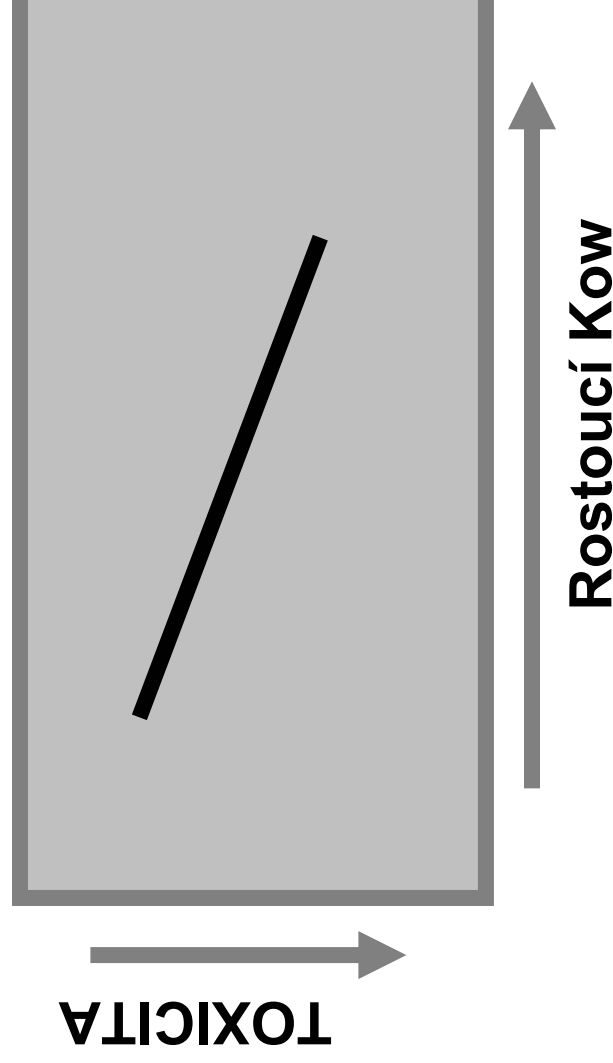
Využití predikovaných dat pro hodnocení akvatické toxicity

- Predikovaná data

Structure Activity Relationships (SARs)

Cílem SAR je predikovat aktivitu/toxicitu látky – výsledky ověřitelné provedení experimentálních studií

- Př. Toxicita obecně roste se vzrůstem K_{ow} pokud není příliš nízká rozpustnost
- Použití SAR je umožněno kompletací a revizí dat



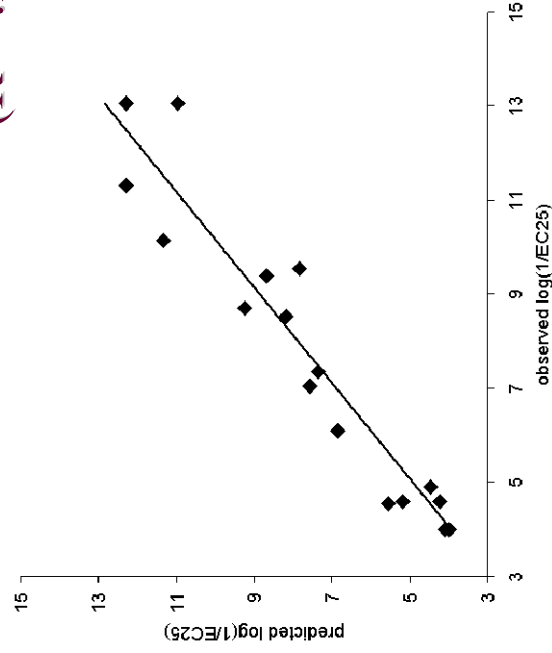
QSAR: vztah-korelace aktivity/toxicity se strukturou

- Parametry toxicity z testu IC_{50} , EC_{50} ,
- Struktura namodelována v softwaru, získány deskriptory molekuly (velikost, tvar, polarita...)
- Vícerozměrnými statistickými metodami hledány vztahy a nalezen nejlepší model
- Možná predikce toxicity (vlastnosti) pro netestované látky podobné struktury

Potence aza-PAHs k aktivaci AhR

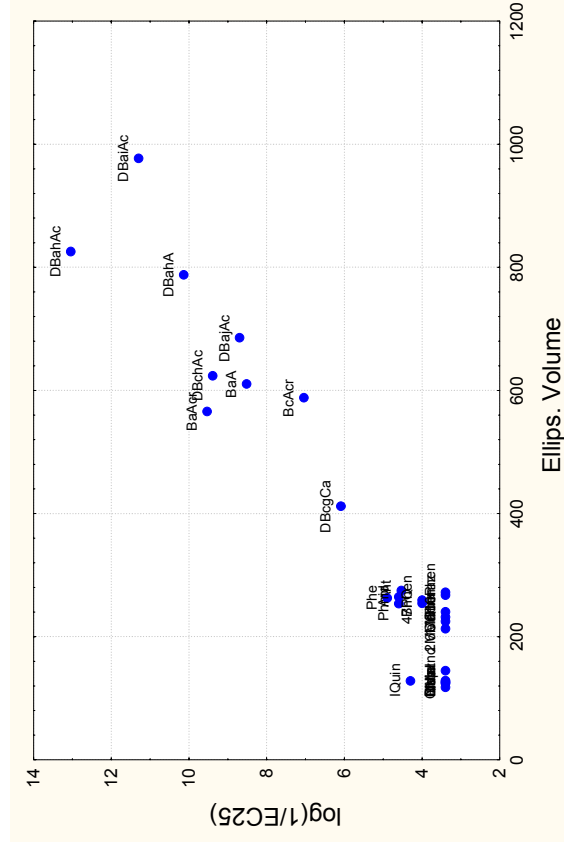
$$\log(1/EC25) = 1.14 \text{ délka} - 2.12 \text{ planarita} + 2.82$$

($R = .95$)



$$\log(1/EC25) = 0.011 \text{ EllipsVol} + 1.544$$

($R = 0.95$)



Základní matematické vztahy

$$\text{Biological Activity} = \text{Const} + (C_1 P_1) + (C_2 P_2) + (C_3 P_3) + \dots$$

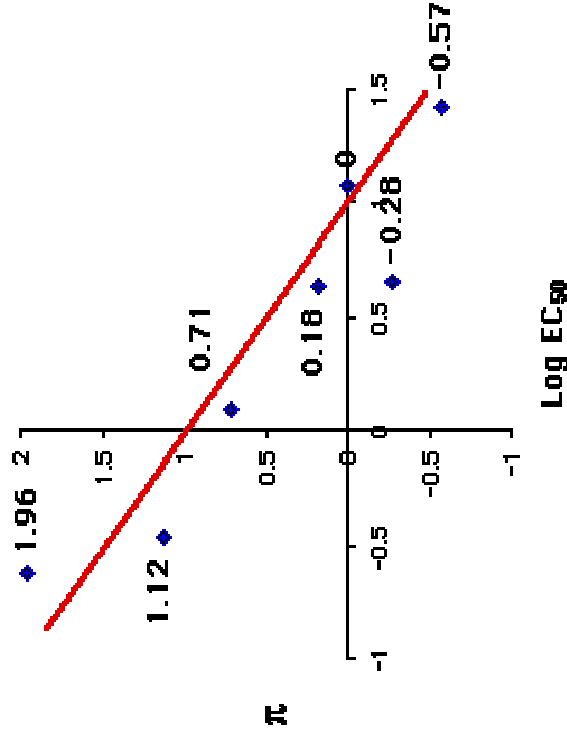
Aktivita látky (LD50, stupeň kancerogenity, dráždivosti, drážditelnosti...)

$$r^2 = \frac{\text{regression variance}}{\text{original variance}}$$

r - Korelační koeficient – r^2 nabývá hodnot 0 až 1.

QSAR příklad: regrese

π – konstanta hydrofobicity
MR – Molekulární refraktivita
(souvisí s velikostí molekuly)



1) pouze π

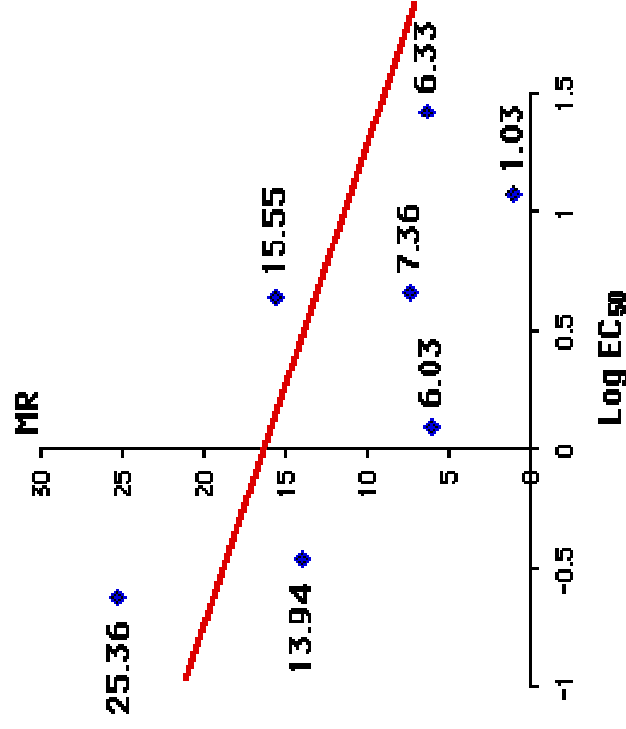
$$\text{Log EC}_{50} = 0.764 - (0.817 \pi)$$

$$r^2 = 0.89$$

2) π + MR

$$\text{Log EC}_{50} = 0.762 - (0.819 \pi) + (0.011 \text{ MR})$$

$$r^2 = 0.89$$



QSAR – omezení využitelnosti

- Předpoklad působení shodným mechanismem
- Nepracuje příliš dobře pro polární látky
- Větší spolehlivost při interpolaci než extrapolaci

Nespecifická toxicita – především funkci 3 hlavních vlastností látek

- Hydrofobicita.
- Reaktivita.
- Sterické faktory.