

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20200208001

冯惠, 石春玲, 李靖, 等. 酚类化合物麻醉毒性的 CoMFA 研究[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(3): 340-346

Feng H, Shi C L, Li J, et al. CoMFA study on polar narcosis toxicity of phenols [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(3): 340-346 (in Chinese)

酚类化合物麻醉毒性的 CoMFA 研究

冯惠, 石春玲, 李靖, 周俊, 冯长君*

徐州工程学院化学化工学院, 徐州 221018

收稿日期: 2020-02-08 录用日期: 2020-04-27

摘要: 通过比较分子力场分析方法(CoMFA)建立酚类化合物对梨形四膜虫极性麻醉毒性(pT)的三维定量结构-活性相关(3D-QSAR)模型。基于训练集 41 个化合物建立了预测模型, 10 个化合物作为验证集(含模板分子)。训练集的 CoMFA 模型显示立体场、静电场对麻醉毒性贡献依次为 53.9% 和 46.1%。其交叉验证相关系数(R^2_{cv})为 0.735, 非交叉验证相关系数(R^2)为 0.971。对训练集、测试集中的化合物麻醉毒性进行预测, 显示出较强的稳定性和良好的预测能力。根据 CoMFA 模型的立体场和静电场三维等势线图可知, 在羟基的间、对位上引入小体积基团, 以及邻、对位有负电性基团, 有利于提高酚类衍生物的麻醉毒性。基于此, 设计了 7 种具有更高麻醉毒性的酚类化合物, 有待生物医学实验验证。

关键词: 酚类衍生物; 梨形四膜虫; 极性麻醉毒性; 比较分子力场分析

文章编号: 1673-5897(2021)3-340-07 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

CoMFA Study on Polar Narcosis Toxicity of Phenols

Feng Hui, Shi Chunling, Li Jing, Zhou Jun, Feng Changjun*

School of Chemistry & Chemical Engineering, Xuzhou University of Technology, Xuzhou 221018, China

Received 8 February 2020 accepted 27 April 2020

Abstract: The polar narcosis toxicity (pT) of phenols against *Tetrahymena pyriformis* was applied to 3D-QSAR models by using the comparative molecular field analysis (CoMFA) method. The predicting model was established based on the training set of 41 compounds, which was verified by the test set of 10 compounds (containing template molecule). The results showed that the contributions of steric and electrostatic fields were 53.9% and 46.1%, respectively. The coefficients of the cross-validation (R^2_{cv}) and the non cross-validation (R^2) were 0.735 and 0.971, respectively. The model were used to predict the activities of the compounds for the training set and the testing set. The results indicated that the model had strong stability and good predictability. According to the three-dimensional equipotential maps of the CoMFA model, it can be seen that the introduction of small-volume groups in the meta- and para-positions of hydroxyl groups, as well as ortho- and para-negative groups, is conducive to improving the anesthetic toxicity of phenolic derivatives. Based on the 3D-contour maps, seven phenols with higher polar narcosis toxicity were designed; however, those are still needed to be verified by the experimental results.

Keywords: phenols; *Tetrahymena pyriformis*; polar narcosis toxicity; comparative molecular field analysis

基金项目: 结构化学国家重点实验室开放基金资助项目(2016028); 江苏省大学生创新创业训练项目(xcx2020143)

第一作者: 冯惠(1985—), 女, 博士研究生, 讲师, 研究方向为环境污染物构效学, E-mail: fenghuixzjs@sina.com

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

由于酚类化合物具有十分广泛的应用,如在医药、合成纤维、生产化学试剂和香料等领域,导致其成为工业废水中常见的一类具有高毒性且难以降解的有机污染物,对人类和生态环境产生较大的威胁。因此,对酚类化合物毒性的构效关系研究已引起人们关注。王甫洋等^[1]利用 16 种酚类化合物对青海弧菌 Q67 毒性,建立 3D-QSAR 模型,在最佳主成分数(N)为 3 条件下,交叉验证相关系数(R^2_{cv})为 0.703,非交叉验证相关系数(R^2)为 0.983。邓小龙等^[2]根据 50 种酚类化合物对梨形四膜虫(*Tetrahymena pyriformis*)的极性麻醉毒性(以“ pT ”表示),首先计算出每个分子的 1 264 个描述符,采用最小冗余最大相关(minimal redundancy maximal relevance, mRMR)-距离相关系数(distance correlation, dCor)方法(即 mRMR-dCor 方法)建立支持向量回归(support vector regression, SVR)模型,其中十二元模型的 R^2_{cv} 、 R^2 和均方根误差(root mean square error, RMSE)依次为 0.941、0.954 和 0.159,呈现良好的稳定性与拟合性。

物质定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)^[3-10]研究主要通过理论计算和各种统计分析工具来建立若干化合物的结构与其生物活性(例如抑菌活性、生物毒性和致癌性等)之间的数学关系,以此预测其他化合物的相关性质;并在分子水平上揭示微观结构对化合物各种生物活性的影响,推测其可能的作用机理。QSAR 研究方法目前常用的有二维和三维构效关系,即 2D/3D-QSAR。

在 3D-QSAR 中主要是 1988 年 Crameretal 提出的比较分子力场分析法(comparative molecular field analysis, CoMFA)^[10-19]。CoMFA 的基本思想是通过分析叠合分子周围的三维空间的静电场和立体场变化研究化合物的结构-活性关系,揭示影响化合物活性的机制,比二维构效关系更直观更有效而被广泛应用于环境科学、生物学和毒理学等领域。

本文基于 CoMFA 方法研究上述 50 种酚类化合物对梨形四膜虫极性麻醉毒性 pT ^[2] 的三维构效关系,据此揭示影响麻醉活性的结构基团,探讨对梨形四膜虫麻醉机理,并设计出 7 种麻醉活性更高的苯酚衍生物。

1 数据来源 (Data source)

50 种酚类化合物对梨形四膜虫的 50% 生长抑制浓度,以“ IC_{50} ”表示,单位为 $mmol \cdot L^{-1}$ 。根据物理化学原理,可知化学平衡常数与组分浓度之间为对数关系。因此,令:

$$pT = -\log(IC_{50}) \tag{1}$$

pT 的具体数值列于表 1 中^[2]。

2 建模方法 (Modeling method)

采用 Tripos 公司最新的分子模拟软件 Sybylx2.1.1 建立酚类衍生物对梨形四膜虫麻醉活性的 CoMFA 模型。CoMFA 方法的关键是确立药物分子的生物活性(药效)构象,再依据合理的匹配规则将化合物分子予以叠合。

表 1 酚类化合物对梨形四膜虫麻醉毒性的实验值和预测值

Table 1 The experimental and predicted polar narcosis toxicity (pT) values of phenols to *Tetrahymena pyriformis*

序号 No.	酚类化合物 Phenolic compounds	pT_{exp} ^[2]	pT_{cal}
1	酚 Phenol	-0.431	-0.194
2	对-甲酚 <i>p</i> -cresol	-0.192	-0.175
3	间-甲酚 <i>m</i> -cresol	-0.062	-0.067
4*	2,5-二甲酚 2,5-dimethylphenol	0.009	0.301
5	3-氟酚 3-fluorophenol	0.017	0.029
6	3,5-二甲酚 3,5-dimethylphenol	0.113	0.241
7	2,3-二甲苯酚 2,3-xyleneol	0.122	0.130
8	3,4-二甲酚 3,4-dimethylphenol	0.122	0.234
9*	2,4-二甲酚 2,4-dimethylphenol	0.128	-0.078
10	2-乙酚 2-ethylphenol	0.176	0.184
11	2-氟酚 2-fluorophenol	0.248	0.179
12	2-氯酚 2-chlorophenol	0.277	0.180
13	3-乙酚 3-ethylphenol	0.299	0.280

续表1

序号 No.	酚类化合物 Phenolic compounds	$pT_{\text{exp}}^{[2]}$	pT_{cal}
14	2,6-二氯酚 2,6-dichlorophenol	0.396	0.632
15	3,4,5-三甲酚 3,4,5-trimethylphenol	0.418	0.437
16*	4-氟酚 4-fluorophenol	0.473	0.791
17	4-异丙酚 4-isopropylphenol	0.473	0.494
18	2-溴酚 2-bromophenol	0.504	0.277
19	4-氯酚 4-chlorophenol	0.545	0.664
20*	3-异丙酚 3-isopropylphenol	0.609	0.180
21	2-氯-5-甲酚 2-chloro-5-methylphenol	0.640	0.609
22	4-溴酚 4-bromophenol	0.681	0.639
23	4-氯-2-氯酚 4-chloro-2-methylphenol	0.700	0.752
24	3-叔丁酚 3-tert-butylphenol	0.730	0.764
25	4-氯-3-甲酚 4-chloro-3-methylphenol	0.795	0.781
26	2-异丙酚 2-isopropylphenol	0.803	0.829
27*	3-氯-4-氟酚 3-chloro-4-fluorophenol	0.842	0.887
28	4-碘酚 4-iodophenol	0.854	0.661
29	4-叔丁酚 4-tert-butylphenol	0.913	0.941
30	2,3,5-三甲酚 2,3,5-trimethylphenol	0.930	0.865
31	2,4-二氯酚 2,4-dichlorophenol	1.036	1.123
32	2-苯基酚 2-phenylphenol	1.094	0.895
33*	3-碘酚 3-iodophenol	1.118	0.658
34	2,5-二氯酚 2,5-dichlorophenol	1.128	1.084
35	4-氯-3,5-二甲酚 4-chloro-3,5-dimethylphenol	1.203	1.056
36	2-叔丁-4,6-二甲酚 2-tert-butyl-4,6-dimethylphenol	1.245	1.305
37*	2,3-二氯酚 2,3-dichlorophenol	1.271	1.613
38	4-溴-6-氯-2-甲酚 4-bromo-6-chloro-2-methylphenol	1.277	1.323
39	4-溴-2,6-二甲酚 4-bromo-2,6-dimethylphenol	1.278	1.339
40	2-叔丁-4-甲酚 2-tert-butyl-4-methylphenol	1.297	1.327
41	2,4-二溴酚 2,4-dibromophenol	1.403	1.270
42	3,5-二氯酚 3,5-dichlorophenol	1.562	1.547
43*	2,4,6-三氯酚 2,4,6-trichlorophenol	1.695	1.529
44	4-溴-2,6-二氯酚 4-bromo-2,6-dichlorophenol	1.779	1.507
45	2,6-二叔丁-4-甲酚 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol	1.788	1.744
46	4-氯-2-异丙-5-甲酚 4-chloro-2-isopropyl-5-methylphenol	1.862	1.815
47	2,4,6-三溴酚 2,4,6-tribromophenol	2.050	2.061
48	2,4,5-三氯酚 2,4,5-trichlorophenol	2.100	2.194
49*	2,6-二苯基酚 2,6-diphenylphenol	2.113	1.820
50	2,4-二溴-6-苯基酚 2,4-dibromo-6-phenylphenol	2.207	2.423
51*	2,6-二苯基-4-氟酚 2,6-diphenyl-4-fluoro-phenol		2.824
52*	2,6-二苯基-4-氯酚 2,6-diphenyl-4-chloro-phenol		2.708
53*	2,6-二苯基-4-溴酚 2,6-diphenyl-4-bromo-phenol		2.681
54*	2,6-二苯基-3,4-二溴酚 2,6-diphenyl-3,4-dibromo-phenol		3.625
55*	2,3,4-三溴-6-苯基酚 2,3,4-tribromo-6-phenylphenol		3.294
56*	2,4-二溴-6-(3,4-二溴苯基)酚 2,4-dibromo-6-(3,4-dibromo-phenyl)phenol		2.517
57*	2,4-二硝基-6-苯基酚 2,4-dinitro-6-phenylphenol		3.066

注: *标示测试集化合物; pT_{exp} 表示实验值, pT_{cal} 表示计算值。

Note: *indicates the compounds that were selected as test set; pT_{exp} represents the experimental value, and pT_{cal} represents the calculated value.

2.1 化合物低能构象的确定及分子叠合

采用 Sybylx2.1.1 软件中的 Sketch molecule 模块构建 57 个酚类分子的初始三维结构,然后通过 Minimize 模块,选取 Tripos 力场进行优化,电荷为 Gasteiger-Huckel 法,将最大迭代次数(Max. Iterations)定为 1 000,将收敛梯度设为 $0.21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{nm}^{-1}$ 。以此对上述酚类衍生物分子进行分子力学优化,得到的是各分子的低能构象,以此代替药物分子的活性构象,即药效构象,并以此为分子叠合的最终构象。

2.2 分子叠合

随机选取 4、9、16、20、27、33、37、43、49、50 和新设计的 7 个分子,共 17 个分子为测试集(test set;其中 50 号为模板分子),余下 41 个分子作为训练集(training set,含模板分子)。在 CoMFA 研究中,通常选取生物活性最大的分子作为叠合比较的基础,称为模板分子。本研究中以 50 号分子对梨形四膜虫的麻醉活性最强,故为模板分子。基于原子契合的叠合方式,即以公共骨架作为对比基础的叠合方法。所谓公共骨架,是指所有分子均具有的且不含氢的部分结构。酚类化合物的公共骨架即为隐氢的苯酚。运用 Align database 模块分别对训练集、测试集按照均方根偏差最小的原则对隐氢苯酚进行叠合,以保证所有分子取向的一致性。训练集、测试集的叠合图如图 1 所示,它们都与模板分子 50 很好地吻合。

2.3 建立训练集的 CoMFA 模型

用已叠合好的 41 个训练集分子建立酚类化合物麻醉活性的 CoMFA 模型。采用 Tripos 标准力场,对叠合分子周围每个网格节点上的立体场(steric, S)及静电场(electrostatic, E)予以计算,场能阈值(cut off 值)设为 $125.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,其余各项参数均为系统默认值。于训练集分子表单中输入麻醉活性 pT 后,首先进行偏最小二乘法(partial least squares, PLS)分析。即采用逐一剔除法(leave-one-out, LOO)予以交叉验证,以获 R_{cv}^2 和最佳主成分数(N)。在 QSAR 分析中,以统计指标 R_{cv}^2 衡量模型的预测能力。当 $R_{cv}^2 > 0.5$ 时,所建立模型在 5% 显著水平上有统计意义,其机会相关的可能性 $< 5\%$ (该模型可信度 $> 95\%$)^[20]。通过非交叉验证进行回归分析,得到 R^2 。一般认为 $R^2 > 0.9$ 的模型具有良好的拟合度^[21],因为模型揭示了影响生物活性 90% 以上的结构因素。其次,统计方差比(F)也是衡量 QSAR 模型显著水平的检验指标。另外,样变比(β)即样本容量与变

量数之比,也被用来衡量 QSAR 模型质量。一般认为,只有满足 $\beta \geq 5$ 的模型,才具有统计意义、稳健性及较低的或然性^[22]。最后采用 View CoMFA 模块,得到立体场和静电场三维等势图,以直观反映这些化合物的立体场和静电场对麻醉活性的贡献。

3 结果与讨论 (Results and discussion)

3.1 训练集的 CoMFA 模型及质量检验

训练集所建 CoMFA 的 3D-QSAR 模型: $N=8$, $R_{cv}^2=0.735 > 0.5$,说明模型具有较好的预测能力。此外, $R^2=0.971$,标准偏差(S_D)为 0.126、 F 为 135.493 (在 95% 显著水平下,其 F 临界值仅为 $F_{0.05}(8,32)=2.25$),这都证明模型具有良好的相关性、统计学稳定性。利用该模型给出训练集的估算值和测试集的预测值均见表 1 的 pT_{cal} ,与相应实验值基本吻合,表明模型具有良好的预测能力。与邓小龙等^[2]的模型比较,有以下几点优势:(1) β 较高,本文 $\beta=5.1$,文献[2]的 $\beta=40/12=3.3$ 。可见文献[2]所建模型的统计意义、稳健性较低,有较高的或然性。(2)本文的 R^2 、 S_D 及 F 均优于文献[2]。

3.2 三维等势图分析

基于 CoMFA 模型得到的力场系数等势图确定与活性相关的立体场、静电场的重要区域,从而对影响化合物活性的分子结构特征及化合物活性的分子机理作出有效的解释。

3.2.1 麻醉活性的立体场等势图

CoMFA 模型的立体作用分布图通常包含绿色区域和黄色区域,其中,绿色区域表示该区域引入体积较大的取代基有助于提高化合物的活性,黄色区域表示该区域引入体积小的基团会使化合物的活性增强。以化合物 50 为模板分子的三维立体场等势图如图 2(a)所示,黄色区域主要包裹苯环的 3,4,5-位,在这些位上连有大体积基团,将使麻醉活性下降。且没有绿色区域。例如,化合物 17 和 26 的苯环上取代基均为异丙基,但 26 的 $pT(0.803)$ 明显大于 17 的 $pT(0.473)$,是因为 17 的异丙基处于黄色区域。

3.2.2 麻醉活性的静电场等势图

图 2(b)为模板分子 50 周围的静电场分布,蓝色表示在该区域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。红色区域主要在苯环的 1,2,4,6-位,蓝色区域在 4,5-位上。因此,2,4,6-位有负电性基团,4,5-位上碳原子带正电,将使麻醉活性升高。例如,化合物 43

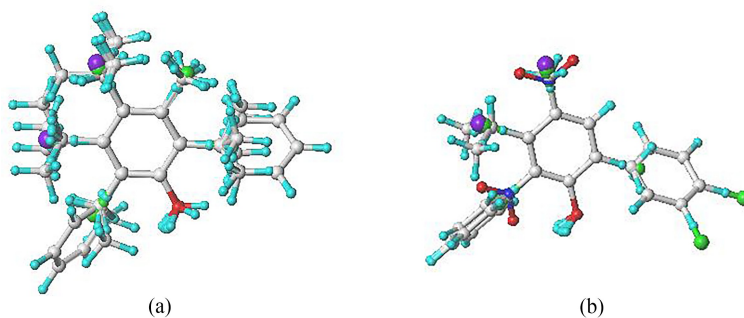


图1 训练集(a)和测试集(b)的叠合图

Fig. 1 3D view of all the aligned molecules in training set (a) and test set (b)

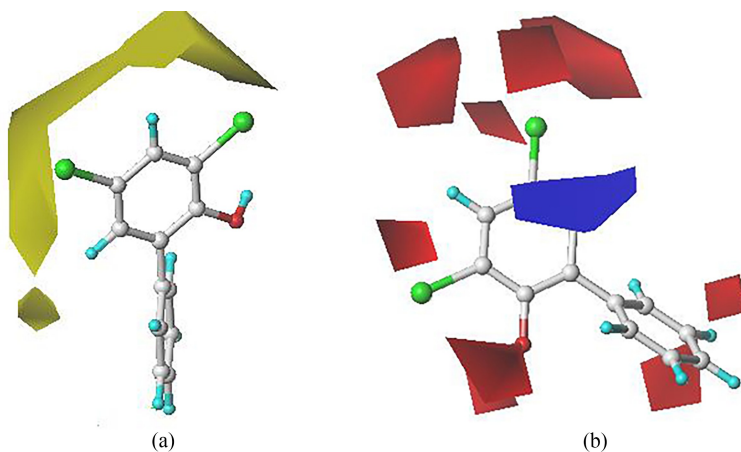


图2 CoMFA 模型的立体场(a)和静电场(b)等势图

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

和48均为3个氯取代,区别是43为2,4,6-氯取代,4-位上碳原子带正电,而48为2,4,5-氯取代,具有4,5-位上碳原子带正电,故48的 $pT(2.100)$ 明显大于43的 $pT(1.695)$ 。

3.3 分子设计

QSAR研究的目的之一是根据模型设计高活性分子并运用该模型去预测所设计分子的活性。由立体场和静电场三维等势图可知,在羟基的间、对位上连有小体积基团,以及邻、对位有负电性基团,将增强麻醉活性。据此,分别在羟基的3、4-位引入负电基团—F、—NO₂、—Cl和—Br等基团,设计了7个化合物(表1中化合物51~57)进入测试集。由训练集的CoMFA模型,给出这7个化合物的预测麻醉活性(表1的 pT_{cal}),均优于模板分子50的极性麻醉活性($pT_{cal} > 2.423$)。这些化合物的预测麻醉活性具有较高的可信度,因为训练集的CoMFA模型具有良好的预测能力。当然也有待生物学实验予以验证。

综上所述,本研究表明:

(1)采用CoMFA方法研究酚类衍生物对梨形四膜虫的麻醉活性,其训练集CoMFA模型的 R^2_{cv} 为0.735, R^2 为0.971,显示良好的拟合性、鲁棒性和内部预测能力。模型的整体质量优于文献结果;

(2)训练集CoMFA模型给出立体场对 pT 的贡献比率为53.9%,大于静电场的46.1%的贡献比率。其立体场、静电场三维等势图揭示影响酚类衍生物对梨形四膜虫麻醉活性的主要是羟基的间、对位上连有小体积基团,以及邻、对位有负电性基团;

(3)依据训练集CoMFA模型的三维等势图设计7个具有良好麻醉活性的分子,有待生物学实验予以验证。

通讯作者简介:冯长君(1954—),男,教授,硕士生导师,主要研究方向为用图论指数CoMFA及密度泛函理论研究物质构效关系等。

参考文献 (References):

- [1] 王甫洋, 张学胜, 刘辉. 几种酚衍生物对青海弧菌 Q67 毒性的 3D-QSAR 研究[J]. 环境科学学报, 2012, 32(11): 2884-2890
Wang F Y, Zhang X S, Liu H. 3D-QSAR study on the toxicities of phenol derivatives to *Vibrio-tinghaiensis* sp.-Q67 [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2012, 32 (11): 2884-2890 (in Chinese)
- [2] 邓小龙, 陈渊, 谭泗桥, 等. 醇酚类化合物毒性的 QSAR 研究[J]. 环境科学学报, 2016, 36(12): 4490-4499
Deng X L, Chen Y, Tan S Q, et al. QSAR study on toxicities of alcohol and phenol compounds [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2016, 36(12): 4490-4499 (in Chinese)
- [3] Feng H, Feng C J. 3D-QSAR studies on the anti-tumor activity of N-aryl-salicylamide derivatives [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2019, 38(11): 1874-1880
- [4] Wang C, 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(11): 1679-1688
- [5] 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
- [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] 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)
- [8] 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)
- [9] 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
Feng C J. Theoretical study on the antifungal activity of pyridinecarboxamide cyclohexyl sulfonamides to *Rhizoctonia cerealis* [J]. Journal of Xuzhou Institute of Technology: Natural Sciences Edition, 2017, 32(3): 23-27 (in Chinese)
- [10] 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
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)
- [11] 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)
- [12] 冯长君. 苯磺酰脲类化合物除草活性的 CoFMA 模型[J]. 徐州工程学院学报: 自然科学版, 2019, 34(2): 21-25
Feng C J. CoFMA 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)
- [13] Babu S, Sohn H, Madhavan T. Computational analysis of CRTh2 receptor antagonist: A ligand-based CoMFA and CoMSIA approach [J]. Computational Biology and Chemistry, 2015, 56: 109-121
- [14] 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: 297-305
- [15] Feng H, Feng C J, Cao J P. Study on the biological activity of 3-aryl-5-substituted thiophene derivatives based on the CoMFA method [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2020, 39(11): 1978-1984
- [16] Feng H, Du X H, Chen Y, et al. 3D-QSAR models of anti-tumor activity for histone deacetylase inhibitors containing dihydropyridin-2-one [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2020, 39(5): 855-860
- [17] Feng H, Feng C J. CoMFA model of anti-tumor activity for fluoroquinolon-3-yl-s-triazole sulfide-ketone derivatives and implications for molecular design [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2021, 40(6): 703-710
- [18] 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)
- [19] 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)
- [20] Dixit A, Kashaw S K, Gaur S, et al. Development of CoMFA, advance CoMFA and CoMSIA models in pyroloquinazolines as thrombin receptor antagonist [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12(13): 3591-3598
- [21] 孙钦超, 冯大诚. 头孢类抗生素定量结构-活性关系的密度泛函研究[J]. 高等学校化学学报, 2007, 28(4): 696-699
- Sun Q C, Feng D C. DFT study and quantitative structure-activity relationship for cephalosporin derivatives [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2007, 28(4): 696-699 (in Chinese)
- [22] 刘东, 章文军, 许禄. 手性羟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) ◆