

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20191017002

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)

硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的 CoMFA 模型

唐自强^{1,2}, 冯长君^{1,*}

1. 徐州工程学院材料与化学工程学院, 徐州 221018

2. 徐州技师学院, 徐州 221151

收稿日期: 2019-10-17 录用日期: 2019-11-04

摘要: 研究 45 种硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的半数生长抑制浓度负对数值(pIC_{50})的三维-定量构效关系(3D-QSAR)。基于比较分子力场分析(CoMFA)方法建立训练集的 3D-QSAR 模型, 其判定系数(R^2)为 0.932, 交叉验证系数(Q^2)为 0.738, 表明模型具有良好的相关性、稳定性和预测能力。该模型的立体场和静电场对 pIC_{50} 值的贡献率依次为 39.0% 和 61.0%。基于 CoMFA 等势图, 揭示了 2,3 位上键合负电基团是影响硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的主要因素。

关键词: 硝基芳烃; 梨形四膜虫; 急性毒性; 比较分子力场分析; 三维定量构效关系

文章编号: 1673-5897(2020)5-327-06 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

CoMFA Model for Acute Toxicity of Nitroaromatic Compounds to *Tetrahymena pyriformis*

Tang Ziqiang^{1,2}, Feng Changjun^{1,*}

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

2. Xuzhou Technical Institute, Xuzhou 221151, China

Received 17 October 2019 accepted 4 November 2019

Abstract: Three-dimensional (3D) quantitative structure-activity relationships (QSAR) of acute toxicity (indicating by the negative logarithm of median growth-inhibition concentration (pIC_{50})) of 45 nitroaromatic compounds to *Tetrahymena pyriformis* were studied in this paper. The 3D-QSAR model of training set is established based on comparative molecular force field analysis (CoMFA), and its judgment coefficient (R^2) and cross-validation coefficient (Q^2) are 0.932 and 0.738, which shows that the model has good correlation, stability and prediction ability. In this model, the contributions of the steric and electrostatic fields to the pIC_{50} value were 39.0% and 61.0%, respectively. Based on the CoMFA equipotential diagram, it was revealed that the negative groups bonded at the 2 and 3 positions were the main factors affecting the acute toxicity of nitroaromatic hydrocarbons to *Tetrahymena pyriformis*.

Keywords: nitroaromatic compound; *Tetrahymena pyriformis*; acute toxicity; comparative molecular field analysis; three dimensional quantitative structure-activity relationship

基金项目: 结构化学国家重点实验室开放基金资助项目(2016028)

第一作者: 唐自强(1963—), 男, 学士, 教授, 研究方向为物质构效学, E-mail: tzq63@163.com

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

分子结构是决定物质理化性质及其在环境中迁移转化行为和生态毒理学效应的内因,因此,结构与性质之间具有内在联系,以数学方程形式予以表达,就形成定量结构-活性相关关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)。经统计诊断为质量良好的 QSAR 模型,可为有机污染物环境毒性评估提供参考信息,以降低昂贵的测试费用和减少动物实验^[1-8]。

硝基芳烃类有机物结构稳定,种类繁多且复杂,难以降解,属高毒污染物。因此,这类化合物一直备受关注,有些硝基芳烃已被美国环境保护局和中国生态环境保护部列入优先控制污染物黑名单。为预测硝基芳烃类化合物生物毒性,闫秀芬等^[9]和顾云兰等^[10]采用量化方法研究硝基芳烃对梨形四膜虫(*Tetrahymena pyriformis*)的急性毒性(以半数生长抑制浓度的负对数值(pIC_{50})表征);何琴等^[11]和堵锡华等^[12]基于人工神经网络方法给出 45 种硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的良好 QSAR 模型;金颢等^[13]

以量化参数给出了 36 种硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的人工神经网络模型;Liao 等^[14]以三维全息原子相互作用矢量场的(three-dimensional holographic vector of atomic interaction field, 3D-HoVAIF)方法建立了上述 45 种硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的 QSAR 模型。这些研究多为 QSAR 的二维方法,且所用三维-定量构效关系(3D-QSAR)方法^[15-17]中也没有涉及使用最为广泛的比较分子力场分析法(comparative molecular force field analysis, CoMFA)。因此,笔者以 CoMFA 方法建立了 45 种硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性 pIC_{50} 值^[14]的 3D-QSAR 模型,以揭示硝基芳烃分子周围立体场和静电场分布对其急性毒性的影响,探讨其生物毒性作用的分子机理。

1 数据来源 (Data source)

45 种硝基芳烃对梨形四膜虫的急性毒性,以 IC_{50} 表示,文献[14]给出其 pIC_{50} 。硝基芳烃分子的具体结构及 pIC_{50} 值如表 1 所示。

表 1 硝基芳烃的分子结构与急性毒性 pIC_{50} 值

Table 1 The molecular structures and pIC_{50} value of acute toxicity of nitroaromatic compounds

序号 No.	硝基芳烃化合物 Nitroaromatic compounds	$\text{pIC}_{50\text{exp.}}$ ^[14]	$\text{pIC}_{50\text{cal.}}$	$\Delta(\text{pIC}_{50})$
01	硝基苯 Nitrobenzene	0.14	0.07	0.07
02*	4-甲基硝基苯 4-Methylnitrobenzene	0.17	0.51	-0.34
03	3-氟硝基苯 3-Fluoronitrobenzene	0.20	0.46	-0.26
04	2-氟硝基苯 2-Fluoronitrobenzene	0.23	0.60	-0.37
05	4-氟硝基苯 4-Fluoronitrobenzene	0.25	0.29	-0.04
06	2,6-甲基硝基苯 2,6-Dimethylnitroben	0.30	0.40	-0.10
07*	4-溴硝基苯 4-Bromonitrobenzene	0.38	0.54	-0.16
08	4-乙基硝基苯 4-Ethylnitrobenzene	0.43	0.43	0.00
09	4-氯硝基苯 4-Chloronitrobenzene	0.43	0.48	-0.05
10	2,3-甲基硝基苯 2,3-Dimethylnitrobenzene	0.56	0.52	0.04
11	2,4-甲基硝基苯 3,4-Dimethylnitrobenzene	0.59	0.55	0.04
12*	2-氯硝基苯 2-Chloronitrobenzene	0.68	0.61	0.07
13	3-氯-2-甲基硝基苯 3-Chloro-2-methylnitrobenzene	0.68	0.65	0.03
14	3-氯-4-氟硝基苯 3-Chloro-4-fluoronitrobenzene	0.80	0.90	-0.10
15	5-氯-2-甲基硝基苯 5-Chloro-2-methylitrobenzene	0.82	0.72	0.10
16	3-氯硝基苯 3-Chloronitrobenzene	0.84	0.68	0.16
17*	2-溴硝基苯 2-Bromonitrobenzene	0.86	0.60	0.26
18	2,4,6-三甲基硝基苯 2,4,6-Trimethylnitrobenzene	0.86	0.93	-0.07
19	6-甲基-1,3-二硝基苯 6-Methyl-1,3-dinitrobenzene	0.87	1.28	-0.41
20	1,3-二硝基苯 1,3-Dinitrobenzene	0.89	1.07	-0.18
21	2,4-二氯硝基苯 2,4-Dichloronitrobenzene	0.99	1.05	-0.06
22*	2,3-二氯硝基苯 2,3-Dichloronitrobenzene	1.07	1.16	-0.09
23	2,5-二氯硝基苯 2,5-Dichloronitrobenzene	1.13	1.01	0.12
24	3,5-二氯硝基苯 3,5-Dichloronitrobenzene	1.13	1.22	-0.09
25	3,4-二氯硝基苯 3,4-Dichloronitrobenzene	1.16	1.10	0.06

续表1

序号 No.	硝基芳烃化合物 Nitroaromatic compounds	pIC _{50exp.} ^[14]	pIC _{50cal.}	Δ(pIC ₅₀)
26	3-溴硝基苯 3-Bromonitrobenzene	1.22	0.77	0.45
27*	1,2-二硝基苯 1,2-Dinitrobenzene	1.25	1.40	-0.15
28	1,4-二硝基苯 1,4-Dinitrobenzene	1.30	1.24	0.06
29	2,5-二溴硝基苯 2,5-Dibromonitrobenzene	1.37	0.97	0.40
30	2,4,6-三氯硝基苯 2,4,6-Trichloronitrobenzene	1.43	1.39	0.04
31	2,3,5,6-四氯硝基苯 2,3,5,6-Tetrachloronitrobenzene	1.47	1.69	-0.22
32*	2,3,4-三氯硝基苯 2,3,4-Trichloronitrobenzene	1.51	1.61	-0.10
33	2,4,5-三氯硝基苯 2,4,5-Trichloronitrobenzene	1.53	1.47	0.06
34	1-氟-2,4-二硝基苯 2,4-Dinitrofluorobenzene	1.71	1.70	0.01
35	2,3,4,5-四氯硝基苯 2,3,4,5-Tetrachloronitrobenzene	1.78	2.02	-0.24
36	2,3,4,6-四氯硝基苯 2,3,4,6-Tetrafluoronitrobenzene	1.87	1.81	0.06
37*	2,3,4-三氟硝基苯 2,3,4-Trifluoronitrobenzene	1.89	1.30	0.59
38	4-氯-1,3-二硝基苯 4-Chloro-1,3-dinitrobenzene	1.98	1.59	0.39
39	2,5-二氟-2,4-二硝基苯 1,5-Difluoro-2,4-dinitrobenzene	2.03	2.01	0.02
40	2,4,6-三氯-1,3-二硝基苯 2,4,6-Trichloro-1,3-dinitrobenzene	2.19	2.08	0.11
41	1,2-二氯-4,5-二硝基苯 1,2-Dichloro-4,5-dinitrobenzene	2.21	2.42	-0.21
42*	4-溴-1,3-二硝基苯 4-Bromo-1,3-dinitrobenzene	2.31	1.54	0.77
43	3,5-二氯-1,2-二硝基苯 3,5-Dichloro-1,2-dinitrobenzene	2.42	2.40	0.02
44	五氟硝基苯 Pentafluoronitrobenzene	2.43	2.37	0.06
45	2,3,5,6-四氯-1,4-二硝基苯; 2,3,5,6-Tetrachloro-1,4-dinitrobenzene	2.74	2.66	0.08

注: pIC₅₀ 为半数生长抑制浓度的负对数值; exp.表示实验值, cal.表示计算值; * 标示出测试集分子。
Note: pIC₅₀ is the negative logarithmic value of half growth inhibition concentration; Exp. indicates the experimental value and cal. indicates the calculated value; * indicates test set molecules.

2 建模方法 (Modeling method)

使用 Tripos 公司最新版本 Sybylx2.1.1 分子模拟软件完成 45 种硝基芳烃^[14]对梨形四膜虫的急性毒性的 3D-QSAR 分析及建立 CoMFA 模型。

2.1 化合物低能构象的确定及分子叠合

一般采用分子的最低能量构象代替其生物活性构象。首先使用 Sybylx2.1.1 软件中的 Sketch Molecule 模块构建 45 个硝基芳烃分子^[14]的初始三维空间结构, 然后通过 Minimize 模块, 选取 Tripos 力场, 加 Gasteiger-Huckel 电荷。以此进行所有分子的分子力学优化, 获取相应最低能量构象, 并以此构象作为分子叠合的生物活性构象。

将 45 个硝基芳烃分子按照从低至高排序, 遵循 5 : 1 原则选取分子 2、7、12、17、22、27、32、37、42 和 45 为测试集(test set), 其中, 45 号为模板分子; 余下 36 个分子作为训练集(training set), 亦含 45 号模板分子。在 CoMFA 研究中, 所谓模板分子是指总体生物活性最强的分子。常用的是基于公共骨架的原子契合叠合方法, 即保证所有分子取向的一致性, 使分子间相互重叠时的均方根偏差最小。以对梨形四

膜虫的急性毒性 pIC₅₀ 值最大的 2,3,4,5-四氯硝基苯分子中的公共骨架, 运用 Align Database 模块分别对训练集和测试集中分子予以叠合。训练集的叠合图如图 1 所示(测试集的叠合图与图 1 相同, 故予以省略), 由图 1 可知, 公共骨架的原子契合非常密切, 呈现良好的叠合效果。

2.2 CoMFA 模型的建立

采用 Tripos 标准力场, 对训练集和测试集的叠合分子周围每个网格点上的立体场(steric, St)和静电场(electrostatic, El)的场能值进行计算, 采用偏最小二乘法 (partial least squares, PLS) 方法进行建模^[18-19]。第一步, 用逐一剔除法 (leave-one-out, LOO)予以交叉验证, 即以 pIC₅₀ 为因变量, 场能值为自变量建模, 得交叉验证系数(Q²)和最佳主成分数(N)。以 Q² 衡量模型的稳健性与预测能力, Q² > 0.5 的模型, 才具有 95%的可信度^[20], 所含机会相关的可能性<5%。模型中的化合物数(m)与变量数(即最佳主成分数)之比称为样变比(Sv)。只有满足 Sv ≥ 5 的模型, 才可能具有统计学意义且或然性较低^[21-22]。第二步, 用非交叉验证的回归分析, 得到非

交叉验证判定系数(R^2)、估计标准误差(S_D)和统计方差比(F)。一般认为,判定系数(R^2) >0.80 的方程是合理的,具有良好的拟合能力^[23]。最后采用 View CoMFA 模块,以三维等势图直观反映出立体场和静电场对化合物 pIC_{50} 的贡献。

3 结果与讨论 (Results and discussion)

3.1 CoMFA 的 3D-QSAR 模型

训练集的 CoMFA 模型:交叉验证部分中 $Q^2 = 0.738 > 0.5$, $N=5$, $Sv = m/N = 7.2 > 5$,表明模型具有很好的预测能力和稳健性;非交叉验证部分中 $R^2 = 0.932 > 0.8$,显示急性毒性与场能之间具有良好相关性;在 95% 显著性水平下,训练集的 CoMFA 模型的 F 临界值为 $F_{0.05}(5, 30) = 2.53$ 。而模型的 F 值为 82.40,是其临界值 2.53 的 32 倍之多,表明所建模型密切相关。该模型的 S_D 为 0.201,仅是最大差值($\Delta S = pIC_{50 \max} - pIC_{50 \min} = 2.74 - 0.14 = 2.60$)的 7.7%, $< 10\%$,说明不存在离异点^[24]。利用训练集的模型对测试集中分子的 pIC_{50} 进行预测,以检验其预测能力。测试集的 pIC_{50} 预测值如表 1 所示,与相应实验值基本吻合,平均绝对误差仅为 0.28,表明模型确实具有较好的预测能力。

3.2 CoMFA 等势图

图 2(a)为训练集中以 pIC_{50} 最高的分子 45 号为模板的 CoMFA 模型的三维立体作用分布图,其中,

绿色区域表示增大取代基体积有利于提高化合物的急性毒性,黄色区域为减小立体位阻有利于提高急性毒性。由立体场的空间分布可知,在硝基的 2、3 和 6 位的 3 个位置上引入体积较大基团,相应化合物的 pIC_{50} 升高。例如,在硝基的 2、3 和 6 位的 3 个位置上,溴取代的化合物急性毒性 pIC_{50} 值高于氯取代的。分子 17 号强于 12 号,26 号强于 16 号,29 号强于 23 号。尚需指出,图 2(a)中未出现黄色区域,这可能因为在苯环上的所有取代基的体积都比梨形四膜虫体内靶标提供的空穴要小,不存在空间位阻。

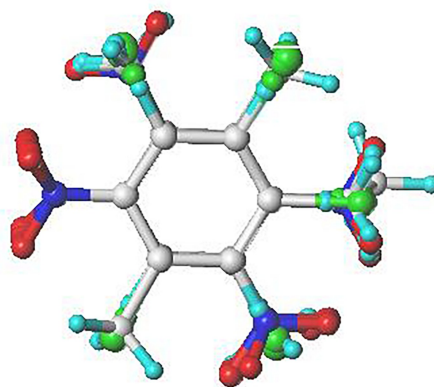


图 1 训练集的三维叠合图

Fig. 1 The three dimensional view of all the aligned molecules in training set

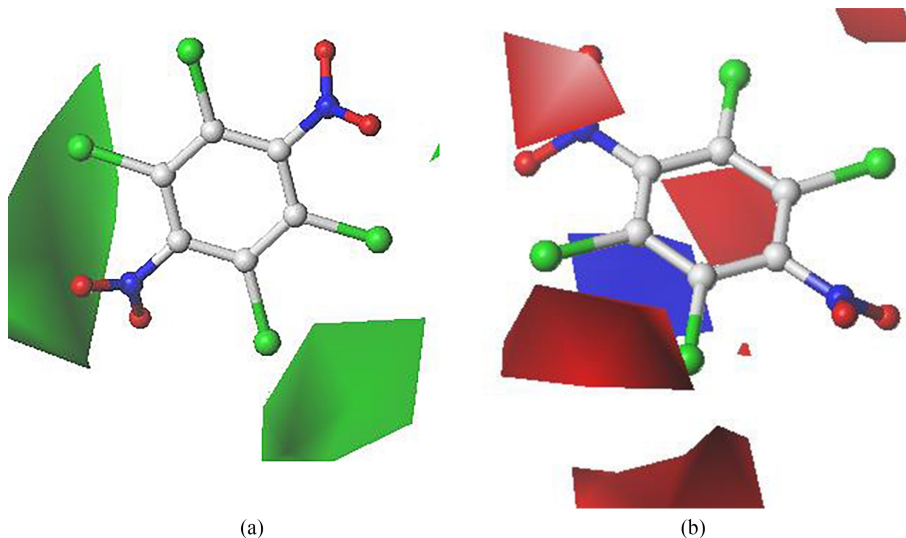


图 2 CoMFA 模型的立体场 (a) 与静电场 (b) 等势图

注:CoMFA 表示比较分子力场分析。

Fig. 2 CoMFA contour maps for (a) steric field and (b) electrostatic field

Note: CoMFA stands for comparative molecular force field analysis.

图 2(b)为 45 号分子周围的静电场分布图,蓝色区域为增大基团正电性有利于化合物活性的提高,红色区域则表示引入带负电荷的基团对活性有利。由静电场的空间分布可知,仅有一块蓝色区域在硝基的 2,3 位,且覆盖苯环 2,3 位上的碳原子;红色区域较多,表现出硝基的 2,3 位之间以及较远离 3 位的 2 个红色区域对急性毒性影响较大。如在硝基的 2,3 位的 2 个位置上,氟(负电性最强的取代基)取代的化合物急性毒性 pIC_{50} 值强于氯(负电性较弱)取代的。分子 34 号强于 21 号,37 号强于 32 号。

训练集模型的立体场和静电场对 pIC_{50} 值的贡献率依次为 39.0% 和 61.0%,表明静电场强于立体场。其中,静电场主要为电荷库伦力、氢键和配位作用。苯环上连有负电基团($-F$ 、 $-Cl$)等,使苯环上正电荷量增加,易进攻梨形四膜虫体内酶、蛋白质等生物大分子的重要功能基团(如带有负电荷的巯基、羟基和氨基等),从而影响梨形四膜虫的正常生理功能,导致生物中毒。另外,苯环上的负电基团可与靶标内金属离子形成配位键。对于立体场,一般包含空间位阻和疏水作用。其中,取代基体积越大,相应分子疏水性越强,脂溶性越好,越易被细胞膜富集而产生生物毒性。顾云兰等^[10]以量化参数建立了化合物的三元数学模型,模型中的变量包括苯环上净电荷增量(ΔQ_R)、分子体积(V)和最低空轨道能。显然,本研究结果与之基本一致。

综上所述,本研究结果表明:

(1)基于 CoMFA 方法研究硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性 pIC_{50} 值的三维定量构效关系: $N=5$, $S_v=7.2$, $Q^2=0.738$, $R^2=0.932$, $F=82.40$,显示良好的相关性、稳定性和预测能力。

(2)所建 CoMFA 模型的三维等势图较好地解释了硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性 pIC_{50} 值的影响,主要表现在苯环的 2,3-位上键合体积较大的负电基团(如 $-F$ 、 $-Cl$ 等)利于急性毒性的增强。

通讯作者简介:冯长君(1954—),男,学士,教授,主要研究方向为物质构效学。

参考文献 (References):

- [1] Feng H, Feng C J. QSAR studies on the inhibitory activity of levofloxacin-thiadiazole HDACi conjugates to histone deacetylases [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2018, 37: 1679-1688
- [2] 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: 自然科学版, 2017, 32(3): 23-27
- [3] 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: 自然科学版, 2018, 33(4): 39-44
- [4] Tong J B, Wang Y, Lei S, et al. 3D-QSAR and docking studies of 1,3,4-thiazolidinone derivatives using R-group search and surflex-dock [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2019, 38(3): 464-475
- [5] 郑珊珊, 李田田, 王晶, 等. 芳香族化合物与水合电子水相反应速率常数的 QSAR 模型研究[J]. 环境化学, 2019, 38(5): 1005-1013
- [6] Qu R J, Liu J Q, Li C G, et al. Experimental and theoretical insights into the photochemical decomposition of environmentally persistent perfluorocarboxylic acids [J]. Water Research, 2016, 104: 34-43
- [7] Zeng X L, Qu R J, Feng M B, et al. Photodegradation of polyfluorinated dibenzo-*p*-dioxins (PFDDs) in organic solvents: Experimental and theoretical studies [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50 (15): 8128-8134
- [8] Liu H X, Shi J Q, Liu H, et al. Improved 3D-QSPR analysis of the predictive octanol-air partition coefficients of hydroxylated and methoxylated polybrominated diphenyl ethers [J]. Atmospheric Environment, 2013, 77: 840-845
- [9] 闫秀芬, 肖鹤鸣, 居学海, 等. 硝基芳烃对梨形四膜虫毒性的 QSAR 研究[J]. 化学学报, 2006, 64(5): 375-380
- [10] Yan X F, Xiao H M, Ju X H, et al. QSAR study of nitroaromatic compounds toxicity to the *Tetrahymena pyriformis* [J]. Acta Chimica Sinica, 2006, 64(5): 375-380 (in Chinese)
- [11] 顾云兰, 陶建清, 费正皓. 硝基芳烃对梨形四膜虫急性毒性的定量构效关系研究[J]. 化学研究与应用, 2009, 21(2): 234-238
- [12] Gu Y L, Tao J Q, Fei Z H. QSAR study on the acute toxicity of nitroaromatic compounds to the *Tetrahymena pyriformis* [J]. Chemical Research and Application, 2009,

- 21(2): 234-238 (in Chinese)
- [11] 何琴, 王淑敏, 易成. 基于神经网络的硝基芳烃急性毒性 QSAR 研究[J]. 湖北农业科学, 2013, 52(5): 1174-1176
- He Q, Wang S M, Yi C. QSAR study on acute toxicity of nitroaromatic compounds based on BP neural network [J]. Hubei Agricultural Sciences, 2013, 52(5): 1174-1176 (in Chinese)
- [12] 堵锡华, 王超. 硝基芳烃化合物急性毒性预测的理论研究[J]. 生态环境学报, 2017, 26(7): 1152-1156
- Du X H, Wang C. Theoretical studies on the acute toxicity of nitroaromatic compounds by neural network method [J]. Ecology and Environmental Sciences, 2017, 26(7): 1152-1156(in Chinese)
- [13] 金颢, 柴欢, 金俏. 基于不同建模方法的硝基苯急性毒性 QSAR 比较研究[J]. 沈阳化工大学学报, 2016, 30(2): 124-129
- Jin B, Chai H, Jin Q. Acute toxicity of nitrobenzene modeling method based on different QSAR comparative study [J]. Journal of Shenyang University of Chemical Technology, 2016, 30(2): 124-129 (in Chinese)
- [14] Liao L M, Huang X, Li J F. Structural characterization and acute toxicity simulation for nitroaromatic compounds [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2016, 35(3): 449-456
- [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: 自然科学版, 2019, 34(2): 21-25
- Feng C J. QSAR studies on the biological activity of substituted triazolo-benzothiazole derivatives [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology: Natural Sciences Edition, 2019, 34(2): 21-25 (in Chinese)
- [16] Babu S, Sohn H, Madhavan T. Computational analysis of CRTh2 receptor antagonist: Aligand-based CoMFA and CoMSIA approach [J]. Computational Biology and Chemistry, 2015, 56(1): 109-121
- [17] 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: 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)
- [18] Wang J L, Li L, Hu M B, et al. In silico drug design of inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta inhibitors from 2-acylamino-3-aminothienopyridines based on quantitative structure-activity relationships and molecular docking [J]. Computational Biology and Chemistry, 2019, 78(1): 297-305
- [19] 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)
- [20] Dixit A, Kashaw S K, Gaur S, et al. Development of CoMFA, advance CoMFA and CoMSIA models in pyroloquinazoles as thrombin receptor antagonist [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12(13): 3591-3598
- [21] Shuang X, Yue F, Cheng J G, et al. QAAR exploration on pesticides with high solubility: An investigation on sulfonylurea herbicide dimers formed through $\pi - \pi$ stacking interactions [J]. Chinese Chemical Letters, 2014, 25(12): 973-977
- [22] 刘东, 章文军, 许禄. 手性羧酸和氨基酸类化合物的构效关系研究[J]. 化学学报, 2009, 67(2): 145-150
- Liu D, Zhang W J, Xu L. Quantitative structure-activity/property relationships for chiral hydroxy acids and amino acids [J]. Acta Chimica Sinica, 2009, 67(2): 145-150 (in Chinese)
- [23] 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
- Zhang J, Shen P, Lu T, et al. Theoretical studies on quantitative structure-activity relationship and structural modification for the inhibition of MMP-9 by flavonoids [J]. Acta Chimica Sinica, 2011, 69(4): 383-392 (in Chinese)
- [24] Sung-Sau S, Kaplur M. A comparative study of ligand-receptor complex binding affinity prediction methods based on glycogen phosphorylase inhibitors [J]. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 1999, 13(3): 243-258
- ◆