



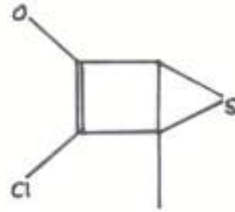
# QSAR a QTTR V ODHADU RIZIK EXPOZICE CHEMICKÝM LÁTKÁM (METODY *IN SILICO*) a A JEJICH VALIDACE

Miloň Tichý, Marián Rucki

Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 10042 Praha 10

[mtichy@szu.cz](mailto:mtichy@szu.cz)

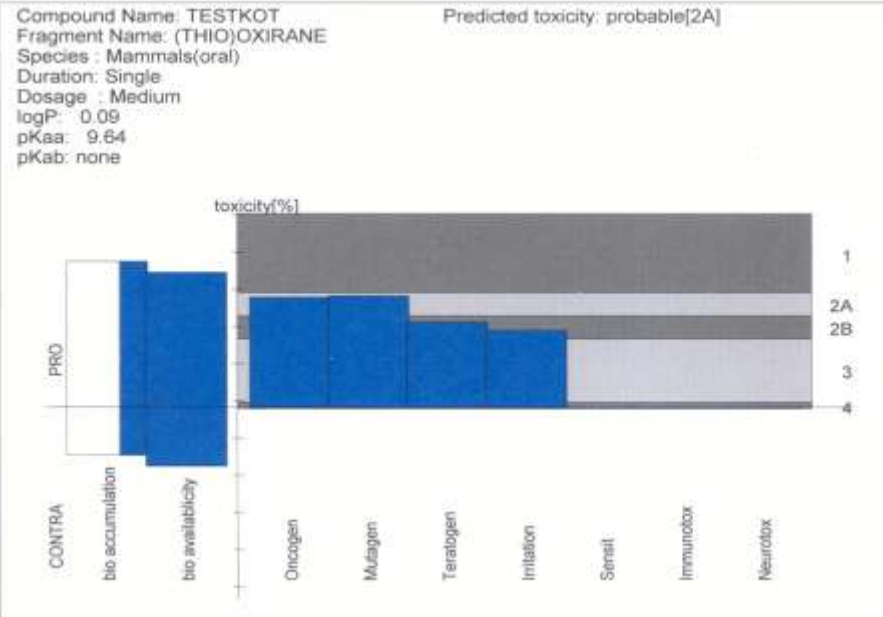
*Průmyslová ekologie 2010, Žďár n/S*

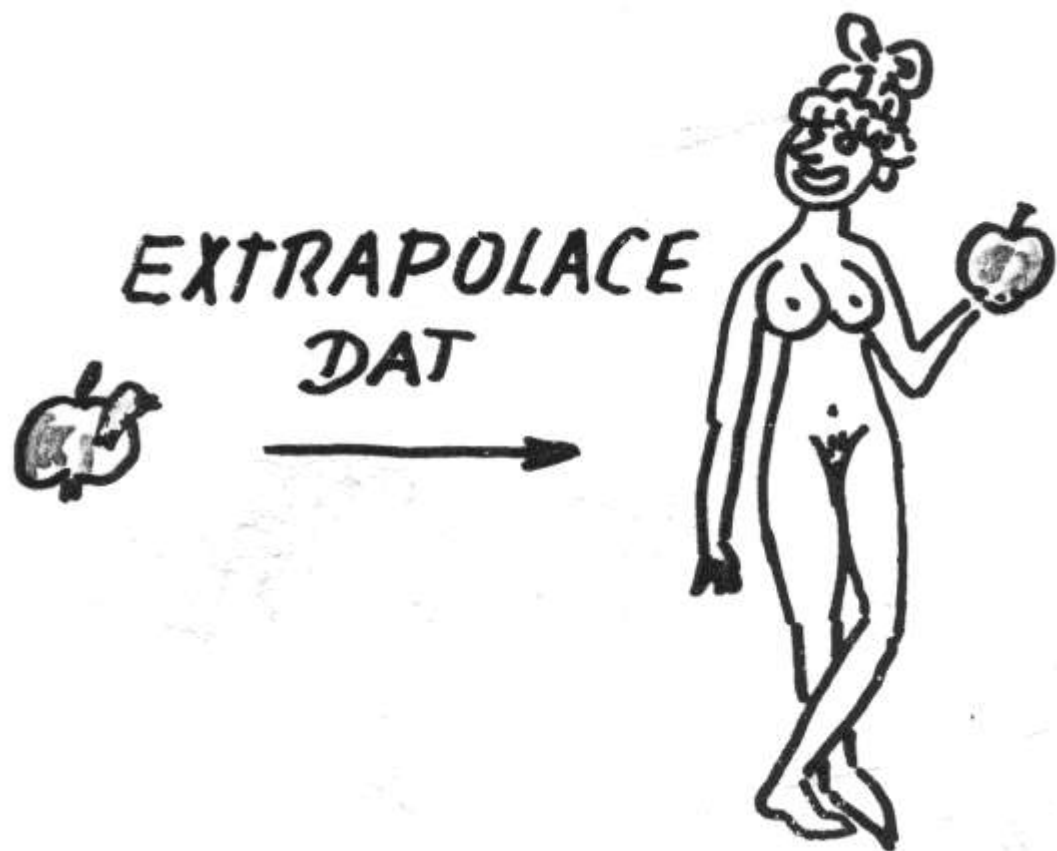


TESTKOT  
MW: 148.61



(THIO)OXIRANE  
MW: 60.12





**QSAR = Quantitative Structure-Activity  
Relationships**

$$BA_i = f(X_i)$$

**QTTR = Quantitative Toxicity-Toxicity  
Relationships**

$$TA_i = f(TA_i)$$

$$BA = f(\log P_{ow})$$

$$TA = f(\log P_{ow})$$

**příp. vše v log formě**

**QSAR analýza jako alternativní metoda stanovení toxicity výpočtem- *in silico* metody (experimentální prázdna místa doplněna bez experimentu)**

**Principy OECD (odsouhlaseny v listopadu 2004):**

- 1. přesně definovaný účinek**
- 2. jednoznačný algoritmus tvorby modelu**
- 3. oblast použitelnosti**
- 4. vhodné statistické hodnocení**
- 5. mechanismus účinku**

**1. musí být přesně definován účinek,  
jehož velikost je  
odhadována/počítána modelem.  
*Potíž je v tom, že odhadovaný účinek  
může být měřen podle různých  
pokusných protokolů za různých  
experimentálních podmínek.***

**2. Musí být jednoznačně uveden algoritmus, který byl k tvorbě modelu použit.**

*Je známo, že u mnohých komerčních modelech tato informace není, firmy ji nepodávají a veřejně přístupná není. Z obchodních důvodů. To však může být omezující při přijímání výsledků pro právnícká rozhodování.*



### **3. Musí být definována oblast použitelnosti.**

*Konkrétní model QSAR je bezprostředně spojen s chemickou strukturou molekuly, fyzikálně chemickými vlastnostmi a mechanismem účinku, pro které byl model vytvořen. I přesně vymezený biologický objekt a podmínky měření (teplota, vlhkost, světlo,..)*

#### **4. Musí existovat vhodné statistické hodnocení výsledků.**

*Vnitřní a vnější validace. Křížová validace – je pokládána za pseudovnější, někým vnitřní, validaci. Křížově validační korelační koeficient  $Q$ . Vnější je kontrola nezávislou serií látek – indexy schopnosti odhadu modelu např. PRESS nebo PRES-*

**Standardní chyba odhadu**

**Predictive Residual Sum of Squares**

$$\text{PRESS} = \sum (\text{exp} - \text{cal})^2$$

**Standardní rozptyl odhadu**

**Predictive Residual Standard**

**Deviation**

$$\text{PRESD} = \sqrt{(\text{PRESS}/n)}$$

**5. Uvést mechanismus měřeného účinku, pokud ho lze najít.**

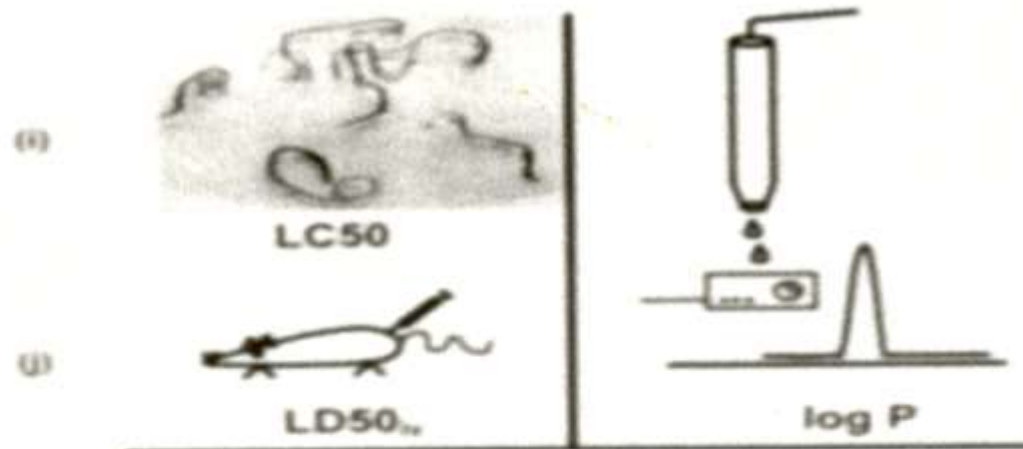
*Toto kritérium nemá v úmyslu vyčlenit modely bez interpretace účinku, ale přinutit k zamyšlení, jaký mohou mít k měřenému účinku použité molekulové deskriptory a že toto zamyšlení je dokumentováno.*

**Tyto principy mají za účel vést k tvorbě QSAR modelů, které jsou schopné být integrovány do právní sítě při hodnocení toxických vlastností chemických sloučenin výrobci a distributory. A to jako součást národních rozhodovacích činností s ohledem na specifické požadavky jednotlivých států. A tak se tvoří příslušný nástroj - QSAR Tool Box a OpenTox.**

**Děkuji za pozornost a hodně  
úspěchů  
s předvídáním**

**(alespoň hazardu chemických sloučenin)**

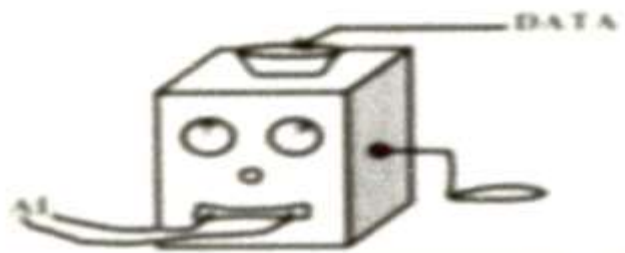
**!!!**



$$BA_{50} = f_a(\log P)$$

$$BA_{50} = f_a(\log P)$$

a - series of chemicals  
 i, j - species of organisms



## **Odhad rizika :**

- identifikace nebezpečnosti/hazardu**
- koncentrace látky, kterou je objekt exponován**
- závislost velikosti účinku na koncentraci/dávce**
- charakter populace, která je exponována.**

**QSAR a QTTR výhodné pro první bod, nezbytný aby mohlo vzniknout riziko, pro odhad nebezpečnosti v kvantitativní formě, např. EC50, LD50, apod.**



**Jde o alternativní metody testování (odhadu) toxicity ke klasickým, tradičním testům na pokusných zvířatech.**

**QSAR i QTTR dávají výsledky stejně hodnotné jako klasické testy.**

**Jsou rychlejší a méně nákladné (když už jsou vyvinuté).**

**Šetří pokusná zvířata, lidskou práci, čas i náklady.**

**OECD došlo k závěru, že modely QSAR lze místo klasických (a dnes normovaných ) testů použít i pro legislativní účely.**

**Využití pro dodržení požadavků REACH (Registrace,...)**

**Integrované alternativní metody testování =  
= složené z metody výpočtové a třeba in vitro.  
Pokud je i ta rychlá, účinnost obou se ještě  
zvýší.**

**Test akutní toxicity na oligochaeta *Tubifex  
tubifex* (nitěnky pro krmení akvarijních rybek)  
trvá **3** minuty. Stanovení EC50 jedné látky se  
vší přípravou a zpracováním závislosti  
účinnosti na koncentraci až **9** měřeními je  
během **1** dne hotové.**



# Validační kritéria modelů (Q)SAR

- přesně definovaný účinek (end point)
- srozumitelný a transparentní popis algoritmu získání modelu
- stanovená a popsaná oblast použitelnosti
- vhodné statistické hodnocení shody (goodness of fit), robustnosti a prediktivity
- popis mechanismu účinku, je-li znám

# **Validace počítačového predikčního modelu – - schopnost předvídat**

**-porovnání odhadu modelu (učební  
soubor) s testovacím souborem (data  
nepoužitá k tvorbě modelu)  
nebo**

**všechna data byla použita pro tvorbu modelu  
křížová validace (cross-validation)  
systém „leave-one-out“, „leave-many-  
out“**

**„křížově validovaný“ korelační koeficient  $q$ ,  $Q$   
jeho čtverec  $q^2$ ,  $Y^2$**

**Q je korelační koeficient korelace mezi pozorovanými (vyloučenými) daty (y) a hodnotami odhadnutými při křížové validaci (py)**

**obecně je-li  $Q^2Y > 0.5$  pokládá se za dobrý  
>0.9 pokládá se za vynikající.**

**PRESS (Predictive Residual Sum of Squares)  
hodnotí predikční schopnost modelu**

$$\text{PRESS} = \sum (y - py)^2$$

**standardní odchylka odhadu (Standard Deviation of Prediction SDEP)**

$$\text{SDEP} = (\text{PRESS}/n)^{1/2}$$

**Komerční nebo jiné nabízené programy:**

**PALLAS, moduly HAZARD EXPERT, METABOL  
EXPERT a jiné, CompuDrug Chemistry, Ltd.**

**TOPKAT, Oxford Molecular Ltd. and Health  
Design Inc.**

**ECOSAR, US EPA**

**LHASA UK, DEREK**

**TERRABASE**

**a jiné**