

CONF. UNIV. DR. CHIMIE DIPL. FIZICĂ  
 Universitatea de Vest din Timișoara  
 Facultatea de Chimie, Biologie, Geografie  
 Departamentul de Biologie - Chimie  
 Str. Pestalozzi Nr. 16, RO-300115, Timișoara  
 Tel: +40-256-592633, Fax: +40-256-592620  
 mvputz@cbg.uvt.ro, mv\_putz@yahoo.com  
 www.mvputz.iqstorm.ro

Timișoara | 9 Decembrie 2011

## SINTEZA LUCRĂRII

cu titlul

### **CUANTIFICAREA LEGĂTURII CHIMICE ÎN SPAȚII ORTOGONALE DE REACTIVITATE. APLICAȚII LA MOLECULE DE INTERES BIO-, ECO-, ȘI FARMACO-LOGIC**

cuprinzând activitatea desfășurată și rezultatele obținute în raport cu obiectivele realizate în cadrul grantului de cercetare

**CNCS-UEFISCDI-TE/16/2010-2013, Contractul 94 din 03.08.2010**

în anul 2011.

### **Abstract**

În anul internațional al Chimiei – 2011, etapa anuală a prezentului grant a aprofundat și avansat metode originale pentru modelarea sistemelor moleculare complexe în interacție, biomolecule și nanosisteme. Astfel, metoda QSAR consacrată a fost îmbogățită conceptual cu variantele Rezidual-QSAR, Alert-QSAR și Catastrofe-QSAR adresând în special natura recursivă (de feed-back) dar și a cuplajelor neliniare (în forma polinoamelor universale-elementare recomandate de teoria catastrofelor a lui Thom) pentru interacțiile ligand-receptor, la nivelul toxicologic (carcinogenitate, mutagenitate) și farmacologic (inhibitori HIV1). Activitatea biologică “în salturi”, de tip “catastrofic”, este modelată analitic și prin formularea logistică a reacțiilor enzimactice de tip Haldane-Radic, ce implică legări chimice nespecifice (potențând mutațiile genetice), pentru care se stabilește domeniul de aplicabilitate reductiv la cinetica mono-substrat de tip Menten, cu aplicație la colinesteraze umane. Acest tablou relativ macroscopic a fost completat cu studii fundamentale la nivelul structurii moleculare de frontieră, în special prin implicarea principiilor și a indicilor de reactivitate precum electronegativitatea și tăria chimică, combinate în energia de valență ( $\rho$ ) a energiei totale Hückel. Analizele prezentate se constituie ca o realizare originală a principiilor de omologare OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) a modelelor de legare chimico-biologică în general și a celor de tip QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) în special.

### **Obiective și Rezultate**

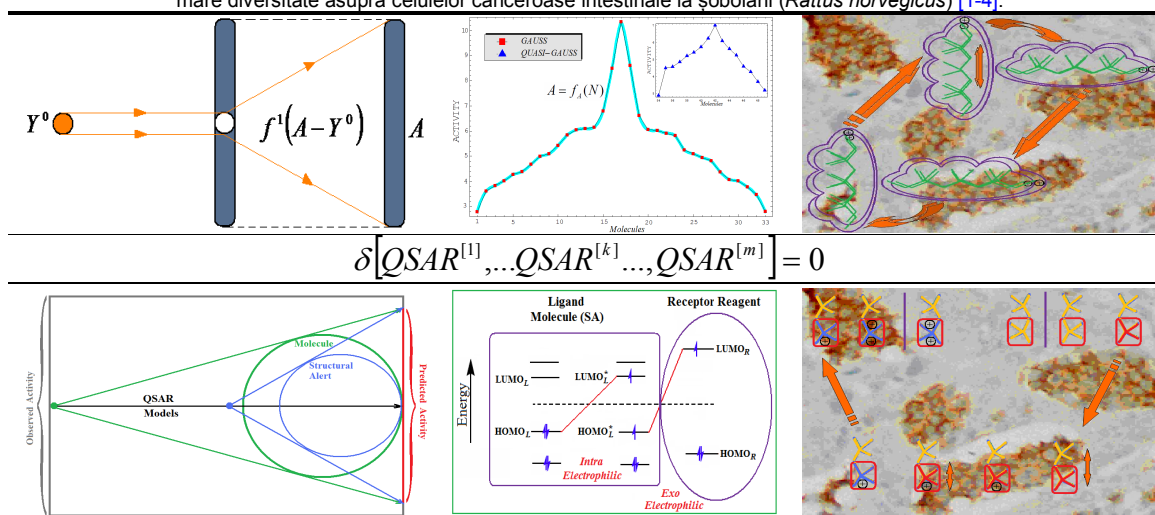
**1. S-au formulat și aplicat algoritmi ortogonali originali Rezidual-QSAR și Alert-QSAR pentru modelarea carcinogenității și a mutagenității. S-a avansat ideea unui algoritm Dublu-QSAR care să îmbunătățească performanțele de corelare ale metodei clasice. (lucrările [1-4])**

În dorința de a obține corelări semnificative, în acord cu realitatea observată a legărilor moleculare în situsurile biologice, metoda QSAR de corelare multilineară clasică este amendată în manieră originală, specifică fenomenelor ciclice (trial-and-error) la nivelul toxicității organismelor. Astfel, se avansează metodele Rezidual-QSAR și apoi cea generalizată Alert-QSAR (când se consideră fragmente moleculare ca subunități elementare ale interacției chimico-biologice) cu algoritmul:

- Se consideră un set de variabile/descriptori moleculari și activitățile observate  $(\{X_i\}_{i=1, \dots, M}, A)$  asociate unui organism/specie/situs biologic;
- se generează ecuațiile din Tabelul 1, având ca finalitate exprimarea activității reziduale (RA-residual activity) pentru moleculele întregi sau pentru părți ale acestora (fragmente moleculare) cu rol de alerte structurale (SA-structural alert);
- interpretarea acestui mecanism molecular este aidoma fenomenului de difracție, aici la nivel molecular, când activitatea observată este “difractată de/pe” cea obișnuită (directă) QSAR, precum ilustrat în prima coloană a Figurii 1;

Tabelul 1. Sinopsisul comparativ al ecuațiilor specifice metodelor Rezidual-QSAR și Alert-QSAR [1-3].

Rezidual-QSAR	Alert-QSAR
$f^0(\{X_i\}_{i=1, \dots, M}) = Y^0 = a_0 + \sum_{i=1}^M b_{0i} X_i$	$A_{(m_i, m_j)}^{SA} = a_{0(m_i, m_j)}^{SA} + \sum_{k=m_i}^{m_j} b_{0k}^{SA} X_k^{SA}$
$f^1(A - Y^0) = Y^1 = a_1 + b_1(A - Y^0)$	$ARA_{(m_i, m_j)}^{SA} = a_{1(m_i, m_j)}^{SA} + \sum_{m_i = l m_j = m_{i+1}}^{m_j - 1} \sum_{m_k \leq M} b_{1(m_i, m_j)}^{SA} RA_{(m_i, m_j)}^{SA}$
$Y_{SC} = a_1 - b_1 a_0 + b_1 A - b_1 \sum_{i=1}^M b_{0i} X_i$	$1 \neq \sum_{m_i = l m_j = m_{i+1}}^{m_j - 1} \sum_{m_k \leq M} b_{1(m_i, m_j)}^{SA}$
$A = Y^1$	$A = ARA_{(m_i, m_j)}^{SA}$
$Y_A = \frac{1}{1 - b_1} \left[ a_1 - b_1 a_0 - b_1 \sum_{i=1}^M b_{0i} X_i \right]$	$ARA_{(m_i, m_j)}^{SA} = \frac{1}{1 - \sum_{m_i = l m_j = m_{i+1}}^{m_j - 1} \sum_{m_k \leq M} b_{1(m_i, m_j)}^{SA}} \left[ a_{1(m_i, m_j)}^{SA} - \sum_{m_i = l m_j = m_{i+1}}^{m_j - 1} \sum_{m_k \leq M} b_{1(m_i, m_j)}^{SA} \left( a_{0(m_i, m_j)}^{SA} + \sum_{k=m_i}^{m_j} b_{0k}^{SA} X_k^{SA} \right) \right]$

Figura 1. Analiza mecanismului genotoxic cu metodele Rezidual-QSAR (sus) și Alert-QSAR (jos) pentru un set de molecule de mare diversitate asupra celulelor canceroase intestinale la șobolani (*Rattus norvegicus*) [1-4].

În esență, analiza reziduală și a alertelor structurale oferă avantaje multiple, și anume:

- reproduce activitatea observată într-o mai mare măsură decât analiza clasică QSAR;
- evită așa numita limită asimptotică QSAR (a se observa numitorul ecuațiilor finale din Tabelul 1 pentru când acesta tinde să se anuleze)
- permite introducerea așa numitei *hidrofobicități universale* în varianta Alert-QSAR, ceea ce corespunde cazului când, în virtutea principiului de acțiune-reacțiune la nivel molecular, se poate schimba manifestarea hidrofobă în cea hidrofilă pentru penetrarea pereților celulari (lipidici) pentru anumite alerte structurale, în cicluri succesive de acțiune a legăturii chimico-biologice;
- permite introducerea *proprietăților egal-sterice* (în special energetice) pentru molecule cu potențial carcinogenic similar;
- permite analiza mecanismului molecular de acțiune în organism prin aplicarea principiului drumurilor (de exemplu Euclidiene) minime în spațiu factorilor de corelare (a se vedea ecuația din mijlocul Figurii 1 precum și modelul interacției moleculare cu celulele canceroase din sistemul intestinal la șoareci- ultima coloană din Figura 1);
- se pot aplica pe seturi de molecule nu neapărat congenere, în virtutea screening-ului Gaussian-quasiGaussian aplicat activităților observate (reprezentarea din mijloc-sus a Figurii 1);
- permite introducerea procedurii de *andocare reactiv-activă*, cu exemplul ilustrat al combinării principiilor electronegativității (egalizarea lui  $\chi$ ) și tăriei chimice (maximul lui  $\eta$ ) între alerta

structurală din molecula de interes și reagentul de legare (din receptor) prin așa numitul mecanism combinat intra- & exo- electrofilic, ceea ce generează efectul de andocare electrofilă (Figura 1, mijloc-jos) [3];

- extinderea spațiului reactivității chimice ortogonale (chemical orthogonal space, COS) la nivelul activității biologice (biological orthogonal space, BOS) în termenii electronegativității și tăriei chimice ( $\chi \perp \eta$ ).

**2. Stabilirea rolului cuantic al corelarilor de tip QSAR pe baza indicilor de reactivitate din teoria funcționalei densitate și a analizei topologice moleculare. Aplicații la molecule și nano-molecule de interes ecologic: grafene, stări condensate și nano materiale cu răspuns biologic. (lucrările [5-17])**

Introducerea spațiului ortogonal al activității biologice în termenii electronegativității și tăriei chimice oferă posibilitatea detalierii relațiilor de determinare între diferitele faze de reactivitate ale acestora (de tipul egalizare...minim...egalizare...maxim)

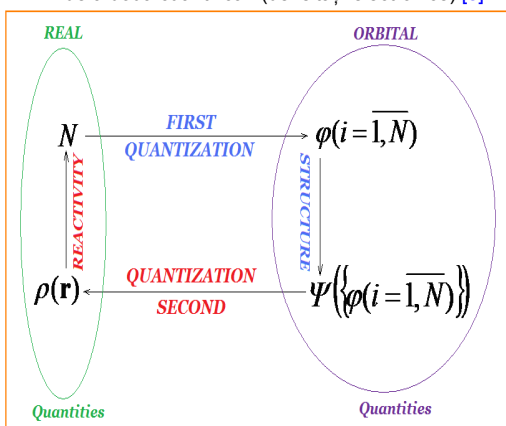
$$\delta\chi = 0 \rightarrow \delta C_A = 0 \rightarrow \Delta\chi < 0 \rightarrow \delta\eta = 0 \rightarrow \Delta\eta > 0$$

cu intercalarea optimizării acțiunii chimice

$$C_A = \int \rho(\mathbf{r}) dV(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

ca observabilă a potențialului efectiv în care evoluează ligandul (în câmpul receptorului).

**Figura 2.** Reprezentarea inter-relațiilor cuantice fundamentale caracteristice primei (funcției de undă) și celei de a doua cuantificări (densității electronice) [5].



**Tablul 2.** Ecuațiile fundamentale ale indicilor de reactivitate (electronegativitatea și tăria chimică) în contextul teoriei funcționalei densitate aplicată stărilor de valență moleculare [6].

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \Psi^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N$$

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$$

$$f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{V(\mathbf{r})}$$

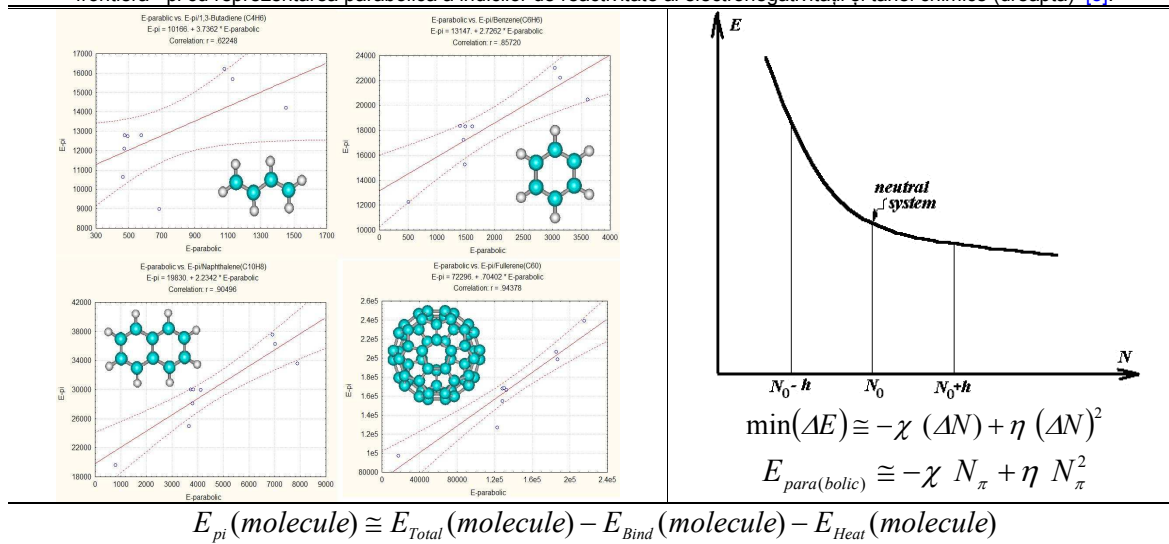
$$\chi = - \int \left( \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right)_{V(\mathbf{r})} f(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = - \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(\mathbf{r})}$$

$$\cong \frac{IP + EA}{2} \cong - \frac{\epsilon_{LUMO} + \epsilon_{HOMO}}{2}$$

$$\eta = \frac{1}{2} \iint \left( \frac{\delta^2 E[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r}) \delta \rho(\mathbf{r}')} \right)_{V(\mathbf{r})} f(\mathbf{r}) f(\mathbf{r}') d\mathbf{r} d\mathbf{r}'$$

$$= \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(\mathbf{r})} \cong \frac{IP - EA}{2} \cong \frac{\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}}{2}$$

**Figura 3.** Realizarea spațiului ortogonal de reactivitate la sisteme complexe, de tip Fullerena (stânga), prin corelarea energiei de frontieră- pi cu reprezentarea parabolică a indicilor de reactivitate ai electronegativității și tăriei chimice (dreapta) [5].

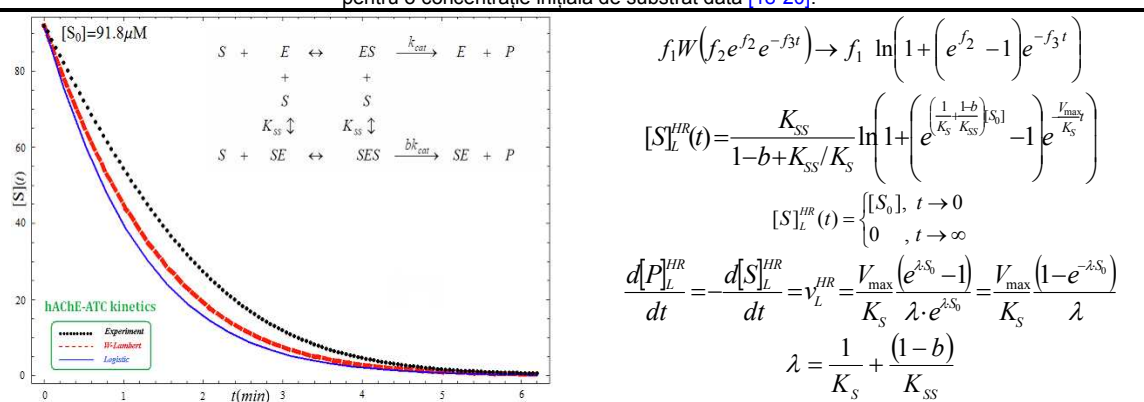


Fundamentarea electronegativității și a tăriei chimice ca mărimi cuantice este redată în Tabelul 2, în contextul teoriei funcționalei densitate [7-11], la rândul ei înțeleasă ca o metodă de realizare a celei de-a doua cuantificări în sensul generării densității electronice (ca observabilă) asociată câmpului cuantic al funcțiilor de undă (moleculare), precum ilustrat în Figura 2. Remarcabil, cele două mărimi se pot combina pentru a genera forma parabolică a energiei totale de valență sau de frontieră, care la rândul ei se dovedește a fi o măsură viabilă, și cu atât mai potrivită, sistemelor moleculare extinse, cu limita la nanosisteme (de exemplu fullerene și mai nou grafene [13]) pe care le caracterizează precum energia Hückel ( $\pi$ ), Figura 3. Abordarea prezintă însă avantajul calculului global al electronegativității și tăriei chimice într-o manieră eficientă legată de proprietățile de frontieră (HOMO, LUMO) ale sistemului analizat, însă cu implicații, în abordarea parabolică, la nivelul energiei de legare ca energie de formare moleculară. Astfel s-a enunțat, demonstrat și aplicat o nouă relație a legăturii chimice, echivalentă la frontieră cu reactivitatea chimică, tratabilă ulterior în spații ortogonale de interacție cu ajutorul principiilor asociate (minim în electronegativitate, maxim în tăria chimică) pentru stabilitatea sistemelor cuplate (chiar și biologic).

### 3. Studiul rolului cineticii enzimatică pentru interacții ligand-receptor de tip nespecific/în salturi/catastrofic. Formularea și aplicarea algoritmilor ortogonali originali QSInAR și Catastrofe-QSAR pentru modelarea acțiunii inhibitoare a steroizilor în celule umane și a inhibitorilor HIV de tipul revers transcriptazei non-nucleotidice. (lucrările [18-27])

Deși supuse principiului superpoziției cuantice, la nivel nano-scoptic [9], fenomenele naturale la nivel mezo-scoptic rareori evoluează după legi multi-liniare, fiind caracterizate mai degrabă de salturi cuantice, de interacții și cuplaje neliniare. Astfel, mutațiile genetice, sau efectele legate de proliferarea celulară, în special cea virală, se supun unor legi logaritmice, sau polinomiale de ordin superior. Un caz paradigmatic îl constituie reacțiile enzimatică nespecifice, cu inhibiție și competitivitate, precum reacțiile de tip Haldane-Radic, Figura 4 (stânga). Acestea nu numai că au o comportare polinomial-exponențială, sau, prin transformarea logistică din Figura 4 (dreapta) de tipul logaritmico-exponențială, ele se și reduc foarte greu și pe domenii de concentrație de substrat-ligand în general mici (de ordinul micro-Molar) la cinetica mono-substrat de tip Menten, manifestându-se îndeosebi prin salturi ale activității (generarea de produs), de tip catastrofic.

**Figura 4.** Curbele de progresie temporală (stânga) pentru reacția enzimatică hAChE-ATC, modelată după schema cinetică Haldane-Radic, comparativ între observațiile experimentale, și ecuațiile W-Lambert și respectiv față de transformarea logistică (din dreapta) [19,20] pentru valorile cinetice:  $K_S = 160 \mu\text{M}$  (constanta Menten);  $K_{SS} = 8700 \mu\text{M}$ ;  $V_{\max} = 162.45 \mu\text{M}/\text{min}$ ;  $b = 0.12$ , pentru o concentrație inițială de substrat dată [18-20].



Este acest punct (punct final chiar, în sensul activității observate prin cantitatea de produs generat prin reacții cinetice nespecifice) de unde, revenindu-se din nou la modelarea QSAR, se poate considera o corecție de tip (delta) Dirac, aproximată printr-o formă Gaussiană a variabilelor din spațiul molecular al caracterelor (așa numitul "the behavior space"), adică [23]:

$$Y_{i=1,N}^{\Gamma/QSAR}(X_1, \dots, X_M) = Y_{i=1,N}^{QSAR}(X_1, \dots, X_M) \pm Y_{i=1,N}^{M/\Gamma/QSAR}(X_2, \dots, X_M)$$

cu

$$Y_{i=1,N}^{M/\Gamma/QSAR}(X_2, \dots, X_M) = \sum_{j=2}^M \frac{1}{\sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{X_j^2}{4\sigma_{i=1,N}^2}\right)$$

În aceste condiții, pentru o dispersie generală a activității observate

$$\sigma_A = \sum_{i=1}^N (A_i - \bar{A})^2$$

calculul coeficientului de corelare corespunzător corecției catastrofice (exponențiale)

$$R_r = \sqrt{1 - \frac{1}{\sigma_A} \sum_{i=1}^N (A_i - Y_i^{r/QSAR})^2}$$

relativ la coeficientul Pearson consacrat (din QSAR-ului clasic)

$$R_0 = \sqrt{1 - \frac{1}{\sigma_A} \sum_{i=1}^N (A_i - Y_i^{QSAR})^2}$$

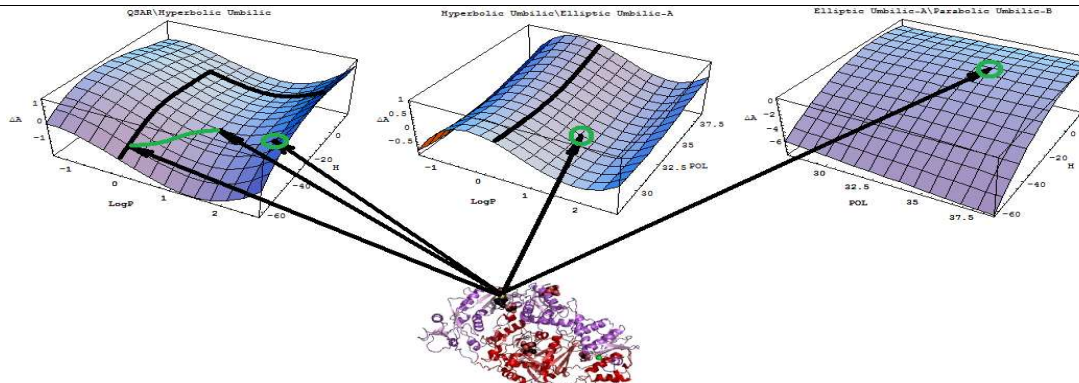
generează rezultatul remarcabil al superiorității oricărei corelări catastrofice față de orice corelare clasic multi-regresională

$$R_{M/r} \rightarrow 1 \geq \forall R_0$$

Acest fapt permite avansarea ecuațiilor catastrofelor-QSAR, de forma celor prezentate în Tabelul 3 [23,24].

**Tabelul 3.** Realizarea Catastrofelor-QSAR pe baza polinoamelor universale Thom, adaptate pentru spațiul variabilelor structurale ca spațiul comportamental al caracterelor moleculare; jos este ilustrația determinărilor activităților anti-HIV pe suprafețele Catastrofelor-QSAR optime pentru derivați tipici de piridinone [23,24].

Model	Ecuția QSAR
<b>GRUPUL I: un singur descriptor, <math> X_1\rangle</math></b>	
QSAR-(I)	$ Y_I\rangle = a_0 1\rangle + a_{11} X_1\rangle$
Fold (întoarcere)	$ Y_F\rangle = f_0 1\rangle + f_{11} X_1\rangle + f_{13} X_1^3\rangle$
Cusp (vîrf)	$ Y_C\rangle = c_0 1\rangle + c_{11} X_1\rangle + c_{12} X_1^2\rangle + c_{14} X_1^4\rangle$
Swallow tail (coadă rîndunică)	$ Y_{ST}\rangle = s_0 1\rangle + s_{11} X_1\rangle + s_{12} X_1^2\rangle + s_{13} X_1^3\rangle + s_{15} X_1^5\rangle$
Butterfly (fluture)	$ Y_B\rangle = b_0 1\rangle + b_{11} X_1\rangle + b_{12} X_1^2\rangle + b_{13} X_1^3\rangle + b_{14} X_1^4\rangle + b_{16} X_1^6\rangle$
<b>GRUPUL II: doi descriptori, <math> X_1\rangle,  X_2\rangle</math></b>	
QSAR-(II)	$ Y_{II}\rangle = q_0 1\rangle + q_{11} X_1\rangle + q_{21} X_2\rangle$
Hyperbolic umbilic/ombilic	$ Y_{HU}\rangle = h_0 1\rangle + h_1 X_1\rangle + h_2 X_2\rangle + h_{1122} X_1X_2\rangle + h_{13} X_1^3\rangle + h_{23} X_2^3\rangle$
Elliptic Umbilic/ombilic	$ Y_{EU}\rangle = e_0 1\rangle + e_{11} X_1\rangle + e_{21} X_2\rangle + e_{12} X_1^2\rangle + e_{22} X_2^2\rangle + e_{1122} X_1X_2^2\rangle + e_{13} X_1^3\rangle$
Parabolic umbilic/ombilic	$ Y_{PU}\rangle = p_0 1\rangle + p_{11} X_1\rangle + p_{21} X_2\rangle + p_{12} X_1^2\rangle + p_{22} X_2^2\rangle + p_{1221} X_1^2X_2\rangle + p_{24} X_2^4\rangle$



Ecuțiile catastrofelor-QSAR, pe lângă îmbunătățirea considerabilă pe care o aduc corelărilor QSAR multi-liniare au avantajul indicării interacțiilor complexe la nivel molecular (prin cuplaje sinergetice) în

variabilele structurale considerate și, în plus, permit, prin generarea suprafețelor 3D aferente, identificarea domeniilor de valabilitate a corelațiilor produse, cu identificarea moleculelor cu acțiune optimă în sens biologic prin rezolvarea sistemelor rezultate din reținerea primelor celor mai bune modele multiliniare, cu constrângerile fizico-chimice asociate cu principiile ce caracterizează variabilele structurale considerate: minimul de polarizabilitate - ca fiind proporțional cu inversul tăriei chimice, domeniul hidrofobicității (pozitiv-negativ pentru caracterul hidrofob-hidrofil, respectiv), sau domeniul negativ pentru energia de formare, etc.. În Tabelul 3 (jos) este redată o astfel de selectare a domeniului de aplicabilitate pentru moleculele ce acționează specific ca inhibitori în buznarul hidrofob al ansamblurilor non-nucleotidice ale revers-transcriptazelor din virusii HIV [23,24]. Metoda este envisajată pentru a fi completată cu studii ulterioare de corelare QSAR, prin dezvoltări sistematice în serii de puteri pe spațiul caracterelor moleculare.

### **Concluzii și Perspective**

Etapa 2011 a proiectului de față a realizat un pas major în generalizarea legăturii chimice de la spațiile ortogonale de reactivitate chimică (COS) la cele ortogonale de activitate biologică (BOS), prin algoritmi de modelare liniară (cuantică) și nonliniară (statistică) în acord cu principiile OECD [25,26] recomandate pentru adjudecarea bonității unui model molecular în interacțiile complexe cu mediul (ecotoxicologic, farmacologic):

- **Principiul 1: Un punct final bine definit:** activitatea biologică, generalizată la rata de produs final în reacțiile ligand-receptor, având drept paradigmă cinetica enzimă-substrat Michaelis-Menten și generalizarea sa Haldane-Radic;
- **Principiul 2: Un algoritm ne-ambiguu:** variantele Rezidual-, Alert- și Catastrofe-QSAR;
- **Principiul 3: Un domeniu de aplicabilitate definit:** mutagenitatea & carcinogenitatea cu serii moleculare non-congenere; inhibitori HIV cu serii moleculare congenere;
- **Principiul 4: O măsură potrivită pentru corelarea optimă, robustețe și predictivitate:** principiul de acțiune minimă, drumurile spectrale, principiile de reactivitate (minimul de electronegativitate, maximul de tărie chimică, minimul de polarizabilitate, etc.), screening-ul Gaussian-quasiGaussian al distribuției moleculare pentru seriile școală (trial) și de testare;
- **Principiul 5: O interpretare mecanicistă (deterministă):** ierarhizarea drumurilor cu acțiune minimă identifică influențele specifice ale descriptorilor moleculari în spațiul caracterelor structurale, și ponderea lor.

Studii ulterioare în cadrul proiectului vor avansa rezultatele și metodele prezente la nano-sisteme extinse (nano-suprafețe, PAH-uri, endofulere, etc.), modelând tranzițiile de fază între sistemele ideal periodice și cele cu defecte, exploatând conceptul de bondon și principiul Heisenberg extins în observabilitatea cuantică a legăturii chimice (dezvoltate în primul an al proiectului, 2010), extragerea informației molecular-cauzală din spectre de materiale compozite, bio-anorganice, bio-actives, etc..

### **Lucrări realizate și comunicate (membrii grantului sunt evidențiați)**

1. Putz M.V. Residual-QSAR. Implications for Genotoxic Carcinogenesis, *Chemistry Central Journal* 5 (2011) 29 (ISI Impact Factor ~ 1.65); DOI: 10.1186/1752-153X-5-29. URL: <http://www.journal.chemistrycentral.com/content/5/1/29>
2. Putz M.V., Ionașcu C., Putz A.M., Ostafe V. Alert-QSAR. Implications for Electrophilic Theory of Chemical Carcinogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, 12(8) (2011) 5098-5134 (ISI Impact Factor ~ 2.3); DOI: 10.3390/ijms12085098; URL: <http://www.mdpi.com/1422-0067/12/8/5098/>
3. Putz M.V., Putz, A.M., Ionașcu C., Ostafe V. Alert-QSAR. From Mutagenity to Carcinogenesis, la *12th Edition of Timișoara's Academic Days, Chemistry Symposium*, 26-27 May 2011, Book of Abstracts, p.80. URL: [http://acad-tim.tm.edu.ro/pdf/Program\\_ZAT\\_2011.pdf](http://acad-tim.tm.edu.ro/pdf/Program_ZAT_2011.pdf)
4. Tarko, L., Putz M.V. On Quantitative Structure-Toxicity Relationships (QSTR) using High Chemical Diversity Molecules Group, *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, acceptat 11(2) (2012) (ISI Impact Factor ~ 0.8); URL: <http://www.worldscinet.com/jtcc/jtcc.shtml>
5. Putz M.V. Quantum Parabolic Effects of Electronegativity and Chemical Hardness on Carbon pi-Systems, in *CARBON BONDING AND STRUCTURES: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY*, Mihai V. Putz (Ed.), Springer Verlag, London, 2011, Chapter 1, pp. 1-32; DOI: 10.1007/978-94-007-1733-6\_1; URL: <http://www.springerlink.com/content/q2k333hm6603532n/>
6. Putz M.V. Chemical Reactivity and Biological Activity Criteria from DFT Parabolic Dependence E=E(N), In: *THEORETICAL AND COMPUTATIONAL DEVELOPMENTS IN MODERN DENSITY FUNCTIONAL THEORY*, A. K. Roy (Ed.), NOVA Science Publishers, Inc., New York, USA (2012), ISBN: 978-1-61942-779-2, Chapter 17, pp. 000-000; URL: [https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=31589](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=31589).
7. Matito E., Putz M.V. New Link between Conceptual Density Functional Theory and Electron Delocalization, *Journal of Physical Chemistry A*, 115(45) (2011) 12459-12462 (ISI Impact Factor ~ 2.8); DOI: 10.1021/jp200731d (included in Special Issue Richard F. W. Bader Festschrift). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp200731d>
8. Putz M.V. On Relationship between Electronic Sharing in Bonding and Electronegativity Equalization of Atoms in Molecules, *International Journal of Chemical Modeling*, 3(4) (2011) 371-384; URL: [https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=28877](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=28877)

9. **Putz M.V.** Nanoroots of Quantum Chemistry: Atomic Radii, Periodic Behavior, and Bondons, In: *NANOSCIENCE AND ADVANCING COMPUTATIONAL METHODS IN CHEMISTRY*, E.A. Castro, A. K. Haghi (Editors), IGI Global (formerly Idea Group Inc.), Pasadena, USA (2012), DOI: 10.4018/978-1-46661-607-3, ISBN13: 9781466616073, ISBN10: 1466616075, EISBN13: 9781466616080, pp. 000-000, accepted; URL: <http://www.igi-global.com/book/nanoscience-advancing-computational-methods-chemistry/61639>.
10. **Putz M.V.** *Electronegativity and Chemical Hardness: Reliable Quantum Tools for Chemical Structure and Reactivity*, delivered at MATH/CHEM/COMP 2011, The Dubrovnik International Course on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences, Inter-University Centre, Dubrovnik, Croatia, June 13-18, 2011, Program and Book of Abstracts ([http://mcc.irb.hr/book\\_of\\_abstracts.pdf](http://mcc.irb.hr/book_of_abstracts.pdf)), pp. 33, ISBN: 978-953-6954-23-0; URL: <http://mcc.irb.hr> (<http://mcc.irb.hr/program.pdf>).
11. **Putz M.V.** On The Orthogonal Space of Chemical Reactivity, delivered at 9th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2011 (ICCMSE 2011), Halkidiki, Greece, October 2-7, 2011. URL: <http://www.iccmse.org/>; Articolul asociat a fost acceptat pentru a fi inclus in Proceeedingul conferintei ce va fi publicat de American Institute of Physics (AIP) Conference Proceeeding Series; URL: <http://proceedings.aip.org/>
12. Saitos Z., Lazea M., Chiriac A. QSAR Study on Divalent Metal, *The XIII<sup>th</sup> International Symposium YOUNG PEOPLE AND MULTIDISCIPLINARY RESEARCH*, 10 – 11 November 2011, Timișoara, România.
13. Ori O., Cataldo F., **Putz M.V.** Topological Anisotropy of Stone-Wales Waves in Graphenic Fragments, *International Journal of Molecular Sciences*, 12(11) (2011) 7934-7949 (ISI Impact Factor ~ 2.3); DOI: [10.3390/ijms12117934](https://doi.org/10.3390/ijms12117934); URL: <http://www.mdpi.com/1422-0067/12/11/7934/>
14. Savii C, **Putz A.M.** Recent Advances in Bioresponsive Nanomaterials, in *CARBON BONDING AND STRUCTURES: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY*, Mihai V. Putz (Ed.), Springer Verlag, London, 2011, Chapter 16, pp. 379-435; DOI: 10.1007/978-94-007-1733-6\_16; URL: <http://www.springerlink.com/content/k3376178184h3k85/>
15. **Putz M.V.** From Kohn-Sham to Gross-Pitaevsky Equation within Bose-Einstein Condensation  $\Psi$ -Theory, *International Journal of Chemical Modeling*, 4(1) (2011) 000-000; URL: [https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=31781](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=31781);
16. **Putz M.V.** (Editor) *CARBON BONDING AND STRUCTURES: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY*, Springer Verlag, London, 2011, pp. 445, Book ISBN: 978-94-007-1732-9; *Carte inclusă in SERIA „Carbon Materials: Chemistry and Physics”*, Series ISSN: 1875-0745; DOI: 10.1007/978-94-007-1733-6; URL: <http://www.springer.com/chemistry/physical+chemistry/book/978-94-007-1732-9>, URL: <http://www.springerlink.com/content/978-94-007-1732-9/contents/>
17. **Putz M.V.** *QUANTUM THEORY: DENSITY, CONDENSATION, AND BONDING*, Apple Academics, Ontario, Canada (2012), ISBN: 978-1-926895-14-7; pp. 240; *In press*; URL: <http://www.appleacademicpress.com>
18. **Putz M.V.** On Reducible Character of Haldane-Radić Enzyme Kinetics to Conventional and Logistic Michaelis-Menten Models, *Molecules*, 16(4) (2011) 3128-3145 (ISI Impact Factor ~ 2); DOI: [10.3390/molecules16043128](https://doi.org/10.3390/molecules16043128); URL: <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/4/3128/>
19. **Putz M.V., Putz A.M.** Logistic versus W-Lambert information in modelling enzyme kinetics, In: *ADVANCED METHODS AND APPLICATIONS IN CHEMOINFORMATICS: RESEARCH METHODS AND NEW APPLICATIONS*, E.A. Castro, A. K. Haghi (Editors), IGI Global (formerly Idea Group Inc.), 701 E. Chocolate Avenue Hershey, PA 17033, USA (2011), Chapter 7, pp. 168-188; DOI: 10.4018/978-1-60960-860-6.ch007, ISBN-13: 9781609608606, ISBN-10: 1609608607, E-ISBN-13: 9781609608613; URL: <http://www.igi-global.com/bookstore/chapter.aspx?titleid=56454>
20. **Putz A.M., Putz M.V.** Logistic Kinetic Model for Chlorinated Poly Aromatic Hydrocarbons (CIPAHs) Activity in Cancer Signaling, XVII. International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, Hungary, 19 September 2011; to be published in *Proceedings of the 17<sup>th</sup> Symposium on Analytical and Environmental Problems* (Ed. Galbács Z.), Publ. by SZAB, Szeged, 2011- in press.
21. **Putz, M.V., Lazea, M., Sandjo, L.P.** Quantitative Structure Inter-Activity Relationship (QSInAR). Cytotoxicity Study of Some Hemisynthetic and Isolated Natural Steroids and Precursors on Human Fibrosarcoma Cells HT1080, *Molecules*, 16(8) (2011) 6603-6620 (ISI Impact Factor ~ 2); DOI: [10.3390/molecules16086603](https://doi.org/10.3390/molecules16086603); URL: <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/8/6603/>
22. **Putz M.V., Lazea M.** Interactivity-QSAR. Application On Hemisynthetic And Isolated Natural Products, la *12th Edition of Timișoara's Academic Days*, Chemistry Symposium, 26-27 May 2011, Book of Abstracts, p.81. URL: [http://acad-tim.tm.edu.ro/pdf/Program\\_ZAT\\_2011.pdf](http://acad-tim.tm.edu.ro/pdf/Program_ZAT_2011.pdf)
23. **Putz M.V., Lazea M., Putz A.M., Duda-Seiman C.** Introducing Catastrophe-QSAR. Application on Modeling Molecular Mechanisms of Pyridinone Derivative-Type HIV Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, *International Journal of Molecular Sciences*, 12(12) (2011) 9533-9569 (ISI Impact Factor ~ 2.3); DOI: 10.3390/ijms12129533; URL: <http://www.mdpi.com/1422-0067/12/12/9533/>
24. **Putz M.V., Lazea M., Putz, A.-M., Duda-Seiman C.** *Catastrophe-QSAR. Application on HIV inhibitors*, delivered at CONFERENTIA CHEMOMETRICA 2011 (CC-2011), Sümeg, Hungary September 18-21, 2011, Book of Abstracts, L19, ISBN: 978-963-9970-15-1; URL: <http://www.cc2011.mke.org.hu/home.html>.
25. **Putz M.V., Putz A.M., Barou R.** Spectral-SAR Realization of OECD-QSAR Principles, *International Journal of Chemical Modeling*, 3(3) (2011) 173-188; URL: [https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=24613](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=24613)
26. **Putz M.V., Putz, A.M., and Barou R.** From OECD Regulations to QSAR Principles, la *12th Edition of Timișoara's Academic Days*, Chemistry Symposium, 26-27 May 2011, Book of Abstracts, p.72. URL: [http://acad-tim.tm.edu.ro/pdf/Program\\_ZAT\\_2011.pdf](http://acad-tim.tm.edu.ro/pdf/Program_ZAT_2011.pdf)
27. **Putz M.V.** (Editor) *ADVANCES IN CHEMICAL MODELING*, NOVA Science Publishers, Inc., New York, USA, 2011, pag. 467; ISBN: 978-1-61209-028-3; URL: [https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=20389](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=20389)

Director de grant,  
Conf. Dr. Mihai V. PUTZ

Timișoara  
9.12.2011