

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2019.05.022

咪唑类 ALK5 抑制剂活性的神经网络研究

堵锡华, 李靖, 吴琼, 周俊, 陈艳, 石春玲, 冯惠

(徐州工程学院化学化工学院, 徐州 221018)

摘要: 为建立咪唑类 ALK5 抑制剂活性的 QSAR 预测模型, 分析了 61 个咪唑类 ALK5 抑制剂的分子结构与活性的关系; 计算了这些抑制剂分子的分子形状指数、电性拓扑状态指数和电性距离矢量; 优化筛选了分子形状指数的 K_1 和 K_3 , 电性拓扑状态指数的 E_{19} 、 E_{21} 和 E_{24} , 电性距离矢量的 M_{26} 、 M_{30} 和 M_{56} , 共 8 个参数. 将这 8 个参数作为人工神经网络的输入神经元变量, 活性 pIC_{50} 作为输出神经元变量, 采用 8:4:1 的神经网络结构, 获得了令人较为满意的神经网络预测模型, 模型的总相关系数 r 为 0.956. pIC_{50} 的预测值与实验值较为吻合, 平均相对误差仅为 0.85%. 结果表明, 本法建构的神经网络模型具有较强的稳健性和良好的预测能力. 研究结果可为合成高活性的抗癌新药提供理论指导.

关键词: 咪唑类衍生物; ALK5 抑制剂; 分子结构参数; 神经网络法; 多元回归分析

中图分类号: O641 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2019)05-0933-06

Neural network research on activities of imidazole activin receptor-like kinase 5 (ALK5) inhibitors

DU Xi-Hua, LI Jing, WU Qiong, ZHOU Jun, CHEN Yan, SHI Chun-Ling, FENG Hui
(School of Chemistry and Chemical Engineering, Xuzhou Institute of Technology, Xuzhou 221018, China)

Abstract: In order to establish the QSAR model to predict activities of imidazole ALK5 inhibitors, the relationship between molecular structures and the activities (pIC_{50}) of 61 kinds of imidazole ALK5 inhibitors was analyzed. Moreover, the molecule shape indices, electrical topological state indices and electric distance vectors of these compounds were calculated. The molecule shape indices K_1 and K_3 , the electrical topological state indices E_{19} , E_{21} and E_{24} , as well as electric distance vectors M_{26} , M_{30} and M_{56} , were optimized and screened. The eight parameters were used as input layer neuron variables of neural network and the activity data pIC_{50} was used as output layer neuron variable, the 8:4:1 neural network structure was adopted and the artificial neural network method was used to establish a more satisfying QSAR prediction model. The total correlation coefficient r is 0.956. The predicted values of pIC_{50} and experimental values are very close, and the mean relative error is 0.85%. The results showed that the neural network model has strong stability and good predictive ability. It can provide guidance for the synthesis of new anticancer drugs with high activity.

Keywords: Imidazole derivatives; ALK5 inhibitors; Molecular structure parameter; Neural network method; Multiple regression analysis

收稿日期: 2018-06-04

基金项目: 国家自然科学基金(21472071); 江苏省自然科学基金(BK20171168)

作者简介: 堵锡华(1963-), 男, 教授, 江苏宜兴人, 主要研究方向为药物构效学. E-mail: 12dxh@sina.com

1 引言

肝癌、肺癌、结肠癌和卵巢癌等多种癌症都与体内的酶有直接或间接的关系,因此酶疗法越来越受到科研工作者的重视。目前对 ALK5 的小分子抑制剂主要有咪唑并噻二唑类、香豆素酰胺衍生物类、含氮五元芳杂环类和噻唑啉衍生物类等化合物^[1-3]。其中苯并咪唑类化合物具有广泛的生物活性,它对众多酶有良好的抑制作用^[4-5],所以成为研究的一个热点。陈等人^[6]用苯并咪唑代替吡唑亚胺类衍生物的吡唑环,成功合成了结构新颖的苯并咪唑类化合物,为测定大麻 II 型受体活性打好了基础。Patela 等人^[7]合成了系列咪唑[2,1-b][1,3,4]噻二唑衍生物,发现它们具有良好的抑制 ALK5 的活性。这些方法均需要通过大量的实验来开展研究,费时耗资耗力,故将定量结构-活性相关性(QSAR)方法应用于咪唑类 ALK5 抑制剂活性的研究不失为一种简便高效的办法。该法在创新药物的研究中,已取得了令人瞩目的成果^[8-10]。但目前将 QSAR 研究应用于咪唑类 ALK5 抑制剂活性研究的报道^[11]并不多见,特别辅以在多个领域得到广泛使用的人工神经网络法(Artificial Neural Network, ANN)^[12-13]对其研究,更未见有报道。为此根据文献^[11]所列的 61 个咪唑类 ALK5 抑制剂的活性数据 pIC_{50} (对 ALK5 的半抑制浓度 IC_{50} 的负对数),在前面研究工作^[14-15]的基础上,对计算得到的抑制剂的分子结构参数进行优化筛选,选取了其中 8 个结构参数作为神经网络的输入变量,构建了咪唑类 ALK5 抑制剂活性的神经网络模

型。根据模型得到的活性预测值与实验值的吻合度较高,并通过分析咪唑类 ALK5 抑制剂化合物分子结构参数与其活性的关系,揭示了影响咪唑类 ALK5 抑制剂活性的主要因素,本研究对指导合成高效低毒的创新性药物具有重要意义。

2 三种分子结构指数的计算及优化筛选

应用 Chem3D 绘图软件,绘制文献^[11]所列 61 种咪唑类 ALK5 抑制剂的分子结构(母核结构见图 1)。采用 MATLAB 自编应用程序^[16-17]计算这些抑制剂分子的分子形状指数、电性拓扑状态指数和电性距离矢量。将计算得到的三类结构指数,采用 MINITAB14 质量管理统计分析软件,对结构指数和咪唑类 ALK5 抑制剂的活性值 pIC_{50} 进行最佳变量子集回归。优化筛选了 2 种分子形状指数 K_1 和 K_3 , 3 种电性拓扑状态指数 E_{19} 、 E_{21} 和 E_{24} , 3 种电性距离矢量 M_{26} 、 M_{30} 和 M_{56} 。将这 8 个指数结合与活性 pIC_{50} 的相关性能达到最优,最佳变量子集回归结果见表 1, 8 个结构参数值见表 2。

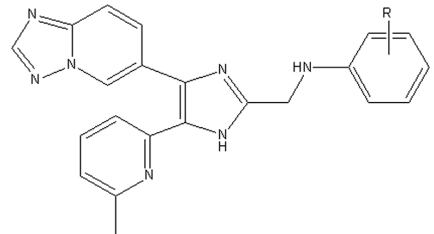


图 1 抑制剂的母核结构

Fig. 1 The mother nucleus structure of ALK5 inhibitors

表 1 pIC_{50} 与结构参数的最佳变量子集回归结果

Tab. 1 The results of structure parameters and pIC_{50} with best subsets regression

序号	变量子集	r	r_{adj}^2	F	S	F_{IT}
1	K_1	0.386	0.134	10.313	0.278	0.167
2	K_1, M_{26}	0.450	0.175	7.361	0.272	0.226
3	K_1, E_{19}, M_{56}	0.551	0.267	8.296	0.256	0.356
4	$K_1, E_{19}, M_{26}, M_{56}$	0.571	0.278	6.776	0.254	0.352
5	$K_1, E_{21}, E_{24}, M_{30}, M_{56}$	0.652	0.375	8.134	0.236	0.473
6	$K_1, K_3, E_{21}, E_{24}, M_{26}, M_{30}$	0.683	0.407	7.859	0.230	0.486
7	$K_1, K_3, E_{19}, E_{21}, E_{24}, M_{30}, M_{56}$	0.723	0.463	8.283	0.219	0.526
8	$K_1, K_3, E_{19}, E_{21}, E_{24}, M_{26}, M_{30}, M_{56}$	0.769	0.529	9.415	0.205	0.604

表中 r 、 r_{adj}^2 、 F 、 S 、 F_{IT} 分别代表相关系数、修正的判定系数、Fischer 检验值、估计标准误差、Kubinyi 函数

表 2 抑制剂的结构参数及活性
Tab. 2 Structural parameters and pIC_{50} of inhibitors

No.	取代基	K_1	K_3	E_{19}	E_{21}	E_{24}	M_{26}	M_{30}	M_{56}	pIC_{50}		
										实验值	预测值	误差
1	H	8.875	3.617	3.455	1.749	18.019	6.872	-0.277	8.186	7.886	7.730	-1.98
2	2-F	9.481	3.699	3.352	1.703	17.821	6.871	-0.285	8.140	8.155	8.157	0.02
3	2-Cl	9.719	3.822	3.431	1.735	17.990	7.947	-0.281	8.282	8.046	8.021	-0.31
4	2-Br	9.845	3.888	3.459	1.747	18.048	8.390	-0.279	8.332	8.155	8.019	-1.67
5	2-Me	9.527	3.723	3.474	1.753	18.081	7.802	-0.281	8.265	7.854	8.003	1.89
6	2-Et	10.192	3.938	3.492	1.757	18.137	8.462	-0.283	8.340	7.959	7.881	-0.97
7	2-i-Pr	10.870	4.167	3.503	1.758	18.180	6.976	-0.284	8.350	7.854	7.844	-0.12
8	2-OMe	10.165	3.924	3.451	1.740	18.051	7.883	-0.285	8.274	7.854	7.940	1.09
9	2-OCF ₃	12.085	4.947	3.259	1.639	17.645	7.373	-0.303	8.145	7.921	7.921	0
10	2-SMe	10.428	4.060	3.485	1.754	18.123	9.112	-0.280	8.407	8.000	7.979	-0.26
11	2-CH=CH ₂	9.570	3.848	3.466	1.746	18.081	7.990	-0.293	8.120	7.854	7.840	-0.18
12	2-CN	8.995	3.763	3.409	1.721	17.955	5.960	-0.304	7.832	7.699	7.794	1.24
13	2-CONH ₂	10.258	4.094	3.387	1.707	17.921	6.613	-0.299	8.060	7.523	7.485	-0.51
14	2-NHSO ₂ Me	11.338	5.082	3.384	1.697	17.930	7.237	-0.309	8.456	7.824	7.831	0.09
15	2-NHCOMe	10.926	4.580	3.427	1.721	18.019	7.257	-0.298	8.544	7.398	7.440	0.57
16	3-F	9.481	3.822	3.375	1.710	17.859	6.738	-0.283	8.145	8.046	8.093	0.59
17	3-Cl	9.719	3.949	3.436	1.737	17.995	7.108	-0.279	8.240	8.222	8.253	0.38
18	3-Br	9.845	4.017	3.457	1.747	18.042	7.246	-0.278	8.273	8.301	8.194	-1.29
19	3-Me	9.527	3.847	3.469	1.752	18.069	7.061	-0.279	8.228	8.046	8.112	0.82
20	3-Et	10.192	4.065	3.483	1.756	18.115	7.254	-0.280	8.278	8.097	7.929	-2.07
21	3-i-Pr	10.870	4.297	3.492	1.757	18.149	6.129	-0.282	8.285	7.796	7.785	-0.15
22	3-OMe	10.165	4.051	3.452	1.742	18.045	7.074	-0.282	8.234	7.854	7.833	-0.27
23	3-OCF ₃	12.085	5.100	3.296	1.654	17.703	6.798	-0.298	8.134	7.638	7.560	-1.03
24	3-SMe	10.428	4.190	3.478	1.753	18.103	7.444	-0.279	8.322	8.155	8.005	-1.84
25	3-CH=CH ₂	9.570	3.973	3.463	1.746	18.069	7.067	-0.289	8.135	7.921	7.941	0.26
26	3-CN	8.995	3.886	3.418	1.725	17.965	6.222	-0.299	7.920	8.301	8.204	-1.17
27	3-CONH ₂	10.258	4.222	3.400	1.713	17.936	5.944	-0.295	8.088	8.046	7.994	-0.65
28	3-CH ₂ CN	9.627	4.247	3.442	1.732	18.028	6.682	-0.299	8.044	7.959	8.009	0.62
29	3-COMe	10.285	4.236	3.425	1.725	17.994	6.309	-0.294	8.110	7.886	7.915	0.37
30	3-CO ₂ Me	10.926	4.442	3.411	1.716	17.975	6.414	-0.296	8.115	7.770	7.804	0.44
31	3-NHSO ₂ Me	11.338	5.238	3.396	1.704	17.941	6.682	-0.303	8.326	7.824	7.834	0.13
32	3-NHCOMe	10.926	4.723	3.432	1.725	18.017	6.662	-0.294	8.395	7.824	7.752	-0.93
33	4-F	9.481	3.822	3.392	1.716	17.887	6.767	-0.282	8.154	7.770	7.906	1.75
34	4-Cl	9.719	3.949	3.440	1.739	17.999	7.002	-0.278	8.222	7.959	7.820	-1.75
35	4-Br	9.845	4.017	3.457	1.747	18.038	7.087	-0.277	8.246	7.770	7.783	0.17
36	4-Me	9.527	3.847	3.466	1.752	18.060	6.973	-0.279	8.214	7.796	7.720	-0.97
37	4-i-Pr	10.870	4.297	3.484	1.756	18.127	6.066	-0.281	8.255	7.337	7.371	0.46
38	4-OMe	10.165	4.051	3.452	1.743	18.041	6.977	-0.281	8.219	7.319	7.363	0.60
39	4-OCF ₃	12.085	5.100	3.324	1.667	17.748	6.764	-0.295	8.138	7.222	7.297	1.04
40	4-SMe	10.428	4.190	3.473	1.753	18.089	7.203	-0.278	8.282	7.398	7.518	1.62
41	4-CH=CH ₂	9.570	3.973	3.461	1.747	18.060	6.944	-0.287	8.146	7.523	7.536	0.18
42	4-CN	8.995	3.886	3.425	1.728	17.972	6.375	-0.296	7.981	7.495	7.551	0.74
43	4-CONH ₂	10.258	4.222	3.410	1.718	17.948	5.902	-0.292	8.110	7.260	7.272	0.17
44	4-CH ₂ CN	9.627	4.247	3.443	1.734	18.024	6.669	-0.296	8.066	7.602	7.550	-0.69
45	4-COMe	10.285	4.236	3.430	1.728	17.996	6.223	-0.291	8.127	7.229	7.180	-0.68

(续表 2)

No.	取代基	K_1	K_3	E_{19}	E_{21}	E_{24}	M_{26}	M_{30}	M_{56}	pIC_{50}		
										实验值	预测值	误差
46	4-CO ₂ Me	10.926	4.442	3.419	1.721	17.981	6.319	-0.293	8.131	7.108	7.122	0.20
47	4-NHSO ₂ Me	11.338	5.238	3.405	1.710	17.951	6.667	-0.300	8.274	7.328	7.350	0.30
48	4-NHCOMe	10.926	4.723	3.435	1.728	18.015	6.636	-0.291	8.330	7.409	7.400	-0.12
49	2,3-F ₂	10.098	3.770	3.272	1.664	17.661	6.832	-0.292	8.099	8.046	8.026	-0.25
50	2,3-Cl ₂	10.584	4.015	3.413	1.723	17.965	9.657	-0.284	8.336	7.921	7.999	0.98
51	2,3-Me ₂	10.192	3.817	3.489	1.755	18.130	9.190	-0.285	8.307	7.745	7.717	-0.36
52	2,3-(OMe) ₂	11.505	4.231	3.449	1.733	18.077	9.448	-0.292	8.323	7.237	7.153	-1.16
53	2,3-(CN) ₂	9.138	3.911	3.373	1.696	17.900	5.905	-0.323	7.571	7.678	7.636	-0.55
54	3,4-F ₂	10.098	3.890	3.313	1.677	17.727	6.678	-0.288	8.113	8.000	7.995	-0.07
55	3,4-Cl ₂	10.584	4.141	3.421	1.727	17.974	8.089	-0.282	8.276	8.097	8.015	-1.01
56	3,4-Me ₂	10.192	3.938	3.481	1.754	18.109	7.822	-0.283	8.256	7.770	7.918	1.90
57	3,4-(OMe) ₂	11.505	4.357	3.450	1.735	18.066	7.969	-0.288	8.268	7.357	7.574	2.96
58	3,5-F ₂	10.098	4.015	3.296	1.672	17.699	6.600	-0.289	8.105	8.222	8.190	-0.39
59	3,5-Cl ₂	10.584	4.274	3.418	1.726	17.970	7.502	-0.282	8.294	7.824	8.029	2.61
60	3,5-Me ₂	10.192	4.065	3.484	1.755	18.118	7.367	-0.282	8.271	7.854	7.997	1.81
61	3,5-(OMe) ₂	11.505	4.489	3.449	1.734	18.071	7.414	-0.288	8.283	7.854	7.647	-2.64

3 QSAR 模型的构建

文献[11]中所列的 61 种咪唑类 ALK5 抑制剂的活性 pIC_{50} , 与本文优化筛选得到的分子形状指数的 K_1 和 K_3 , 电性拓扑状态指数的 E_{19} 、 E_{21} 和 E_{24} , 电性距离矢量的 M_{26} 、 M_{30} 和 M_{56} 共 8 个指数进行相关性回归分析, 得到了多元回归方程:

$$pIC_{50} = -1.635 K_1 + 1.485 K_3 - 47.216 E_{19} - 113.839 E_{21} + 41.208 E_{24} + 0.151 M_{26} + 123.165 M_{30} - 0.918 M_{56} - 322.567 \quad (1)$$

$$N = 61, n = 8, r = 0.769,$$

$$r_{adj}^2 = 0.529, S = 0.205, F = 9.415$$

式(1)中, N 为样本数、 n 为变量数、 r 为相关系数、 r_{adj}^2 为调整的可决系数、 S 为标准误差、 F 为 Fischer 检验值. 这里可以看出, 该方程的相关系数 r 为 0.769, 相关性并不理想. 利用该方程所得的 pIC_{50} 预测值与实验值的平均相对误差为 1.92%.

4 稳健性检验

为检验所建构回归模型的稳健性, 这里采用 Jackknifed 检验法对模型(1)进行检验, 得到相应 61 个检验的相关系数 r , 将其值列于表 3. 可以看到, 检验的相关系数 r 的平均值为 0.7696, 与模型(1)的相关系数基本一致, 说明模型稳定性较好.

表 3 检验的 Jackknifed 相关系数 r

Tab. 3 Inspection of Jackknifed correlation coefficient r

剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数
1	0.771	14	0.777	27	0.786	40	0.779	53	0.77
2	0.762	15	0.779	28	0.768	41	0.777	54	0.769
3	0.766	16	0.767	29	0.775	42	0.775	55	0.788
4	0.768	17	0.762	30	0.78	43	0.759	56	0.774
5	0.769	18	0.77	31	0.773	44	0.775	57	0.76
6	0.768	19	0.766	32	0.77	45	0.758	58	0.76
7	0.769	20	0.768	33	0.775	46	0.745	59	0.774
8	0.77	21	0.771	34	0.768	47	0.761	60	0.769
9	0.77	22	0.769	35	0.77	48	0.763	61	0.772
10	0.768	23	0.768	36	0.77	49	0.766		
11	0.769	24	0.767	37	0.759	50	0.769		
12	0.77	25	0.768	38	0.778	51	0.772		
13	0.773	26	0.787	39	0.752	52	0.778		

为判断建构的模型是否存在离域点,对 61 个咪唑类 ALK5 抑制剂分子的 Jackknifed 相关系数 r 作雷达图(见图 2)。以 0.72 为圆心,0.01 为间距,61 个咪唑类 ALK5 抑制剂分子的 r 值全部落在 0.72~0.79 之间,基本在 0.77 附近,只有剔除 55 号分子后, r 偏大达 0.788,但也在可控允许范围,说明模型不存在异常的“离域点”。

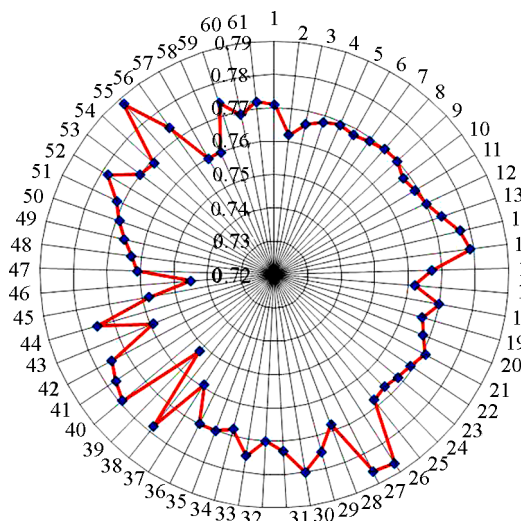


图 2 检验的 Jackknifed 相关系数 r 的雷达图

Fig. 2 Radar map of correlation coefficient r examined

5 神经网络模型的建构

为提高预测结果的准确度,采用人工神经网络(ANN)法对咪唑类 ALK5 抑制剂的活性 pIC_{50} 进一步进行研究.以多元回归分析中优化筛选的 8 个分子结构参数作为神经网络法的输入神经元变量,以咪唑类 ALK5 抑制剂的活性 pIC_{50} 为输出神经元变量,按照许禄等人^[18]建议的规则,隐含层神经元 H 要符合 $1.4 \leq n/M \leq 2.2$ 和 $M = (I+1)H + (H+1)Q$ 的条件(n 为样本数, M 为总权重, I 为神经网络中输入神经元, H 为隐含层神经元, Q 为输出神经元数).这里的输入神经元 $I = 8$,输出神经元 $Q = 1$,根据计算, H 可取 3 或 4.经测试,当 H 取 4 时,所得神经网络模型的相关系数较高,故神经网络采用 8:4:1 结构方式.为避免在运行过程中有过拟合和过训练现象,将 61 个咪唑类 ALK5 抑制剂分子样本分为三个组别:训练集(每 5 个数据为一组,每组取第 1、4、5 个数据)、测试集(数组的第 2 个数据)和验证集(数组的第 3 个数据).据此构建得到的神经网络模型的总相关系数 r 达到了 0.956,训练集相关系数 r_1 为 0.935、测试集相关系数 r_2 为 0.971、验证集相关系数 r_3 为 0.979.根据该模型计算得到的咪唑类 ALK5 抑制

剂的活性 pIC_{50} 的预测值包括实验值一起列于表 2 中,从表 2 可以看出,该预测值与实验值较为吻合,两者的平均相对误差仅为 0.85%。

6 多元回归法与神经网络法的比较

根据建立的多元回归模型,对咪唑类 ALK5 抑制剂的活性 pIC_{50} 的预测值与实验值之间的相对平均误差为 1.92%,而利用神经网络法模型的预测误差仅为 0.85%.将其分别作图,可以从图 3 和图 4 两个关系图中明显看出,神经网络法所得结果与实验值的吻合度明显优于多元回归法。

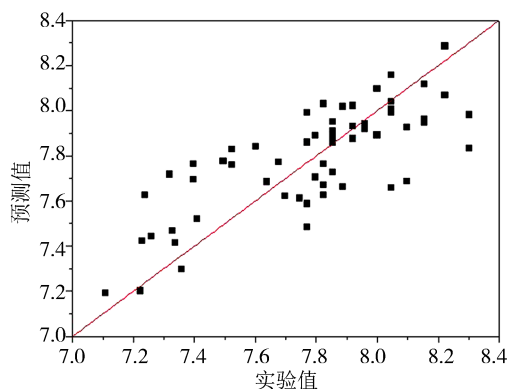


图 3 多元回归法预测值与实验值关系图

Fig. 3 Relationship between literal and calculated values of pIC_{50}

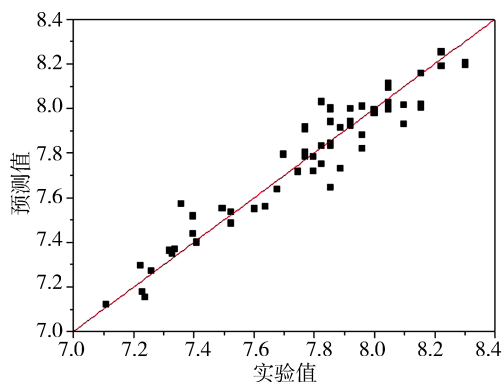


图 4 神经网络法预测值与实验值关系图

Fig. 4 Relationship between literal and calculated values of pIC_{50}

7 结论

从表 2 中列出的咪唑类 ALK5 抑制剂的分子结构与其活性值 pIC_{50} 的大小可以看出,取代基所处位置对生物活性值有较大的影响.如基团位于 3 位时的活性高于 2 位,处于 2 位时的活性又明显高于 4 位时的活性.而且连接的如是吸电子基团,其活性又高于给电子基团,随着基团的体积增大,也能使活性增大.分子形状指数、电性拓扑状态指数

以及电性距离矢量正是蕴含了分子的空间结构和电性结构这些拓扑信息特性,在一定程度上与其活性的变化规律一致. 所以通过与神经网络方法结合,可提高模型的预测能力:

(1)神经网络法对多元回归有较好的纠错能力,三类参数与咪唑类 ALK5 抑制剂的活性 pIC_{50} 之间有良好的非线性关系,该模型具有良好的稳健性和较强的预测能力,所得预测平均相对误差仅为 0.85%.

(2)神经网络法比多元回归法所得预测结果更为准确,而且模型蕴含了丰富的咪唑类 ALK5 抑制剂分子的空间结构和电性结构信息,能反应出该抑制剂活性的主要影响因素.

参考文献:

[1] Curado F, Spuul P, Egaña I, *et al.* ALK5 and ALK1 play antagonistic roles in transforming growth factor beta-induced poosome formation in aortic endothelial cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 4389.

[2] 项瑶. 激活素受体样激酶抑制剂的三维定量构效关系和分子对接研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[3] 戴雪娥, 赵钟祥, 吴建军, 等. 咪唑并[1,2-*b*]咪唑类 VEGFR2 激酶抑制剂的分子设计[J]. *计算机与应用化学*, 2016, 33: 69.

[4] 孟江平, 卢一卉, 海力且木·依不那音, 等. 苯并咪唑类酶抑制剂研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2008, 29: 418.

[5] Jia Q Y, Chen G F, Jia H M, *et al.* Efficient synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by NH_4OAc under ultrasonic irradiation [J]. *Chem Res Appl*, 2012, 24: 330.

[6] 陈炯炯, 钱海燕. 新型苯并咪唑类衍生物的设计及合成[J]. *临床合理用药*, 2017, 10: 175.

[7] Patela H M, Sing B, Bhardwaj V, *et al.* Design, synthesis and evaluation of small molecule imidazo

[2,1-*b*][1,3,4] thiadiazoles as inhibitors of transforming growth factor- β type-I receptor kinase (ALK5) [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 93: 599.

[8] 陈研君. 抗癌药物 α, β 不饱和羰基化合物 3D-QSAR 研究[J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2018, 55: 141.

[9] Hassan G, Zahra D, Sajad K. Prediction of blood-to-brain barrier partitioning of drugs and organic compounds using a QSPR approach [J]. *Acta Phys: Chim Sin*, 2017, 33: 1160.

[10] Shahid K, Wang Q, Jia Q Z, *et al.* Proposal and evaluation of a new norm index-based QSAR model to predict pEC_{50} and pCC_{50} activities of HEPT derivatives [J]. *Chin J Chem Eng*, 2016, 24: 1464.

[11] 项瑶, 赵钟祥, 陈静波, 等. 咪唑类 ALK5 抑制剂的 3D-QSAR 及分子对接研究[J]. *云南大学学报: 自然科学版*, 2017, 39: 633.

[12] Wang R, Jiang J C, Pen Y. Prediction of impact sensitivity of nonheterocyclic nitroenergetic compounds using genetic algorithm and artificial neural network [J]. *J Energ Mater*, 2012, 30: 135.

[13] 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: 1152.

[14] Du X H, Zhuang W C, Shi X Q, *et al.* Research on thermodynamic properties of polybrominated diphenylamine by neural network [J]. *Chin J Chem Phys*, 2015, 28: 59.

[15] 堵锡华. 用新的路径定位指数和神经网络研究多溴联苯醚理化性质[J]. *化工学报*, 2014, 65: 1169.

[16] 胡黔楠, 梁逸曾, 王亚丽, 等. 直观队列命名法的基本原理及其在矩阵与拓扑指数计算中的应用[J]. *计算机与应用化学*, 2003, 20: 386.

[17] 张婷, 梁逸曾, 赵晨曦, 等. 基于分子结构预测气相色谱程序升温保留指数[J]. *分析化学*, 2006, 34: 1607.

[18] 许禄, 邵学广. *化学计量学方法*[M]. 北京: 科学出版社, 2004.

引用本文格式:

- 中文: 堵锡华, 李靖, 吴琼, 等. 咪唑类 ALK5 抑制剂活性的神经网络研究[J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2019, 56: 933.
- 英文: Du X H, Li J, Wu Q, *et al.* Neural network research on activities of imidazole activin receptor-like kinase 5 (ALK5) inhibitors [J]. *J Sichuan Univ: Nat Sci Ed*, 2019, 56: 933.