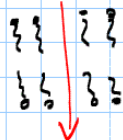


### 3.3. QSAR Quantitative Structure - Activity Relationship

Bsp. Verfügbarkeit eines Wirkstoffs im Blut nach  
Aufnahme über den Magen.

Festkörper (Pille) → Lösen im Magen (pH ≈ 2, Enzyme) → Intestinale Membran → Blut



Vorhersage: Aus dem Kenntnis des Wirkstoffmodells und aller beteiligten Prozesse ist es grundsätzlich möglich, die Permeabilität  $P$  (Magen → Blut) vorherzusagen.

Problem: Die Systeme sind enorm komplex und es existieren zu viele denkbare Wirkstoffmodelle um direkte molekulare Simulationen durchzuführen.

QSAR: Vorhersage komplexer Größen aufgrund

bekannter molekularer Eigenschaften:

Datengrundlage (für Fragen  $\rightarrow$  Blut Permeabilität):

- Molekülmasse (kleine / große Moleküle)  $x_1$
- $pK_a$   $x_2$
- Dipolmoment  $x_3$
- Lipophilie (Wasser- u. Octanol Verteilungskoeffizient)  $x_4$
- usw.  $x_5$

Modellbildung:

$$P_{\text{model}} = f(x_1, x_2, x_3, x_4, \dots)$$

bekannte Eigenschaften  
 $\downarrow$        $\downarrow$

$\uparrow$   
 vorherzusagende  
 Eigenschaft

z.B.  $P_{\text{model}} = \begin{cases} a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots & \text{(linear)} \\ (x_1, x_2, x_3, \dots) \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots \\ a_{21} & a_{22} & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \end{pmatrix} & \text{(quadratisch)} \end{cases}$

mit zu bestimmenden Parametern  $a_{ij}$ , sodass  $P_{\text{model}}$  für einen Datensatz mit bereits bekannter Permeabilität möglichst gut passt.

Vergleich mit dem Experiment, Fehlerquadrat

---

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[ P_{\text{experiment}}^{(i)} - P_{\text{model}}^{(i)}(x_1^{(i)}, x_2^{(i)}, \dots) \right]^2$$

↳ bestes Modell für minimales Fehlerquadrat  $\Delta \sigma^2$

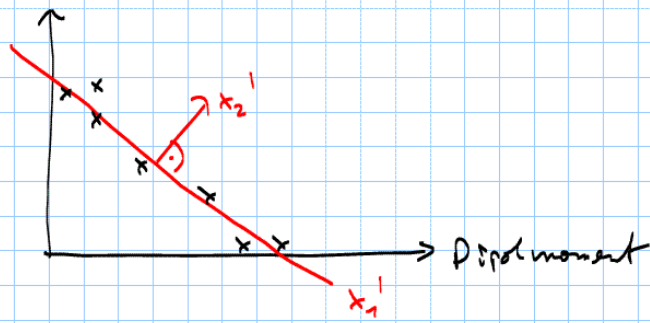
Da der statistische Zusammenhang zunächst nicht bekannt ist, werden alle verfügbaren Daten  $x_1, x_2, \dots$  usw. genutzt.

Durch statistische Analysen lassen sich dann wichtige von unwichtigen Informationen unterscheiden:

Prinzipal-Komponenten-Analyse:

---

$$k_{\text{ow}} = \frac{c_{\text{organisch}}}{c_{\text{wasser}}}$$



Hilfsgröße  $x_1'$  liefert die wichtige Information bzgl.

Dipolmoment und  $k_{av}$  zugleich!

$x_2'$  steht senkrecht zu  $x_1'$  → beschreibt die redundanten Informationen

→ Koordinatentransformation liefert eine Reduktion des Datensatzes auf die wichtigsten Kenngrößen, vereinfacht die Modellbildung, erhöht oft die Vorhersagekraft.