

## RAPORTARE STIINTIFICA GEMNS 2019

### Proiect EURO NANO MED II

**Nanoparticule magnetice, incapsulate in grafene multi-funcționale, ca detectori autonavigabili, termal-inteligenți pentru integrin-receptori, utilizabili în tratamentul anti-cancer ghidat prin imagistică de rezonanță magnetică.**

### Acronim GEMNS

#### RST - Raport științific și tehnic, Partener 7 (ID-57)

1. A predictive toxicity study of peis, pamam and zac dendrimers. Claudiu N Lungu, Csaba Paizs, MELINDA E FÜSTÖS, Anamaria Orza, Mircea V Diudea, Ireneusz P Grudzinski. Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia 2019, 64
2. Riemann-Symmetric-Space-Based Models in Screening for Gene Transfer Polymers. C.N. Lungu, I.P. Grudzinski. Symmetry, 2019, 11(12) 1466
3. M. V. Diudea Rhombellanic networks, FULLERENES NANOTUBES AND CARBON NANOSTRUCTURES (2019) 27(5): 395-399, DOI: 10.1080/1536383X.2019.1576638 WOS:000465917200001
4. M. V. Diudea Rhombellation: a builder for multi-shell clusters, FULLERENES NANOTUBES AND CARBON NANOSTRUCTURES (2019) 27(4): 367-374, DOI: 10.1080/1536383X.2019.1566707 WOS:000467941800011

#### A. STUDII DE TOXICITATE

Polietilenimine (PEI) și dendrimeri de poliamidoamină (PAMAM) sunt utilizați pe scară largă ca transportatori non-biologici în gena modernă terapiei. În acest studiu, mai mulți dendrimeri „ZAC” cu nucleu aromatic de generație zero au fost studiate calculativ pentru evaluarea toxicității predictive. Produsul chimic sinteza dendrimerilor ZAC a fost efectuată folosind trei diferite derivați de bromometilbenzen ca miez aromatic și dialkanolamine ca ramificații cu lungimi diferite ale lanțului de carbon. Structuractivitate cantitativă relații (QSAR) și screeningul virtual al toxicității cu un randament ridicat (vHTTS) testele au fost aplicate pe dendrimerele sintetizate cu generație zero pentru a evalua toxicitățile acestora. Metodele relației de activitate cuantică a structurii (QSAR) sunt pe scară largă utilizate în predicția toxicității [1]. Un model QSAR este utilizat pentru a prezice cu exactitate proprietățile compușilor care aparțin aceluiași spațiu chimic ca și compuși folosiți în setul de antrenament [2]. Molecule mici sau fragmente moleculare. sunt instrumente ideale de explorare a unui spațiu chimic. În cazul macromoleculor compuși (de exemplu, polimeri, dendrimeri) bazate pe modele de regresie de construcție pe anumite părți ale acestor molecule nu este o abordare exactă în principal deoarece în părțile științei materialelor

dintr-o structură nu păstrează o proporție cantitatea de proprietăți (în comparație cu sistemele receptorilor ligandului, unde conceptul bazat pe fragmente este bine cunoscut). Testarea toxicității, în special în cazul nanostructurilor este costisitoare mai ales că proprietățile de toxicitate nu sunt aditive. Fiind aplicat pe un serie de compuși (sau fragmente moleculare) cu structură chimică similară aceste metode nu întorc întotdeauna date corecte. Erorile sunt datorate atât celor neadaptive proprietățile și degenerarea variabilelor (adică, descriptori) utilizate în construirea de modele QSAR. Poate fi evitată folosirea virtuală Screening cu toxicitate mare (vHTTS) [3]. Această metodă oferă un volum mare cantitatea de date unice / specifice pentru construirea unui model de toxicitate QSAR. Selectând compuși mici cu toxicități cunoscute, unul acoperă un mare regiunea spațiului de toxicitate chimică, făcând modelul mai puternic în termeni de predicție.

Proprietățile PAMAM și PEI au fost analizate. Figura 1 ilustrează Spațiul proprietății QSAR [4]. Formele spațiului chimic sunt relativ aceleași pentru toți dendrimerii PEI, PAMAM și ZAC, respective. In Figura 2 și 3 spațiul toxicității e reprezentat

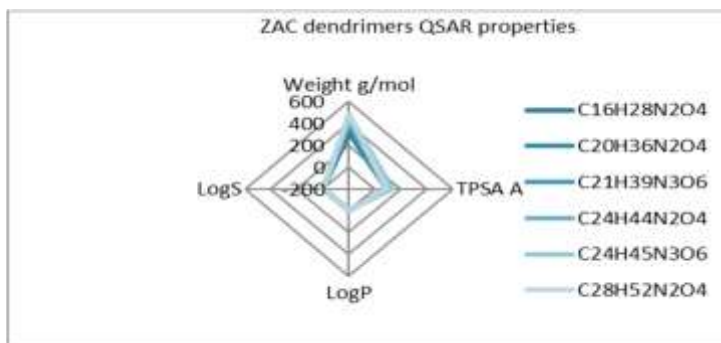


Figura 1. PAMAM / PEI și Dendrimers Zac QSAR Proprietăți

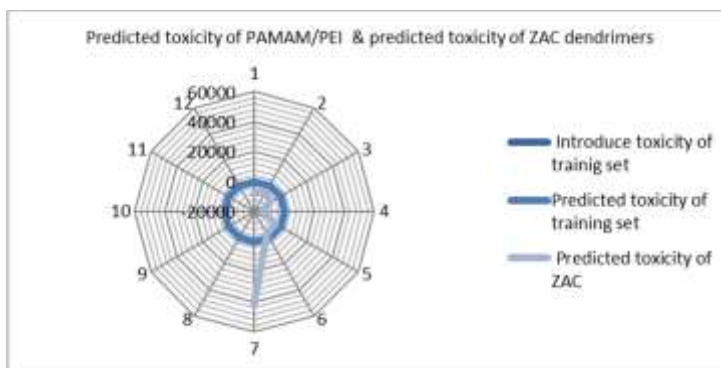


Figura 2. Valori de toxicitate obținute pentru seria studiată folosind modelul QSAR.

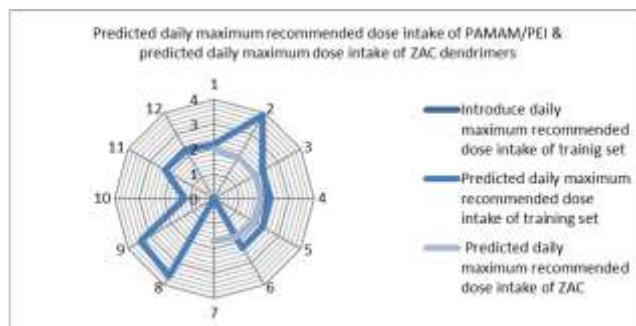


Figura 3. Dozele maxime zilnice recomandate pentru dendrimer serie folosind modelul QSAR.

PEI și dendrimerii PAMAM nu au dovezi asupra efectului genotoxic pe baza modelelor de calcul stabilite pentru testul AMES. Toți aceștia polimerii sunt clasificați ca substanțe chimice persistente de clasa a 2-a (amină terțiară). În teste silico pentru procesele de biotransformare bazate pe citocrom P450 pentru PAMAM unele căi de biotransformare N-dealkilare și N-oxidare având interacțiuni posibilă cu medicamentele metabolizate de același CYP izoformele. În analiza micico-nucleului de calcul silico s-a arătat un acceptor H calea 3 H-acceptor clasa 1 pentru seria PAMAM care exprimă interacțiunea sa potențială cu materialul genetic. S-a constatat că dendrimerii ZAC sintetizați De 1000 de ori mai toxic decât PAMAM și PEI în ceea ce privește toxicitatea acută și doza maximă de aport zilnic, așa cum a fost prevăzut de modelul QSAR, care a arătat o scăderea dozelor de dendrimeri ZAC comparativ cu PEI și PAMAM, respectiv. Spațiul chimic al proprietăților QSAR al modelului și al ZAC compușii (a se vedea figura 1) au aceeași formă și astfel predicția modelului este probabil precis.

## B. EVALUAREA PROPIETATILOR DE TRANSFER GENIC A POLIMERILOR

Lipsa de vectori de eliberare a genelor [5] este principala rețineră în domeniul terapiei personalizate a genelor [6]. Vectorii virali au o eficiență scăzută. Agenții de eliberare a genelor sintetice nu au eficacitatea necesară [7]. În ultimii ani, au fost proiectate o varietate de polimeri capabili, special pentru furnizarea de gene. Înțelegerea mecanismelor de eliberare a genelor polimerice va ajuta la proiectarea sistemelor de eliberare a genelor bazate pe polimeri, devenind astfel instrumente esențiale pentru terapia genelor umane. Criteriile de proiectare pentru construcția de vectori de livrare sunt în continuă evoluție. Designul invers al medicamentului, designul medicamentelor bazate pe fragmente, screeningul virtual nu a reușit să identifice un candidat la clasă Majoritatea acestor metode explorează același spațiu medicamentos al unui compus șablon. Astfel, un model matematic, exprimat ca o funcție, va lărgi spațiul pentru capacitatea medicamentului. Un astfel de model va depăși clasa respectivă de compuși. O modalitate de generare a unui astfel de model este de a explora coordonatele carteziane, contactele strânse, valorile unghiului diedru și coordonatele interne ale unei anumite molecule. Coordonatele carteziane pot oferi o proiecție ridicată cu proiecție într-un tip vast de spații matematice, în

comparație cu coordonatele interne și contactele apropiate. Se pot distinge spații liniare și spații topologice. Spațiile liniare nu au dimensionalitatea 3D datorită naturii lor algebrice. Operațiunile liniare efectuate într-un spațiu liniar conduc la linii drepte. Dimensionalitatea lor este definită ca numărul maxim de vectori independenți.

Pentru a calcula un model matematic, au fost utilizate un set de 29 de monomeri (tabelul 1), preluate din literatura de transfer de gene [8]. Modelele „in silico”, în format mol2 de structuri polimerice, au fost generate cu ajutorul pachetului software Chemoffice 2005 [9]. Modelele au fost optimizate la nivelul de teorie 6-31G [10]. Coordonatele carteziene (Figura 4) a structurilor polimerice au fost utilizate pentru a dezvolta ecuațiile derivate ale coordonatelor (Tabelul 1 și 2), folosind software-ul Mathematica 5.0 [11]. **Suprafețele** Riemann pentru fiecare ecuație de coordonate derivate au fost rezolvate și calculate folosind același software (Mathematica). Punctul de ramură pentru fiecare ecuație a fost calculat și reprezentat. Pentru a reprezenta rezultatele, au fost utilizate o 2D (hartă complexă) și un 3D (suprafața Riemann). De asemenea, un singur model QSAR ipotază a fost calculat folosind pachetul software Schrodinger 2009 [12]. Farmacoforii s-au calculat având compuși 8 și 21, deoarece s-au ales șabloane datorită proprietăților lor dovedite de transfer de gene. De asemenea, a fost elaborată o ipotază farmacoforă combinată. Punctele de ramificare au fost comparate cu proprietățile cunoscute de transfer de gene. Metodologia este exemplificată pentru compușii 8 și 21.

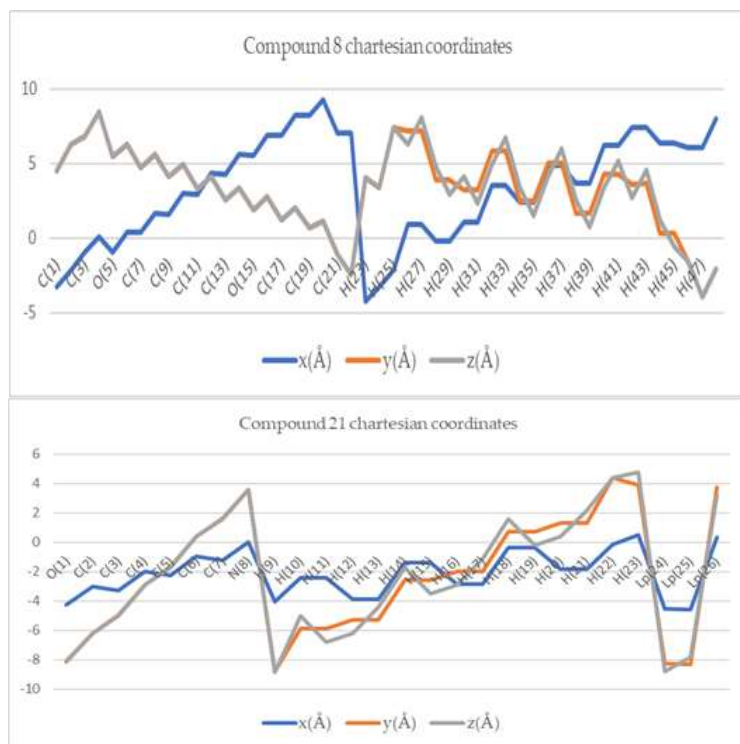
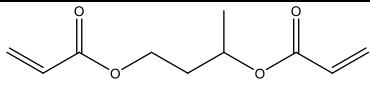
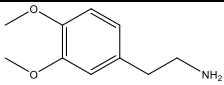
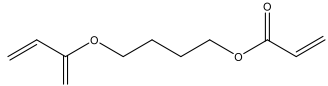
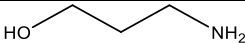
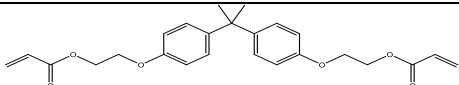
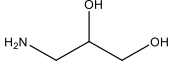
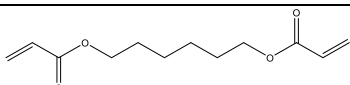
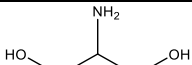
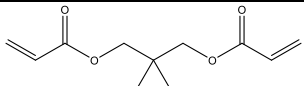

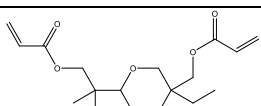
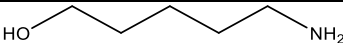
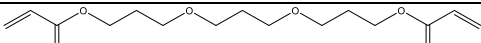
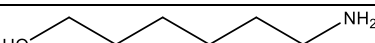
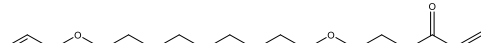
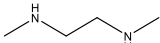
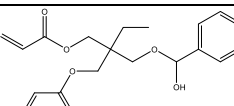
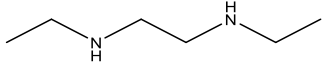
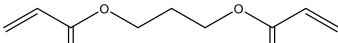

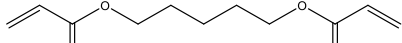
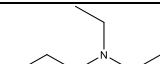
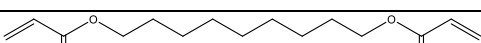
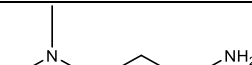
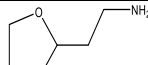
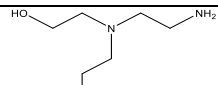
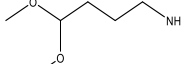
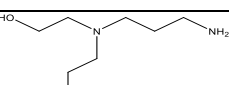
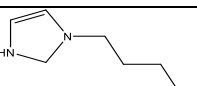


Figura 4. Coordonatele carteziene ale compușilor 8 și 21

1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13		27	
14		28	
		29	

Tabelul 1. Monomeri cu capacități dovedite de transfer de gene

Tabelul 2 prezintă ecuațiile inițiale ale derivatelor generate folosind coordonatele carteziane ale fiecărei molecule.

Monomer equations	
#	Coordinate based equations
1	$\partial_H(-13.4+19H)$
2	$\partial_H(-2.2+18.5H)$
3	$\partial_H(-13.0+28H)$
4	$\partial_H(-13.6+14H)$
5	$\partial_H(-2.4+15H)$
6	$\partial_H(-2.6+15H)$
7	$\partial_H(-4.9+17H)$
8	$\partial_H(-15.5+20H)$
9	$\partial_H(-4.5+23H)$
10	$\partial_H(-4.3+18H)$
11	$\partial_H(-19.1+24H)$
12	$\partial_H(-3.4+19H)$
13	$\partial_H(-3.7+24H)$

14	$\partial_H(-2.4+21H)$
15	$\partial_H(-4.6+26H)$
16	$\partial_H(-4.0+2.8H)$
17	$\partial_H(6.8H)$
18	$\partial_H(-1.8+19H)$
19	$\partial_H(-1.9+795.2H)$
20	$\partial_H(-13.4+28H)$
21	$\partial_H(-28.7+28H)$
22	$\partial_H(-16.7+59H)$
23	$\partial_H(83.1H)$
24	$\partial_H(-10.8+31H)$
25	$\partial_H(25H)$
26	$\partial_H(31H)$
27	$\partial_H(-7.3+323.5H)$
28	$\partial_H(398.6H)$
29	$\partial_H(-5.8+49H)$

Suprafețele Riemann, obținute pentru compușii 8 și 21, care arată rezultate experimentale promițătoare ca în figura 2

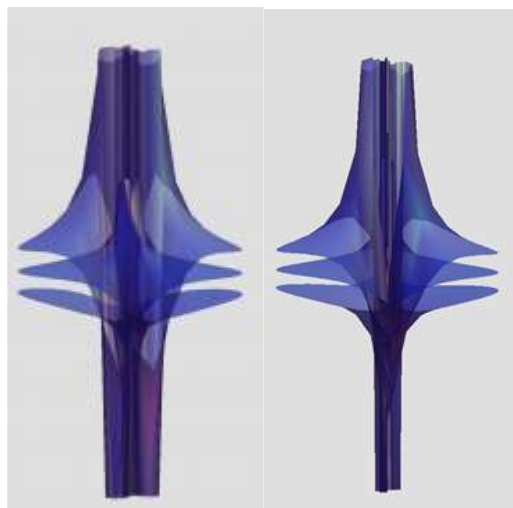


Figura 5. Suprafețele Riemann pentru compușii 8 și 21, respectiv, cu valorile lor corespunzătoare punctului de ramificare.

Spațiile simetrice sunt colecțiile pseudo-Riemann [13]. Un colector Riemann conectat este simetric (spațiul) dacă tensorul său de curbura este invariabil. În linii mari, o varietate de Riemann este simetrică dacă există fiecare izometrie. Mai mult, fiecare spațiu simetric este exhaustiv.

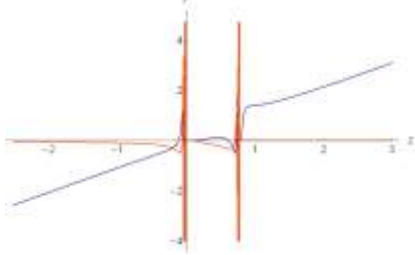
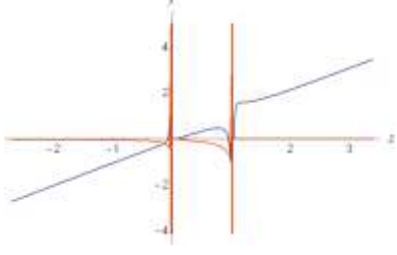
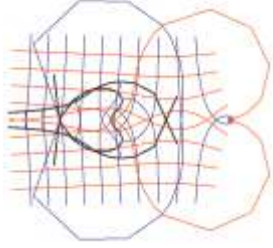
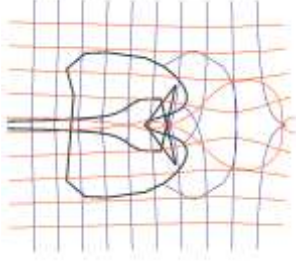




Spațiile simetrice ale lui Riemann sunt luate în considerare în fizică, matematică și chimie. Au un rol central în teoria omologiei. Exemple de spații Riemann sunt spațiile euclidiene, spațiile hiperbolice și spațiile proiective. Spațiile Riemann sunt clasificate în tipul euclidian, tipul compact și tipul necompact [14].

În lumina rezultatelor de calcul, polimerii nr. 4,8,11,16 și 21 sunt cei mai buni candidați pentru transferul genic posibil. Experimental, numai polimerii 8 și 21 au arătat rezultate bune și acceptabile. A fost observat un prag în ceea ce privește punctul de ramificare și corelația acestuia cu bioactivitatea (Figura 5). Un punct de ramificare de  $\sim 1$  are o corelație excelentă cu capacitatea de transfer de gene, citotoxicitate și biocompatibilitate.

Modelele de ipoteză unică QSAR pentru compușii 8 și 21 au relevat o importanță a topologiei în realizarea bioactivității. Ipoteza de fuziune prezintă un viitor comun atât pentru compușii 8 cât și pentru 21. Atomul de hidrogen care acceptă grupările A și grupele D donatoare sunt critice în spațiul chimic al compușilor [15]. Mai mult, farmacoforii demonstrează un set relativ divers de grupuri funcționale pentru fiecare ipoteză, constatări care sugerează o lipsă de specificitate în descrierea unui farmacofor comun.

În cele din urmă, folosind caracteristicile spațiului matematic simetric [16], se pot caracteriza proprietăți moleculare distincte, așa cum se arată în tabelul 4, unde spațiile Riemann pentru compușii 8 și 21 sunt reprezentate cu aspectele lor complexe (a se vedea materialele suplimentare S1) [17-19].

Tabelul 3. Suprafețe Riemann: parcele cu 1 funcție, 2 spații complexe, 2 3D parcele 3D reale, 4 imagini parcelă 3D, 5- număr de ramificări și 6 polimeri (#).

1		
2		
3		
4		
5	0.7754	1.027
6	# 8	# 21



În concluzie un model matematic adecvat, bazat pe suprafețe Riemann, poate fi construit pentru a ecraniza și caracteriza polimerii cu proprietăți de transfer de gene. Punctul de ramificare a suprafețelor Riemann poate ajuta la evaluarea acestor suprafețe și la conectarea acestora cu spațiul medicamentos și proprietățile conective.

### C. EVALUAREA COMPUTATIONALĂ (ENERGETICĂ) A INTERACȚIILOR PROTEINA STRAT DENDRIMER

Proteinele din sânge care circulă interacționează cu polimerii, în special cu nanostructurile acoperite de o plasă polimerică (adică sfere de grafen multistrat, fullerene) [20], în timp ce proteinele tind să formeze o coroană proteică în jurul structurii [2]. Astfel de coroane au fost observate în lipozomi, aur și fullerenuri acoperite cu polimeri. Proteinele tind să se fixeze la stratul de polimer și să circule împreună cu structura acoperită care interferează cu funcția terapeutică a nanostructurii și în mod echitabil cu funcția fiziologică a proteinei circulante [21]. Stabilitatea proteinei în mediul înconjurător poate fi influențată de sistemul de polimeri, ceea ce duce la precipitarea proteinei [22].

Interacțiunea dintre cele două componente - proteină și stratul dendrimer - este privită ca o interacțiune inversă receptor-ligand, unde ligandul modelează **receptorul (proteina)**. Rezultatul acestei tehnici este o „șir” de proteină având primar, secundar, dar nu terțiar sau structura cuaternară. Șirurile ca urmare a unei interacțiuni între 1ATU și straturile de dendrimer au fost în continuare calculate. Analiza a inclus calcule energetice, descriptori topologici și unele proprietăți fizico-chimice (sarcini parțiale, suprafață, volum, jurnal P, refractivitate, polarizabilitate, masă) [23]. Au fost calculate date biochimice privind reacțiile care ar putea induce o absorbție de legare a proteinelor și o toxicitate suplimentară, din punct de vedere al polimerilor [24]. Șirul liber de polimer 1ATU și structura 3D a 1ATU au fost, de asemenea, luate în studiu. Au fost reprezentate grafice cu coordonate tridimensionale (3D) (x, y, z), pentru toate cele 12 structuri, pentru a arăta diferențele de topologie a șirurilor, adică forme diferite pentru fiecare pereche 1ATU - polimer și pentru a determina situsul topologic a proprietăților [25].

În continuare, a fost elaborată o hartă potențială a energiei pentru fiecare șir proteic. Proiectarea algoritmului pentru generarea acestei hărți se bazează pe formula:  $E_{total} = E_{bond} + E_{angle} + E_{torsion} + E_{electro} + E_{vdw}$ , unde  $E_{total}$  este energia potențială a moleculei,  $E_{bond}$  - energia de întindere a legăturilor,  $E_{angle}$  - energia de îndoire a unghiului, Energia de torsiune,  $E_{electro}$  - energie electrostatică, energia  $E_{vdw}$  - Van der Waals, exprimată în kcal / mol. Au fost calculați termenii ecuației corecte pentru toate șirurile de proteine. O funcție de montare polinomială de gradul al patrulea a fost utilizată pentru a genera o galerie. Au fost generate două tipuri de suprafețe multiple: o bază de suprafață pe reprezentarea funcției de montare și una a doua bazată pe integrarea funcției polinomiale de gradul al patrulea.

Ca și în cazul suprafețelor topologice, rezultatele au fost comparate cu suprafețele generate pentru structura de proteine 3D în care aranjamentele terțiare și cuaternare sunt intacte. Zonele de suprafață pentru toate șirurile de proteine au fost calculate și reprezentate. Scorul de agregare și suprafețele de agregare pentru toate șirurile de proteine au fost reprezentate

folosind pachetul software Schrodinger. Sa calculat potențialul Zeta pentru diferite domenii de pH și temperatură.

Manifoldurile de energie potențială obținute arată diferențe notabile între cele două clase de dendrimeri. În figura 9, colectoarele obținute pentru 1ATU fără șiruri, 1ATU G0 (sus), 1ATU G1, 1ATU 3D (jos) sunt reprezentate folosind ambii algoritmi de calcul.

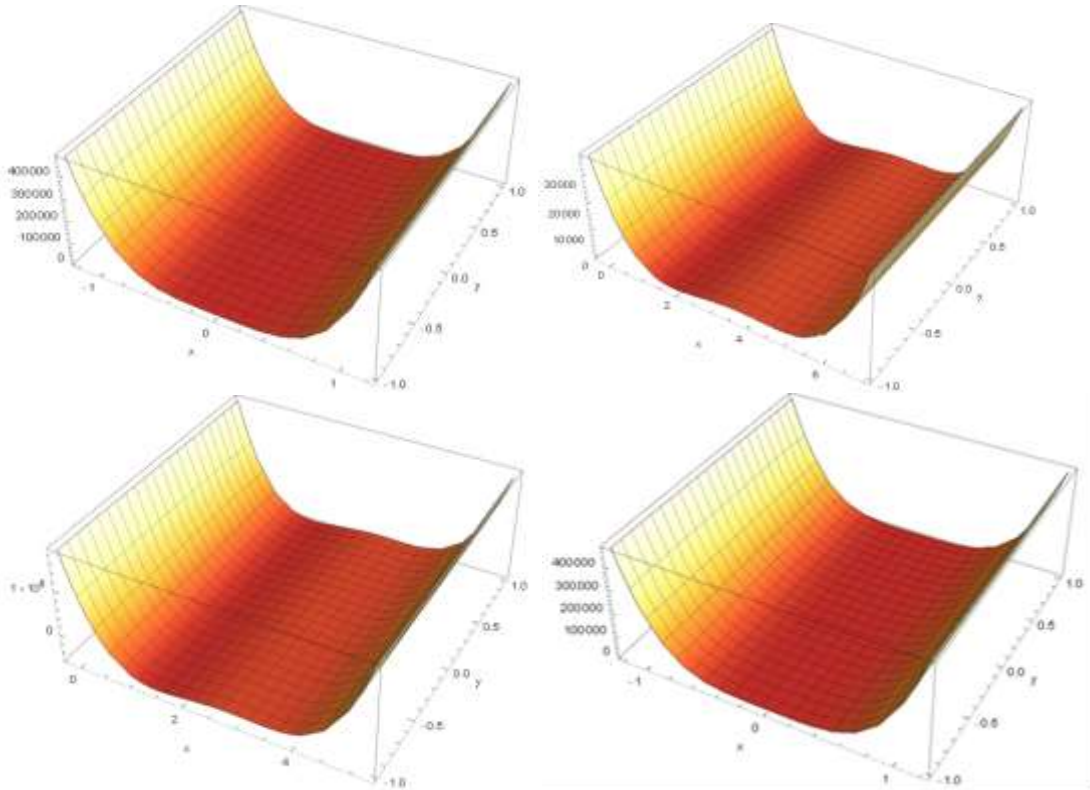


Figura 6 Colectorii obținuți folosind ecuația de coordonate a șirului 1ATU: (de sus în jos) 1ATU fără șir, 1ATU G0 (sus); 1ATU G1, 1ATU 3D (partea de jos) (vezi Materiale suplimentare S6).

Descriptorii topologici calculați pentru șirurile de proteine sunt reprezentați în figura 11. Descriptorii care sunt sensibili la morfologia șirurilor au fost indicii Winer, indexul topologic molecular, respectiv Balaban.

Energia de solvație reprezentată în Figura 6 sugerează o tendință ridicată de agregare a proteinelor după interacțiunea cu straturile de dendrimer (vezi materialele suplimentare)

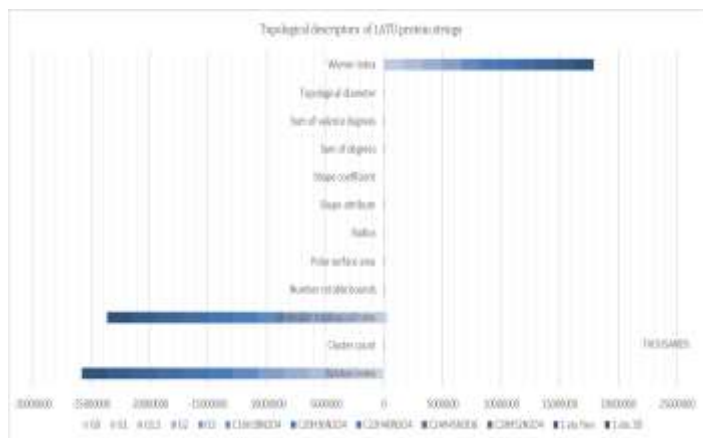


Figura 7 Descriptori topologici ai șirurilor de proteine (vezi Materiale suplimentare S7).

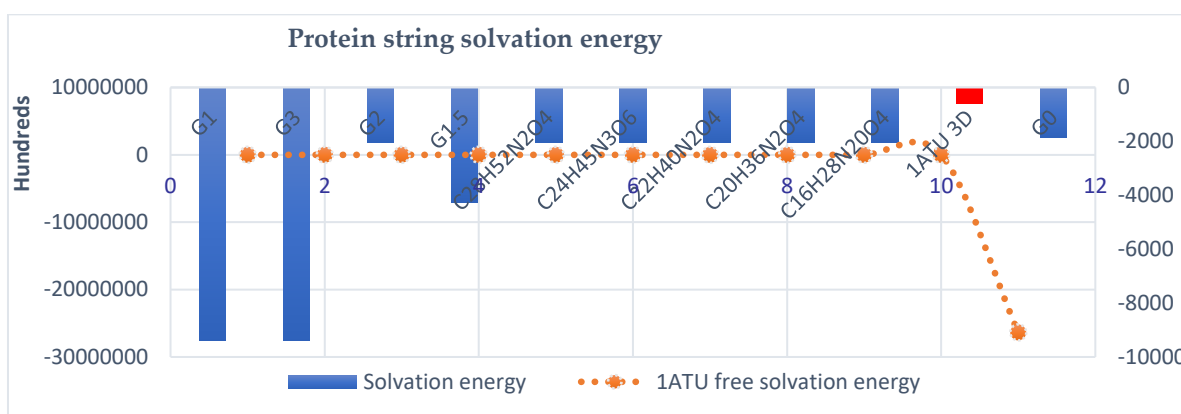


Figura 8 Energia de solvație a șirurilor de proteine. În energie de solvare roșie pentru structura cromatografică 3D 1ATU (kcal / mol). Energia 1ATU gratuită, denaturată din punct de vedere calculativ, este reprezentată în portocaliu ca un grafic combinat, datorită dimensionalității superioare a datelor (-26370109 kcal / mol).

Colectia potențială generată de energie este reprezentată în figura 13. Atunci când este generată o colecție prin integrarea funcțiilor utilizate pentru obținerea collectorului de energie, se observă că PAMAM G1.5 are același profil de energie ca șirul 1ATU3D și șirul 1ATU liber.

Coordonatele carteziene reprezentate pentru toate șirurile de antitripsină (1ATU) arată un model particular în legătură cu interacțiunea cu monostratul dendrimer. Astfel, coordonatele carteziene ale structurii proteice 3D cu arhitectură terțiară și cuaternară au un model distinct: coordonatele x, y și z au cel mai mult aceeași dispunere aproximativ paralelă între ele. Cu toate acestea, se observă o excepție: x intersectează coordonata z într-un punct. Domeniul coordonatelor din proteina nativă variază cu aproximativ 60 ° ca granița superioară și aproximativ -130 Å ca granița inferioară.

Pe 1ATU denaturată calculativ în absența monostratului dendrimer sunt observate diverse intersecții între coordonatele y și z. De asemenea, paralelismul de coordonate este mușcat. Cu toate acestea, coordonatele x și y nu se intersectează. Domeniul de coordonate este extins între aproximativ 110 Å și aproximativ -190 Å.

Coordonatele dendrimerilor ZAC (a se vedea materialul suplimentar S9 pentru structura 2D) prezintă aproximativ același model cu interpunerea x, y, z la sfârșitul atomilor șirului proteic. Domeniul coordonatelor este păstrat pe întreaga serie între aproximativ 200 Å și aproximativ -60 Å.

Șirurile de proteine rezultate din coordonatele de interacțiune PAMAM arată un model în asemănare cu dendrimerii ZAC cu domenii constante observate pe întreaga serie. Intersecția limitată a y cu coordonatele x și z sunt observate în șirurile PAMAM G1 și Pamam G2. În coordonatele șirului PAMAM G1.5 se află intersecția prin întreaga șir, dar are același domeniu în valoare absolută (deși inversat) între aproximativ 130 Å și aproximativ -60 Å.

Când sunt reprezentate sub formă de multiple, așa cum se arată în șirurile de rezultate, au suprafețe topologice distincte în ceea ce privește fiecare serie. În ceea ce privește suprafața plană observată pe suprafața topologică rezultată de 1ATU 3D suprafață cristalografică, șirurile PAMAM G3, G2 și, respectiv, G1.5 au o suprafață plan-simetrică.

Structura proteică este influențată de mediul de imobilizare. Tehnica folosită este adecvată pentru calcularea interacțiunilor proteice cu diferite medii (nanostructuri de carbon, dendrimere).

Funcționând mici modificări în structura proteinei (receptor), spațiul de bioactivitate a ligandului poate fi accesat. Când întreaga proteină este denaturată, adică redusă la structura sa primară și secundară, spațiul de bioactivitate nu poate fi abordat. Astfel, spațiul de bioactivitate poate fi accesat doar de o structură cu arhitectură terțiară și cuaternară

#### **D. CONCLUZII**

1. PAMAM nu prezintă toxicitate biologică
2. ZAC sunt de preferat în detrimentul PAMAM
3. PEI au proprietăți de transfer genic net superioare comparativ cu alte clase de compuși
4. Spațiile Riemann pot fi utilizate în precizarea proprietăților de transfer genic al polimerilor.
5. Punctul de ramificare prezice cu precizie și poate coantifica proprietățile de transfer genic a monomerilor
6. Straturile de polimeri au un efect energetic cuantificabil asupra proteinelor
7. Variația proprietăților topologice determină variația proprietăților biochimice
8. Topologic PAMAM G1, 1.5, 2 au aceleași caracteristici energetice
9. Pamam G1 interacionează cel mai puțin cu proteinele.

## Referințe

1. Hood R Developmental and reproductive toxicology: a practical approach, 3rd ed. CRC, Boca Raton, FL; 2011
2. Arena VC, Sussman NB, Mazumdar S, Yu S, Macina OT SAR QSAR. Environ Res; 2004,15:1-18.
3. Hansch C, Leo A, Mekapati SB, Kurup A Biorg Med Chem; 2004,12: 3391-3400.
4. Langer T, Wolber G. Pure App Chem; 2004,76: 991-996.
5. Mary, B.; Maurya, S.; Kumar, M.; Bammidi, S.; Kumar, V.; Jayandharan, G.R. Molecular engineering of Adeno-associated virus capsid improves its therapeutic gene transfer in murine models of hemophilia and retinal degeneration. Mol. Pharm. 2019,16, 4738-4750.
6. Aartsma-Rus, A.; van Putten, M. The use of genetically humanized animal models for personalized medicine approaches. Dis. Model. Mech. 2019, 13, 041673.
7. Contin, M.; Garcia, C.; Dobrecky, C.; Lucangioli, S.; D'Accorso, N. Advances in drug delivery, gene delivery and therapeutic agents based on dendritic materials. Future Med. Chem. 2019, 11, 1791–1810.
8. Richard, B.; Ho-Fung, C.; Jóhannes, R. Characteristics of known drug space. Natural products, their derivatives and synthetic drugs. Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5646–5652.
9. Anderson, D.G.; Peng, W.; Akinc, A.; Naushad, H.; Kohn, A.; Pandera, R.; Langer, R.; Sawicli, A.J. A polymer library approach to suicide gene therapy for cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 9, 16028–16033.
10. Beata, S.; Mircea, V.D.; Mihai, V.P.; Ireneusz, P.G. Docking linear ligands to glucose oxidase. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1796.
11. Nguyen, L.H.; Nguyen, T.H.; Truong, T.N. Quantum Mechanical-Based Quantitative Structure-Property Relationships for Electronic Properties of Two Large Classes of Organic Semiconductor Materials: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Thienoacenes. ACS Omega 2019, 4, 7516–7523.
12. Mathematica, Version 8.0; Wolfram Research, Inc.: Champaign, IL, USA, 2010.13.
13. Akhiezer, D.N.; Vinberg, E.B. Weakly symmetric spaces and spherical varieties. Transf. Groups 1999, 4, 3–24.
14. Morse, P. M.; Feshbach, H. Methods of Theoretical Physics, Part I; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 1953; pp. 391–392, 399–401.
15. Trott, M. The Mathematica Guidebook for Programming; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2004; pp. 188–191.
16. Weisstein, Eric, W. “Branch Point.” From MathWorld—A WolframWeb Resource. Available online: <http://mathworld.wolfram.com/BranchPoint.html> (accessed on 5 December 2018).
17. Majumdar, S.; Basak, S.C.; Lungu, C.N.; Diudea, M.V.; Grunwald, G.D. Mathematical structural descriptors and mutagenicity assessment: A study with congeneric and diverse datasets. SAR QSAR Environ. Res. 2018, 29, 579–590.
18. Lungu, C.N. C-C chemokine receptor type 3 inhibitors: Bioactivity prediction using local vertex invariants based on thermal conductivity layer matrix. Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem. 2018, 63, 177–188.

- 19.Lungu, C.N.; Diudea, M.V.; Putz, M.V. Ligand shaping in induced fit docking of MraY inhibitors. Polynomial discriminant and Laplacian operator as biological activity descriptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 18, 1377.
- 20.Aguzzi, A.; O'Connor, T. Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2010, 9 (3): 237–48.
- 21.Stefani, M.; Dobson, CM. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases, and biological evolution. *J Mol Med.*2003, 81 (11): 678–99
- 22.Jahn, T.; Radford, S. Folding versus aggregation: Popypeptide conformational and competing pathways. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008, 469(1), 100-117.
- 23.L. Rawlings, C J; Taylor, W R; Nyakairu, J; Fox, J; Sternberg, M J.E.Reasoning about protein topology using the logic programming language PROLOG. *Journal of Molecular Graphics* 1985, 3 (4): 151–157.
- 24.Sjöberg, B.; Foley, S.; Staicu, A.; Pascu, A.; Pascu, M.; Enescu, M. Protein reactivity with singlet oxygen: Influence of the solvent exposure of the reactive amino acid residues. *J. Photochem. Photobiol B.* 2016, 159, 106-110.
- 25.Nguyen, V.H.; Lee, B.J. Protein corona: a new approach for nanomedicine design. *Int. J. Nanomedicine.* 2017, 12, 3137-3151.

Responsabil partener,

Conf.Dr. Gabriel Katona

