

# 趋化因子受体CXCR4抑制剂的三维定量构效关系及其受体间的分子对接研究<sup>△</sup>

黄闽辉<sup>1\*</sup>, 徐俊<sup>2</sup>, 李雨静<sup>1</sup>, 马伟峰<sup>1#</sup> (1.南方医科大学公共卫生学院, 广州 510000; 2.暨南大学药学院, 广州 510000)

中图分类号 R914.5;O641 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2916-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.09

**摘要** 目的:为设计新型趋化因子受体CXCR4抑制剂提供参考。方法:从文献中收集38个CXCR4受体抑制剂的结构与活性数据[半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)],使用Sybyl-X 2.0软件,运用第二代比较分子场法(即Topomer CoMFA),构建CXCR4受体抑制剂的三维定量构效关系(3D-QSAR)模型,使用18个样本的测试集验证模型的外部预测能力,并针对CXCR4受体抑制剂与CXCR4受体的立体场与静电场进行分析各R基团的取代基与活性的关系;使用Sybyl-X 2.0软件进行分子对接,分析CXCR4受体抑制剂与CXCR4受体之间的相互关键作用。结果:所得Topomer CoMFA模型的交叉验证系数 $Q^2=0.735$ ,拟合验证系数 $R^2=0.959$ ,Fisher验证值 $F=416.4$ ,经过分子切割后和三维等势图分析,在R1基团的末端的取代基加入大体积且正电性强的基团有利于活性的提高;在R2基团附近引入体积较大且负电性较强的取代基有利于活性的提高;R3基团附近引入体积小及正电性强的取代基有利于活性的提高。分子对接结果显示,CXCR4受体抑制剂与Asp97、Glu288和Trp94等关键氨基酸残基有相互作用。结论:构建的Topomer CoMFA模型具有良好的预测能力和统计学稳定性,CXCR4受体抑制剂与受体靶标蛋白之间具有较强的氢键作用。3D-QSAR和分子对接研究结果可为CXCR4受体抑制剂分子的设计、改造及药物研发提供参考。

**关键词** 新型趋化因子受体CXCR4;三维定量构效关系;分子对接

## Study on 3D-QSAR of CXCR4 Receptor Inhibitor and Its Molecular Docking with Their Receptors

HUANG Minhui<sup>1</sup>, XU Jun<sup>2</sup>, LI Yujing<sup>1</sup>, MA Weifeng<sup>1</sup> (1.College of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510000, China; 2.College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for designing new CXCR4 receptor inhibitor. METHODS: The data of structure and active value (IC<sub>50</sub>) of 38 CXCR4 receptor inhibitors were collected from the literatures. Using Sybyl-X 2.0 software, 3D-QSAR model of CXCR4 receptor inhibitors was established with Topomer CoMFA. The external predictive power of the model was validated with test set for 18 samples. The relationship of R-group substituent group with activity was analyzed according to stereoscopic and electrostatic fields of inhibitors and CXCR4 receptors. Sybyl-X 2.0 software was used for molecular docking, and the key interaction between inhibitor and CXCR4 receptor were analyzed. RESULTS: The cross validation coefficients  $Q^2$  of Topomer CoMFA model was 0.735. The fitting validation coefficient  $R^2$  was 0.959, and Fisher validation value  $F$  was 416.4. After molecular splitting and three dimensional equipotential map analysis, the addition of big volume and positive charge group at the end of R1 group was beneficial to the improvement of the activity of CXCR4 receptor inhibitors. The introduction of substituent group with large volume and negative charge around R2 group was beneficial to the improvement of its activity. The introduction of substituent group with small volume and negative charge around R3 group was beneficial to the improvement of its activity. Molecule docking results showed the inhibitors interaction between CXCR4 receptor inhibitors and key amino acid residues as Asp97, Glu288 and Trp94. CONCLUSIONS: Established Topomer CoMFA model shows good predictability and statistical stability. CXCR4 receptor inhibitors have strong hydrogen bonding role with receptor target protein. 3D-QSAR and molecular docking study can provide reference for the design, reconstruction and R&D of CXCR4 receptor inhibitor molecule.

**KEYWORDS** New CXCR4 receptor; 3D-QSAR; Molecular docking

艾滋病,全称获得性免疫缺陷综合征,是以全身免疫系统严重损害为特征的传染性疾病。趋化因子受体

<sup>△</sup> 基金项目:广东省产业技术研究与开发专项资金项目(No. 2013B021800040)

\* 药师,硕士。研究方向:人类免疫缺陷病毒药物。电话:020-62789123。E-mail:2727811294@qq.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:人类免疫缺陷病毒药物。电话:020-62789123。E-mail:mawEIFeng919@163.com

CXCR4(C-X-C chemokine receptor type4)是人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)进入细胞的辅助受体之一<sup>[1]</sup>,是抗HIV药物研发的重要靶点。CXCR4受体是具有7个跨膜结构的G蛋白偶联受体,包含有352个氨基酸<sup>[2]</sup>。CXCR4受体抑制剂主要包括肽类与非肽类,其中多肽类抑制剂有环肽分子T22<sup>[3]</sup>、T140<sup>[4]</sup>等;非肽类抑制剂包括双环胺类抑制剂(AMD3100)<sup>[5]</sup>、四氢喹啉多胺类抑制剂

(AMD11070)<sup>[9]</sup>等。目前虽然有几种 CXCR4 受体抑制剂具有很好的体外抗 HIV 病毒活性,然而尚无一种 CXCR4 受体抑制剂被批准上市,且如 AMD11070、AMD3100 等具有高抗 HIV 病毒活性的 CXCR4 受体抑制剂却无系统的三维定量构效关系(3D-QSAR)研究。QSAR 是采用数理统计方法研究和揭示化合物活性与其分子结构或理化特性之间的定量变化规则,根据这些规则可更加合理地设计与改造化合物。其中以比较分子场法(CoMFA)<sup>[7-8]</sup>、比较分子相似性指数(CoMSIA)<sup>[9]</sup>为代表的 3D-QSAR 是通过力场计算,建立分子三维结构及电荷分布与其活性的关联,但 CoMFA 和 CoMSIA 建模时需手动叠合分子,过程烦琐,且重现性较差;而基于 R 基团搜索技术的第二代 CoMFA(即 Topomer CoMFA)<sup>[10]</sup>建模过程高效、快速且无需分子叠合。因此本文利用 Topomer CoMFA 快速建立模型进行预测、分析和评价;结合分子对接分析 CXCR4 受体抑制剂与 CXCR4 受体的作用模式,可为设计与改造化合物及发现新的先导化合物提供一些理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据库及结构优化

AMD11070 是四氢喹啉多胺类抑制剂的代表化合物,是能够有效抑制 HIV 病毒复制的口服 CXCR4 受体抑制剂,是目前具有良好前景的 CXCR4 受体抑制剂。本文从文献中搜集了 AMD11070 的化合物分子 38 个<sup>[11-14]</sup>记为 1~38 号,其均为美国健赞公司实验室采用同一种实验方法<sup>[13]</sup>获得的实验数据,保证了生物活性数据的一致性,且代表生物活性的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)覆盖 5 个数量级。使用 Sybyl-X 2.0 软件(美国 Tripos 公司)中的 Sketch 模块画出 38 个化合物分子结构;同时借助 Minimize 模块,采用 Powell 共轭梯度算法方式进行能量优化,并加载“Tripos”力场与“Gasteiger-Huckel”电荷,最大迭代次数设为 10 000 次,能量收敛标准设为 0.005 kcal/mol (1 cal=4.186 8 J),其他参数使用默认设置。从 38 个化合物分子数据集中随机挑选 20 个分子作为训练集(高、中、低活性分子均有选取),其余 18 个化合物作为测试集。38 个化合物分子的骨架结构见图 1,其结构、活性(IC<sub>50</sub>)数据见表 1。

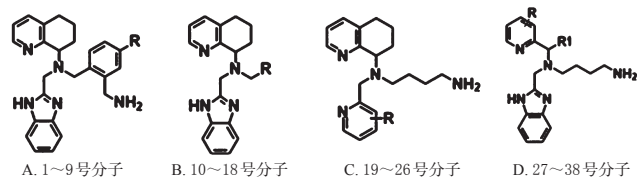


图 1 38 个化合物分子的骨架结构

Fig 1 Skeleton of 38 compound molecule

### 1.2 分子切割

构建 Topomer CoMFA 模型的关键步骤是针对数据集进行合理的结构切割,而切割方式对优质模型的建立

表 1 38 个化合物的结构、活性数据及 Topomer CoMFA 模型

Tab 1 Structure, activity and Topomer CoMFA model of 38 compound

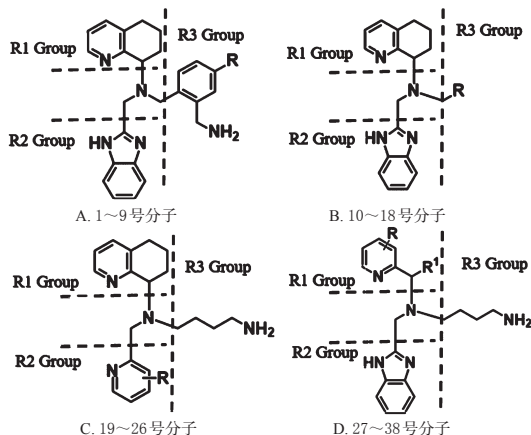
序号	结构		Topomer CoMFA 模型		
	R 基团	R1 基团	IC <sub>50</sub> , nmol/L	pIC <sub>50</sub>	
			实际值	预测值	
1	H		21	7.68	7.39
2	F		165	6.78	7.21
3	CF <sub>3</sub>		104	6.98	6.83
4*	OCH <sub>3</sub>		18	7.74	6.93
5*	CH <sub>2</sub> OH		17	7.77	7.09
6*	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		20	7.7	6.95
7	CO <sub>2</sub> H		69	7.16	7.02
8	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		105	6.98	6.96
9*	CHNOCH <sub>3</sub>		22	7.66	7.04
10			21	7.68	7.63
11*			124	6.91	7.44
12			14	7.85	7.77
13			103	6.99	7.46
14*			2480	5.61	6.04
15			3570	5.45	5.27
16			10.9	7.96	7.61
17			7.2	8.14	8.31
18			20 100	4.7	4.99
19*	3-CH <sub>3</sub>		23.3	7.63	8.29
20	4-CH <sub>3</sub>		47.8	7.32	7.79
21	5-CH <sub>3</sub>		5.3	8.28	8.34
22	6-CH <sub>3</sub>		2.9	8.54	8.28
23*	4,6-diCH <sub>3</sub>		17	7.77	8.05
24*	6-NH <sub>2</sub>		30	7.52	8.32
25*	3-NH <sub>2</sub>		19.7	7.71	8.25
26	3-CH <sub>2</sub> OH		2.1	8.68	8.47
27	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	874	6.06	5.96
28	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	13 300	4.88	4.81
29*	H	H	41	7.39	6.30
30*	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4 100	5.39	6.60
31*	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2 290	5.64	6.60
32	3-CH <sub>3</sub>	H	1.1	8.96	8.80
33*	3-NH <sub>2</sub>	H	18.4	7.74	8.68
34*	3-CF <sub>3</sub>	H	39.1	7.41	6.57
35	3-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>	H	1.6	8.80	8.97
36*	5-CH <sub>3</sub>	H	48.1	7.32	6.41
37*	6-CH <sub>3</sub>	H	15	7.82	6.74
38*	3,5-diCH <sub>3</sub>	H	1.8	8.74	8.76

注:“\*”为测试集化合物

Note:“\*” means compound in test set

至关重要。运用 Sybyl-X 2.0 软件 Topomer CoMFA 模块中的“split in three”方式将训练集中 20 个化合物分子的结构进行切割,将活性最高的 32 号作为模板分子,以氮

(N)原子为切割中心分别进行切割,将切割后的R1、R2、R3基团分子碎片结构分别记为R1、R2、R3 Group,随后软件会自动识别并且切割其他的分子结构,对于少数没有自动识别出的分子采用手动切割,直到所有的分子都被切割为止。18个测试集化合物分子,也采用同样的切割方法进行切割。38个化合物分子的Topomer CoMFA切割方式见图2。



注:R1 Group表示切割后R1基团分子碎片结构;R2 Group表示切割后R2基团分子碎片结构;R3 Group表示切割后R3基团分子碎片结构

Note: R1 group represents the molecular fragment structure of R1 group after splitting; R2 group represents the molecular fragment structure of R2 group after splitting; R3 group represents the molecular fragment structure of R3 group after splitting

图2 38个化合物的Topomer CoMFA切割方式

Fig 2 Splitting method of Topomer CoMFA of 38 compound

### 1.3 构建Topomer CoMFA模型

在分子切割后,运用Sybyl-X 2.0软件构建Topomer CoMFA模型,以分子的立体场、静电场为自变量, $IC_{50}$ 的负对数( $pIC_{50}$ )为因变量;采用偏最小二乘法(PLS)<sup>[14]</sup>实现模型拟合并确认最佳主成分数( $n$ ),留一法<sup>[15]</sup>进行交叉验证,得交叉验证系数( $Q^2$ );然后通过非交叉验证进行回归分析,得拟合验证系数( $R^2$ )和Fisher检验值( $F$ )。对20个训练集化合物分子进行内部预测,分析所有分子实际 $pIC_{50}$ 与预测 $pIC_{50}$ 的拟合度,以确定模型对分子活性的预测能力;同时对18个测试集化合物分子进行外部预测。当 $Q^2 > 0.5$ 且 $R^2 > 0.6$ 时,提示模型较为理想,具有较好的拟合和预测能力。

### 1.4 Topomer CoMFA模型三维等势图的绘制

运用Sybyl-X 2.0软件绘制Topomer CoMFA模型立体场和静电场的三维等势图,以及分析各侧链基团对分子活性的影响,为分子设计及结构改造提供有效的指导信息。

### 1.5 分子对接模型

采用Sybyl-X 2.0软件中Surflex-dock模块构建分子对接模型,靶标蛋白的复合三维晶体结构来源于结构生

物信息学研究联合实验室(RCSB)的PDB(Protein data bank)数据库(网址:www.rcsb.org/structure/3ODU),对靶标蛋白的复合三维晶体结构进行删除复合物晶体结构(3ODU)的对称链、去除水分子、加氢原子等简单优化,使用Ligand模式产生相应的探针口袋,其余参数默认。先将3ODU中的原始配体(IT1t)进行还原对接,并与数据库中IT1t与CXCR4受体对接结果进行对比;再将数据集中活性最好的32号化合物分子对接到口袋中,分析32号化合物与CXCR4受体间的相互关键作用。

## 2 结果与讨论

### 2.1 Topomer CoMFA建模结果

Topomer CoMFA模型的主成分为4,得出统计学结果的 $Q^2$ 为0.735, $Q^2$ 的标准差为0.72,其中 $R^2$ 为0.958 6, $F$ 为416.4( $P < 0.05$ ),表明模型具有较高的置信度和较强的预测能力。38个化合物Topomer CoMFA模型的实际 $pIC_{50}$ 与预测 $pIC_{50}$ 结果见表1。对实际 $pIC_{50}$ 与预测 $pIC_{50}$ 进行线性回归,结果见图3。

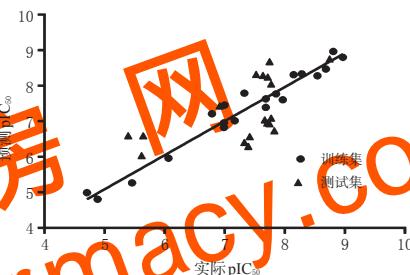


图3 Topomer CoMFA模型的预测 $pIC_{50}$ 与实际 $pIC_{50}$ 值的回归分析

Fig 3 Linear regression analysis of actual  $pIC_{50}$  and predicted  $pIC_{50}$  of Topomer CoMFA model

如图3显示,模型中的各参数值均趋近于线性回归趋势线,表明实际 $pIC_{50}$ 与预测 $pIC_{50}$ 相近、偏差较小,20个训练集化合物的实际 $pIC_{50}$ 与预测 $pIC_{50}$ 相差全部都小于1个数量级,提示预测 $pIC_{50}$ 与实际 $pIC_{50}$ 十分接近,具有良好的拟合度与相关度。引入18个测试集化合物来评价模型,其中15个化合物的预测 $pIC_{50}$ 与实际 $pIC_{50}$ 相差都在1个数量级之内,虽然29、30、37号分子预测情况并不理想,但差值都在1个数量级附近,表明Topomer CoMFA模型具有较好的外部预测能力。

### 2.2 Topomer CoMFA三维等势图分析

Topomer CoMFA三维等势图可直观表现出化合物的构效关系,立体场中绿色色块表示在此处引入较大体积的取代基可提高活性,黄色色块表示此处引入体积小的取代基可提高活性;静电场中蓝色色块表示此处引入正电性基团可提高活性,红色色块表示此处引入负电性的基团可提高活性;针对切割后的三个R基团进行逐一分析。

#### 2.2.1 R1基团的变化 27~38号化合物主要是R1基

团的变化,以其中活性最好的32号化合物为模板,分析R1基团的变化对活性的影响。32号化合物的Topomer CoMFA三维等势图见图4。

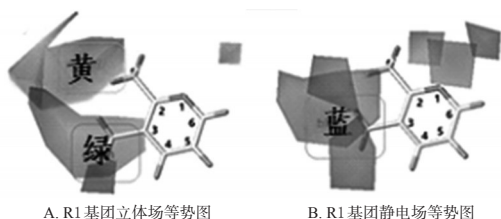


图4 32号化合物的Topomer CoMFA三维等势图  
Fig 4 Three-dimensional contour maps of Topomer CoMFA model of compound 32

如图4a立体场等势图所示,32号化合物的吡啶环3号位的取代基上出现绿色色块,说明在此处引入较大体积的取代基可提高活性。例如,35号化合物在此处的取代基为异丁基,体积大于33号化合物的氨基和34号化合物的三氟甲基,这就可能是35号化合物比33、34号化合物活性高的原因。此外,32号化合物在切割后R1基团的起始处有黄色色块,说明在此处引入体积小的取代基可提高活性。例如,28号化合物在此处的取代基为苯环,在其他结构不变的情况下,此处换成乙基的27号化合物的活性就优于28号化合物,相同的情况也出现在测试集中的29号化合物与27号化合物的比对当中。进一步分析静电场效应,如图4b静电场等势图所示,32号化合物的吡啶环3号位的取代基上出现蓝色色块,说明在此处引入正电性基团可提高活性。例如,34号化合物在此处为三氟甲基,是一种负电性很强的取代基,这就可以解释其活性低于33、35号化合物的原因。综合立体场和静电场的结果,在吡啶环3号位的取代基引入体积大且正电性强的基团有利于活性的提高。

2.2.2 R2基团的变化 19~26号化合物主要是R2基团的变化,以26号化合物为模板,分析R2基团的变化对活性的影响。26号化合物的Topomer CoMFA三维等势图见图5。

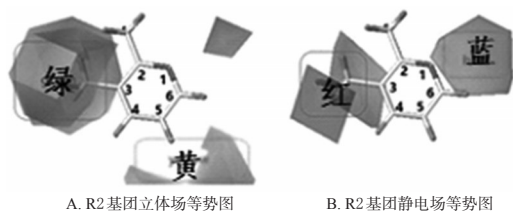


图5 26号化合物的Topomer CoMFA三维等势图  
Fig 5 Three-dimensional contour maps of Topomer CoMFA model of compound 26

如图5所示,26号化合物的吡啶环3号位的取代基覆盖有绿色及红色色块,说明在此处引入体积较大且负电性较强的取代基可提高活性。例如,26号化合物在该处的取代基为羟甲基,体积大于19号化合物的甲基,活

性也优于19号化合物;针对静电场进一步分析,26号化合物是19号化合物在该处取代基的末端引入羟基,而氧原子是负电性较强的原子,由此可见,26号化合物的活性较19号化合物更优。

2.2.3 R3基团的变化 1~18号化合物主要是R3基团的变化,以17号化合物为模板,分析R3基团的变化对活性的影响。17号化合物的Topomer CoMFA三维等势图见图6。

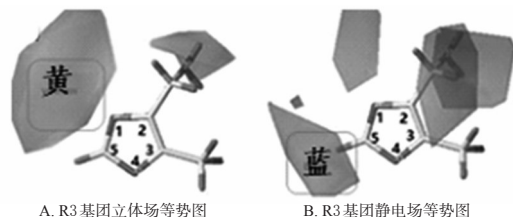


图6 17号化合物的Topomer CoMFA三维等势图  
Fig 6 Three-dimensional contour maps of Topomer CoMFA model of compound 17

如图6所示,17号化合物1号位的氮原子的上方有黄色及蓝色色块,说明在此处引入体积较小且正电性较强的取代基可提高活性。例如,1号化合物在此处的是氢原子,在其他结构不变的情况下,活性高于2、3号化合物;从静电场来看,2号化合物在此处的氟原子与3号化合物的三氟甲基都是负电性强的取代基,由此可见,二者的活性也低于1号化合物。相同的情况也出现在7号化合物与8号化合物的比对当中。

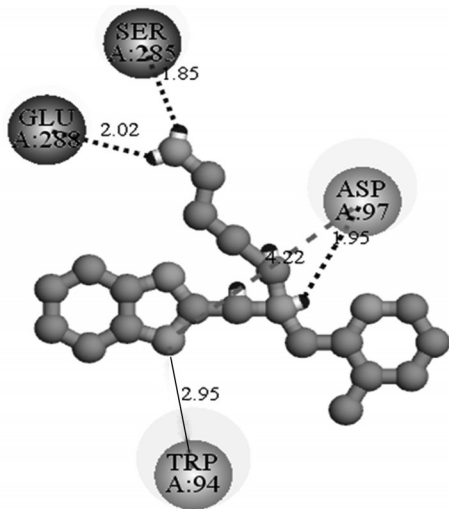
### 2.3 分子对接结果

在还原对接结果中,IT1t对接后构象与原始构象的均方根偏差(RMSD)为0.734,说明对接后的构象与原构象十分接近,且与CXCR4受体发生关键相互作用的氨基酸残基为Glu288、Asp97,这与CXCR4受体配体复合物中的关键残基一致<sup>[6]</sup>,说明生成的对接模型可以用于探讨CXCR4抑制剂与CXCR4受体的关键相互作用。以32号化合物为例,32号化合物与CXCR4受体的相互作用图见图7。

如图7所示,32号化合物结构中心的氮原子与Asp97形成氢键相互作用,氢键距离为1.95埃。根据Wu B等<sup>[2]</sup>的研究结果表明,Asp97残基的侧链会与带有正电荷的配体部分产生盐桥作用,这对于CXCR4抑制剂产生活性具有重要的意义;32号化合物结构中丁氨基与Glu288、Ser285形成氢键相互作用,氢键距离为2.02、1.85埃,说明此处氢键作用极有可能对活性发挥具有重要的作用,这与前人的突变实验结论一致<sup>[7]</sup>;最后Trp94残基的芳香稠环与32号化合物结构中的咪唑环发生静电(PI-Cation)相互作用,氢键距离为1.85埃,进一步加强了32号化合物与CXCR4受体之间的作用。

### 3 结语

本文借助计算机辅助药物设计的方法,构建CX-



注:虚线代表氢键连接;实线代表静电(Pi-Cation)连接

Note: dotted line displays hydrogen bond docking; solid line displays the Pi-Cation docking

图7 32号化合物与CXCR4受体的相互作用图

Fig 7 Interaction diagram of compound 32 with CXCR4 receptor

CR4受体抑制剂的3D-QSAR模型,该模型表现出较好的内部一致性,并具有良好的预测能力,将切割后R1、R2、R3基团进行了静电场和立体场的三维等势图分析,为改造该系列化合物提供了理论基础。并利用构建的分子对接分析了AMD11070与CXCR4受体的关键相互作用,得出该类抑制剂与CXCR4受体的Glu288、Trp94、Asp97形成的相互作用对其结合非常重要。综上,通过对CXCR4受体抑制剂3D-QSAR模型的构建、验证与分析,结合分子对接的作用机制解析,可为新的CXCR4受体抑制剂的研发提供新思路与新方向。

#### 参考文献

[1] DOMS RW. Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection[J]. *Virology*, 2000, 276(2): 229-237.

[2] WU B, CHIEN EYT, MOL CD, et al. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists[J]. *Science*, 2010, 330 (6007): 1066-1071.

[3] MASUDA M, NAKASHIMA H, UEDA T, et al. A novel anti-HIV synthetic peptide, T-22 ([Tyr5, 12, Lys7]-polyphemusin II)[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 1992, 189(2): 845-850.

[4] TAMAMURA H, XU Y, HATTORI T, et al. A low-molecular-weight inhibitor against the chemokine receptor CXCR4: a strong anti-HIV peptide T140[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 1998, 253(3): 877-882.

[5] CLERCQ ED. The bicyclam AMD3100 story[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(7): 581-587.

[6] O'BOYLE G, SWIDENBANK I, MARSHALL H et al. Inhibition of CXCR4-CXCL12 chemotaxis in melanoma by AMD11070[J]. *Brit J Cancer*, 2013, 108 (8): 1634-1640.

[7] 王君瑜,刘雪丽,王海桃,等.抑制人乳腺癌细胞MCF-7生长的查尔酮类化合物的三维定量构效关系研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(34): 4787-4790.

[8] MELOFILHO CC, DANTAS RF, BRAGA RC, et al. QSAR-driven discovery of novel chemical scaffolds active against schistosoma mansoni[J]. *J Chem Inf Model*, 2016, 56(7): 1357-1372.

[9] 刘桦,蒲铃铃,宋海星,等.抗肾癌药物吡啶杂环类PI3K抑制剂的三维定量构效关系研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(12): 1629-1635.

[10] CRAMER RD. Topomer CoMFA: a design methodology for rapid lead optimization[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(3): 374-388.

[11] SKERLJ R, BRIDGER G, MCEACHERN E, et al. Design of novel CXCR4 antagonists that are potent inhibitors of T-tropic (X4) HIV-1 replication[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(1): 262-266.

[12] SKERLJ R, BRIDGER G, MCEACHERN E et al. Synthesis and SAR of novel CXCR4 antagonists that are potent inhibitors of T tropic (X4) HIV-1 replication[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1414-1418.

[13] SKERLJ RT, BRIDGER GJ, KALLER A, et al. Discovery of novel small molecule orally bioavailable C-X-C chemokine receptor 4 antagonists that are potent inhibitors of T-tropic (X4) HIV-1 replication[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(8): 3376-3388.

[14] WOLD S, SJÖSTRÖM M, ERIKSSON L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics[J]. *Chemometr Intell Lab*, 2001, 58(2): 109-130.

[15] III R DC, BUNCE JD, PATTERSON DE, et al. Crossvalidation, bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies[J]. *Qsar Comb Sci*, 2010, 7(1): 18-25.

[16] ZHANG C, DU C, FENG Z, et al. Hologram quantitative structure activity relationship, docking, and molecular dynamics studies of inhibitors for CXCR4[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(2): 119-136.

[17] WONG RS, BODART V, METZ M, et al. Comparison of the potential multiple binding modes of bicyclam, monocyclam, and noncyclam small-molecule CXC chemokine receptor 4 inhibitors[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74 (6): 1485-1495.

(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-08-26)

(编辑:邹丽娟)