

Conf. Univ. Dr. Dr. Habil. Chimie Dipl. Fizică
*Laboratorul de Chimie-Fizică Structurală și
 Computațională pentru Nanoștiințe și QSAR*
 Universitatea de Vest din Timișoara
 Departamentul de Biologie-Chimie
 Str. Pestalozzi NO. 16, RO-300115, Timișoara
 Tel: +40-256-592638, Fax: +40-256-592620
 mvputz@cbg.uvt.ro, mv_putz@yahoo.com
 www.mvputz.iqstorm.ro

Timișoara 9 Septembrie 2013

SINTEZA LUCRĂRII

cu titlul

CUANTIFICAREA LEGĂTURII CHIMICE ÎN SPAȚII ORTOGALE 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 2013.

Abstract

Etapa 2013, și ultima, a prezentului grant continuă abordarea “bosonică” a materiei și a legăturii chimice ca și condensat cuantic, având la bază bosonarea electronilor în legătura chimică cu formarea particulelor cunoscute ale forței de legătură chimică (bondoni), dezvoltată inovator în etapele anterioare 2010-2012 ale proiectului; cu precădere, prezenta etapă este focusată pe modelarea cuantică și computațională a reactivității chimice prin care se urmărește explicarea mecanismelor de reactivitate la nivel molecular și nanocompozite pe baza fenomenelor de tip bosonic – bondonic; în plus, se realizează și descrierea topologică și algebrică a interacției chimico-biologice și a toxicității prin aplicarea modelelor de tip variațional pentru înțelegerea și controlul mecanismelor de acțiune dintre ligand și receptor, cu aplicații de frontieră în medicina funcțională.

Obiective și Rezultate

1. Modelarea cuantic-ortogonală a legăturii chimice la nivelul atomilor-în-moleculă: bosonarea prin bondoni și proprietățile nanosistemice asociate (lucrările [1- 11]).

În efortul de a unifica principiile de reactivitate chimică ale electronegativității și tăriei chimice (chemical hardness) apare indicele de electrofilicitate (ELFIL) ca o măsură natural-unificată a primelor două tendințe electronice complementare. Mai mult, datorită dependenței ELFIL de inversul tăriei chimice, apare posibilitatea evaluării sale cu metoda indicelui de moliciune chimică (chemical softness), cu tot “arsenalul” de principii și metode computaționale disponibile în cadrul teoriei funcționalei densitate (TFD). În acest context, prezenta cercetare permite introducerea electrofilicității bilocale și locale pe baza legăturii cu moliciunea chimică bilocală și locală, respectiv, cu respectarea constrângerilor ierarhice bilocal-local-global prin reguli de integrare succesive, reguli de simetrie analitică, cu consistență conceptuală. Expresia bilocală obținută (Figura 1) este originală și generală, nefiind limitată de cunoașterea dependenței funcționale a energiei totale de numărul de electroni din sistem (sau de valență) $E(N)$, nefiind afectată de problema discontinuității (derivatei) energie-la-sarcina electronică, precum prezintă la formulările anterioare. În schimb, prezenta abordare se bazează pe dependența exclusivă de densitatea electronică și potențialul extern aplicat, odată ce este implementată o “structură” bilocală pentru moliciunea chimică (chemical softness), la atomi și molecule, și mai departe implicate în fenomene chimice. O ilustrare numerică este realizată prin claculul și reprezentarea scalelor atomice

asociate comportării, prin electrofilicitatea bilocală, a electronilor de valență pentru grupele și perioadele principale (Figura 1), remarcându-se o respectare a ierarhiilor deja prescrise de electronegativitate, în special pentru sistemele halogene și metalelor alcaline. Metoda și informația chimică bilocală a electrofilicității poate fi astfel cu succes aplicată și la nivelul sistemelor electronice extinse de tipul nanosistemelor, cu efectele bondonice de interacțiune la distanță incluse.

Figura 1. Indicele de electrofilicitate bilocală, în reprezentare analitică și grafică pentru sistemele atomice elementale [1].

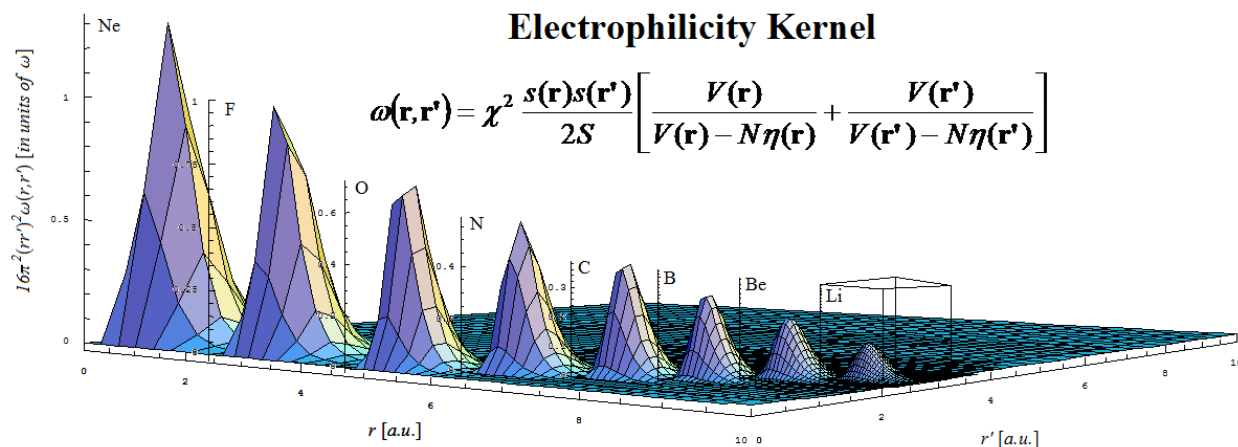
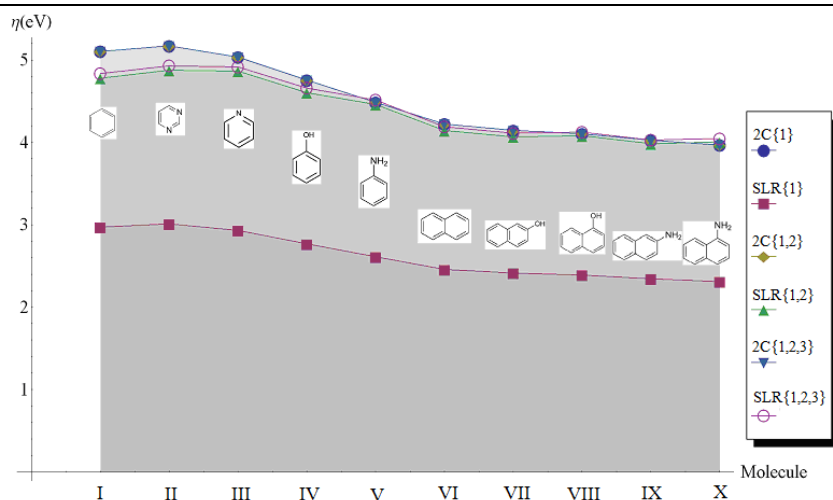


Figura 2. Reprezentarea tăriei chimice pentru un set de molecule organice reprezentative, calculate metodele diferențelor finite centrale (2C) și cu rezoluție de tip spectral (SLR) în schimburile electronice la nivelurile succesive (1,2,3) de valență HOMO-LUMO asociate [3].



Pe de altă parte, legat de influența tăriei chimice în electrofilicitate și schimburile chimice ale atomilor-în-moleculă, inter-molecular, și pentru sistemele extinse, teorema lui Koopmans (TK) este analizată la pe trei paliere de aproximație, astfel clarificând: (i) comportamentul energiilor orbitale ca fiind natural-deviat de la cele proprii din spațiul Fock atunci când implementarea numerică se face printr-un set de bază al funcțiilor de undă în spațiul Hilbert-Banach asociat – este nivelul cel mai subtil al analizei, deoarece “salvează” validitatea TK prin dihotomia efectului “numeric-observat” față de cel “propriu-în sine”, cuantic prezis; (ii) caracterul “orbitalic-înghețat” al nivelurilor implicate în acceptarea și cedarea de electroni într-un proces chimic individual (afinitate, ionizare) sau complex; (iii) cea mai severă aproximație prin

generalizarea celei anterioare la ordinele superioare ale afinității și ionizării electronice (de pe niveluri HOMO și LUMO succesive), cu rezultate promițătoare (Figura 2) pentru validitatea acesteia, în vederea aplicațiilor la sisteme nanochimice.

2. Modelarea variațional-ortogonală a legăturii chimice la nivelul interacției ligand-receptor prin relațiile structură-activitate biologică și ecotoxicologică (lucrările [12-17]).

Descoperirea și validarea de noi medicamente și a moleculelor lor active reprezintă un proces complex și anevoios, dar deopotrivă fascinant. Din fericire, există diverse strategii pentru accelerarea și selecția substanțelor candidate pentru medicina funcțională, printre care metoda corelărilor cantitative structură-activitate (QSAR, sau QSPR pentru relațiile structură-proprietate) oferă un cadru analitic pentru "descoperirea" ecuațiilor multi-lineare (și mai nou și ne-lineare) asociate mecanismului de acțiune bio/eco/farmacologică, cu relevanță conceptuală pe baza interpretărilor statistice generate. Cercetarea de față a avansat astfel de abordare computațional-conceptuală coerentă la nivel de algoritm și aplicație, în speță în legătură cu o mai bună înțelegere a mecanismului de blocare HIV prin interacția cu moleculele (aici de tipul uracil 1,3 disubstituit) "dezlegate chimic" (reprezentate de molecula SMILES - Simplified Molecular-Input Line-Entry System, inițial cu valoare exclusiv computațională, dar asumată aici și la nivel conceptual-dinamic în interacție) în sensul sărăcirii în perechi de electroni (legături chimice) prin trecerea lipofilică (viz. electrofilică) prin pereții celulari (aici ai HIV) sub forma "proiecției" ligand-în-receptor, mult mai aproape de conformația spațială a "buzunarului" molecular de la nivelul receptorului (Figura 3). Metodologia SMILES poate fi folosită inclusiv în etapa de screen-ing QSAR pentru identificare pe bază corelațională a celor mai potriviți descriptori de corelare, și mai ales a ornei lor ierarhice în acțiunea bio/eco/farmacologică, în spațiul ortogonal al descriptorilor de reactivitate: electronegativitatea (χ), tăria chimică (η), alături de indicii micști ai puterii chimice (π) și electrofilicității (ω); pentru totuși există principii de optimizare relevante, precum cel de egalizare al electronegativității aducătorilor, sau al maximumului de tărie chimică în producții stabili de reactivitate. În mode specific, pentru abordarea mecanicistă prezentă QSAR a interacției chimico-biologice asumă și implementează principii variaționale în forme complementare, explicitând dinamica interacției vizate, și anume:

- Prin considerarea variantei SMILES de moleculă lungă, *longest* SMILES molecular chain (LoSMoC), folosită în pre-selecția setului moleculelor "școală" din analiza QSAR;
- Prin considerarea descriptorilor în spațiul ortogonal de reactivitate chimică pentru care există prescripții min-max de analiză în evoluție (în raport cu coordonata de reacție, solubilitate, topologie, etc.);
- Prin selectarea celei mai mari corelări QSAR din cele considerate cu moleculele SMILES;
- Prin folosirea proprietății de tranzitivitate a descriptorilor QSAR ca o manifestare a superpoziției proprietăților fizico-chimice moleculare în procesul de ierarhizare a cauzelor structurale pentru efectul de punct final manifestat bio/eco/farmacologic;
- Prin ordonarea dependențelor multi-descriptori cu ajutorul ordonărilor locale/mono-corelaționale, în special pentru stabilirea și activarea cauzelor chimice ale activităților înregistrate bio/eco-farmacologic;
- Prin recunoașterea unui număr restrâns de modele de corelare pentru punctele finale "atinse" în spațiul Banach (cuantic) al descriptorilor de reactivitate ortogonali ce "ghidează" activitatea biologică, în manieră ergodic-minimală printre cele mai înalte modele de corelare (puncte finale considerate);
- Prin efectuarea "căutării căii minime" printre toate cele ce pot fi formate cu punctele finale (modelele corelaționale) considerate în pasul anterior.

Împreună, aceste 7-etape variaționale (rezumate prin termenii: *cel mai lung, min-max, cea mai mare, independentă/superpoziție/închidere, ordonare, ergodic minimală, calea minimă*) aplicate unei set de molecule în relație cu un tip de activitate bio/eco-farmacologică observată produc un mecanism de cauzalitate prin structura-chimică angajată. Aceste etape au fost sinergic integrate în prezenta aplicație, având ca rezultat generarea mecanismului prin care pirimidinele de tip uracil produc acțiune anti-HIV, etape comprensibile în termeni de interacție și comportament chimic (prin schimbul electronic și de legături chimice implicate) la nivel celular; astfel se modelează interacția ligand-receptor prin intermediul moleculelor transformate SMILES proiectate pe situsul receptorului.

Figura 3. Reprezentarea mecanicistă a rezultatelor QSAR pentru compușii de uracil virtual implicați în interacția cu HIV prin transformarea moleculei genuine (ligandul, L) în stadiul SMILES, la rândul său proiectată/încăstrată pe/în situsul receptor (R, pe bucla V1/V2 a regiunii gp120 din HIV), pe baza principiilor variaționale pentru indicii de reactivitate ai electronegativității (χ), tăriei chimice (η), puterii chimice (π), electrofilicității (ω), alături de lipofilitate ($\log P$), prin membranele celulare ale HIV: A) docarea de glicoproteina gp120; B) glicoproteina transmembranară gp41; C) membrana lipidică; D) matrice celulară; E) capsidă; F) RNA; până la țintirea G) revers transcriptazei [12].

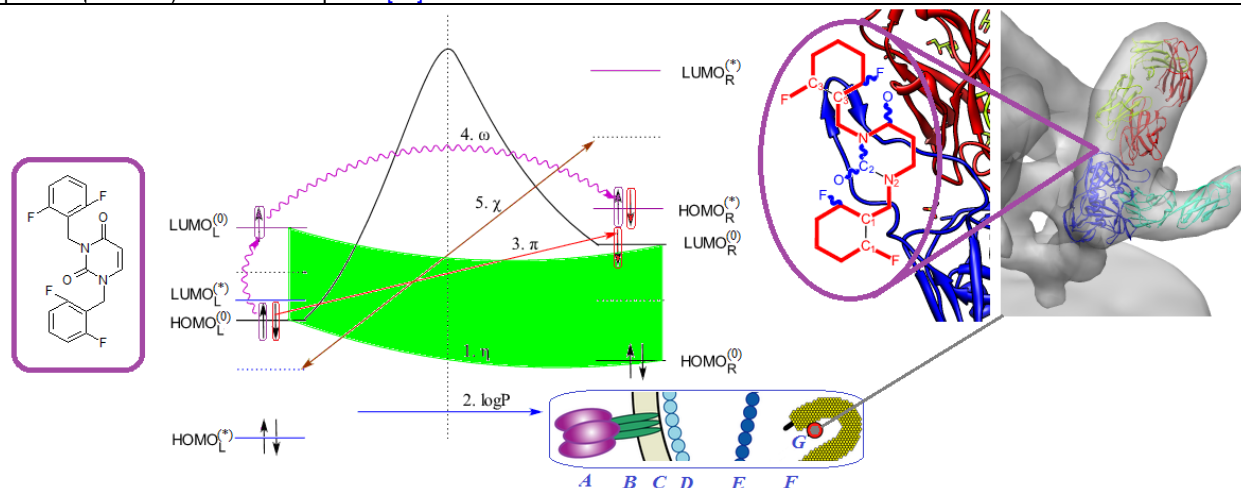
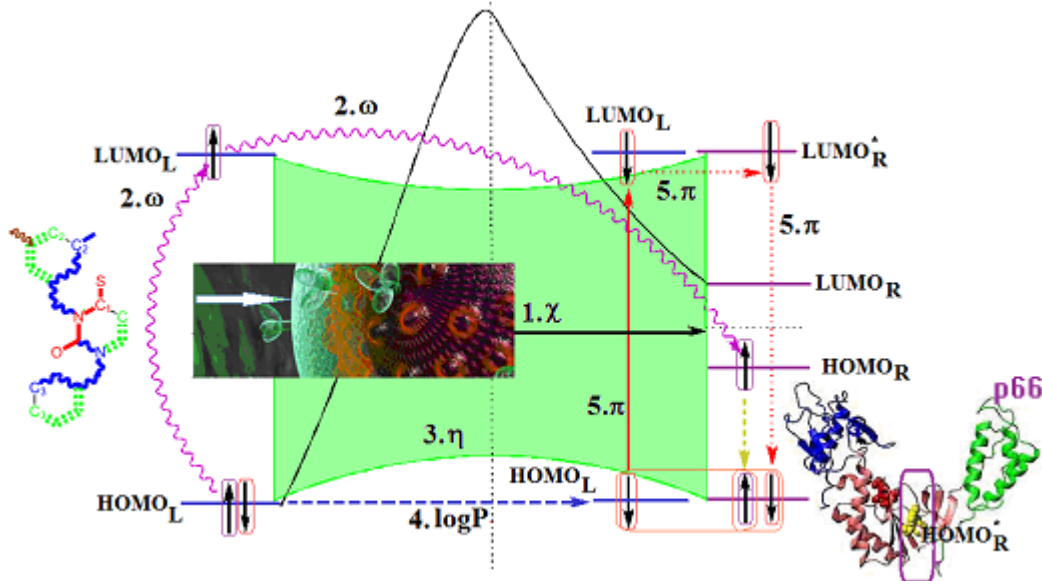


Figura 4. Reprezentarea mecanicistă cu ajutorul analizei variaționale Spectral-QSAR a interacției moleculare orbitale între derivații pirimidinici de tip uracil și HIV prin intermediul legării chimice de tip ramificație (branching) SMILES a moleculei ligand (L) cu “buzunarul molecular” din situsul receptor (R), pentru stadiile de transducție celulară (D) & (E) din Figura 3 [13].



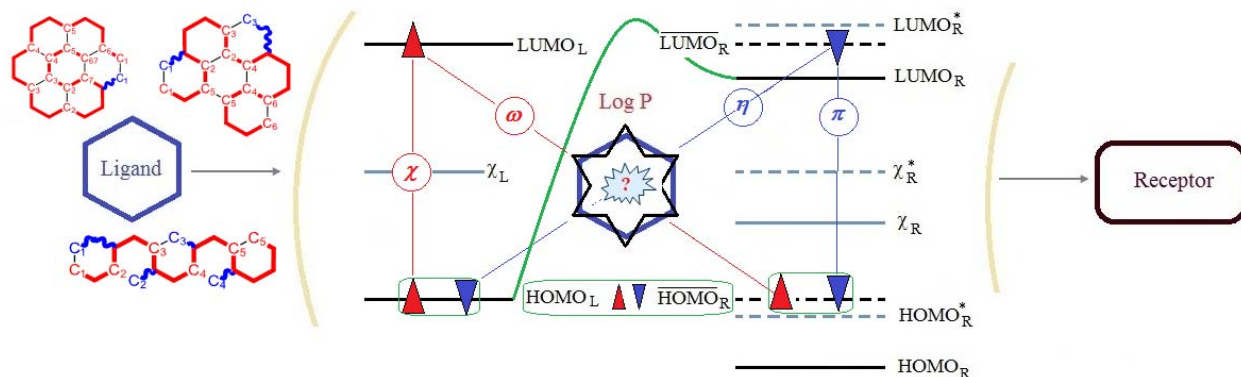
Abordarea SMILES la etapa de screening QSAR și pentru generarea mecanismului de interacție ligand-receptor este mai departe generalizat prin combinarea moleculelor lungi-SMILES (LoSMoC) cu cele ramificate (branching) SMILES (BraS), pentru care “competiție” în acțiunea anti-HIV studiată generează mecanismul complementar pentru cel din Figura 3, în Figura 4. Abordările prezente contribuie major la formularea “legării covalente” în modelarea acțiunii bio/eco/farmacologic, cu mari perspective de

generalizare a teoriei electrofilice pentru înțelegerea și combaterea carcinogenezei în special și a toxicității în general.

3. Modelarea topo-dinamică a legăturii chimice în legarea farmacoforă, în spațiul ortogonal multidimensional al reactivității chimice (lucrările [18-22]).

În final, se pune problema în ce măsură acest nou tip de abordare prin molecule SMILES este cu adevărat funcțional și independent de activitățile bio-eco-farmacologice observate și apoi computațional prelucrate. În acest sens, cercetarea prezentă s-a considerat chiar lipofilicitatea corelată cu indicatorii din spațiul ortogonal al reactivității chimice (electronegativitatea, tăria chimică, puterea chimică, electrofilicitatea) cu moleculele genuine (în gaz) și respectiv cu forma lor SMILES (în mediul celular), pentru un set de toxicanți de tipul PAH-urilor (hidrocarburi policiclice aromatice), [Figura 5](#); rezultatele corelărilor efectuate au relevat foarte clar cum moleculele în stadiul SMILES devin mult mai bine corelate cu lipofilicitatea asociată (în principiu, moleculelor genuine, lipofilicitatea fiind o formă de răspuns a mediului celular la “formatul” structural inițial al moleculelor “ingerate” în mediul bio-eco-farmacologic). Succesul acestor investigații conceptual-computaționale permit abordarea viitoare a unor materiale bazate pe structuri chimice extinse (de tipul nanosistemelor și nanotuburilor) în interacție și cinetică/cataliză cu mediul biologic, prin predicție și design in silico, precedând astfel sinteza de laborator (și chiar cea industrială) cu pre-informația structurală corelată sau/și optimizată cu mediul celular învederat pentru “scufundarea” și interacția moleculară respectivă. Astfel, studiile de față pun bazele modelărilor sistematice cu indici de reactivitate în spațiul ortogonal al corelărilor electronice de la nivel bi-local, local și global din structurile chimice, prin legătura chimică genuină dar și descompusă (viz. SMILES) angajată ulterior în iterații macro-moleculare, sau transducții membranare (lipofilice) în medii celulare, de mare interes în farmacodinamia actuală și viitoare.

Figura 5. Reprezentarea interacției de tip ligand-receptor prin pereții celulari, “ghidată” de comportamentul lipofilic al structurilor moleculare implicate, la rândul-i corelată cu indici de reactivitate ai electronegativității (χ), tăriei chimice (η), ce realizează etapa egalizării nivelelor energetice și de interval HOMO-LUMO, completată de etapa stabilizării transferului de perechi electronice (legături chimice) între nivelurile HOMO și LUMO ale ligandului și receptorului, prin intermediul efectului electrofilicității (ω) și a puterii chimice (π) ce cuantifică energia de activare necesară legării și a numărului de electroni maxim interschimbați, respectiv – completând astfel “scenariul” activității biologice/lipofilice prin efectul indicilor de reactivitate chimică [18].



Concluzii și Perspective

Etapa 2013 și ultima a proiectului de față a realizat în manieră sinergică următoarele obiective conceptuale legate de felul în care reactivitatea chimică influențează și ghidează activitatea bio/eco/farmacologică:

- Formularea ierarhiei de reactivitate chimică cu ajutorul conceptului de electrofilicitate evaluat la nivelul și cu corelare bidependentă, locală și globală pentru sisteme atomice elementale.
- Modelarea corelarilor atomilor în molecule (organice în special) cu teorema Koopmans și teoria Hueckel generalizată; caracterizarea nanosistemelor extinse și a fragmentelor de carbon cu modelul bondonic al legăturii chimice;
- Formularea explicită a etapelor multi-variaționale în stabilirea mecanismelor de legare chimico-bio/ecotoxicologică prin corelări de tip structură-activitate/toxicitate;
- Stabilirea bazelor cuantice ale legării topo-moleculare cu receptorii biologici și din mediu;
- Determinarea influenței reactivității chimice și a spațiului ortogonal de reactivitate chimică în legarea ligand-receptor, cu aplicații la aminoacizi și fragmente bio/eco-anorganice și bio/eco-organice;
- Explorarea bazelor cuantice ale nanochimiei structurale: corelarea structurii cu proprietățile de reactivitate și lipofilicitate, prin algoritmi statistici și algebrici clasici dar și cu abordarea generalizată spectral-diagonală, nou propusă; aplicații la compuși benzenoizi și la efectul lor farmacologic în cadrul interacțiilor de tip proteină-substrat.

S-a reușit astfel crearea unei viziuni unitare a structurii materiei implicată în reactivitatea chimică, în timp ce s-au unificat principiile de interacție atomică și moleculară la nivelul nanomateriei, prin înțelegerea funcțională a evoluției particulelor cuantice, de mare perspectivă pentru unificarea principiilor chimico-fizice la nivelul nanoștiințelor [23-25]. Astfel, studiile întreprinse susțin re poziționarea abordării structurii materiei la nivel de fotoni, electroni, atomi, molecule, biomolecule, nanosisteme, în interacție reciprocă, din perspectiva fundamentală în cerebro-in silico. Predicțiile realizate se constituie ca o modalitate eficientă prin care pot fi îmbunătățite atât calitatea în confortul vieții, cât și exploatarea resurselor naturale pentru un viitor sustenabil, "verde". Mai mult, prezentele cercetări simulează, prezic și explorează noi fenomene ce pot fi controlate adaptativ și funcțional și care să stea la baza noilor principii și tehnologii de exploatare și reciclare integrate în „polinomul existențial” *cunoaștere umană – producție / utilitate socială – economia de resurse – designul interacției cu mediul – echilibrul cu natura*, precum va fi continuat și în următoarele etape de investigație științifică complexă ale sistemelor naturale (chemo-bio-fizice), din următorul interval de cercetare programatică europeană, la orizont 2014-2020!

Lucrări realizate și comunicate (membrii grantului sunt evidențiați)

1. Putz M.V., Chattaraj P.K. Electrophilicity Kernel and its Hierarchy through Softness in Conceptual Density Functional Theory. *International Journal of Quantum Chemistry* 113 (18) (2013) 2163-2171; DOI: 10.1002/qua.24473; (ISI Impact Factor ~1.4) URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qua.24473/abstract>
2. Putz M.V., Ori O. Bondonic High Order Effects in Honeycomb Nanoribbons with Stone-Wales topological Defects. *The Scientific World Journal* (submitted 2013); MS no: 694190/2013; (ISI Impact Factor ~1.73).
3. Putz M.V. Koopmans' Analysis of Chemical Hardness with Spectral Like Resolution. *The Scientific World Journal* (2013) 14 pag.; DOI: 10.1155/2013/348415; (ISI Impact Factor ~1.73) URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/aip/348415/>
4. Putz M.V., Bonding in Orthogonal Space of Chemical Structure: From in cerebro to in silico, *International Journal of Chemical Modeling* 5(4) (2013) accepted;
5. Putz M.V., Pitulice L., Dascălu D., Isac D. Hückel Theory Of Carbon Systems: Exotic Features And Current Challenges, *Carbon Materials: Physics and Chemistry [EXOTIC PROPERTIES OF CARBON NANOMATTER: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY, Mihai V. Putz, Ottorino Ori (Eds.)]* 8/9 (2014) in preparation.
6. Putz M.V., Putz A.M., Ori O., Cataldo F. Bondonic Information from Mesosystems's Spectra, *Carbon Materials: Physics and Chemistry [EXOTIC PROPERTIES OF CARBON NANOMATTER: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY, Mihai V. Putz, Ottorino Ori (Eds.)]* 8/9 (2014) in preparation.
7. Putz M.V. (Ed.) *RESEARCH HORIZONS OF NANOSYSTEMS: STRUCTURE, PROPERTIES AND INTERACTIONS*, Apple Academic Press, New Jersey-Ontario, USA-Canada (2014), In Press; ISBN: 978-192-689-590-1; URL: <http://www.appleacademicpress.com/title.php?id=9781926895901>
8. Putz M.V., Ori O. (Eds.) *EXOTIC PROPERTIES OF CARBON NANOMATTER: ADVANCES IN PHYSICS*, In Series: *Carbon Materials: Physics and Chemistry Vol. 8/9*, Springer Verlag, London-Dordrecht, The Netherlands (2014), In Preparation; URL: <http://www.springer.com/series/7825>.

9. Putz M.V. *QUANTUM AND OPTICAL DYNAMICS OF MATTER FOR NANOTECHNOLOGY*, IGI Global, Hershey Passadena, USA (2014), In Press; DOI: 10.4018/978-1-4666-4687-2, ISBN-13: 978-146-664-687-2, ISBN-10: 146-664-687-X, EISBN-13: 978-146-664-688-9; URL: <http://www.igi-global.com/book/quantum-optical-dynamics-matter-nanotechnology/77401>
10. Putz M.V., Ori O., Diudea M.V. Bondonic Electronic Properties of 2D Graphenic Lattices with Structural Defects, In: *GRAPHENE SCIENCE HANDBOOK: ELECTRICAL AND OPTICAL PROPERTIES*, Mahmood Aliofkhaezaei; Nasar Ali; William I. Milne; Cengiz S. Ozkan; Stanislaw Mitura; Juana L. Gervasoni (Eds.), CRC Pres, Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida, U.S.A. (2014/2015/2016), Invited, submitted-under evaluation; ISBN-13: 978-14-6659-131-8;
11. Ori O., Putz M.V., Gutman I., Schwerdtfeger P. Generalized Stone-Wales Transformations for Fullerene Graphs Derived from Berge's Switching Theorem, In: *ANTE GRAOVAC - LIFE AND WORKS [Mathematical Chemistry Monographs, Vol. 16]*, Ivan Gutman, Biserka Pokric, Damir Vukicevic (Eds.), University of Kragujevac and Faculty of Science Kragujevac, Kragujevac, Serbia (2014), pp.259-272; ISBN: 978-86-6009-021-0; URL: <http://www.pmf.kg.ac.rs/match/mcm16.html>
12. Putz M.V., Dudaş N.A. Variational principles for mechanistic quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies: application on uracil derivatives' anti-HIV action. *Structural Chemistry* (accepted 2013) 000-000; DOI: 10.1007/s11224-013-0249-6; (ISI Impact Factor ~1.8) URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11224-013-0249-6>
13. Putz M.V., Dudaş N.A. Determining Chemical Reactivity Driving Biological Activity by SMILES Transformations: The Anti-HIV Pyrimidines' Bonding Mechanism. *Molecules* 18(8) (2013) 9061-9116; DOI: 10.3390/molecules18089061; (ISI Impact Factor ~2.428) URL: <http://www.mdpi.com/1420-3049/18/8/9061>
14. Putz M.V., Ori Ottorino Quantum Codes for Graphs in Molecular Topology, *Carbon Materials: Physics and Chemistry [EXOTIC PROPERTIES OF CARBON NANOMATTER: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY, Mihai V. Putz, Ottorino Ori (Eds.)]* 8/9 (2014) in preparation.
15. Avram S., Mernea M., Mihailescu D., Duda-Seiman C., Duda-Seiman D., Putz M.V. Mitotic checkpoint proteins Mad1 and Mad2 – Structural and genomic perspectives with implication in genetic disorders. *Current Computer Aided Drug Design* (submitted 2013); MS no: CCADD-0004-5/2013; (ISI Impact Factor ~1.8).
16. Putz M.V., Chemical Orthogonal Spaces (COSs): From Structure to Reactivity to Biological Activity, *International Journal of Chemical Modeling* 5(1) (2013) 1-33; URL: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=41525
17. Putz M.V. Chemical reactivity principles for mechanistic interpretation of (QSAR) studies: applications fro inflammatory toxicity on human systems (Oral Presentation). International Symposium "NANOSCIENCE IN MATHEMATICS. PHYSICS, CHEMISTRY AND BIOLOGY" organized by European Society of Mathematical Chemistry (ESMS), Cluj-Napoca, 21 March 2013.
18. Putz M.V., Tudoran A.M., Putz A.M. Structure-Properties and Chemical-Bio/Ecological Interactions of PAHs: from Synthesis to Cosmic Spectral Lines and Nanochemistry, to Reactivity Driving Lipophilicity. *Current Organic Chemistry* (accepted 2013) 000-000; (ISI Impact Factor ~3.039) URL (e-pub ahead of schedule): <http://benthamscience.com/epub.php?JCode=COC>
19. Tarko L., Putz M.V., Ionaşcu C., Putz A.M. QSTR Studies Regarding the Ecosar Toxicity of Benzene-Carboxylic Acids' Esters to Fathead Minnow Fish (*Pimephales Promelas*). *Current Computer Aided Drug Design* (submitted 2013); MS no: CCADD-0004-1/2013; (ISI Impact Factor ~1.8).
20. Putz M.V., Spectral-Diagonal Approach of Structure-Property (Activity) Relationships: SD-QSP(A)R. The General Formalism, *International Journal of Chemical Modeling* 5(2-3) (2013) 000-000; URL: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=46574.
21. Putz M.V., Seiman-Duda C., Ionaşcu C., Seiman-Duda D., Putz A.M. Chain vs. Euclidian Spectral-SAR path of Calcium Channels Blockers of dihydropyridines type against cardiovascular diseases, *International Journal of Chemical Modeling* 6(1) (2014) in preparation.
22. Putz M.V. (Ed.) *ADVANCES IN CHEMICAL MODELING – VOL. IV*, NOVA Science Publishers Inc., New York, USA (2013), In Press; ISBN: 978-1-62808-186-2; URL: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=43018
23. Putz M.V., Mirică M., Tudoran A.M. Towards Electrochemical Membranes by Optical Lattices, *Carbon Materials: Physics and Chemistry [EXOTIC PROPERTIES OF CARBON NANOMATTER: ADVANCES IN PHYSICS AND CHEMISTRY, Mihai V. Putz, Ottorino Ori (Eds.)]* 8/9 (2014) in preparation.
24. Putz M.V. Nano-Universe Expanding Macro-Universe: From Elementary Particles to Dark Matter and Energy, In: *RESEARCH HORIZONS OF NANOSYSTEMS: STRUCTURE, PROPERTIES AND INTERACTIONS*, Mihai V. Putz (Ed.), Apple Academic Press, New Jersey-Ontario, USA-Canada (2014), In Press; ISBN: 978-192-689-590-1; URL: <http://www.appleacademicpress.com/title.php?id=9781926895901>
25. Putz M.V. *Coloring topology by chemical reactivity* (Oral Presentation). INTERNATIONAL SCHOOL OF SOLID STATE PHYSICS: 58th Workshop "CARBON TOPOLOGY" organized «ETTORE MAJORANA» FOUNDATION AND CENTRE FOR SCIENTIFIC CULTURE Erice-Sicily, 18 – 22 June 2013.

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

Timișoara
 9.09.2013