【生物工程 / Bioengineering】

基于人工神经网络研究小鼠抗搏击能力

朱利兰¹, 冯长君²

1) 广东轻工职业技术学院体育部, 广东广州 510300; 2) 徐州工程学院材料与化学工程学院, 江苏徐州 221018

摘要: 为研究 30 种苯二氮䓬恶唑衍生物对雄性小鼠抗搏击活性 (E) 的定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR), 按照分子的拓扑环境编程计算了 30 种化合物的电性距离矢量模 (M_D , $D = 1, 2, \dots, 91$). 通过逐步回归方法, 建立了 E 的 3 参数 (M_{10} 、 M_{16} 和 M_{59}) QSAR 模型. R_{cv}^2 和 V_{IF} 诊断结果显示, 该模型具有良好的稳定性和预测能力. 将 M_{10} 、 M_{16} 和 M_{59} 作为人工神经网络的输入层结点, 采用 3:5:1 的网络结构, 利用 BP 算法获得 BP- E 模型, 其相关系数的平方 R^2 和标准偏差 S 分别为 0.984 和 0.054, 表明 E 与上述 3 参数具有良好的非线性关系. 根据进入模型的 3 个变量可知, 影响苯二氮䓬恶唑衍生物对雄性小鼠抗搏击活性的主要因素是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $>\text{C}<$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{OH}$ ($\text{O}=\text{O}$) 等微观基团.

关键词: 计算化学; 苯二氮䓬恶唑衍生物; 雄性小鼠; 抗搏击活性; 电性距离矢量; 人工神经网络; 定量构效关系

中图分类号: G804; O6-051

文献标志码: A

doi: 10.3724/SP.J.1249.2021.03295

Study on anti-fighting activity of mice by artificial neural network

ZHU Lilan¹ and FENG Changjun²

1) Department of Physical Education, Guangdong Industry Polytechnic, Guangzhou 510300, Guangdong Province, P. R. China

2) School of Material and Chemical Engineering, Xuzhou University of Technology, Xuzhou 221018, Jiangsu Province, P. R. China

Abstract: In order to study the quantitative structure-activity relationship (QSAR) of the anti-fighting activity E for 30 benzodiazepinooxazole derivatives against male mice, the molecular electronegativity distance vector M_D ($D = 1, 2, \dots, 91$) of these compounds is calculated according to molecular topological environment. The three-variable (M_{59} , M_{16} , M_{10}) QSAR model of E for the compounds is constructed by stepwise regression method. The result demonstrates that the model is robust and has good prediction ability under R_{cv}^2 , V_{IF} tests. The M_{59} , M_{16} , M_{10} are used as the input neurons of artificial neural network (ANN), and a 3:5:1 network architecture is employed. A satisfying BP- E model is constructed with the back-propagation algorithm, with the correlation coefficient R^2 and the standard error S being 0.984 and 0.054, respectively, showing that the relationship between E and the three structural parameters has a good nonlinear correlation. According to the three parameters of the model, it is clear that the dominant factors that impact the anti-fighting activity of benzodiazepinooxazole derivatives on male mice are the microscopic fragments: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $>\text{C}<$, $-\text{NH}-$ and $-\text{OH}$ ($\text{O}=\text{O}$).

Received: 2020-12-04; **Accepted:** 2021-03-05

Foundation: National Natural Science Foundation of China (21075138); Special Fund of State Key Laboratory of Structure Chemistry (20160028); Natural Science Foundation of Guangdong Industry Polytechnic (KJ2019-032)

Corresponding author: Professor FENG Changjun. E-mail: fengcj@szit.edu.cn

Citation: ZHU Lilan, FENG Changjun. Study on anti-fighting activity of mice by artificial neural network [J]. Journal of Shenzhen University Science and Engineering, 2021, 38(3): 295-300. (in Chinese)

Key words: computational chemistry; benzodiazepinooxazole derivative; male mice; anti-fighting activity; molecular electronegativity distance vector; artificial neural network (ANN); quantitative structure-activity relationship (QSAR)

抗搏击训练就是增粗肌肉纤维, 强化肌肉腱结构, 通过强大的腹肌和腹部外侧肌保护腹内脏器, 使运动员表现出优异的抗搏击能力. 但是研究发现, 给小鼠服用某些药物也能提高其抗搏击能力, 即通过服用药物可以提高运动员的抗搏击能力, 这种行为势必给拳击等身体接触类比赛带来不公正. 因此, 研究药物分子微观结构和药物对抗搏击能力的影响机理也是国际反兴奋剂斗争的一项新内容.

物质定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR)^[1-11] 是依据表征分子结构的描述符, 运用各种数学统计方法建立定量描述物质生物活性的数学模型, 进而探讨影响生物活性的结构因素, 并推测发挥生物作用的微观机理. 本研究基于 QSAR 方法建立小鼠抗搏击能力^[12] 的回归模型, 将此模型中的自变量作为输入层, 并建立逆传播 (back-propagation, BP) 算法^[13-18] 模型, 以揭示影响抗搏击活性的微观结构, 探讨其抗搏击作用的微观机理, 为兴奋剂检测技术提供理论依据.

1 材料与方法

1.1 实验对象及抗搏击活性数据

实验选用体质量为 20 ~ 25 g 的雄性小鼠, 所用 30 种苯二氮草恶唑衍生物分子^[12] 的基本结构见图 1, 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 为取代基. 30 种衍生物分子结构与抗搏击活性见表 1, 其中, tr、va 和 te 分别为训练集、验证集和测试集.

图 1 苯二氮草恶唑类药物分子的基本结构
Fig. 1 Basic structure of benzodiazepinooxazole derivative molecules

1.2 抗搏击能力实验

将上述 30 种化合物分别以悬浮液形式溶于含

有 0.5 % (质量分数) 黄蓍胶的 0.85 % (质量分数) 盐水中, 口服给药后, 对小鼠的脚实施电击 1 h 后, 测量没有战斗行为能力的小鼠所需苯二氮草恶唑的浓度. ED_{50} 为半数小鼠丧失搏击能力所需苯二氮草恶唑的浓度 (单位: mol/L). 根据物理化学的平衡原理, 化学反应的自由能改变 (ΔG_r) 与浓度为对数关系. 因此, 对 ED_{50} 取负对数即 $E = -\lg(ED_{50})$ 用于建模, 称为抗搏击活性^[12].

1.3 电性距离矢量

QSAR 的关键是对抽象的分子结构数值化表征, 即建立描述分子结构的变量, 常用方法是拓扑指数和量化参数等. LIU 等^[19-21] 基于几种著名拓扑的局限, 提出能全面显示拓扑、几何和电学特性的电性距离矢量的模 (M_D , $D = 1, 2, \dots, 91$) 的计算方法. 利用 Matlab 程序计算 30 种苯二氮草恶唑类药物分子的 M_D , 其中, M_{10} 、 M_{16} 和 M_{59} 分别为第 10、16 和 59 个电性距离矢量的模.

1.4 统计回归分析方法

30 种苯二氮草恶唑类药物分子的 M_D 为自变量, 小鼠抗搏击活性 E 为因变量, 采用逐步回归 (stepwise regression, SWR) 程序进行回归分析, 并建立 QSAR 模型. 用方差变异因子 (V_{IF})^[22] 估计模型中变量间的相关性. 当 $V_{IF} \leq 5.0$ 模型是稳定的, 自变量间的共线性低; 当 $V_{IF} > 5.0$ 时, 模型不稳定. 另外, 回归模型的质量还用判定系数 R^2 (削减误差比率) 和交叉验证系数 (R_{cv}^2) 予以评价. 文献^[23] 认为, 作为经验法则, 判定系数 $R^2 > 0.80$ 和 $R_{cv}^2 > 0.50$ 的方程是合理的.

通过 Akaike 的信息准则 (A_{IC} , 产生最小 A_{IC} 值的模型被认为可能是最有用的) 和 Kubinyi 函数 (F_{IT} , 最佳模型将呈现该函数的最高值) 确定是否应该在模型中包含某个变量. 也就是说, 如果增加一个变量时 Akaike 的信息准则的值降低, 而 Kubinyi 函数的值增加, 则认为这个新变量的引入是合理的^[24-25].

目前, 应用最为广泛的人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是基于 BP 算法^[13-18] 的 3 层神经网络. 其中, 输入层接受外界数据输入, 隐含层对输入数据进行处理和转换, 输出层则产生输出

(即预测) 结果. 网络中的每层都包含若干神经元, 定, 隐含层神经元数则可通过试算或规则确定. 输入层和输出层的神经元数由模型中的变量数决

表1 苯二氮草恶唑衍生物分子结构与抗搏击活性

Table 1 The molecular structures and anti-fighting activity E of benzodiazepinooxazole derivatives

数据集	分类	取代基 ^[12]	M_{59}	M_{16}	M_{10}	$E_{\text{exp}}^{[12]}$	E_{cal1}	E_{cal2}
1	va	1-Cl; 3,6-(CH ₃) ₂	0	-7.434 8	2.670 2	4.06	4.10	4.12
2	te	1-Cl; 6-CH ₃	0	-7.673 5	0.320 7	4.12	4.36	4.17
3	tr	1-Br; 3,6-(CH ₃) ₂	0	-7.438 8	2.684 1	4.11	4.10	4.12
4	tr	1-Br; 6-CH ₃	0	-7.676 5	0.322 7	4.17	4.36	4.16
5	tr	1,2-Cl ₂ ; 3,6-(CH ₃) ₂	0	-6.186 3	2.712 1	4.35	4.54	4.32
6	va	1-Cl; 3-CH ₃	2.332 2	-7.313 4	2.327 3	4.17	4.60	4.20
7	te	1-NO ₂ ; 3,6-(CH ₃) ₂	0	-7.430 1	2.458 0	4.21	4.13	4.12
8	tr	1-Cl	2.322 3	-7.550 5	0	4.50	4.86	4.50
9	tr	1-Br; 3-CH ₃	2.355 3	-7.316 7	2.339 2	4.74	4.60	4.69
10	tr	1-Br	2.345 3	-7.552 7	0	4.99	4.86	4.99
11	va	1-NO ₂ ; 3-CH ₃	2.139 4	-7.317 4	2.145 7	4.88	4.59	4.88
12	te	1-NO ₂ ; 6-CH ₃	0	-7.674 6	0.291 0	4.53	4.36	4.52
13	tr	1-Br-2-Cl; 3,6-(CH ₃) ₂	0	-6.196 1	2.726 0	4.55	4.53	4.58
14	tr	1-NO ₂	2.131 2	-7.561 6	0	5.01	4.82	5.01
15	tr	1-Cl-2-F; 3-CH ₃	2.311 9	-6.179 4	2.313 5	4.75	5.00	4.80
16	va	1,2-Cl ₂ ; 6-CH ₃	0	-6.455 5	0.325 6	4.78	4.79	4.79
17	te	1-Cl; 4-CH ₃	2.338 5	-7.214 2	1.020 5	5.01	4.83	5.07
18	tr	1,2-Cl ₂ ; 5-CH ₃	2.425 4	-6.240 1	0.556 6	5.04	5.26	5.07
19	tr	1-Br; 4-CH ₃	2.361 7	-7.218 4	1.025 8	5.04	4.83	5.07
20	tr	1-Cl-2-F	2.302 2	-6.451 9	0	5.08	5.24	5.12
21	va	1,2-Cl ₂ ; 3-CH ₃	2.359 2	-6.084 5	2.364 2	5.14	5.04	5.06
22	te	1-Br-2-Cl; 5-CH ₃	2.449 1	-6.248 1	0.559 5	5.13	5.26	5.07
23	tr	1-Br-2-Cl; 6-CH ₃	0	-6.464 3	0.327 5	5.13	4.79	5.07
24	tr	1,2-Cl ₂	2.349 2	-6.351 9	0	5.14	5.29	5.10
25	tr	1-Br-2-Cl; 3-CH ₃	2.382 5	-6.093 7	2.376 1	5.15	5.04	5.23
26	va	1-Br-2-F	2.325 3	-6.464 0	0	5.42	5.24	5.41
27	te	1-Br-2-Cl	2.372 3	-6.360 0	0	5.25	5.29	5.26
28	tr	1-Cl-2-F; 4-CH ₃	2.318 2	-6.076 6	1.014 3	5.29	5.23	5.19
29	tr	1,2-Cl ₂ ; 4-CH ₃	2.365 6	-5.985 8	1.037 0	5.30	5.27	5.41
30	tr	1-Br-2-Cl; 4-CH ₃	2.388 9	-5.995 9	1.042 3	5.43	5.27	5.33

2 结果与讨论

2.1 E 的多元线性 QSAR 模型

采用 SWR 方法建立 E 与 M_D 的最佳 QSAR 模型, 结果如表 2. 其中, S 和 F 分别为估计标准误差和 Fisher 统计值, R_{adj}^2 为校正后判定系数.

表 2 显示, 随着模型自变量数的增加, 所有衡量模型质量的统计指标均有规律变化, 没有出现转折点, 因此, 不能根据这些指标确定最佳 QSAR 模型. 但是, 模型中各个自变量的方差变异因子 (V_{IF}) 存在转折点: 三元模型中 M_{59} 、 M_{16} 和 M_{10} 的 V_{IF} 依次为 1.181、1.133 和 1.074, 四元模型中 M_{59} 、 M_{16} 、 M_{10} 和 M_{36} 的 V_{IF} 依次为 1.378、11.384、1.413 和 10.515. 在四元模型中出现 $V_{\text{IF}} > 5.0$, 说

明该回归方程存在严重的共线性, 模型不稳定. 而三元模型的 V_{IF} 非常接近 1, 说明这 3 个自变量之间几乎不相关, 具有良好的稳定性, 故建立三元方程为

$$\begin{cases} E = 7.120 + 0.159M_{59} + 0.354M_{16} - \\ \quad 0.146M_{10} \\ N = 30, R^2 = 0.799, R_{\text{cv}}^2 = 0.727, \\ F = 34.517, S = 0.205 \end{cases} \quad (1)$$

QSAR 模型预测能力的验证最常用的方法之一是交叉验证. 模型(1)的 $R_{\text{cv}}^2 = 0.727 > 0.5$, $R^2 = 0.799$, 表明该模型良好的预测能力和拟合性. 模型(1)给出 E 预测值, 其中, E_{exp} 、 E_{cal1} 和 E_{cal2} 分别为抗搏击活性的实验值、模型(1)的计算值和神经网络模型计算值, 与实验数据基本吻合(表 1).

表 2 电性距离矢量(M_D)和抗搏击活性(E)的逐步回归结果

Table 2 The results of E and M_D with SWR

编号	R^2	R_{adj}^2	R_{cv}^2	A_{IC}	F_{IT}	S	F	变量集
1	0.483	0.465	0.402	0.120	0.844	0.316	26.176	M_{59}
2	0.679	0.655	0.597	0.089	1.680	0.254	28.565	M_{59} 、 M_{16}
3	0.799	0.776	0.727	0.067	2.650	0.205	34.517	M_{59} 、 M_{16} 、 M_{10}
4	0.870	0.849	0.810	0.052	3.637	0.168	41.665	M_{59} 、 M_{16} 、 M_{10} 、 M_{36}

2.2 人工神经网络模型

模型(1)虽然符合一般建模要求, 但与 YOSHIMOTO 等^[12]给出五元回归方程的 $R = 0.934$ ($R^2 = 0.872$, $S = 0.170$) 比较, 相关性稍差. 因此, 本研究在线性模型(1)的基础上采用 BP 神经网络方法建立非线性方程, 以提高拟合水平.

为避免所建神经网络模型过拟合、过训练, 根据许禄等^[18]的建议规则寻找最佳隐含层的单元数 (H), 即 $N/M \geq 1$, 其中, N 和 M 分别是样本数和网络总权重.

$$M = (I + 1)H + (H + 1)Q \quad (2)$$

其中, I 、 H 和 Q 分别是输入层、隐含层和输出层的单元数. 本研究中, $I = 3$ (M_{59} 、 M_{16} 、 M_{10}), $Q = 1$ (E) 及 $N = 30$, 取 $N/M = 1.1$ 可得 $H = 5.25$. 因此, 采用输入层:隐含层:输出层 = 3:5:1 的网络结构建立模型. 为避免过拟合、过训练, 将数据集分为训练集、验证集和测试集 3 组, 各集化合物数依次为 18、6 和 6. 所设验证集的目的是监控训练过程, 即当验证集误差开始上升便自动停止训练, 以防网络的过训练、过拟合, 并可减少训练时间. 由此建立

的模型为: 训练集的 $R^2 = 0.979$, 总体的 $R_{\text{总}}^2 = 0.984$, 二者非常接近, 说明所建模型是稳定的, 不存在过训练、过拟合现象. 该模型的估计标准误差 $S = 0.054$, 给出的预测值(见表 1 的 E_{cal2}) 与实验值非常吻合. 所建 BP- E 模型明显优于文献[12]的研究结果.

2.3 QSAR 方程结构分析

BP- E 模型的 $R^2 = 0.984 > 0.8$, R^2 为削减误差比例, 表明 M_{59} 、 M_{16} 、 M_{10} 与 E 有良好的非线性关系. 因此, 可认为 BP- E 模型揭示了影响小鼠抗搏击能力 E 的 98.4% 因素, 只有 1.6% 的随机因素未被揭示. 结合电性距离矢量理论: M_{59} 对应—NH—和—OH(O=); M_{16} 对应—CH₂—和 >C< ; M_{10} 对应—CH₃ 和—O—等结构基团. 可见, 影响苯二氮草恶唑类药物对小鼠抗搏击能力 E 的微观结构主要是—CH₃、—CH₂—、 >C< 、—NH— 和—OH(O=). 前 3 种是非极性基团, 后 2 种是高电负性极性基团. 因此, 前者可与小鼠体内靶标蛋白发生疏水作用, 后者与靶标蛋白形成氢键及配位键.

3 结 论

1) 采用最佳子集变量回归方法, 建立了苯二氮草恶唑类药物对小鼠抗搏击能力 E 的最优三元 QSAR 模型. 通过统计指标 R^2 、 R_{cv}^2 和 V_{IF} 检验, 表明 QSAR 模型具有良好的相关性, 具有较强的稳定性和预测能力.

2) 以 M_{59} 、 M_{16} 和 M_{10} 为输入变量建立 BP- E 模型的相关性 ($R^2 = 0.984$, $S = 0.054$) 明显优于 YOSHIMOTO 等^[12] 的五元回归方程的相关性 ($R^2 = 0.872$, $S = 0.170$). 模型中的 M_{59} 、 M_{16} 、 M_{10} 与 E 之间存在良好的非线性关系, 而非简单的线性关系.

3) 根据模型(1)的电性距离矢量 M_{59} 、 M_{16} 和 M_{10} 的值, 结合 $R^2 = 0.984$, 表明微观结构—CH₃、—CH₂—、>C<、—NH—和—OH (O=) 是影响 E 的主要因素.

4) 根据影响 E 的药物分子微观结构可知, 苯二氮草恶唑类药物分子与小鼠体内靶标酶的作用力主要是氢键、配位及疏水作用.

研究揭示了影响小鼠抗搏击能力的微观分子结构及作用机理, 可为世界兴奋剂检测技术提供理论参考.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21075138); 结构化学国家重点实验室基金资助项目 (2016028); 广东轻工职业技术学院自然科学基金资助项目 (KJ2019-032)
作者简介: 朱利兰 (1981—), 广东轻工职业技术学院讲师. 研究方向: 体育运动学. E-mail: zhulilan_8983@sina.com
引 文: 朱利兰, 冯长君. 基于人工神经网络研究小鼠抗搏击能力[J]. 深圳大学学报理工版, 2021, 38(3): 295-300.

参考文献 / References:

- [1] CABRERA N, MORA J R, MÁRQUEZ E, et al. QSAR and molecular docking modelling of anti-leishmanial activities of organic selenium and tellurium compounds [J]. SAR and QSAR in Environmental Research, 2021, 32(1): 29-50.
- [2] CHEN Yanming, GAO Ya, WU Fengshou, et al. Computationally exploring novel xanthine oxidase inhibitors using docking-based 3D-QSAR, molecular dynamics, and virtual screening [J]. New Journal of Chemistry, 2020(44): 19276-19287.
- [3] LAWAL H A, UZAIRU A, UBA S. QSAR, molecular docking, design, and pharmacokinetic analysis of 2-(4-fluorophenyl) imidazol-5-ones as anti-breast cancer drug compounds against MCF-7 cell line [J]. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2020, 52(6): 475-494.
- [4] 朱利兰. 黄酮类化合物抗氧化活性的 Free-Wilson 模型[J]. 营养学报, 2012, 34(4): 392-394, 399.
ZHU Lilan. A Free-Wilson model of antioxidative activities for flavonoids compounds [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2012, 34(4): 392-394, 399. (in Chinese)
- [5] 朱利兰. 风味物质香味强度的定量构效关系模型[J]. 食品科学, 2013, 34(19): 138-141.
ZHU Lilan. QSAR model for prediction of the aroma intensities of volatile compounds in Chinese rice wine [J]. Food Science, 2013, 34(19): 138-141. (in Chinese)
- [6] FENG Hui, FENG Changjun. 3D-QSAR studies on the anti-tumor activity of *n*-aryl-salicylamide derivatives [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2019, 38(11): 1874-1880.
- [7] XIANG Shuguang, WANG Jiye. Quantum chemical descriptors based QSAR modeling of neodymium carboxylate catalysts for coordination polymerization of isoprene [J]. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2020, 28(7): 1805-1808.
- [8] MAMUN A A, MEI Zheng, QIU Ling, et al. Theoretical investigation on QSAR of (2-methyl-3-biphenyl) methanol analogs as PD-L1 inhibitor [J]. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2020, 33(4): 459-467.
- [9] 冯长君, 堵锡华. 卤代苯在鱼体内生物富集因子的理论模型[J]. 深圳大学学报理工版, 2014, 31(1): 96-102.
FENG Changjun, DU Xihua. Theoretical models for predicting the bioconcentration factors of halogenated benzenes in fish [J]. Journal of Shenzhen University Science and Engineering, 2014, 31(1): 96-102. (in Chinese)
- [10] 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 Changjun. 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)
- [11] 冯长君. 苯磺酰胺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 Changjun. 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)

- [12] YOSHIMOTO M, KAMIOKA T, MIYADERAI T, et al. Quantitative structure-activity relationships in minor tranquilizers benzodiazepinooxazole derivatives [J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1977, 25(6): 1378-1390.
- [13] 朱利兰. 基于人工神经网络研究噻嗪类利尿剂的相对活性[J]. *广东轻工职业技术学院学报*, 2019, 18(1): 7-10.
- ZHU Lilan. Study on the relative activity for thiazide diuretics in doping based on artificial Neural network [J]. *Journal of Guangdong Industry Technical College*, 2019, 18(1): 7-10. (in Chinese)
- [14] 孙存浩, 胡 兵, 邹雨轩. 指数趋势预测的 BP-LSTM 模型[J]. *四川大学学报自然科学版*, 2020, 57(1): 27-31.
- SUN Cunhao, HU Bing, ZOU Yuxuan. A BP-LSTM trend forecast model for stock index [J]. *Journal of Sichuan University Natural Science Edition*, 2020, 57(1): 27-31. (in Chinese)
- [15] 陈 艳, 堵锡华, 吴 琼, 等. 2-芳基苯并二氢吡喃-4-酮类衍生物抗菌活性的定量构效关系研究及分子设计[J]. *云南大学学报自然科学版*, 2020, 42(2): 332-337.
- CHEN Yan, DU Xihua, WU Qiong, et al. QSAR study on the antifungal activity of 2-heteroaryl-4-chromanone derivatives and their molecular design [J]. *Journal of Yunnan University Natural Sciences Edition*, 2020, 42(2): 332-337. (in Chinese)
- [16] 于 泉, 刘 洋, 郭晓伟. 基于路口相关性的交通流量修复研究[J]. *深圳大学学报理工版*, 2019, 36(3): 304-309.
- YU Quan, LIU Yang, GUO Xiaowei. Restoration of traffic flow data based on intersection correlation [J]. *Journal of Shenzhen University Science and Engineering*, 2019, 36(3): 304-309. (in Chinese)
- [17] 杨 珺, 余佳丽, 刘艳珍. 基于深度置信网络的时间序列预测[J]. *深圳大学学报理工版*, 2019, 36(6): 718-724.
- YANG Jun, SHE Jiali, LIU Yanzhen. Time series prediction based on deep confidence network [J]. *Journal of Shenzhen University Science and Engineering*, 2019, 36(6): 718-724. (in Chinese)
- [18] 许 禄, 邵学广. 化学计量学方法[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2004.
- XU Lu, SHAO Xueguang. *Chemometrics methods* [M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2004. (in Chinese)
- [19] LIU Shushen, YIN Chucheng, LI Zhiliang, et al. QSAR study of steroid benchmark and dipeptides based on MEDV-13 [J]. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 2001, 41(2): 321-329.
- [20] LIU Shushen, LIU Hailing, YIN Chucheng, et al. VSMP: a novel variable selection and modeling method based on the prediction [J]. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 2003, 43(3): 964-969.
- [21] WANG Chao, FENG Changjun. QSAR study of the action strength of DOM of phenyl-isopropyl-amine dopes using MLR and BP-ANN [J]. *Chinese Journal of Chemical Physics*, 2017, 36: 1720-1728.
- [22] WEI Dongbin, ZHANG Aiqian, WU Chunde, et al. Progressive study and robustness test of QSAR model based on quantum chemical parameters for predicting BCF of selected polychlorinated organic compounds (PCOCs) [J]. *Chemosphere*, 2001, 44(6): 1421-1428.
- [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 Ji, SHEN Peng, LU Tao, 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] SAÍZ-URRA L, GONZÁLEZ M P, TEIJEIRA M. 2D-autocorrelation descriptors for predicting cytotoxicity of naphthoquinone ester derivatives against oral human epidermoid carcinoma [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15(10): 3565-3571.
- [25] SAÍZ-URRA L, GONZÁLEZ M P, TEIJEIRA M. QSAR studies about cytotoxicity of benzophenazines with dual inhibition toward both topoisomerases I and II: 3D-MoRSE descriptors and statistical considerations about variable selection [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14(21): 7347-7358.

【中文责编: 晨 兮; 英文责编: 新 谷】