

柔性比较分子场分析方法在糖原磷酸化酶抑制剂 三维定量构效关系研究中的应用

周 鹏 李志良*

(重庆大学化学化工学院, 重庆 400044)

摘要 通过取消比较分子场分析法(CoMFA)中作为探针安置的网格格点, 并辅以群体智能算法来优化不同类型探针在药物分子周围最佳分布情况, 以此把柔性机制引入到 CoMFA 当中, 从而形成了一种新的 3D-QSAR 研究方法: 柔性比较分子场分析法(FCoMFA). 初步尝试使用 FCoMFA 对 47 个糖原磷酸化酶抑制剂研究表明: FCoMFA 能够有效找寻配基与受体的活性位点作用方式并给出具有较强稳定性和预测能力的 QSAR 模型, 同时可直观通过探针分布模式图观察不同取代基对药物活性的影响情况.

关键词 柔性比较分子场分析法 三维定量构效关系 粒子群优化算法 糖原磷酸化酶抑制剂
探针分布模式图

1988 年由 Cramer 等^[1]提出的比较分子场分析法(CoMFA)是当前三维定量构效关系(3D-QSAR)研究的主流方法. 该方法认为当一组同系类药化合物与生物大分子相互结合时, 由于药物分子结构上的差异而引起分子周围势场分布的改变, 从而直接影响配基与受体的亲和性. 由于 CoMFA 能够较好反映小分子药物与生物分子的空间作用情况, 并以直观的系数等势图的形式给出取代基对生物活性的影响方式, 因此很快受到了众多相关领域研究者的重视. 随着 CoMFA 的成功推广, 包括在环境毒物定量构效关系的应用^[2], 一系列与之相似的 3D 分子性质比较方法被人们提出, 其代表如比较分子相似性指数分析(CoMSIA)^[3]、比较分子动量矩分析(CoMMA)^[4]等. 虽然 CoMFA 已在许多具体应用领域取得了较好的效果, 但其仍然存在诸多问题, 具体表现在以下几个方面: (1) 空间网格划分随意性大; (2) 势能形式不完善; (3) 探针选取标准不确定; (4) 样本构象叠合方式不统一;

(5) 探点位置过于固定. 针对这些缺点当前已经出现了许多改进方案, 例如 Gaillard^[5]、Kellogg^[6]、Waller^[7]等分别将疏水势(MLP)、E-state 场、HOMO/LUMO 场引入 CoMFA 当中; 而 DePrist^[8]、Welsh^[9]等则提出了活性位点匹配规则、基于惯性矩的匹配方法等, 这些措施在一定程度上改善了模型的统计质量和可解释性.

在前人研究的基础上, 本文试图进一步解决 CoMFA 的空间网格划分和探点位置取向问题, 其思想是通过智能算法优化分子周围探针原子的最佳空间分布情况, 并在此基础上构建高质量的 3D-QSAR 模型. 为了使用方便这里暂将该法命名为柔性比较分子场分析法(FCoMFA). FCoMFA 大致通过以下几步实现: (1) 在叠合好的一组药物分子周围随机产生一定数目的探针; (2) 以 QSAR 模型的统计量作为评价函数通过智能算法迭代优化这些探针在空间的位置取向; (3) 得到探针最优分布模式并给出分子周围对活性呈正向及负向影响的空间探点图样. 与传统

的 CoMFA 相比 FCoMFA 有以下几点不同之处: (1) 探针空间分布并不机械固定于人为划分好的网格之上, 而是由算法自动确定最佳位置, 这样就形成了一种柔性模型构造机制; (2) 使用较少的探针数量来集中模拟药物与生物分子(或外界物质)相互作用的活性位点情况, 有效提高了模型的性能; (3) 将不同非键效应在空间位置上分开处理, 以达到增加模型可解释性的目的; (4) 避免了药物分子周围某些对模型没有信息贡献的位点(如结合腔的背面、分子内部等)的引入而带入噪声和干扰因素。

1 原理和方法

由于配基与受体相互结合时仅在少数活性位点发生显著作用, 故进行分子场比较过程中找寻药物分子周围这些位置是决定 FCoMFA 成败的关键。我们认为探针空间分布模式比探针数量更为重要, 所以 FCoMFA 中并不需要过多的探针元素而把重点放在如何确定它们的具体位置取向。

探针: 通常对于具体研究对象而言, 由于不同种类的非键效应对药物的生物活性贡献存在较大差异, 这种差异不仅表现在它们对活性贡献大小上, 也表现在发生非键作用的空间位置上, 因此针对不同势场形式的探针类型应当分别进行考虑。在 FCoMFA 中对于静电场、立体场和疏水场分别使用 H^+ 离子(质子)、 Csp^3 原子和 H_2O 分子作为探针, 表 1 列出了这些探针的相关参数。

表 1 FCoMFA 中 3 类探针参数

探针	参数
H^+	电量: $1.6021892 \times 10^{-19} \text{ C}$
Csp^3	van der Waals 半径: $1.70 \times 10^{-10} \text{ m}$ ^[10] ; 势能阱深常数: 0.309 kJ/mol ^[11]
H_2O	溶剂可及面积: $9.85 \times 10^{-19} \text{ m}^2$; 相对疏水(亲水)常数: 1^a

a) 由于水分子自身不存在相对疏水(亲水)性, 因此该常数设置为 1

势场: 经典药理学理论认为药物在抵达受体并与之发生作用绝大多数都是暂时的、可逆的非键效应, 其表现为静电、立体、疏水、氢键、电荷转移等多方面因素。本文考虑到静电、立体、疏水效果几乎包含了大部分这类信息, 故在 FCoMFA 中主要计算这 3 种作用类型。对于氢键、电荷转移等可以看成是静电和立体效应的特殊表现形式。

静电作用(electrostatic interaction)是一类重要的非键效应, 经典的点电荷作用方式服从 Coulomb 定理,

本文该公式直接来自 CoMFA^[11]。由此定义探针 p 与药物分子的总静电作用能为:

$$E_p(E) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{q_p \cdot q_i}{d_{pi}}, \quad (1)$$

其中 n 是药物分子包含的总原子数; q_p 和 q_i 分别是探针 H^+ 及药物分子中原子 i 所带电量, 单位为 C; d_{pi} 是探针到原子 i 的 Euclid 距离, 单位为 m; ϵ_0 为真空中的介电常数 $8.85418782 \times 10^{-12} \text{ C}^2/\text{J}\cdot\text{m}$ 。

立体作用(steric interaction)是空间原子间存在的非偶极-偶极或偶极诱导作用, 这里采用 Lennard-Jones 方程来描述这种作用方式:

$$E_p(S) = \sum_{i=1}^n \epsilon_{pi} \cdot \left[\left(\frac{R_{pi}^*}{d_{pi}} \right)^{12} - 2 \cdot \left(\frac{R_{pi}^*}{d_{pi}} \right)^6 \right], \quad (2)$$

上式中 $\epsilon_{pi} = (\epsilon_{pp} \cdot \epsilon_{ii})^{1/2}$ 为 Csp^3 探针/原子对势能阱深^[11]; $R_{pi}^* = (R_p + C_h \cdot R_i^*)/2$, 为经过校正后的探针/受体原子间 van der Waals 碰撞半径, 校正因子 C_h 由 Hahn^[12] 定义, 当 i 原子 sp^3 杂化时取 1.00, sp^2 杂化取 0.95, sp 杂化取 0.90; 另外, 各类原子的标准 van der Waals 半径取自 Bondi 等的报告^[10]。由于 Lennard-Jones 方程对距离变化十分敏感, 因此可能在某些靠近化合物原子的探点处产生非常大的立体作用势能, 从而造成 QSAR 模型的稳定性变差。故这里沿用 CoMFA 的处理方法, 取 126 kJ/mol 作为能量截断值。

疏水作用(hydrophobic interaction)是影响药物分子与生物体结合的重要因素, 由于其往往表现于体系熵的改变, 因此很难用一个统一的公式来描述。对于有关疏水作用的研究已有众多文献报道^[13], 考虑到 FCoMFA 要求深入到药物分子内部原子与 H_2O 探针相互作用, 同时鉴于 Kellogg 等提出的 hint 方法^[14] 已经成功地用于 CoMFA 疏水场的计算, 因此我们使用该法来表达疏水作用势能。在 hint 中定义了一个简单的计算两个原子之间的疏水相互作用表达式:

$$E_p(H) = \sum_{i=1}^n S_p \cdot a_p \cdot S_i \cdot a_i \cdot e^{-d_{pi}} \cdot T_{pi}, \quad (3)$$

其中 S 为溶剂可及面积(SASA)^[15], 是水分子(van der Waals 半径为 1.4 \AA) 在原子表面滚动其球心形成的表面面积; a 为相对疏水/亲水性常数, 我们采用 Pei 等^[16] 定义的原子溶解参数(ASP)作为该值量度; T 是作用形式的二值判别函数, 以表明不同类型原子疏水作用的熵效应变化方向。

算法: FCoMFA 最终目的是找寻探针在药物分子周围的最佳分布模式, 这直接关系到所建模型的性能和可解释性, 因此需要一种优良的计算工具来实现该目标. 近年来智能优化算法的快速发展为此类问题提供了一个有效的解决途径, 其中又以遗传算法(GA)在药物设计和 QSAR 研究中最为常见. 但是 FCoMFA 并不采用 GA 进行探针位置优化, 而考虑使用新一代群体智能算法——粒子群优化算法(PSO)^[47]作为计算工具, 这主要有以下几点原因: (1) GA 通常采用 2 进制编码, 对于实数问题则需要进行解码, 这样会产生计算精度和计算量之间的矛盾, 同时还伴有诸如 Hamming 悬崖问题、码串过长、变异可能导致串变号、串长不易动态变化等缺点. 而 PSO 则主要针对连续空间实数求解, 非常适合优化 FCoMFA 中的探针坐标; (2) 对于多数问题 PSO 无论是在种群规模还是迭代次数上均小于 GA, 因此具有很快的收敛速度; (3) PSO 算法简便、参数较少, 容易在计算机上实现.

FCoMFA 算法流程如下:

(1) 初始化: 在叠合的药物分子周围分别随机产生 $n(\text{H}^+)$, $n(\text{Csp}^3)$ 和 $n(\text{H}_2\text{O})$ 个探针(通常取 $n(\text{H}^+) = n(\text{Csp}^3) = n(\text{H}_2\text{O})$), 设 $L = n(\text{H}^+) + n(\text{Csp}^3) + n(\text{H}_2\text{O})$, 并将所有探针的 X, Y, Z 坐标依次排列形成一个 $3L$ 维向量, 该向量就为 PSO 中一个粒子 i 的解空间初始坐标 $X_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{i3L})^T, i = 1, 2, \dots, N$. 重复上述过程 N 次, 得到一个包含 N 个粒子的初始种群. 同时每个粒子被随机赋予一定的飞行速度, 该速度同样被表示为一个 $3L$ 维向量 $V_i = (v_{i1}, v_{i2}, \dots, v_{i3L})^T$.

(2) 适应度计算: PSO 中每一个粒子都对应 L 个探针在叠合药物分子周围的一种分布情况, 计算出这些探针与每个药物分子相应的非键作用势能, 由此组成自变量矩阵 $\mathbf{X}_{m \times L}$ (m 为样本数, L 为变量数), 将其与因变量矩阵 \mathbf{Y} (活性) 建立偏最小二乘回归(PLS)模型, 并以该模型的留一法交叉检验 q^2 作为 PSO 中粒子的适应度函数.

(3) 叠代过程: PSO 中所有的粒子都有追求自己所经历过的最优位置 $P_i = (p_{i1}, p_{i2}, \dots, p_{i3L})^T$ (“认知”部分)以及群体经历过的最优位置 $P_g = (p_{g1}, p_{g2}, \dots, p_{g3L})^T$ (“社会”部分)的特性, 并通过下式调整第 i 个粒子在第 d 维度上($d = 1, 2, \dots, 3L$)的运动方式:

$$v_{id}^{k+1} = w \cdot v_{id}^k + c_1 \cdot \text{rand}_1^k \cdot (p_{id}^k - x_{id}^k) + c_2 \cdot \text{rand}_2^k \cdot (p_{gd}^k - x_{id}^k), \quad (4)$$

$$x_{id}^{k+1} = x_{id}^k + v_{id}^{k+1}, \quad (5)$$

$$x_{i,k} = \begin{cases} x_{i,k} = X_{\max}, & \text{if } x_{i,k} > X_{\max}, \\ x_{i,k} = X_{\min}, & \text{if } x_{i,k} < X_{\min}, \end{cases} \quad (6)$$

w 是惯性权重, 用以反映前次速度的影响大小; c_1, c_2 为学习因子, 分别代表粒子飞向自身最优位置及群体最优位置的能力; rand 是介于 $[0, 1]$ 之间的随机函数; k 为种群迭代次数; X_{\max} 和 X_{\min} 为解空间限制, 通常对叠合后的分子体系给出 0.4 nm 的多余空间.

(4) 收敛标准: 连续 10 代种群整体的适应度没有显著改善或到达最大迭代次数 K 则停止计算并输出结果.

2 结果及分析

2.1 糖原磷酸化酶抑制剂

糖原磷酸化酶(GP)是肝糖元分解的限速酶, 它通过将储存在肝脏中的大分子糖元降解为葡萄糖来为机体提供能量. 采用动物模型实验发现 GP 的活性在一定程度上决定着体内的血糖浓度, 通过对正常白鼠的 GP 进行抑制将导致一系列血糖过低的症状^[48]. 上述研究结果表明 GP 是一个潜在的抗糖尿病药物作用靶点, 从而引起了人们的广泛兴趣. 47 个葡萄糖类似物来自文献报道^[49], 它们通过模拟酶底物来竞争抑制 GP 的活性, 其与 GP 亲和性大小由结合自由能 ΔG 表示.

2.2 FCoMFA 计算

图 1 给出了 GP 与小分子化合物的复合晶体结构(PDB ID: 2 GPB), 可以看到在酶活性位点的中心结合有一分子的 α -D-葡萄糖和一分子的磷酸化中间体. 采用处于复合物体系中的 α -D-葡萄糖晶体结构作为初始药效构象模板(PDB ID: 2GPB), 在 HyperChem 7.0 中手工搭建样本集中其余 46 个分子的立体结构, 并使用 MM+ 力场进行优化(收敛条件设置为 4.18 J/mol)以消除结构中不合理的部分, 同时利用半经验量子化学软件 MOPAC 6.0 在 PM3 水平上以单点(single-point)形式计算出分子中每个原子的净电荷数目. 将处理完成的分子以 *.mol 格式保存并输入到分子模拟软件 Alchemy 2000 中, 并使用 RMS Fit 模块基

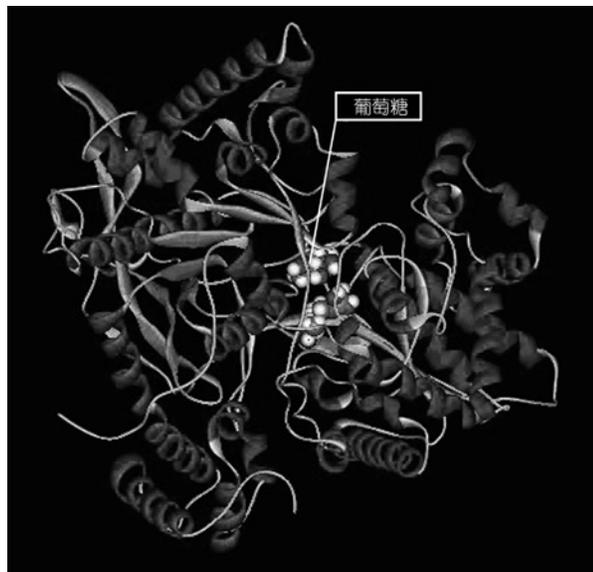


图 1 葡萄糖类似物与糖原磷酸化酶复合物三维晶体结构

于化合物母环原子进行分子构象叠合。

近年来 Tropsha 等^[20]研究表明仅凭交叉检验 q^2 难以说明 QSAR 模型的优劣, 模型的预测能力必须通过外部集进行检验。鉴于此, 我们从 47 个样本中随机抽出 7 个分子作为测试集 (test set) 不直接参与建模, 而用其对训练集 (training set) 40 个化合物所建模型进行验证。FCoMFA 的参数包括探针数目 $n(\text{H}^+)$, $n(\text{Csp}^3)$ 和 $n(\text{H}_2\text{O})$ 以及 PSO 中的惯性权重 w 、学习因子 c_1 , c_2 、最大迭代次数 K 。其中对于惯性权重 w 取 Shi 等^[21]提出的线性递减策略, 即设定该值随迭代过程由初始 0.9 线性递减为 0.4, 这样有助于算法初期全局搜索性及后期的局部收敛能力; Kennedy 等^[22]认为学习因子应当满足 $c_1 + c_2 \approx 4$, 推荐为 $c_1 = c_2 = 2.05$; 另外对于其他参数设置为 $n(\text{H}^+) = n(\text{Csp}^3) = n(\text{H}_2\text{O}) = 10$, $K = 200$ 。通过 FCoMFA 计算得到的结果进一步采用化学计量学软件 Simca-P 10.0 进行深入数据挖掘, 最终获得的最优 PLS 模型采用 3 个显著主成分 (PC), 它们包含原始变量矩阵 \mathbf{X} 的 76.3% 信息量, 并解释了 \mathbf{Y} 变量 90.8% 方差, 交叉检验解释 \mathbf{Y} 的方差为 85.1%。图 2 为训练集 40 个化合物在 PLS 模型前两个主成分得分空间分布情况, 其中绝大多数样本都落在 95% 置信度的 Hotelling T^2 椭圆置信圈内, 仅 24 号和 41 号分子超出该范围。经分析发现 24 号化合物为该组样本集中具有最大结合自由能的分子, 而 41 号化合物的 B 链则带有一个 NH_3^+ 离子, 由此可以认为这两个分子在得分

图上略微表现特殊是由于自身结构和活性的特殊性所致。在图 2 中按样本分子对靶酶亲和性等级进行标记后发现不同活性的样本有规律地分布在前两个主成分空间上, 活性低的样本主要集中在该图的左下角, 而活性高的则集中在右上方, 中等活性的样本分布在中间, 这表明 PLS 模型主成分空间能够较好反映分子周围非键场能与亲和性之间的内在联系。进一步使用上述模型对 7 个测试集化合物进行预测, 从图 3 中我们可以直观地看出预测值与实验值非常接近, 所得结果的复相关系数 r^2_{pred} 及均方根误差 RMSEP 分别为 0.679 和 0.767, 由此证实了 FCoMFA

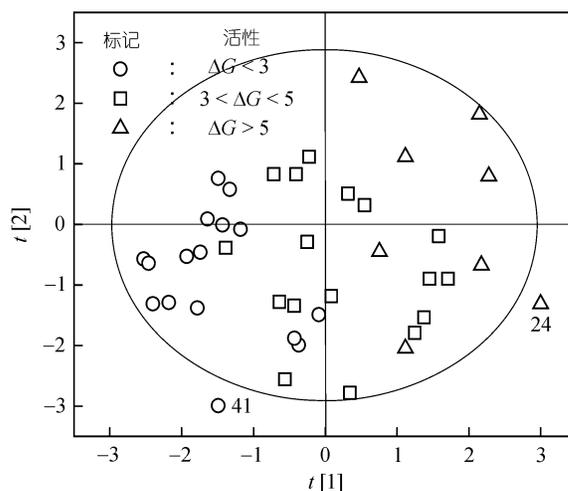


图 2 PLS 模型中 40 个训练集样本在前两个主成分 ($t[1]/t[2]$) 上的得分分布散点图

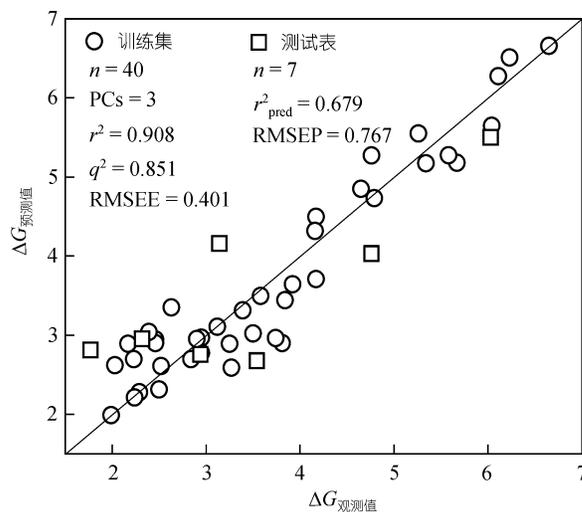


图 3 47 个糖原磷酸化酶抑制剂与受体结合自由能的模型计算值与实验观测值的相关情况

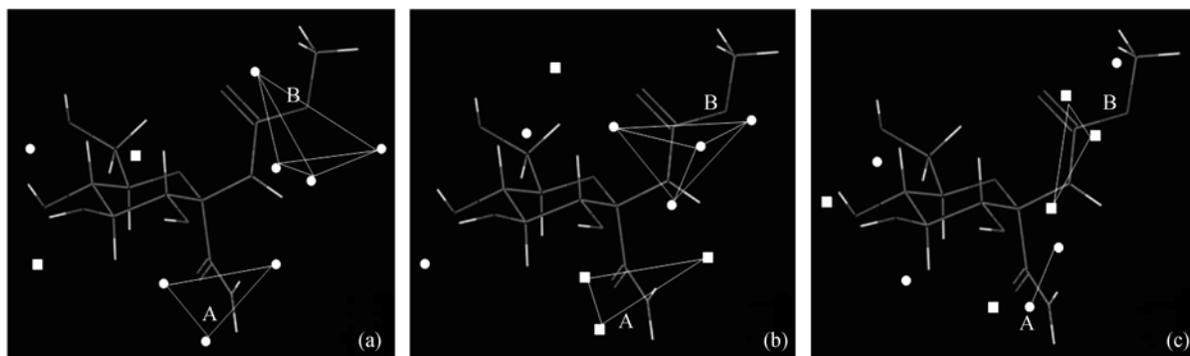


图 4 FCoMFA 探针分布模式图
(a) 静电探针; (b) 立体探针; (c) 疏水探针

所建模型具有较强的稳定性和泛化能力。

2.3 探针分布模式图

图 4(a)~(c)分别是 FCoMFA 计算得到的静电、立体、疏水探针在活性最高样本周围空间分布情况,其中不同形状代表通过对 PLS 模型似然方程系数分析得到的探针所处位置分子势场对活性正反向贡献情况.由于本文所使用的 47 个糖原磷酸化酶抑制剂的结构差异仅表现在母环 1 位侧链上,为了便于观察我们将图中处于此处对活性具有相同贡献的探针连接起来.从图 4(a)可以看到分子周围分布着较多增加负电势有利提高分子亲和性的探针(圆形,下文简称负电势探针),特别是 B 链周围以此类探针为主.经分析发现多数对靶酶具有高亲和性的样本其 B 链往往含有较多电负性较大的杂原子,如 O, N, Cl, Br 等,从而导致此处电势显著下降.而 A 链周围正(方形)/负电势探针皆有存在,说明该链电性对药物分子的亲和性影响较小;进一步观察图 4(b)立体探针分布可知 B 链周围存在大量圆形探针指示该处存在大的取代基有利于配基亲和性的增加,而 A 链周围方形探针则表明该侧链情况与 B 链正好相反,需小体积取代基为佳.该结论高亲和性($\Delta G > 20.90$ kJ/mol)化合物情况符合较好,这些分子的 B 链都具有一个较大取代基而 A 链则为一个很小的氢原子;图 4(c)的疏水探针分布情况没有上述静电和立体探针的规律性强,在 A, B 链周围都存在两种形状的探针说明疏水性对糖原磷酸化酶抑制剂的亲和性影响较小,不是驱动配基与受体结合的主要因素,该结论得到了 PLS 变量载荷值的支持(8/10 的疏水探针对第一个主成分贡献 loading < 0.3).其中 B 链周围 3 个方形探针表明该处

有利于亲水性取代基存在,这可能是由于负电性取代基往往带有较多杂原子,从而间接影响该基团周围疏水分分布的缘故.另外,我们从 3 幅图都可以看到在远离 A, B 链处仍然存在少量探针,这些探针分布规律性不强,可以认为是理论模型与实际情况偏差所致.

3 结语

CoMFA 作为一种经典的 3D-QSAR 研究方法至提出以来已被众多相关领域科学工作者所采用,并且至今仍然是药物设计的主流研究工具.但是 CoMFA 仍然存在诸多缺点,这主要体现在其探针选取、势场形式、叠合方案、网格划分等方面,纵观当前对 CoMFA 的改进主要是从前三点来考虑,而对于直接影响建模结果的最后一点即网格划分却研究较少.鉴此,于本文中取消了传统 CoMFA 中作为探针安置的网格格点,并辅以 PSO 算法来优化不同类型探针在药物分子周围最佳分布模式,以此把柔性机制引入到 CoMFA 当中,从而形成了一种新的 3D-QSAR 研究方法:柔性比较分子场分析法(FCoMFA).文中使用 FCoMFA 对 47 个糖原磷酸化酶抑制剂进行了系统的 QSAR 研究,结果表明 FCoMFA 所建模型具有较高的稳定性及预测能力,所给出的探针分布模式图正确地反映了不同取代基团对该组样本亲和性的影响效果.这些结论对糖原磷酸化酶抑制剂活性筛选和结构改造具有一定的指导意义.另外,由于本文中取消了传统分子场中探针安置网格点,所形成的新 3D-QSAR 柔性比较分子场分析法(FCoMFA)方法具有一定普适性,可望象比较分子场分析法(CoMFA)一样推广应用到医农药物和环境毒

物定量构效关系研究等方面。

致谢 感谢化学生物学与分子药理学研究室田菲菲博士生、杨善彬副教授、吴世容、兰玉坤工程师等, 药物设计学和环境毒理学研究室梅虎博士、周原副教授、刘树深教授、杨胜喜、张梦军讲师、李根容、覃仁辉工程师、张巧霞硕士等提供有关帮助或协助, 谨致谢意。

参 考 文 献

- 1 Cramer R D, Patterson D E, Bunce J D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 5959—5967[DOI]
- 2 王晓栋, 林志芬, 尹大强, 刘树深, 王连生. 硝基芳烃致突变性的二维/三维 QSAR 比较研究. *中国科学 B 辑: 化学*, 2004, 34(6): 498—503
- 3 Silverman B D, Platt D E. Comparative molecular moment analysis (CoMMA): 3D-QSAR without molecular superposition. *J Med Chem*, 1996, 39: 2129—2140[DOI]
- 4 周鹏, 全建波, 田菲菲, 等. 一种新的比较分子/虚拟受体相互作用分析法. *科学通报*, 2006, 51(12): 1390—1394
- 5 Gaillard P, Carrupt P-A, Testa B, Schambel P. Binding of arylpiperazines, (aryloxy) propanolamines, and tetrahydropyridylindoles to the 5-HT_{1A} receptor: contribution of the molecular lipophilicity potential to three-dimensional quantitative structure-affinity relationship models. *J Med Chem*, 1996, 39(1): 126—134[DOI]
- 6 Kellogg G E, Kier L B, Gaillard P, Hall L H. The E-state fields. Application to 3D QSAR. *J Comp -Aid Mol Des*, 1996, 10: 513—520[DOI]
- 7 Waller C L, Marshall G R. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship of angiotensin-converting enzyme and thermolysin inhibitors. II. A comparison of CoMFA models incorporating molecular orbital fields and desolvation free energies based on active-analog and complementary-receptor-field alignment rules. *J Med Chem*, 1993, 36: 2390—2403[DOI]
- 8 DePriest S A, Mayer D, Naylor C B, Marshall G R. 3D-QSAR of angiotensin-converting enzyme and thermolysin inhibitors: a comparison of CoMFA models based on deduced and experimentally determined active site geometries. *J Am Chem Soc*, 1993, 115(13): 5372—5384[DOI]
- 9 Welsh W J, Tong W D, Collantes E R, Chickos J S, Gagarin S G. Enthalpies of sublimation and formation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) derived from comparative molecular field analysis (CoMFA)— application of moment of inertia for molecular alignment. *Thermochem Acta*, 1997, 290: 55—64[DOI]
- 10 Bondi A. van der Waals volumes and radii. *J Phys Chem*, 1964, 68(3): 441—451
- 11 Levitt M. Protein folding by restrained energy minimization and molecular dynamics. *J Mol Biol*, 1983, 170: 723—764[DOI]
- 12 Hahn M. Receptor surface models. 1. Definition and construction. *J Med Chem*, 1995, 38(12): 2080—2090[DOI]
- 13 Tanford C. The hydrophobic effect and the organization of living matter. *Science*, 1978, 200: 1012—1018
- 14 Kellogg G E, Semus S F, Abraham D J. HINT—a new method of empirical hydrophobic field calculation for CoMFA. *J Comput-Aided Mol Des*, 1991, 5: 545—552[DOI]
- 15 Hasel W, Hendrikson T F, Still W C. A rapid approximation to the solvent accessible surface areas of atoms. *Tetrahed Comp Method*, 1988, 1: 103—116[DOI]
- 16 Pei J, Wang Q, Zhou J, Lai L. Estimating protein-ligand binding free energy: atomic solvation parameters for partition coefficient and solvation free energy calculation. *Proteins*, 2004, 57: 651—664[DOI]
- 17 Kennedy J, Eberhart R C. Particle swarm optimization. *Proceedings of IEEE International Conference on Neural Networks*. Perth: IEEE Service Center, 1995. 1942—1948
- 18 Bollen M, Hue L, Stalmans W. Effects of glucose on phosphorylase and glycogen synthase in hepatocytes from diabetic rats. *Biochem J*, 1983, 210: 783—787
- 19 Venkatarangan P, Hopfinger A J. Prediction of ligand-receptor binding free energy by 4D-QSAR analysis: application to a set of glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase. *J Chem Inf Comput Sci*, 1999, 39: 1141—1150[DOI]
- 20 Tropsha A, Gramatica P, Gombar V K. The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR Comb Sci*, 2003, 22: 69—77[DOI]
- 21 Shi Y, Eberhart R C. Empirical study of particle swarm optimization. *Proceedings of the IEEE International Conference on Evolutionary Computation Piscataway: IEEE Service Center*, 1999: 1945—1950
- 22 Kennedy J. Thinking is social: experiments with the adaptive culture model. *J Conf Res*, 1998, 42: 56—76