

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20240301001

冯惠, 于洪锋, 冯长君. 基于 CoMFA 方法建立预测 35 种苯磺基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性的构效关系模型[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(5): 289-295

Feng H, Yu H F, Feng C J. Establishing a structure-activity relationship model for predicting acute toxicity of 35 phenylsulfonyl carboxylate derivatives to luminescent bacteria by using CoMFA method [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2024, 19(5): 289-295 (in Chinese)

基于 CoMFA 方法建立预测 35 种苯磺基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性的构效关系模型

冯惠¹, 于洪锋², 冯长君^{1,*}

1. 徐州工程学院材料与化学工程学院, 徐州 221018

2. 江苏恩华药业股份有限公司, 徐州 221004

收稿日期: 2024-03-01 录用日期: 2024-05-06

摘要: 基于比较分子力场分析(CoMFA)方法建立 35 种苯磺基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性($-\lg EC_{50}$)的三维定量构效关系(3D-QSAR)。训练集中 30 个化合物用于建立预测模型, 测试集 12 个化合物(含模板分子 1 及新设计的 6 个分子)作为模型验证。已建立的 3D-QSAR 模型的交叉验证系数(R^2_{cv})、非交叉验证系数(R^2)分别为 0.665、0.960, 说明所建模型具有较强的稳定性和良好的预测能力。该模型中立体场、静电场贡献率依次为 70.0%、30.0%, 表明影响急性毒性($-\lg EC_{50}$)的主要因素是取代基的疏水性和空间契合, 其次是库仑力、氢键及配位。基于三维等势图, 设计了 6 个对发光菌具有较高急性毒性的分子, 有待生物学实验验证。

关键词: 苯磺基羧酸酯衍生物; 发光菌; 急性毒性; 比较分子力场分析; 分子设计

文章编号: 1673-5897(2024)5-289-07 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Establishing a Structure-activity Relationship Model for Predicting Acute Toxicity of 35 Phenylsulfonyl Carboxylate Derivatives to Luminescent Bacteria by Using CoMFA Method

Feng Hui¹, Yu Hongfeng², Feng Changjun^{1,*}

1. School of Materials and Chemical Engineering, Xuzhou University of Technology, Xuzhou 221018, China

2. Jiangsu Enhua Pharmaceutical Co. Ltd., Xuzhou 221004, China

Received 1 March 2024 accepted 6 May 2024

Abstract: In this work, the comparative molecular field analysis (CoMFA) method was used to construct a three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) for the acute toxicity ($-\lg EC_{50}$) of 35 phenylsulfonyl carboxylate derivatives to luminescent bacteria. In the established model, 30 compounds were used as a training set to build the prediction model, and another 12 compounds (including 1 template molecule and 6 newly designed molecules) were used as a test set to verify the accuracy of the model. The established 3D-QSAR model

基金项目: 结构化学国家重点实验室开放基金(2016028)

第一作者: 冯惠(1974—), 女, 博士, 讲师, 研究方向为环境化学, E-mail: fengh@xzit.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author), E-mail: fengcj@xzit.edu.cn

showed good stability and predictive ability, with cross-validation coefficients (R_{cv}^2) of 0.665 and non-cross-validation coefficients (R^2) of 0.960. Model analysis showed that the contribution rates of steric fields and electrostatic fields to acute toxicity were 70.0% and 30.0%, respectively, indicating that the hydrophobicity and spatial structure of substituents were the most important factors in determining acute toxicity, followed by charge distribution, hydrogen bonding, and coordination. Guided by the three-dimensional equipotential map, this paper designed 6 new molecules that were expected to have higher acute toxicity to luminescent bacteria. These molecules needed to be further verified for their activity through biological experiments. These findings provided not only a theoretical basis for understanding the toxicity mechanism of phenylsulfonyl carboxylate derivatives but also useful information for designing compounds with higher toxicity, which is of great significance for environmental monitoring and the development of biotechnology.

Keywords: phenylsulfonyl carboxylate derivative; *Photobacterium phosphoreum*; acute toxicity; comparative molecular field analysis; molecular design

苯磺基羧酸酯类化合物被广泛应用于合成各种杀虫剂、除草剂和驱虫剂,其大量使用已对环境造成了很大的负面影响,日益受到人们的普遍关注。已有多种试验体系被用来定量评价此类化合物对环境的危害,其中发光菌急性毒性实验就是最为常用的方法。定量结构-活性相关性(quantitative structure-activity relationship, QSAR)^[1-4]理论研究为此提供了 1 个节省时间和资金的简便高效方法,它是 1 种根据已知生物活性的化合物特征参数,通过数学方法建立起对同系列的未知化合物的生物活性进行预测的量化关系模型,已成为化学、环境、生物等学科的重要研究领域。目前, QSAR 主要分为二维定量构效关系(2D-QSAR)^[5-11]和三维定量构效关系(3D-QSAR)^[12-22]。后者是通过引入分子三维结构信息来研究化合物分子与受体相结合的三维结构特征,如使用最为广泛的比较分子场分析法(comparative molecular field analysis, CoMFA)^[12-22]。本文基于 CoMFA,建立苯磺基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性($-\lg EC_{50}$)^[23]的 3D-QSAR 模型,以估算与预测苯磺基羧酸酯衍生物的 $-\lg EC_{50}$,并探讨影响 $-\lg EC_{50}$ 的主要空间结构因素。

1 材料与方法 (Materials and methods)

1.1 研究对象

苯磺基羧酸酯衍生物的基本结构^[23]见图 1,取代基及其相应的 $-\lg EC_{50}$ 值^[23]如表 1 所示。

35 种苯磺基羧酸酯衍生物按 6 : 1 比例随机分为训练集和测试集,分别由 30 个和 12 个(含 1 号模板分子及新设计的 6 个化合物,为表 1 中带“*”分子)化合物组成。训练集主要用于建立 3D-QSAR 模

型,测试集则用于模型的验证。

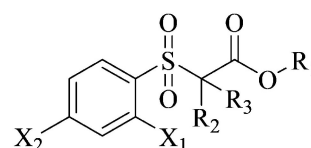


图 1 苯磺基羧酸酯衍生物分子的基本结构

Fig. 1 Basic structure of phenylsulfonyl carboxylate derivative molecules

1.2 分子能量优化与叠合

使用 SYBYL-X2.1 中的“Minimize”模块对苯磺基衍生物做最小分子能量优化,即使用 Tripos 力场^[24]和 Powell 方法使化合物能量最小化,最大迭代次数设置为 1 000,其他参数取默认值。所有化合物加载 Gasteiger-Hückel 电荷^[25]。然后将这些分子与公共骨架(将图 1 中 R_1 改为 C,并把 R_2 、 R_3 、 X_1 、 X_2 均删去,余下的部分即是用于叠合的公共骨架图)叠合,训练集与验证集的叠合图见图 2。

1.3 3D-QSAR 模型的建立与验证

采用 Lennard-Jones 和 Coulomb 函数分别计算每个苯磺基羧酸酯衍生物分子 CoMFA 的空间和静电场的场能值。以分子力场的场能值为自变量,相应的生物活性 $-\lg EC_{50}$ 为因变量,使用偏最小二乘(PLS)方法建立它们之间的线性关系。以留一法(leave-one-out)交叉验证用于获得最优主成分值(optimal number of components, ONC)和最高的交叉验证系数(Q^2)。使用最优主成分值进行非交叉验证并生成 3D-QSAR 模型。通过 Q^2 和非交叉验证系数(R^2)评估模型的预测能力和相关性。

表 1 苯磺基羧酸酯衍生物的分子结构与对发光菌的急性毒性 ($-\lg EC_{50}$)
Table 1 Themolecular structures and acute toxicity ($-\lg EC_{50}$) of phenylsulfonyl carboxylate derivatives
against *Photobacterium phosphoreum*

No.	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁	X ₂	$-\lg EC_{50,exp}^{[20]}$	$-\lg EC_{50,cal1}$	$-\lg EC_{50,cal2}$
1	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		H	H	2.28	2.269	2.29
2	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		H	H	2.12	2.104	2.01
3*	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		H	H	1.91	1.788	2.03
4	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		H	H	1.81	1.722	1.83
5	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		NO ₂	H	2.12	2.086	2.13
6	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -		NO ₂	H	1.78	1.881	1.67
7	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ -		NO ₂	H	1.81	1.879	1.72
8	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -		NO ₂	H	1.45	1.341	1.37
9	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₆ -		NO ₂	H	1.05	0.981	1.02
10*	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		Br	H	1.89	2.029	1.77
11	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		Br	H	1.76	1.864	1.43
12	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		Br	H	1.60	1.549	1.38
13	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		Br	H	1.31	1.480	1.31
14	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		Cl	H	1.96	2.074	1.95
15	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		Cl	H	1.92	1.905	1.71
16	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -		Cl	H	1.86	1.868	1.90
17*	(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		Cl	H	1.70	1.920	1.95
18	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₄ -		Cl	H	1.51	1.379	1.39
19	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -		Cl	H	1.32	1.319	1.25
20	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₆ -		Cl	H	0.90	0.957	1.18
21	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H	1.96	1.755	1.98
22	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	1.46	1.558	1.67
23*	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H	2.22	1.950	2.02
24	CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H	1.92	1.841	2.01
25	CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	1.68	1.661	1.73
26	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	H	1.22	1.209	1.34
27	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -		CH ₃	H	1.09	1.193	1.26
28	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		CH ₃	H	1.40	1.398	1.46
29	CH ₃	H	H	H	H	1.29	1.291	1.55
30	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	1.28	1.264	1.10
31	CH ₃	H	H	NO ₂	Cl	0.44	0.470	0.82
32	CH(CH ₃) ₂	H	H	NO ₂	Cl	1.13	1.206	0.94
33	CH ₃	H	H	H	NO ₂	1.49	1.487	1.49
34*	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	NO ₂	1.31	1.314	1.26
35	CH ₃	H	H	Cl	NO ₂	1.35	1.281	1.18
36*	CH ₃	H	H	H	H		1.479	
37*	CH ₃	CH ₃	H	H	H		2.007	
38*	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H		2.126	
39*	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H		2.134	
40*	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H		2.087	
41*	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H		1.871	

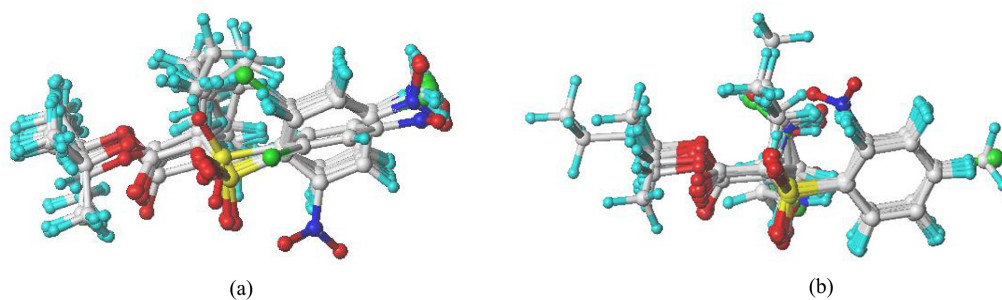


图 2 训练集 (a) 和测试集 (b) 的三维叠合图

Fig. 2 3D view of all the aligned molecules in the training set (a) and test set (b)

2 结果 (Results)

2.1 训练集 3D-QSAR 模型

训练集的 CoMFA 模型的相关参数如下:立体场和静电场的贡献率分别占 30.0% 和 70.0%, 相应 Q^2 为 0.665。在最优主成分数为 4 情况下, 建立非交叉验证的 3D-QSAR 模型的 R^2 、估计标准误差 (S_D) 分别 0.960、0.089, Fisher 检验值 (F)=148.312。

2.2 训练集 3D-QSAR 模型的质量检验

(1)模型的容变比(化合物数/自变量数)^[26-27] $S_v = 30/4 = 7.5$, >5 , 显示模型具有统计意义, 随机性低, 具备建模的基本要求。(2) $R^2 = 0.960$, >0.8 , 呈现良好的拟合性^[28]。 R^2 又称为削减误差比例, 因此, 该模型中隐含影响苯砒基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性 96.0% 因素, 仅有不足 4.0% 属于未知因素。(3) $R_{cv}^2 = 0.665$, >0.5 , 呈现良好的预测准确性^[29]。(4)该模型 Fisher 检验值的临界值 $F_{0.05}(4, 30) = 2.69$, 远小于 148.312, 说明该模型的自变量与因变量关系非常密切显著。

由表 1 可见, 计算值 ($-\lg EC_{50, \text{call}}$) 与相应实验值 ($-\lg EC_{50, \text{exp}}$) 较好吻合, 说明构建的模型具有良好的

内、外部预测能力。文献[23]采用密度泛函方法计算了这些化合物的量子化学参数, 通过多元线性回顾分析得到发光菌急性毒性的四元回归模型: $N = 35$, $R^2 = 0.846$, $R_{cv}^2 = 0.783$, $S_D = 0.170$, $F = 40.98$, 模型显示良好的相关性与稳健性, 其计算值见表 1 的 $-\lg EC_{50, \text{cal2}}$ 。基于同样样本, 建立 CoMFA 模型: $ONC = 4$, $N = 35$, $R^2 = 0.950$, $R_{cv}^2 = 0.700$, $S_D = 0.096$, $F = 143.894$, 显示比文献更好的相关性、稳健性与预测能力, 这是因为引入了分子的三维构象变量, 能更为真实反映苯砒基羧酸酯衍生物分子与发光菌体内靶标蛋白的相互作用。该模型的各项质量指标与训练集对应指数值非常接近, 也佐证训练集模型基本不存在随机相关, 具有统计意义。

2.3 CoMFA 模型三维等势图分析

以模板分子 1 为例阐述 CoMFA 立体场和静电场三维等势图, 图 3(a) 中靠近环丙基处有块较大黄色区域, 表示在此区域增大基团体积会降低活性。因此, 此处为环丁基、环戊基、环己基、环庚基, 其对发光菌急性毒性依次递减。如化合物 1 ~ 4 及 10 ~ 13 等。在靠近酯基的甲基处有块较大绿色区域, 此

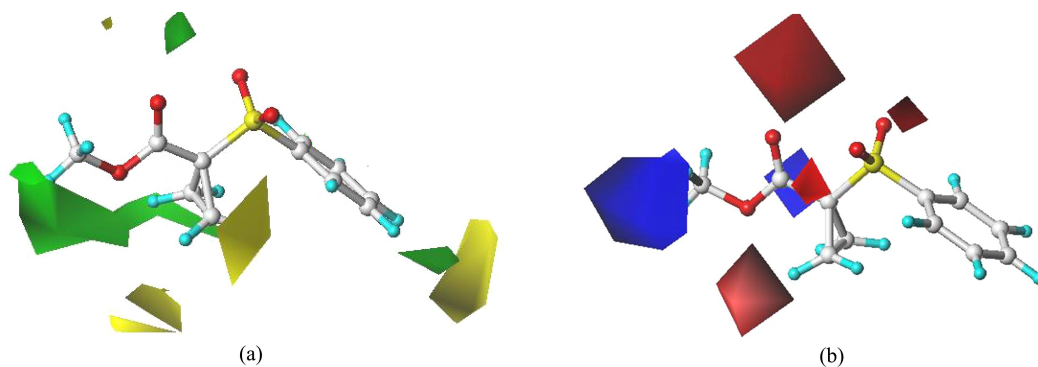


图 3 含有模板分子 1 的 CoMFA 立体场 (a) 与静电场 (b) 的等势图

Fig. 3 Contour maps of CoMFA steric field (a) and electrostatic field (b) with compound 1 as the template molecule

处引入较大体积基团,能够增强对发光菌的急性毒性。如 31(甲基)、32(异丙基)的体积在增大,相应对发光菌的急性毒性为 0.44、1.13,在增强。

图 3(b)中靠近环丙基处有块较大红色区域,表示在此区域引入负电性基团会增强活性。因此,此处为环丁基、环戊基、环己基、环庚基,其第二个碳原子上的正电性氢原子位于此区域,导致其对发光菌急性毒性依次递减。如化合物 1~4 及 10~13 等。在靠近酯基的甲基处有块较大蓝色区域,此处引入正电性基团,能够增强对发光菌的急性毒性。如 14 号的甲基中正电性氢原子正好进入蓝色区域,而 16 号异丙基、17 号正丁基的负电性碳原子位于蓝色区域,故其对发光菌的急性毒性减弱,依次为 1.96、1.86、1.70。

训练集的 CoMFA 模型给出的立体场和静电场对 $-\lg EC_{50}$ 的贡献分别为 70.0% 和 30.0%,静电作用明显弱于立体作用。因此,苯砒基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性的作用力主要来源于取代基的空间位阻、亲脂疏水性,其次是取代基与发光菌体内蛋白形成库仑力、氢键及配位作用。

2.4 分子设计

QSAR 研究目的之一是根据所建模型中隐含的影响生物活性的主要结构信息进行分子设计。由 2.3 分析可知,模板分子 1 是对发光菌急性毒性最强的最佳结构。因此,在其基础上将环丙基改为甲基、乙基,以及将其碳原子改为 H、F、Cl、OH、NH₂、NO₂,设计了 22 个新分子,模型所给的 $-\lg EC_{50}$ 预测值都小于 1 号分子。其中第 36~41 号分子的 $-\lg EC_{50}$ 较为接近模板分子,见表 1。

3 讨论 (Discussion)

采用 SYBYL-X2.1.1 分子模拟软件研究苯砒基羧酸酯衍生物对发光菌的急性毒性,训练集 S_M 的 CoMFA 模型: $N = 4$, $Q^2 = 0.665$, $R^2 = 0.960$, $F = 148.312$,显示很好的相关性、稳定性与预测能力。据 CoMFA 模型的三维等势图及贡献率可知,影响苯砒基羧酸酯衍生物对发光菌急性毒性主要作用力是取代基的空间位阻、疏水性,其次是库仑力、氢键与配位作用。模板分子具有对发光菌急性毒性最强的最佳结构,理论上难于设计出比模板分子更优的分子。

向为物质构效关系。

参考文献 (References):

- [1] 许禄,胡昌玉. 应用化学图论[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 247-258
Xu L, Hu C Y. Graph Theory of Applied Chemistry [M]. Beijing: Science Press, 2000: 247-258 (in Chinese)
- [2] 冯长君. 物质构效学应用[M]. 徐州: 中国矿业大学出版社, 2017: 1-17
Feng C J. Quantitative Structure-efficacy Relationship and Its Applications [M]. Xuzhou: China University of Mining and Technology Press, 2017: 1-17 (in Chinese)
- [3] 廖立敏, 李建凤, 雷光东. 含氯苯酚类化合物结构表征与毒性预测[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(6): 266-272
Liao L M, Li J F, Lei G D. Structural characterization and toxicity prediction of chlorinated phenolic compounds [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(6): 266-272 (in Chinese)
- [4] 张文灏, 陈景文, 徐童, 等. 外源化合物在鱼体内生物半减期的 QSAR 模型[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(3): 90-98
Zhang W H, Chen J W, Xu T, et al. QSAR models for predicting biological half-life of xenobiotics in fish [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(3): 90-98 (in Chinese)
- [5] 王遵尧, 韩香云, 翟志才, 等. 多氯联苯系列化合物的热力学性质和稳定性的密度泛函理论研究[J]. 化学学报, 2005, 63(11): 964-972
Wang Z Y, Han X Y, Zhai Z C, et al. Study on the thermodynamic property and relative stability of a series of polychlorinated biphenyls by density functional theory [J]. Acta Chimica Sinica, 2005, 63(11): 964-972 (in Chinese)
- [6] 石佳奇, 王甫洋, 孙莉, 等. 部分苯酚衍生物生物降解性的 2D 和 3D-QSBR 研究[J]. 科学通报, 2010, 55(16): 1600-1607
Shi J Q, Wang F Y, Sun L, et al. 2D and 3D quantitative structure-biodegradability relationship study of phenol derivatives [J]. Chinese Science Bulletin, 2010, 55(16): 1600-1607 (in Chinese)
- [7] 王遵尧, 韩香云, 王连生, 等. 二噁英、有机磷和直链脂肪醇的毒性与分子体积的关系[J]. 科学通报, 2004, 49(12): 1134-1138
Wang Z Y, Han X Y, Wang L S, et al. Relationship between the toxicity of dioxins, organophosphates and straight chain fatty alcohols and molecular volume [J]. Chinese Science Bulletin, 2004, 49(12): 1134-1138 (in Chinese)

- [8] 冯长君. 吡啶酰氨磺酰胺衍生物杀菌活性的理论研究[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2017, 32(3): 23-27
Feng C J. Theoretical study on the antifungal activity of pyridine carboxamide cyclohexyl sulfonamides to *Rhizoctonia cerealis* [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2017, 32(3): 23-27 (in Chinese)
- [9] 冯长君. 取代三唑-噻二唑类化合物生物活性的 QSAR 研究[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2018, 33(4): 39-44
Feng C J. QSAR study on the biological activity of substituted triazole-thiadiazoles derivatives [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2018, 33(4): 39-44 (in Chinese)
- [10] Li J F, Liao L M. Structural characterization and retention time simulation of allergenic fragrances [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2020, 39(10): 1753-1762
- [11] 郑玉婷, 乔显亮, 于洋, 等. 有机化学品生物富集因子定量结构-活性关系模型[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(2): 214-221
Zheng Y T, Qiao X L, Yu Y, et al. Quantitative structure-activity relationship model for bioconcentration factors of organic chemicals [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(2): 214-221 (in Chinese)
- [12] Feng H, Cao J P, Feng C J. CoMFA study on anti-proliferative activity of fluoroquinolone amide derivatives [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2022, 41(3): 2203241-2203247
- [13] 唐自强, 冯长君. 取代苯酚类化合物抑藻活性的 CoMFA 模型[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(4): 192-196
Tang Z Q, Feng C J. CoMFA model for inhibitory activity of chlorinated phenolic compounds to *Dunaliella salina* [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(4): 192-196 (in Chinese)
- [14] 唐自强, 冯长君. 硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的 CoMFA 模型[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(5): 327-332
Tang Z Q, Feng C J. CoMFA model for acute toxicity of nitroaromatic compounds to *Tetrahymena pyriformis* [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2020, 15(5): 327-332 (in Chinese)
- [15] 冯长君. 苯磺酰脲类化合物除草活性的 CoMFA 模型[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2019, 34(2): 21-25
Feng C J. CoMFA model of herbicidal activity of phenyl-sulfonylurea derivatives [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2019, 34(2): 21-25 (in Chinese)
- [16] 冯长君. 硝基苯衍生物对发光菌抑制毒性的 CoMFA 模型[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2020, 35(1): 28-31
Feng C J. CoMFA model of inhibitory activity for nitrobenzene derivatives to photobacteria [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2020, 35(1): 28-31 (in Chinese)
- [17] 邹壬萱, 段文贵, 林桂汕, 等. 含偕二甲基环丙烷的 1,3,4-噻二唑-硫脲化合物的合成、抑菌活性及 3D-QSAR 研究[J]. 林产化学与工业, 2022, 42(5): 45-55
Zou R X, Duan W G, Lin G S, et al. Synthesis, antifungal activity and 3D-QSAR study of novel 1,3,4-thiadiazole-thiourea compounds containing gem-dimethylcyclopropane ring [J]. Chemistry and Industry of Forest Products, 2022, 42(5): 45-55 (in Chinese)
- [18] 冯长君. 基于 CoMFA 研究氟喹诺酮 C-3 噻唑酮衍生物抗胰腺癌活性[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2021, 36(3): 8-12
Feng C J. Study on anti-pancreatic cancer activity of fluoroquinolone C-3 thiazolone derivatives based on CoMFA [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2021, 36(3): 8-12 (in Chinese)
- [19] Fu L, Zhao L N, Guo H M, et al. Discovery of 4-thiazol-N-(pyridin-2-yl) pyrimidin-2-amine as novel cyclin-dependent kinases 4 and 6 dual inhibitors via 3D-QSAR and molecular simulation [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2022, 41(3): 2203108-2203124
- [20] Zhu L L, Qin Z L, Feng C J. CoMFA model and molecular design of anti-excitatory activity for benzodiazepinooxazole derivatives against mice [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2021, 40(8): 1075-1081
- [21] 冯惠, 于洪锋, 冯长君. 氟喹诺酮三唑酮衍生物抗增殖活性的 CoMFA 模型[J]. 化学通报, 2021, 84(3): 284-287
Feng H, Yu H F, Feng C J. CoMFA model of anti-proliferative activities of fluoroquinolone triazolone derivatives against human leukemia HL60 cells [J]. Chemistry, 2021, 84(3): 284-287 (in Chinese)
- [22] 冯长君. 噻唑啉衍生物抗胃癌活性的 CoMFA 模型[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2022, 37(1): 31-35
Feng C J. CoMFA model of anti-gastric cancer activity of quinazoline derivatives [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2022, 37(1): 31-35 (in Chinese)
- [23] 杭烨超, 李方实. 苯磺基羧酸酯类化合物急性毒性的 QSAR 研究[J]. 南京工业大学学报, 2006, 28(4): 104-

- 107
- Hang Y C, Li F S. QSAR study on acute toxicities of phenylsulfonyl carboxylate compounds [J]. Journal of Nanjing Tech University (Natural Science Edition), 2006, 28(4): 104-107 (in Chinese)
- [24] Clark M, Cramer R D III, Van Opdenbosch N. Validation of the general purpose tripos 5.2 force field [J]. Journal of Computational Chemistry, 1989, 10(8): 982-1012
- [25] Gasteiger J, Marsili M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity: A rapid access to atomic charges [J]. Tetrahedron, 1980, 36(22): 3219-3228
- [26] 唐自强, 冯惠, 么冰, 等. 多氯联苯生物降解速率常数的电性拓扑模型[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(5): 319-324
- Tang Z Q, Feng H, Yao B, et al. Electrotopological model of biodegradation rate constant for polychlorinated biphenyls [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2022, 17(5): 319-324 (in Chinese)
- [27] 冯长君. 多溴联苯醚生物富集因子的 CoMFA 模型[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2023, 38(4): 1-4, 39
- Feng C J. CoMFA model of bioconcentration factors of polybrominated diphenyl ethers [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology (Natural Sciences Edition), 2023, 38(4): 1-4, 39 (in Chinese)
- [28] 张骥, 申鹏, 陆涛, 等. 黄酮类化合物抑制 MMP-9 的定量结构-活性关系和结构修饰的理论研究[J]. 化学学报, 2011, 69(4): 383-392
- [29] Golbraikh A, Tropsha A. Beware of Q^2 ! [J]. Journal of Molecular Graphics & Modelling, 2002, 20(4): 269-276
- ◆