

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Inginerie Mecanică și Industrială



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**SISTEM INTELIGENT DE DETECȚIE
AUTOMATĂ A AMFETAMINELOR
HALUCINOGENE**

Doctorand,

Adelina ION

Conducător științific,

Prof. univ. dr. fiz. Mirela PRAISLER

Seria I4: Inginerie industrială Nr. 71

GALAȚI

2020

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Inginerie Mecanică și Industrială



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

SISTEM INTELIGENT DE DETECȚIE AUTOMATĂ A AMFETAMINELOR HALUCINOGENE

Doctorand

Adelina ION

Președinte Prof. univ. dr. ing. Cătălin FETECĂU, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Conducător științific, Prof. univ. dr. fiz. Mirela PRAISLER, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți științifici Prof. univ. dr. ing. Gheorghe NAGÎȚ, Universitatea Tehnică „Gh. Asachi” din Iași

Prof. univ. dr. ing. Remus ZĂGAN, Universitatea Maritimă din Constanța

Conf. univ. dr. fiz. Steluța GOSAV, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria I4: Inginerie industrială Nr. 71

GALAȚI

2020

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINTE INGINEREȘTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINTE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**

Domeniul fundamental ȘTIINTE UMANISTE ȘI ARTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINTE BIOLOGICE ȘI BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**

Cuvânt înainte (Mulțumiri)

Odată cu finalizarea acestei etape din viața mea, îmi doresc să adresez câteva cuvinte de mulțumire celor care m-au îndrumat și mi-au acordat suportul pe parcursul acestei lucrări de doctorat.

În primul rând, doresc să mulțumesc coordonatorului meu științific, doamnei **prof. dr. fiz. Mirela PRAISLER**, pentru care dețin sincere sentimente de recunoștință privind sprijinul acordat în elaborarea tezei de doctorat. Îi mulțumesc atât pentru răbdarea și generozitatea arătată, cât și pentru întreaga contribuție la formarea mea ca cercetător. Vă mulțumesc pentru faptul că ați acceptat să-mi împărtășiți din bogata dumneavoastră experiență dobândită de-a lungul anilor de studiu și menționez că fără sprijinul dumneavoastră nu aș fi reușit să realizez această teză.

Deosebită grațitudine datorez doamnei **conf. dr. fiz. Steluța GOSAV** atât pentru timpul prețios acordat, sfaturile științifice valoroase cât și pentru îndrumarea competentă și permanentă pe parcursul elaborării și realizării acestei teze de doctorat.

În continuare, doresc să îmi exprim recunoștința și față de ceilalți membri ai comisiei de îndrumare, respectiv doamnelor **prof. dr. habil. ing. Antoaneta Ene** și **prof. dr. habil. chim. Rodica Mihaela Dinică**, pentru sfaturile și sugestiile oferite.

În mod deosebit aș dori să mulțumesc și actualilor mei colegi doctoranzi, alături de care am beneficiat de un cadru ambiental foarte plăcut, precum și de sprijin reciproc.

De asemenea, mulțumesc în mod deosebit **mamei mele** pentru sprijinul permanent acordat și pentru faptul că întotdeauna mi-a subliniat importanța unei bune educații în dezvoltarea mea ca om în societate.

Cu deosebită recunoștință, stimă și dragoste, dedic această teză **mamei mele și lui Ionuț**, care m-au susținut și m-au încurajat permanent, cu afecțiune și răbdare, pe întreaga perioadă a studiilor doctorale.

Aceleași mulțumiri adresez și **prietenilor mei**, care m-au înțeles, susținut și au fost alături de mine.

Tuturor, încă o dată, vă mulțumesc!

Galați, Iulie 2020

mat./fiz. Adelina Ion

Cuprins

Introducere	6
Rezumatul și structura lucrării științifice	7
Motivația alegerii temei de cercetare.....	7
Obiectivele de cercetare urmărite	8
Capitolul I. Aspecte teoretice ale substanțelor de abuz halucinogene	9
1.1 Noțiuni generale despre amfetamine	9
1.2 Prezentarea substanțelor de abuz cu efecte halucinogene.....	9
1.2.10 N-metoxibenzil-metoxifeniletamina (NBOMe)	9
1.2.10.1 2C-I-NBOMe (25I-NBOMe).....	10
Capitolul II. Metoda spectrală ATR-FTIR de caracterizare și identificare a amfetaminelor halucinogene.....	11
2.2.1 Metoda spectrală ATR-FTIR	11
2.2.2 Corelarea spectrelor în IR cu structura moleculară	12
Capitolul III. Metoda DFT combinată cu metode chemometrice aplicate pentru recunoașterea identității de clasă a amfetaminelor halucinogene	13
3.1 Teoria funcționalei de densitate (<i>Density Functional Theory - DFT</i>).....	13
3.2 Rețele neuronale artificiale	14
3.2.4 Rețea neuronală artificială multistrat cu retropropagare a erorii	15
Capitolul IV. Contribuții proprii privind sisteme de inteligență artificială dezvoltate pentru detecția automată a amfetaminelor halucinogene pe baza spectrelor lor ATR-FTIR	16
4.2 Caracterizarea fizico-chimică a unor noi amfetamine halucinogene pe baza descriptorilor moleculari.....	16
4.3 Caracterizarea DFT a omologului metilenic al 3,4-MDMA	17
Capitolul V. Contribuții proprii privind sisteme de inteligență artificială dezvoltate pentru detecția automată a amfetaminelor halucinogene pe baza descriptorilor moleculari	21
5.1 Rețele neuronale artificiale concepute pentru identificarea halucinogenelor NBOMe pe baza descriptorilor 3D-MoRSE, topologici, constituționali și grupări funcționale	23
5.2 Rețele neuronale artificiale cu variabile de intrare selectate utilizând criteriile importanței și sensibilității.....	26
5.2.1 Rețele neuronale artificiale concepute pentru identificarea halucinogenelor NBOMe pe baza celor mai importanți descriptori moleculari	26
5.2.2 Rețele neuronale artificiale concepute pentru identificarea halucinogenelor NBOMe pe baza celor mai sensitivi descriptori moleculari	32
5.3 Screening-ul halucinogenelor NBOMe pe baza rețelelor neuronale artificiale și a descriptorilor structurali	37
5.4 Alegerea grupărilor funcționale relevante pentru optimizarea rețelelor neuronale artificiale care detectează halucinogene NBOMe	45
Concluzii generale și direcții viitoare de cercetare și dezvoltare	47
Lista lucrărilor publicate și prezentate	51
Bibliografie.....	55

Cuvinte cheie: Halucinogene NBOMe, Rețele neuronale artificiale (ANN), Descriptori moleculari, DFT, ATR-FTIR.

Introducere

Termenul **drog** are mai multe accepțiuni, neexistând o definiție unică. Astfel, pentru definirea acestui concept sunt necesare criterii precum: psiho-activitatea (capacitatea substanței de a influența psihicul uman), utilitatea medicală (substanțe care sunt destinate vindecării diferitelor boli ale organismului uman), ilegalitatea (substanțe a căror posesie/comercializare sunt ilegale) sau definirea publică (substanțe denumite de societatea civilă ca drog, de exemplu cafeaua). Drogurile pot fi definite ca substanțe psihoactive a căror producere, comercializare sau deținere fără autorizație (în alte scopuri decât în scop medical sau științific) este interzisă.

Supradozajul reprezintă o problemă polivalentă în rândul consumatorilor de droguri, iar morbiditatea și mortalitatea legată de droguri asociată cu cauze somatice, precum HIV/SIDA, hepatita și insuficiența hepatică, insuficiența renală și respiratorie acută, sinucidere și violență, au luat amploare în ultimii ani [1]. Conform datelor prezentate în *World Drug Report* din 2019, elaborat de organizația mondială United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), aproape 271 de milioane de oameni cu vârsta cuprinsă între 15-64 ani au consumat cel puțin o dată droguri, mai precis 5,5 % din populația globală. Acest studiu indică faptul că o persoană din 18 consumă droguri și că există o creștere alarmantă la nivel mondial a consumului de droguri, cu aproape 30 % între anii 2009-2017 [2].

Piața drogurilor se află într-o continuă dezvoltare, traficanții de droguri utilizând tehnologie modernă de producere a acestora și metode inovatoare pentru contrabandă, în scopul de a eluda controalele și confiscările. Traficul de droguri poate fi caracterizat în două moduri: traficul efectuat de amatori (care utilizează cantități mici pentru consumul personal) și traficul internațional (care vizează cantități foarte mari și care este efectuat de profesioniști ce fac parte din organizații ilicite sau chiar teroriste).

Rețelele de traficanți sintetizează permanent noi compuși, prin ușoara modificare a structurii moleculare a substanțelor ilicite de bază, mai precis prin adăugarea/schimbarea unor substituenți din diferite poziții ale structurii moleculare de bază, care au menirea de a genera substanțe care nu se regăsesc încă în lista substanțelor controlate, dar care păstrează în bună parte proprietățile psihotrope ale substanțelor inițiale. Pentru că aceste substanțe nou concepute nu se regăsesc încă în lista substanțelor controlate sau interzise, autoritățile competente în aplicarea legii nu pot lua măsuri pentru incriminarea traficanților de droguri înainte de aducerea la zi a listei oficiale.

Pe de altă parte, procesul de identificare și caracterizare a noilor structuri chimice de către toxicologi necesită timp prețios și costuri substanțiale de analiză. Ca atare, dezvoltarea unor aplicații computerizate care să permită accelerarea semnificativă a acestui proces analitic este esențială. Mai mult, se știe că traficanții utilizează tehnici avansate de ascundere a drogurilor. Aplicațiile în cauză pot servi pentru detecția rapidă *in situ* a substanțelor controlate și chiar monitorizarea de la distanță (filajul) a laboratoarelor clandestine unde are loc producția și/sau stocarea drogurilor.

Traficul de droguri ilicite rămâne una dintre cele mai grave amenințări la adresa sănătății și siguranței publice, atât la nivel global, cât și național. Nu sunt de neglijat nici activitățile de spălare a banilor proveniți din traficul de droguri, care de multe ori servesc finanțării unor activități ilegale, de exemplu cele de natură criminală sau corelate cu terorismul internațional. Comerțul cu droguri reprezintă o sursă extrem de profitabilă de resurse financiare și poate genera instabilitate atât în țările din care provin cât și în țările tranzitate. Pentru combaterea traficului de droguri și a terorismului la nivel mondial, s-au înființat diferite organizații interguvernamentale și guvernamentale în acest sens, cum ar fi: Consiliul Internațional pentru Controlul Drogurilor-International Narcotics Control Board (INCB), Organizația Internațională de Poliție Criminală (Interpol), Biroul Organizației Națiunilor Unite

(ONU) privind Drogurile și Criminalitatea - Comisia pentru Stupefiante, Organizația Mondială a Vămilor (Worlds Customs Organization) și Grupul de Acțiune Financiară Internațională (FATF) [3-8].

Rezumatul și structura lucrării științifice

Teza de doctorat cu titlul „Sistem inteligent de detecție automată a amfetaminelor halucinogene” a fost organizată în 5 capitole, însoțite de o scurtă introducere, concluzii generale și direcții viitoare de studiu.

Introducerea prezintă o descriere a evoluției consumului de droguri la nivel mondial, precum și a modului în care este afectată populația la nivel global, prin faptul că rețelele de traficanți sintetizează permanent noi compuși cu toxicitate extrem de mare, ce pot cauza decesul, care sunt vânduți pe piața neagră pentru efectele lor stimulante și halucinogene.

Capitolul I descrie principalele substanțe de abuz halucinogene cunoscute, dar și noi compuși halucinogenici descoperiți după anii 2000, care au o toxicitate foarte mare și despre care s-au raportat cazuri de deces la nivel mondial.

Capitolul II prezintă metode spectrale ATR-FTIR de caracterizare și identificare a amfetaminelor halucinogene.

Capitolul III, intitulat „Metoda DFT combinată cu metode chemometrice aplicate pentru recunoașterea identității de clasă a amfetaminelor halucinogene”, descrie metoda DFT și modele de rețele neuronale artificiale (Artificial Neural Networks, ANN) utilizate în teză în vederea detecției automate a amfetaminelor halucinogene.

Capitolele IV și V prezintă contribuțiile proprii privind dezvoltarea unor sisteme inteligente de detecție automată a amfetaminelor halucinogene, respectiv aplicațiile de inteligență artificială ce au fost dezvoltate pentru recunoașterea automată a identității de clasă a principalelor amfetamine halucinogene și mai ales a uneia dintre clasele descoperite cel mai recent pe piața neagră, respectiv amfetaminele halucinogene de tip NBOMe. În capitolul IV sunt prezentate aplicații dezvoltate pentru recunoașterea identității de clasă a compușilor de interes pe baza spectrelor ATR-FTIR, iar în capitolul V cele dezvoltate pe baza descriptorilor moleculari.

Concluziile generale sintetizează performanțele și limitele sistemelor inteligente de detecție automată a amfetaminelor halucinogene dezvoltate și principalele rezultate originale obținute pe parcursul tezei de doctorat.

Teza se încheie prin descrierea și motivarea principalelor direcții viitoare de studiu. În final este prezentată lista lucrărilor științifice comunicate în cadrul unor conferințe științifice naționale și internaționale, precum și a celor publicate în reviste de specialitate de prestigiu.

Motivația alegerii temei de cercetare

Drogurile sintetice au cunoscut o expansiune semnificativă la nivel mondial în ultimii ani. S-a remarcat o amplificare a consumului de droguri în mod deosebit în rândul adolescenților și tinerilor adulți. Noi derivați sintetici, cu efecte similare unor droguri halucinogene și care nu sunt încă introduși sub control legal, sunt vânduți pe piața ilicită drept droguri precum LSD sau MDMA. Printre aceste substanțe noi sunt și compuși halucinogeni cu o toxicitate mare, ce pot provoca decesul.

Folosirea de substanțe stupefiante este un fenomen care a luat amploare și este direct proporțional cu numărul de decese înregistrate global. Majoritatea cercetărilor sugerează că

adolescența este o perioadă critică de risc pentru inițierea consumului de substanțe ilicite. Perioada de inițiere în rândul adolescenților a consumului de droguri este astăzi cuprinsă între vârstele 12-14 ani, până la 15-17 ani. Adolescenții de acest tip, care utilizează droguri până la vârste cuprinse între 18-25 ani, sunt susceptibili să se lupte ulterior cu dependența pe viață și prezintă leziuni cerebrale permanente ireversibile.

O altă problemă majoră reprezintă faptul că aceste droguri se pot procura online, prin intermediul unor canale ilicite, iar consumul acestora este destul de ridicat. Consumul de droguri în rândul elevilor de liceu reprezintă o problemă majoră. Atât părinții acestora, cât și profesorii trebuie să fie suficient de bine informați în privința substanțelor ilicite și să mai aleasă asupra efectelor pe care le produce consumul acestor substanțe, în vederea identificării adolescenților cu probleme, a unei informări a acestora cu privire la efectele consumului de droguri și a asigurării sprijinului pentru prevenirea recidivării.

Printre efectele negative pe care le produce consumul de droguri, se numără: probleme emoționale (anxietate, depresie, gânduri suicidare, schizofrenie), probleme de comportament (agresivitate, furt), dependență, probleme de sănătate (îmbolnăvirea cu HIV/SIDA, hepatita B și C), probleme de învățare (afectarea memoriei pe termen scurt sau lung), leziuni ale creierului (deteriorarea permanentă a creierului, cum ar fi contractia creierului; abilități de învățare deficitare; raționament, percepție și intuiție afectate și afectarea gravă a sistemului nervos), precum și accidente (în mod special auto).

Obiectivele de cercetare urmărite

Principalele obiective științifice urmărite, concretizate și diseminate pe parcursul elaborării tezei s-au referit la:

- Realizarea unui studiu documentar privind stadiul actual al cercetărilor, reactualizarea și sistematizarea datelor din literatura de specialitate referitoare la:
 - Amfetaminele halucinogene, în special a compușilor NBOMe;
 - Spectrele ATR-FTIR;
 - Metode chemometrice aplicabile pentru recunoașterea identității de clasă a amfetaminelor halucinogene, în special rețele ANN;
- Realizarea de cercetări științifice în următoarele direcții:
 - Analiza vibrațională a noilor amfetamine halucinogene bazate pe spectrele ATR-FTIR;
 - Optimizarea structurii moleculare a noilor amfetamine halucinogene;
 - Studiul computațional al compusului 3,4-metilendioxirovalerona;
 - Caracterizarea DFT a omologului metilenic al 3,4-MDMA, un compus chimic cu proprietăți psihoactive;
 - Caracterizarea fizico-chimică a noilor amfetamine halucinogene pe baza descriptorilor moleculari;
 - Rețele neuronale artificiale concepute în vederea identificării halucinogenelor NBOMe cu ajutorul descriptorilor moleculari.

Aceste studii sunt necesare deoarece baza de date formată cu substanțe noi concepute în laboratoare clandestine trebuie permanent reactualizată, astfel încât autoritățile competente în aplicarea legii să poată trage la răspundere din punct de vedere penal pe cei care produc, dețin, comercializează și/sau consumă ilegal substanțe ilicite. Din punct de vedere al procesului de identificare și descoperire a noilor structuri chimice de către specialiștii în toxicologie, se poate menționa că acest proces este costisitor și de durată și de aceea autoritățile mondiale, europene și naționale din domeniu încurajează cercetătorii să dezvolte soluții analitice care să permită identificarea cât mai rapidă a noilor substanțe ilicite. Această teză se referă la astfel de soluții, dezvoltate pe baza metodelor spectroscopice și de inteligență artificială, cu aplicații în ingineria industrială, industria farmaceutică și ingineria medicală.

Capitolul I. Aspecte teoretice ale substanțelor de abuz halucinogene

1.1 Noțiuni generale despre amfetamine

Clasa feniletilaminelor (Figura 1.1) reprezintă cea mai răspândită clasă de compuși pe piața ilicită de droguri. Aceasta conține un număr mare de molecule individuale și este formată dintr-o serie de analogi a căror structură de bază este feniletilamina. Prin substituirea unuia sau a mai multor atomi de hidrogen din structura de bază se obțin derivații de feniletilamină. Din punct de vedere al efectelor psihotrope pe care le produc, derivații de feniletilamină se împart în două categorii: stimulante și halucinogene [9-13]. Cele mai importante feniletilamine ilicite sunt amfetaminele.

Structura chimică de bază a amfetaminelor conține un ciclu aromatic legat printr-o catenă laterală alifatică de unul sau doi atomi de carbon la o grupare amino (Figura 1.1).

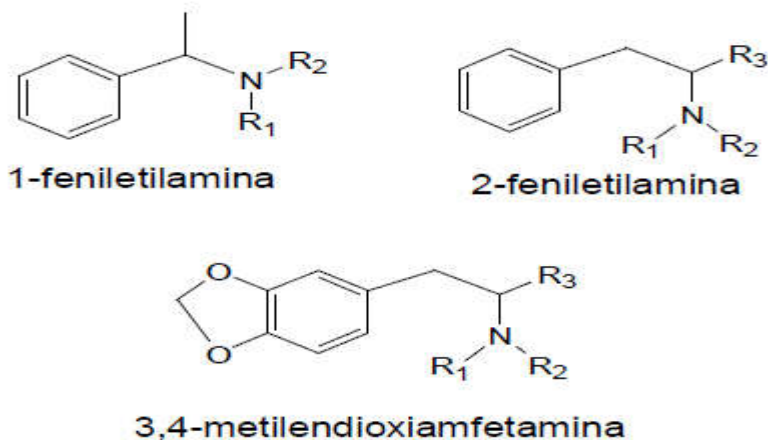


Figura 1.1. Structurile moleculare ale principalilor analogi ai amfetaminei [13].

1.2 Prezentarea substanțelor de abuz cu efecte halucinogene

1.2.10 N-metoxibenzil-metoxifeniletilamina (NBOMe)

O clasă de halucinogene este formată de 2,5-dimetoxi-feniletilaminele substituite (2C-X) și anume, 2,5-dimetoxi-4-bromofeniletilamină (2C-B) și 2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilamină (2C-I). Halucinogenele **N-Benzil-Oxi-Metil** (NBOMe) sunt o categorie de substanțe sintetice de abuz similare cu LSD.

Compușii NBOMe (*N-bomb* sau *25-I / 25-C / 25-B*) sunt analogi psihoactivi ai N-metoxibenzilului din familia 2C-X a feniletilaminelor ce aparțin clasei de halucinogene clasice. Această clasă de halucinogene sintetice este descoperită relativ recent și a devenit destul de cunoscută pe piața ilicită a drogurilor în ultimii ani [68].

Derivații de 2,5-dimetoxifenil-N-[(2-metoxifenil)metil]etilamină (NBOMe) au fost inițial dezvoltati în scopuri de cercetare drept agoniști ai receptorilor 5-HT_{2A} (un subtip al receptorului 5-HT₂ care aparține clasei receptorului serotoninei) sintetizați pentru prima oară la începutul anilor 2000 [69-72].

1.2.10.1 2C-I-NBOMe (25I-NBOMe)

Un derivat sintetic foarte puternic al 2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilaminei (2C-I) este 4-iodo-2,5-dimetoxi-N-(2-metoxibenzil)feniletilamina, cunoscut frecvent sub acronimul 25I-NBOMe (vezi Figura 1.13). 25I-NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina), cu denumirea IUPAC: N-[(2-metoxifenil)metil]-N-2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etilamina, este un halucinogen ilicit puternic, cu acțiune serotonergică și efecte farmacologice extrem de periculoase comparabile cu LSD sau psilocină.

Acest compus chimic are formula chimică $C_{18}H_{22}INO_3$ și numeroase denumiri, precum: 2C-I-NBOMe; 25I-NBOMe; 25I; 2CINBOMe; 2C-I-NBOMe; NBOMe-2C-I; NBOMe-2CI; 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamină; 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etan-1-amină; 4-iodo-2,5-dimetoxi-N-(o-metoxibenzil)feniletilamină; 4-iodo-2,5-dimetoxi-N-(2-metoxibenzil)feniletilamină; N-(2-metoxibenzil)-2,5-dimetoxi-4-iodo-feniletilamină sau Cimbi-5.

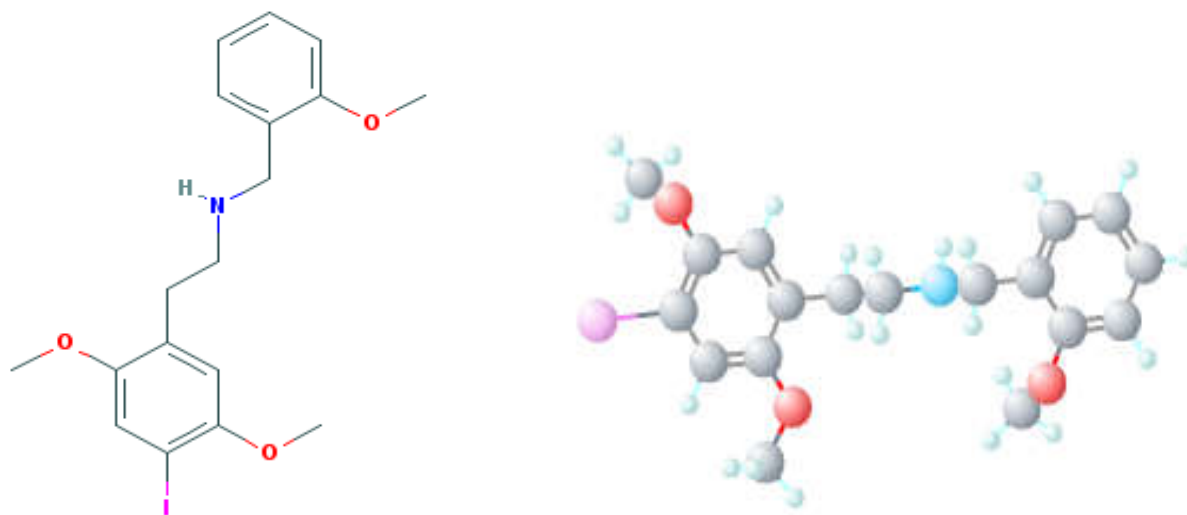


Figura 1.13 Structura moleculară a compusului chimic N-[(2-metoxifenil)metil]-N-2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etilamină reprezentată în coordonate 2D, respectiv 3D [16].

Această substanță este inclusă în Anexa I (Schedule I) din Legea substanțelor controlate din SUA (DEA), ceea ce înseamnă că are o toxicitate foarte ridicată și nu are absolut niciun fel de utilizare medicală legitimă [76].

25I-NBOMe este vândut pe piața neagră a drogurilor, prin canale ilicite sau online, sub numele de 25I, N-Bomb, Bom-25, Cimbi-5, Smiles, Solaris, Dots, Legal acid, NE-BOME, INBMeO, BOMCI, Hoffman sau N-boom [76-77].

25I-NBOMe se poate administra sublingual sau bucal (hârtie blotter), intranasal, injectată (intravenos și intramuscular) sau prin consumul de alimente adulterate. Această substanță se poate identifica sub formă de pulbere, soluție lichidă, presărată pe articole comestibile sau impregnată pe hârtie sugativă (blotter paper). Pulberea în doze de 50-250 pg poate fi administrată sublingual, prin insuflare sau aplicată pe cavitatea bucală. Hârtiile blotter ce conțin 25I-NBOMe au dozaj mai mare (500-800 μ g) și sunt marcate cu diverse imagini colorate de lucrări de artă, respectiv perforate în pătrate mici care se pot diviza în funcție de cantitatea dorită și administrate sublingual sau înghițite [77-78].

Capitolul II. Metoda spectrală ATR-FTIR de caracterizare și identificare a amfetaminelor halucinogene

2.2.1 Metoda spectrală ATR-FTIR

Spectrometrele interferometrice sau cu transformată Fourier (FTIR– *Fourier Transform Infrared*) au la bază fenomenul de interferență, adică separarea radiației în două fascicule coerente. Prin supunerea unuia din fascicule unei anumite întârzieri în timp, se produce o diferență de fază între cele două fascicule și astfel, prin interacțiunea ulterioară a acestora, se produce un sistem de franje de interferență. Apoi, aplicând transformata Fourier informației obținute, se poate obține un spectru de absorbție sau de transmisie obișnuit [125].

Spectrometrele IR cu transformata Fourier s-au dovedit eficiente în înlocuirea aparatelor clasice în momentul în care au fost dezvoltate tehnici informatice moderne, cu un potențial crescut de înregistrare și prelucrare a unor cantități mari de date. Astfel, s-a obținut o îmbunătățire considerabilă a calității datelor și a achiziției de spectre în infraroșu. Operația matematică cunoscută sub numele de *transformata Fourier*, prin care se transformă o funcție exprimată în domeniul de timp într-o funcție în domeniul de frecvențe, reprezintă baza tehnicii utilizate pentru spectrometrele de acest tip [134-137].

Interferometrul lui Michelson reprezintă componenta principală a spectrometrelor moderne în infraroșu cu transformata Fourier. Unul dintre principalele avantaje ale utilizării spectrometrelor IR cu transformare Fourier este faptul că radiații din întreg domeniului spectral pătrund în celula ce conține proba de analizat, liniile sau benzile de absorbție fiind apoi înregistrate interferometric [135-137].

Interferometrul Michelson a fost inventat de Albert Abraham Michelson și reprezintă un dispozitiv optic a cărui funcționare are la bază divizarea fasciculului de lumină incident în două fascicule secundare. Radiația electromagnetică (fasciculul de lumină) emisă de o sursă, în interiorul interferometrului, este împărțită în două fascicule cu ajutorul unui divizor de fascicul (oglină semi-transparentă). Fiecare dintre cele două fascicule este reflectat de câte o oglindă. Apoi acestea trec iar prin divizorul de fascicule și ulterior se suprapun pe un ecran (vezi Figura 2.12) [135].

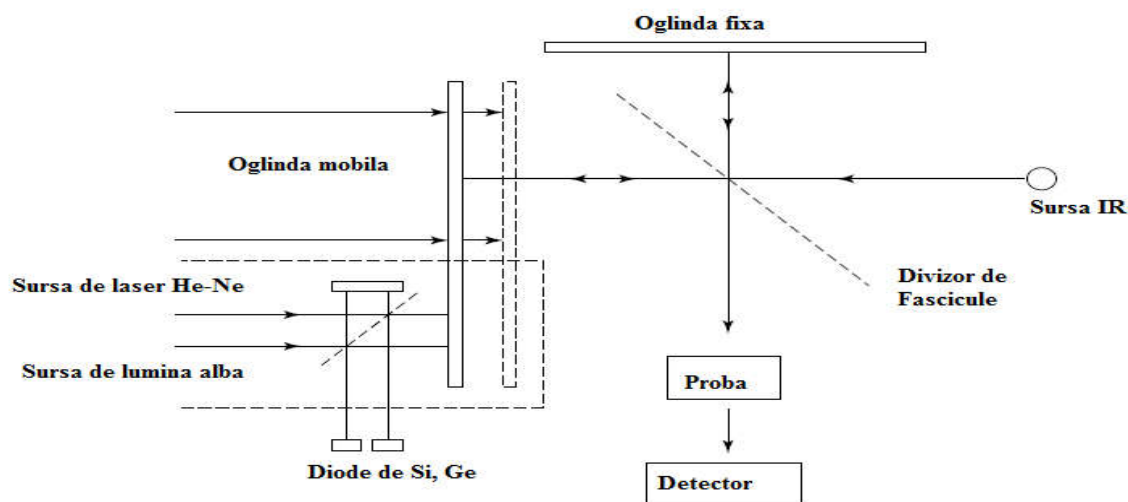


Figura 2.13 Schema opto-mecanică a unui interferometru Michelson [136].

Reflexia totală atenuată (**ATR - Attenuated Total Reflection**) reprezintă tehnica de eșantionare utilizată împreună cu spectroscopia în infraroșu, care permite examinarea directă (fără o pregătire suplimentară, precum prepararea eșantionului și reproductibilitatea spectrală) a probelor în stare solidă sau lichidă [138].

Într-o reflexie totală atenuată, modul de funcționare al accesoriului constă în măsurarea modificărilor care apar într-un fascicul infraroșu total reflectat intern în momentul în care fasciculul intră în contact cu o probă (vezi Figura 2.14).

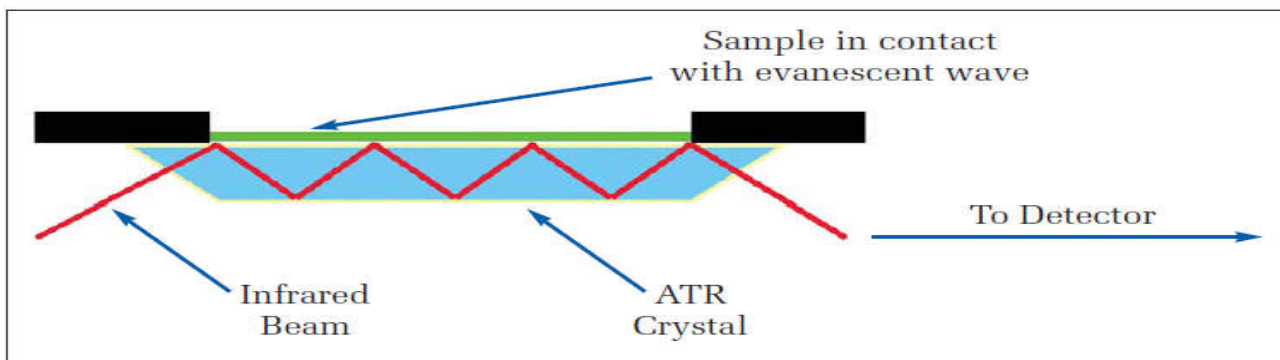


Figura 2.14 Sistem ATR de reflexie multiplă [138].

Utilizarea ATR-FTIR a luat amploare atât în cercetarea farmacologică, cât și în studierea probelor de urme în știința criminalistică, datorită capacității de a caracteriza pasiv eșantioanele, adică fără prepararea în prealabil a eșantionului. ATR-FTIR este cea mai precisă tehnică pentru studiile cantitative și calitative care implică eșantioane solide și mai ales lichide.

2.2.2 Corelarea spectrelor în IR cu structura moleculară

Identificarea unui compus chimic se realizează prin compararea spectrului său cu spectrele unor compuși cunoscuți, spectrul în IR reprezentând o amprentă moleculară unică ce poate fi ușor de diferențiat de cele ale altor molecule. Prin suprapunerea exactă a celor două spectre, se poate deduce că substanța necunoscută este identică cu compusul cunoscut. Pentru clasificarea și identificarea unui compus nou, se utilizează colecții (biblioteci) de spectre [13]. Atunci când sunt absente anumite porțiuni de benzi de absorbție sau ale unor grupări chimice, acestea se pot codifica utilizând un aranjament în cod binar, care divide spectrul într-un număr de intervale de lățime uniformă [134].

Nu toți compușii chimici sunt ușor de identificați, deoarece foarte multe spectre conțin o cantitate de informații destul de amplă și astfel doar o parte din aceasta este utilizabilă de către specialiștii în domeniu. Prin urmare, interpretarea unui spectru în IR este un procedeu dificil, depinzând foarte mult de natura și complexitatea substanței chimice de analizat. În privința compușilor halucinogenici, interpretarea spectrelor moleculelor care conțin unul sau mai mulți halogeni ar părea simplă, dar de obicei acest lucru nu se întâmplă atât timp cât compusul halucinogenic este complex.

Capitolul III. Metoda DFT combinată cu metode chemometrice aplicate pentru recunoașterea identității de clasă a amfetaminelor halucinogene

Chemometria reprezintă ramura chimiei analitice care aplică metodele matematice și statistice urmărind: îmbunătățirea unui proces de măsurare, selecționarea procedurilor experimentale și/sau de măsurare eficiente, respectiv identificarea informațiilor de interes din datele obținute în urma măsurărilor fizico-chimice. Chemometria utilizează atât metode matematice, cât și statistice sau grafice, în scopul îmbunătățirii nivelului de înțelegere al informației analitice, mai ales în situația unui volum foarte mare de date [156-159]. Printre metodele computaționale și chemometrice utilizate în această teză, se numără Teoria funcționalei de densitate (**Density Functional Theory - DFT**) și Rețele neuronale artificiale (**Artificial Neural Networks-ANN**).

3.1 Teoria funcționalei de densitate (*Density Functional Theory - DFT*)

Teoria funcționalei de densitate (DFT) reprezintă una dintre cele mai eficiente și remarcabile metode utilizate în cercetare în ultimii 20 de ani [160]. DFT poate fi definită ca fiind o metodă computațională de modelare mecanică cuantică, care are aplicații în mod deosebit în fizică, chimie și știința materialelor. Ea este aplicată în vederea investigării structurii electronice a sistemelor moleculare ce au în alcătuire mai mulți atomi, adică în cercetarea stărilor fundamentale ale unui sistem molecular. Astfel, prin utilizarea acestei metode, proprietățile unui sistem cu mai mulți electroni pot fi determinate prin utilizarea funcționalelor, adică funcții ale unei alte funcții, care în acest caz este densitatea electronică dependentă de spațiu [160].

Denumirea de teoria densității funcționale provine din utilizarea funcționalelor densității electronilor. Mai precis, această metodă versatilă DFT este utilizată cu precădere în fizica materiei condensate, fizica computațională și chimia computațională, pentru investigarea structurii electronice a atomilor, moleculelor și sistemelor moleculare complexe. Această metodă este din ce în ce mai utilizată datorită preciziei mari și a costului computațional scăzut, comparativ cu alte metode tradiționale [161-163].

Teoria funcționalei de densitate folosește o serie de noțiuni fundamentale, precum: densitatea electronică, teoremele lui Hohenberg și Kohn, formalismul Kohn-Sham și aproximații ale funcționalei de schimb și corelație. Deosebirea între aproximația Hartree Fock și metoda DFT este că prima urmărește determinarea și interpretarea funcției de undă neluând în calcul corelația electronică, în timp ce metoda DFT ține cont de efectele corelației electronice [161-163].

Densitatea electronică $\rho(r)$, reprezintă funcția definită ca $\rho(r) = \rho(x, y, z)$, unde $\rho(x, y, z)$ semnifică numărul de electroni în unitatea de volum $dr = dx \cdot dy \cdot dz$ centrat în jurul punctului de coordonate (x, y, z) , sau probabilitatea identificării unuia dintre cei n electroni din sistem existenți în volumul elementar respectiv. Densitatea de sarcină este produsul dintre densitatea electronică și sarcina elementară e , iar pentru $e = 1$ u.a., densitatea de sarcină devine densitatea electronică. O funcțională $E[\rho(r)]$ este determinată de corespondența dintre o funcție $\rho(r)$ și valoarea numerică, *energia* [161-162].

Conceptul fundamental al teoriei DFT este reprezentat de faptul că energia stării fundamentale este pe deplin determinată de densitatea de sarcină. Cele două teoreme, ale lui Hohenberg și Kohn (1964), sunt valabile pentru starea fundamentală nedegenerată a unui sistem și reprezintă bazele teoriei DFT, care argumentează existența funcționalei de densitate $E[\rho(r)]$ și fundamentează aplicabilitatea principiului variațional [161-163].

3.2 Rețele neuronale artificiale

Rețelele neuronale artificiale (Artificial Neural Networks-ANN) sunt algoritmi de învățare statistică inspirați din modul de funcționare a creierului uman. Altfel spus, acestea sunt programe biologice computerizate concepute pentru a simula modul în care creierul uman procesează informația. Acest sistem computerizat constă dintr-un număr de noduri interconectate într-o structură asemănătoare rețelei. Datorită faptului că natura lor este adaptativă, ele sunt metode de recunoaștere a modelului (*pattern recognition*) și pot fi considerate tehnici de învățare mecanică [179-180].

O rețea neuronală artificială (ANN) este un model matematic care simulează structura și funcționalitatea rețelelor neuronale biologice. ANN-urile pot fi clasificate drept instrumente de calcul care pot rezolva multe probleme din lumea reală complexă. Aceste instrumente sunt definite ca algoritmi de învățare care pot fi folosiți pentru extragerea tiparelor din baze de date mari. Unele dintre principalele avantaje ale utilizării rețelelor neuronale artificiale sunt posibilitatea de a lucra cu date incomplete și capacitatea de a opera cu date de intrare care nu au fost prezentate în timpul procesului de instruire. Rețelele neuronale artificiale au capacitatea de a memora informații și de a face asocieri (precum recunoașteri și clasificări) și sunt capabile să adune cunoștințele necesare pentru a detecta tipare, să facă corelații între cantități mari de date și, nu în ultimul rând, să învețe prin experiență, nu prin programare [181-183].

ANN-urile sunt alcătuite dintr-un număr mare de procesoare elementare interconectate, denumite neuroni artificiali (noduri), care cooperează pentru rezolvarea unor sarcini specifice. Neuronul artificial este capabil să primească semnale de intrare, să le proceseze și să trimită mai departe un semnal de ieșire. Fiecare conexiune dintre neuroni este evaluată printr-un număr real numit coeficient pondere (pozitivă sau negativă). Rețelele neuronale artificiale sunt capabile să utilizeze unele informații necunoscute apriori, pe care nu le pot extrage deoarece sunt ascunse sau lipsesc din baza de date [180-183].

Procesul prin care sunt utilizate informațiile necunoscute este numit „instruirea rețelei neuronale” sau „învățarea rețelei neuronale”.

Procesul de instruire reprezintă cel mai important factor în asigurarea performanțelor unei rețele neuronale artificiale. Deoarece „învățarea” este specifică diferitelor niveluri de inteligență sau de complexitate biologică, ingineria rețelelor neuronale este nevoită să selecteze cele mai eficiente modele pe care le integrează în cel mai potrivit mod în ANN. Instruirea reprezintă procesul prin care rețeaua neuronală se adaptează ea însăși la stimuli și are capacitatea de a produce un răspuns dorit.

În timpul învățării unui model sau proces, rețeaua este capabilă să își ajusteze parametrii reprezentați de ponderile de conexiune dintre noduri. În momentul în care ieșirea actuală coincide cu răspunsul dorit, atunci se poate preciza că rețeaua este pe deplin instruită (a „achiziționat cunoștințele necesare”) [13].

Pentru **proiectarea unei rețele neuronale artificiale** se parcurg trei etape fundamentale:

a) Pregătirea datelor- etapă care presupune pre-procesarea și distribuirea datelor în trei seturi principale:

-datele de antrenare sunt utilizate în procesul de antrenare în vederea determinării ponderilor conexiunilor dintre neuroni;

-datele de validare - sunt utilizate în vederea analizei comportamentului rețelei pe tot parcursul algoritmului de învățare. De exemplu, dacă performanța obținută în timpul procesului de învățare pe

întreg setul de validare este favorabilă, atunci învățarea trebuie continuată, iar dacă performanța nu este relevantă, atunci învățarea nu trebuie continuată;

-datele de testare - sunt utilizate pentru a identifica și analiza performanțele unei rețele neuronale artificiale antrenate.

b) Antrenarea rețelei neuronale artificiale implică extragerea modelului de clasificare din date, adică permite determinarea parametrilor asociați conexiunilor dintre neuroni (ponderile conexiunilor).

c) Evaluarea rețelei neuronale artificiale [187-188].

3.2.4 Rețea neuronală artificială multistrat cu retropropagare a erorii

Rețelele neuronale multistrat cu retropropagare (**Artificial Neural Network with Back Propagation algorithm**, prescurtat **BP-ANN**) reprezintă categoria de rețele cel mai des utilizate, care sunt instruite cu algoritmul de retropropagare a erorii (*backpropagation*) [13, 197-198]. Aceste rețele sunt alcătuite din neuroni ordonați pe mai multe niveluri, în care primul nivel este stratul de intrare, unul sau mai multe niveluri ascunse și ultimul nivel este stratul de ieșire.

Rețeaua cea mai des utilizată în rezolvarea unor situații (aplicații) complexe este cea cu două niveluri active, respectiv nivelul ascuns și nivelul de ieșire. Rețelele neuronale cu un singur strat ascuns aparțin clasei de rețele neuronale artificiale supervizate. Ele sunt antrenate cu algoritmi de adaptare a ponderilor, care necesită existența unui obiectiv pe care rețeaua trebuie să-l realizeze cu o eroare minimă după finalizarea procesului de adaptare.

Motivul pentru care algoritmul de retropropagare a erorii este utilizat în mod frecvent este cunoașterea ecuațiilor de corecție a ponderilor, sub formă explicită. Cea mai cunoscută formă condensată a ecuației de corecție a ponderilor este dată de expresia:

$$\Delta w_{ji}^{\ell} = \eta \delta_j^{\ell} y_i^{\ell-1} + \mu \Delta w_{ji}^{\ell(\text{anterior})} \quad (3.21)$$

unde:

- Δw_{ji}^{ℓ} reprezintă mărimea cu care ponderea w_{ji} a conexiunii dintre neuronul i corespunzător nivelului $\ell - 1$ și neuronul j de pe nivelul curent ℓ , s-a modificat în timpul unui ciclu de instruire;
- $\Delta w_{ji}^{\ell(\text{anterior})}$ reprezintă corecția efectuată în ciclul de instruire anterior;
- η reprezintă rata de instruire;
- $y_i^{\ell-1}$ este ieșirea neuronului i de pe nivelul $\ell - 1$; care reprezintă concomitent și intrarea pentru neuronul j de pe nivelul ℓ ;
- μ este parametrul momentum, și
- δ_j^{ℓ} este eroarea introdusă de neuronul j de pe nivelul ℓ [13].

Capitolul IV. Contribuții proprii privind sisteme de inteligență artificială dezvoltate pentru detecția automată a amfetaminelor halucinogene pe baza spectrelor lor ATR-FTIR

4.2 Caracterizarea fizico-chimică a unor noi amfetamine halucinogene pe baza descriptorilor moleculari

În continuare se va prezenta un studiu experimental al metodelor de optimizare AM1, PM3 și DFT aplicate unei serii de șapte compuși halucinogenici noi (ce au fost prezentați în detaliu în capitolul I al actualei lucrări), cât și caracterizarea fizico-chimică a acestora pe baza descriptorilor moleculari. Amfetaminele halucinogene propuse pentru acest studiu sunt: 3,4-metilendioximetamfetamina (C1); 7-(2-aminopropil) benzofuran (C2); 5,6-metilendioxi-2-aminoindan (C3); 3,4-metilendioxi-2-aminoindan (C4); 1-(benzofuran-5-il)-N-metilpropan-2-amină (C5); N-etil-4-metoxiamfetamina (C6); N-etilpentilona (C7).

Moleculele acestor substanțe de abuz au fost reprezentate în coordonate 3D, iar geometriile lor au fost complet optimizate prin utilizarea metodelor semi-empirice AM1 și PM3, precum și a metodei cuantice DFT.

Programele utilizate pentru procesul de optimizare sunt: *HyperChem* (versiunea 8.03) [216], care a fost folosit pentru aplicarea metodelor Austin Model 1 (AM1) și Parametrization Model 3 (PM3), respectiv *Gaussian* (versiunea 09) [217] pentru aplicarea metodei teoriei funcționale de densitate (DFT).

Structura moleculară optimizată a compusului N-etilpentilonă (C7), prezentată cu ajutorul programului *Molden 5.0* [219] în urma optimizării prin metoda DFT (funcționala hibridă B3LYP și setul de bază 6-311G (d, p)) este reprezentată în Figura 4.7.

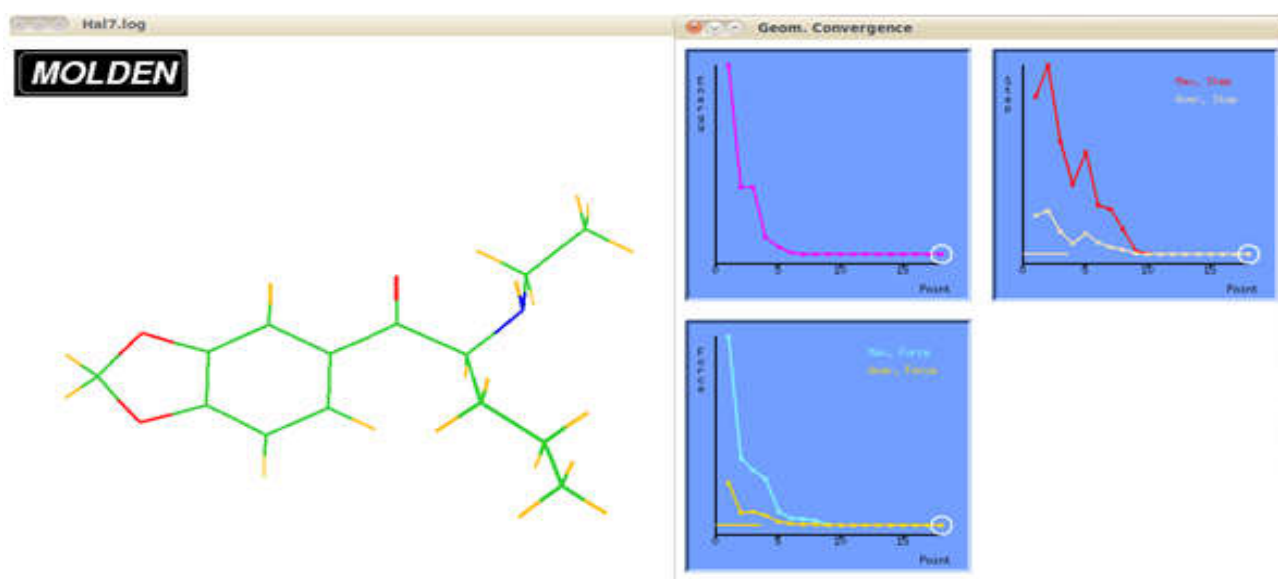


Figura 4.7 Structura moleculară optimizată a compusului N-etilpentilonă (C7) utilizând metoda DFT/B3LYP/6-311G (d, p).

4.3 Caracterizarea DFT a omologului metilenic al 3,4-MDMA

În cele ce urmează prezentăm o caracterizare spectroscopică detaliată a compusului N, 2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil)propan-1-amina, care este omologul metilenic al 3,4-MDMA. Atribuirea modurilor vibraționale asociate benzilor de absorbție IR a fost realizată prin utilizarea teoriei funcționalei de densitate (DFT) în combinație cu analiza distribuției energiei potențiale (*PED*). Orbitalii moleculari de frontieră și diferența de energie E_{gap} au fost calculați pentru a caracteriza molecula investigată din punct de vedere al stabilității/reactivității chimice. Prezența situs-urilor nucleofile și electrophile a fost verificată prin utilizarea diagramei potențialului electrostatic molecular. Pentru a analiza comportamentul chimic s-au calculat, de asemenea, descriptorii de reactivitate globală, adică electronegativitatea, potențialul chimic, rigiditatea chimică, flexibilitatea chimică și indicele de electrofilicitate.

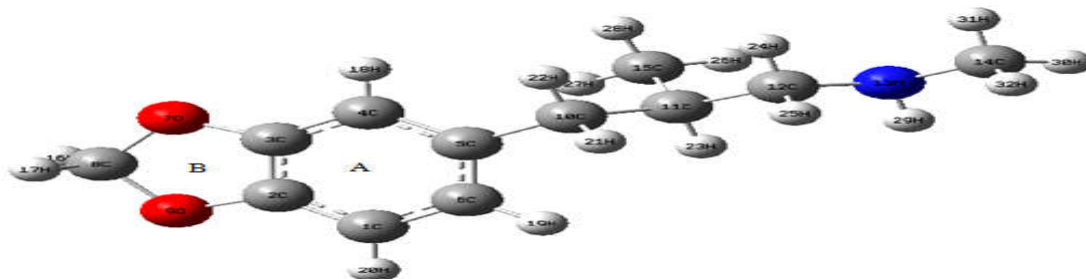


Figura 4.9 Structura moleculară optimizată a compusului N, 2-dimetil-3- (3,4-metilendioxfenil) propan-1-amină.

Tabelul 4.7 Parametrii geometrici calculați pentru N, 2-dimetil-3- (3,4-metilendioxfenil) propan-1-amină.

Atomi legați	Lungimea legăturii (Å)	Atomi legați	Unghi de legătură (°)	Atomi legați	Unghi de torsiune (°)
C1-C2	1,3774				
C2-C3	1,3893	C1-C2-C3	121,43		
C3-C4	1,3779	C2-C3-C4	122,10	C1-C2-C3-C4	0,14
C4-C5	1,4097	C3-C4-C5	117,85	C2-C3-C4-C5	-0,15
C5-C6	1,3976	C4-C5-C6	119,36	C3-C4-C5-C6	-0,03
O7-C3	1,3750	O7-C3-C2	109,57	O7-C3-C2-C1	178,86
C8-O7	1,4326	C8-O7-C3	105,23	C8-O7-C3-C2	9,92
O9-C2	1,3760	O9-C2-C1	128,90	O9-C2-C1-C6	178,61
C10-C5	1,5145	C10-C5-C4	120,40	C10-C5-C4-C3	179,58
C11-C10	1,5476	C11-C10-C5	114,73	C11-C10-C5-C4	-101,31
C12-C11	1,5373	C12-C11-C10	109,79	C12-C11-C10-C5	-171,90

Figura 4.10 prezintă spectrele IR, teoretic și experimental, ale compusului N, 2-dimetil-3- (3,4-metilendioxfenil) propan-1-amină în regiunea spectrală 1800-600 cm^{-1} (regiunea amprentă). Aceasta indică faptul că spectrul teoretic este foarte similar cu cel experimental.

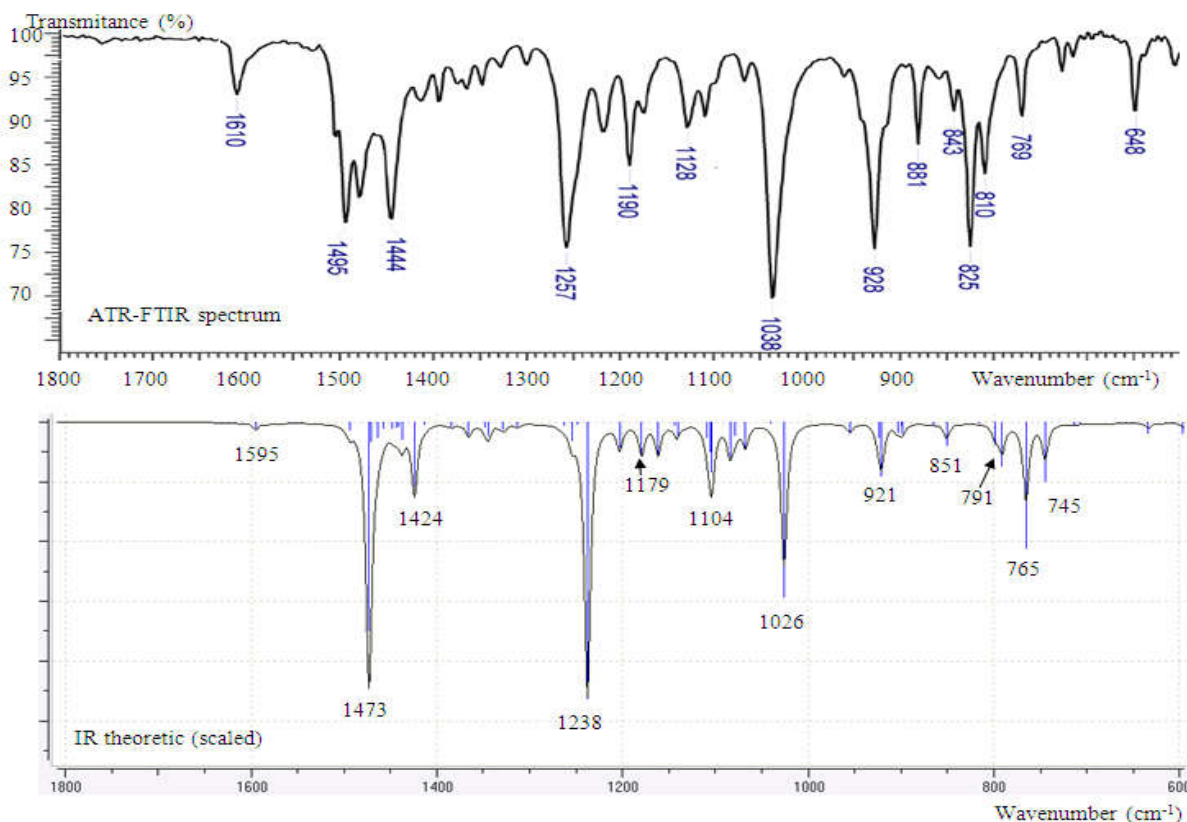


Figura 4.10 Spectrele IR, experimental [26] și teoretic, ale N, 2-dimetil-3- (3,4-metilendioxfenil) propan-1-aminei în regiunea spectrală 1800 - 600 cm^{-1} .

Tabelul 4.8 Numerele de undă IR experimentale și teoretice (scalate) și procentele PED pentru compusul N,2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil)propan-1-amină.

Nr. crt.	Intensitatea \bar{V}_{theor}	\bar{V}_{theor} (cm^{-1})	\bar{V}_{scaled} (cm^{-1})	\bar{V}_{exp} (cm^{-1})	Alocarea modurilor vibraționale în termen de distribuție a energiei potențiale PED (%)
1	5,39	3201	3095		$\nu(\text{CH})_{ar}$ (94)
2	4,69	3192	3086		$\nu(\text{CH})_{ar}$ (99)
3	11,13	3166	3061		$\nu(\text{CH})_{ar}$ (95)
4	45,79	3104	3001		$\nu^{as}(\text{CH})_{ringB} (\text{C}_8\text{H}_2)$ (94)

Abrevieri: ν - întindere, β - deformare în plan, β_{out} - deformare în afara planului, t_w - răsucire, τ - torsiune, *ar* - aromatic, *al* - alifatic, *s* - simetric; *as* - asimetric; PED <12% nu sunt afișate.

Caracterizarea potențialului chimic

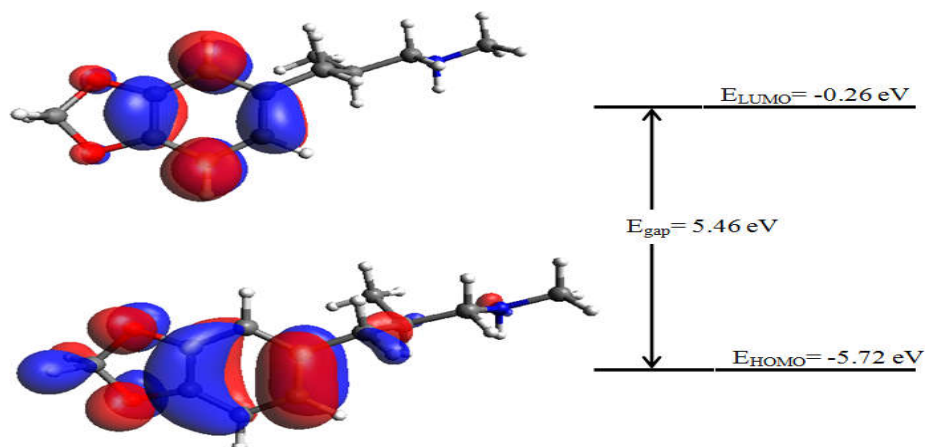


Figura 4.11 Distribuția de sarcină a orbitalilor moleculari HOMO și LUMO a N, 2-dimetil-3- (3,4-metilendioxfenil) propan-1-aminei.

Cu alte cuvinte, N,2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil)propan-1-amina are o activitate chimică scăzută, rigiditatea chimică (flexibilitatea) a compusului studiat fiind de 2,73 eV (0,18 eV) (vezi Tabelul 4.9). Prin urmare, putem concluziona că omologul metilenic al MDMA are un nivel scăzut de reactivitate.

În cazul nostru, indicele de electrofilicitate are o valoare mică, adică 1,64 eV, deci molecula investigată are un caracter electrofil scăzut. Prin urmare, valorile tuturor descriptorilor de reactivitate globală calculate (vezi Tabelul 4.9) confirmă faptul că N, 2-dimetil-3- (3,4-metilendioxfenil) propan-1-amina are un nivel de stabilitate relativ ridicat, adică o reactivitate chimică scăzută.

Tabelul 4.9 Parametrii chimici cuantici ce caracterizează N, 2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil) propan-1-amina.

Parametrii chimici cuantici	N, 2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil) propan-1-amină
DM (debye)	0,62
E_{HOMO} (eV)	-5,72
E_{LUMO} (eV)	-0,26
η (eV)	2,73
σ (eV)	0,18
χ (eV)	2,99
μ (eV)	- 2,99
ω (eV)	1,64

Pentru a găsi situs-urile adecvate atacului electrofil/nucleofil, a fost reprezentată diagrama potențialului electrostatic molecular (vezi Figura 4.12) a compusului investigat. Regiunile cu potențial electrostatic pozitiv, negativ și neutru sunt reprezentate în Figura 4.12 prin diferite culori, respectiv albastru pentru potențial electrostatic pozitiv, roșu pentru potențial negativ și verde pentru potențial electrostatic neutru [250].

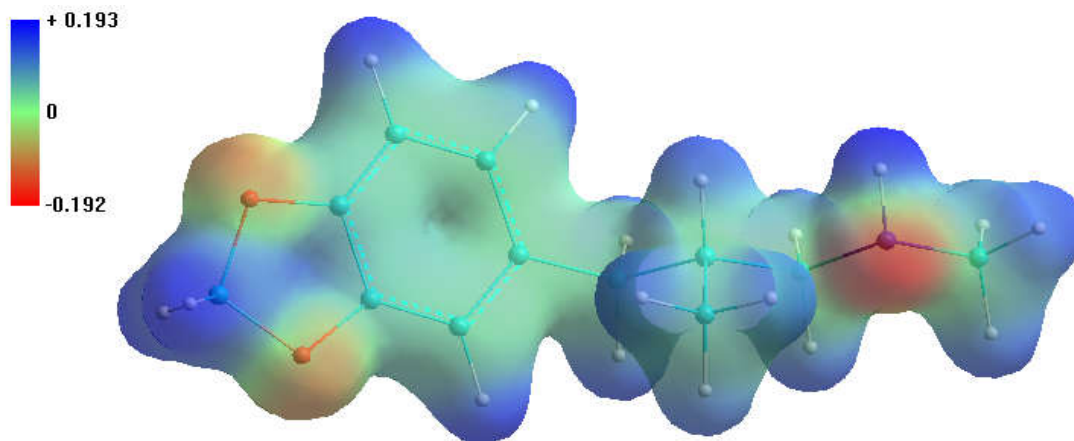


Figura 4.12 Diagrama potențialului electrostatic molecular a compusului N, 2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil)propan-1-amina.

Concluzii

În acest subcapitol, au fost calculate geometriile (lungimea legăturilor, unghiul dintre legături, unghiul de torsiune) de echilibru, spectrul IR, orbitalii moleculari de frontieră, potențialul electrostatic molecular și câțiva descriptori de reactivitate globală ai compusului N,2-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil)propan-1-amină utilizând metoda DFT / B3LYP / 6-311G (d,p). De asemenea, s-a efectuat interpretarea spectrului IR simulat în ceea ce privește atribuirile vibraționale și procentele PED atribuite modurilor normale de vibrație.

Analiza *PED* a permis o atribuire vibrațională foarte detaliată a benzilor de absorbție. Rezultatele indică faptul că există un acord foarte bun între modurile vibraționale calculate și cele experimentale.

Analizând orbitalii moleculari de frontieră, diagrama *MEP* și descriptorii de reactivitate globală, adică energia E_{gap} , rigiditatea chimică, flexibilitatea chimică și indicele de electrofilicitate, am obținut o imagine de ansamblu asupra potențialului chimic al omologului metilenic al 3,4-metilendioximetamfetamina studiat. Acesta indică faptul că această substanță are o reactivitate chimică scăzută, adică un nivel ridicat de stabilitate [250].

Capitolul V. Contribuții proprii privind sisteme de inteligență artificială dezvoltate pentru detecția automată a amfetaminelor halucinogene pe baza descriptorilor moleculari

În acest capitol sunt prezentate o serie de rețele neuronale artificiale, specializate în identificarea amfetaminelor halucinogene, care folosesc drept variabile de intrare descriptori moleculari. După cum a fost precizat în Capitolul I, pe piața ilicită a fost identificat un grup nou de derivați toxici de feniletilamină, denumit N-metoxi benzil-metoxi feniletilamina (NBOMe), care sunt abuzați în scop recreativ, ca alternative la LSD.

Compusul 4-iodo-2,5-dimetoxi-N-(2-metoxibenzil) feniletilamina (25I-NBOMe) este cel mai cunoscut membru al familiei de halucinogene ilicite 25-NB, fiind vândut prin canale ilicite sau online, sub numele de 25I, N-Bomb sau Smiles [76-78]. Structura moleculară optimizată a compusului 25I-NBOMe este prezentată în Figura. 5.1.

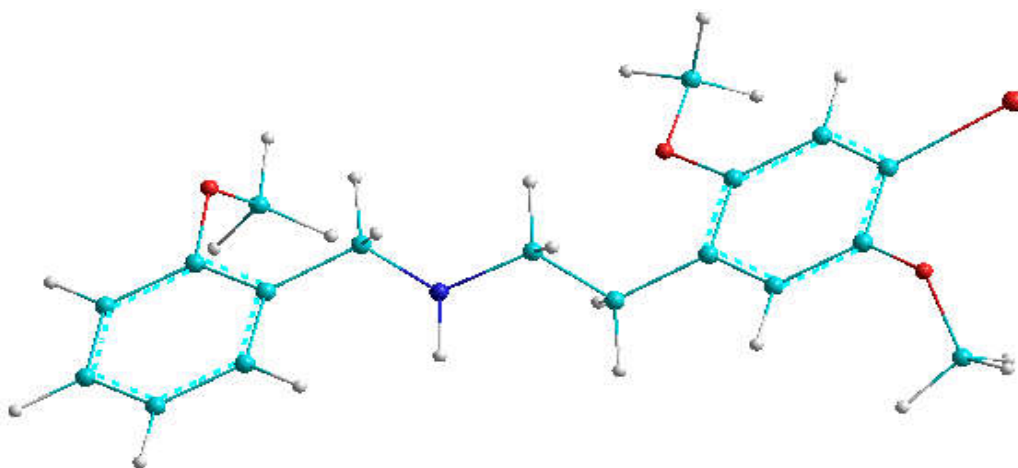


Figura. 5.1 Structura moleculară optimizată a feniletilaminei halucinogene 25I-NBOMe.

Baza de date folosită pentru crearea tuturor rețelelor neuronale artificiale prezentate în acest capitol este alcătuită din 160 de substanțe de interes criminalistic, cum ar fi medicamente ilicite (halucinogene NBOMe, amfetamine stimulante, narcotice și alte analgezice puternice), precursori, omologi sau derivați ai acestora. Mai precis, baza de date conține 15 halucinogene NBOMe (cod de clasă **NBOMe**), restul de 145 de substanțe fiind menționate în continuare prin utilizarea codului de clasă **non-NBOMe**.

În Tabelul 5.1 sunt prezentate cele 15 halucinogene NBOMe a căror descriptori moleculari au folosit drept date de intrare în crearea rețelelor neuronale din acest capitol și a căror prezentare și proprietăți au fost discutate în detaliu în capitolul I.

Tabelul 5.2 prezintă celelalte 145 de substanțe utilizate în studiu, printre care reamintim: amfetamine stimulante, narcotice, analgezice puternice, precursori, omologi și derivați ai acestora. Compușii chimici notați în culoarea roșie sunt compușii din setul de instruire, iar restul (notați în negru) reprezintă compușii care formează setul de validare al rețelelor neuronale artificiale.

Tabelul 5.1 Lista celor 15 halucinogene NBOMe incluse în baza de date.

Nr.crt.	Numele compusului	Codul compusului
1.	2C-H-NBOMe (25H-NBOMe)	NBOMe 1
2.	2C-C-NBOMe(25C-NBOMe)	NBOMe 2
3.	2CBCB-NBOMe (NBOMe-TCB-2)	NBOMe 3
4.	2CBFly-NBOMe (Cimbi-31)	NBOMe 4
5.	2C-B-NBOMe (25B-NBOMe)	NBOMe 5
6.	2C-I-NBOMe (25I-NBOMe)	NBOMe 6
7.	2C-TFM-NBOMe (25TFM-NBOMe)	NBOMe 7
8.	2C-D-NBOMe (25D-NBOMe)	NBOMe 8
9.	2C-G-NBOMe (25G-NBOMe)	NBOMe 9
10.	2C-E-NBOMe (25E-NBOMe)	NBOMe 10
11.	2C-P-NBOMe (25P-NBOMe)	NBOMe 11
12.	2C-iP-NBOMe (25iP-NBOMe)	NBOMe 12
13.	2C-N-NBOMe (25N-NBOMe)	NBOMe 13
14.	2C-T-4-NBOMe(25T4-NBOMe)	NBOMe 14
15.	2C-T-7-NBOMe (25T7-NBOMe)	NBOMe 15

Tabelul 5.2 Lista celor 145 de compuși chimici ce formează baza de date.

Nr.crt.	Numele compusului	Codul compusului
1.	p-metoxiamfetamina	N157
2.	Acetilcodeina	N2
3.	Acetildihidrocodeinona	N3
4.	α -feniletilamina	M4
5.	α -feniletilamina-HFBA	N5
6.	α -feniletilamina- PFPA	N6
7.	Amfetamina	M7
8.	Amfetamina - HFBA	N8
9.	Amfetamina- PFPA	N9
10.	Bametan (2-butil-amino-1-p-hidroxfeniletanol)	N10
11.	Bemegrada (β , β -metiletilglutarimida)	N11
12.	Benzfetamina (d-N-metil-N-benzil- β -fenilizopropilamina)	M12
13.	Benzilefedrina	N13
14.	β -butirolactona	N14
15.	p-metoxiamfetamina-HFBA	N158
16.	3,4-metilendioxi-N-hidroxi-amfetamina-HFBA1	N155
17.	β -feniletilamina	M17
18.	β -feniletilamina- HFBA	N18

Structurile moleculare menționate mai sus au fost reprezentate în coordonate 3D prin utilizarea pachetului software *HyperChem 8.03* [216]. Geometria structurii lor moleculare a fost descrisă folosind metoda semi-empirică AM1, iar mecanismul Polak-Ribiere a fost aplicat pentru a ajusta parametrii geometrici (lungimile de legătură, unghiurile de legătură și unghiurile de torsiune) și pentru a determina condițiile în care este atinsă energia minimă a sistemului molecular.

Fișierele *.hin* ce conțin structurile moleculare optimizate ale tuturor compușilor din baza de date au fost utilizate ca date de intrare pentru programul *Dragon 5.5* [229], care calculează 96 de descriptori topologici, 160 de descriptori 3D-MoRSE, 43 de descriptori constituționali și 31 de grupări funcționale pentru fiecare compus.

Pentru fiecare tip de descriptori au fost create rețele neuronale artificiale separate, folosind software-ul *Easy NN plus*. Pentru a asigura flexibilitatea, am ales cea mai simplă topologie pentru toate sistemele ANN. Astfel, arhitectura lor constă din trei straturi, respectiv stratul de intrare, cel ascuns și cel de ieșire. Parametrii principali ai rețelei (numărul de noduri din stratul ascuns, rata de învățare și parametrul de moment) au fost optimizați printr-un proces de încercare și eroare.

Rețelele au fost instruite folosind algoritmul de retropropagare a erorii (backpropagation). Rata de învățare și termenul momentum au fost fixate, după optimizare, la $\alpha = 0,70$, respectiv $\mu = 0,80$. Funcția sigmoidă (o funcție logistică standard) a fost utilizată ca funcție de transfer (activare), în toate cazurile.

În general, o rețea ANN se construiește în două etape, respectiv faza de instruire și cea de validare. În faza de instruire, rețeaua neuronală încearcă să găsească relația potențială dintre datele de intrare și repartizările clasei dintr-un set de instruire. În cazul nostru, datele de intrare sunt descriptorii moleculari, în timp ce atribuțiile de clasă se referă la două clase, respectiv cele formate de compușii NBOMe și respectiv compușii non-NBOMe. Procesul de învățare este continuat până când rețeaua converge, adică eroarea rădăcinii pătratice medie (RMSE) de formare scade sub o eroare țintă.

Toate rețelele au același set de instruire, care constă din 8 halucinogene NBOMe și 17 compuși non-NBOMe. Prin urmare, setul de validare constă din restul de 135 de probe.

În continuare, prezentăm o serie de rețele neuronale artificiale concepute pentru a recunoaște identitatea de clasă a halucinogenelor NBOMe pe baza descriptorilor topologici, 3D-MoRSE, constituționali și a numărului de grupări funcționale. Procesul de antrenare al tuturor rețelelor neuronale artificiale prezentate în acest capitol a fost stabilit să se încheie când eroarea medie de antrenament scade sub eroarea țintă $TE=0,01$. Procesul de instruire se încheie când se ajunge la convergență. Metoda de validare a fost validarea încrucișată completă ("leave-one-out") în toate cazurile.

5.1 Rețele neuronale artificiale concepute pentru identificarea halucinogenelor NBOMe pe baza descriptorilor 3D-MoRSE, topologici, constituționali și grupări funcționale

Variabilele de intrare ale tuturor celor 4 rețele neuronale descrise în acest subcapitol sunt cei 96 de descriptori topologici, 160 de descriptori 3D-MoRSE, 43 de descriptori constituționali și respectiv 31 de grupări funcționale care au fost calculați pentru fiecare compus din baza de date, așa cum s-a menționat mai sus. Stratul de ieșire are două noduri, sistemul fiind instruit pentru a recunoaște identitatea de clasă a două clase de compuși, respectiv NBOMe și non-NBOMe (vezi Figura 5.2).

Variabilele de intrare ale primei rețele neuronale (96TD-ANN) sunt cei 96 de descriptori topologici, iar arhitectura de rețea rezultată din procesul de optimizare constă din 12 noduri ascunse și 1176 de conexiuni ponderate.

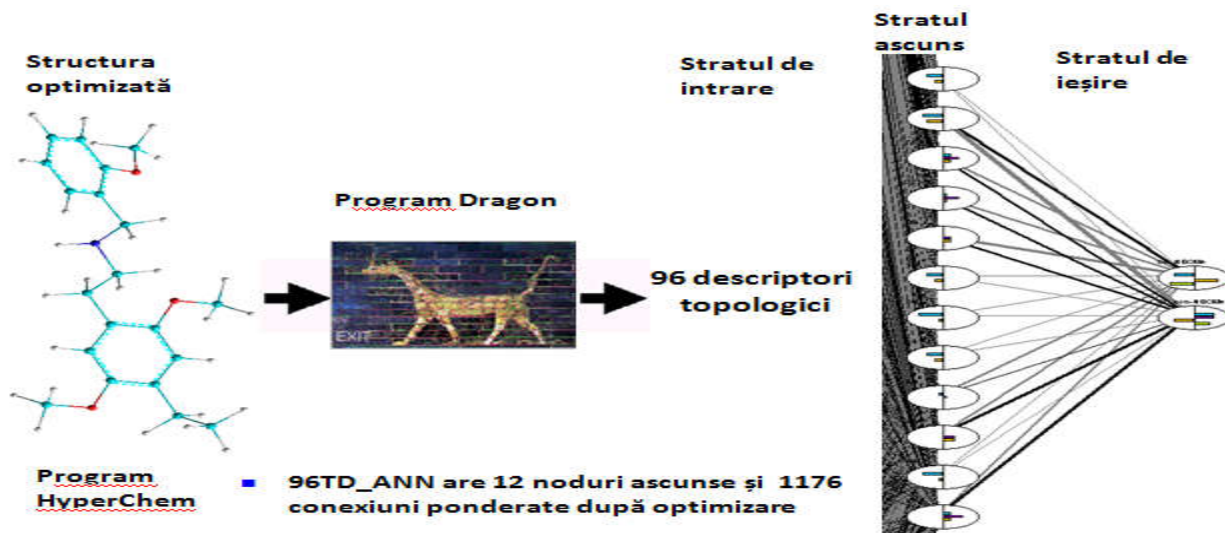


Figura 5.2 Dezvoltarea rețelei neuronale artificiale 96TD-ANN.

A doua rețea neuronală, 160_3D-MoRSE-ANN, a fost creată folosind ca variabile de intrare cei 160 de descriptori 3D-MoRSE menționați mai sus. Arhitectura sa, derivată din procesul de optimizare, constă din 14 noduri ascunse și 2268 de conexiuni ponderate.

A treia rețea neuronală 43_const-ANN, are drept variabile de intrare cei 43 de descriptori constituționali. Arhitectura rețelei 43_const-ANN constă în 12 noduri ascunse și 540 de conexiuni ponderate după optimizare

Ultima rețea neuronală prezentată în acest subcapitol, 31FG-ANN, are ca variabile de intrare cele 31 de grupări funcționale ale fiecăruia dintre compușii menționați anterior. Această rețea are 12 noduri ascunse și 396 de conexiuni ponderate după optimizare.

În cazul rețelei 96TD-ANN, au fost necesare 33 de cicluri de învățare, în timp ce 160_3D-MoRSE-ANN a atins convergența după numai 8 cicluri de învățare.

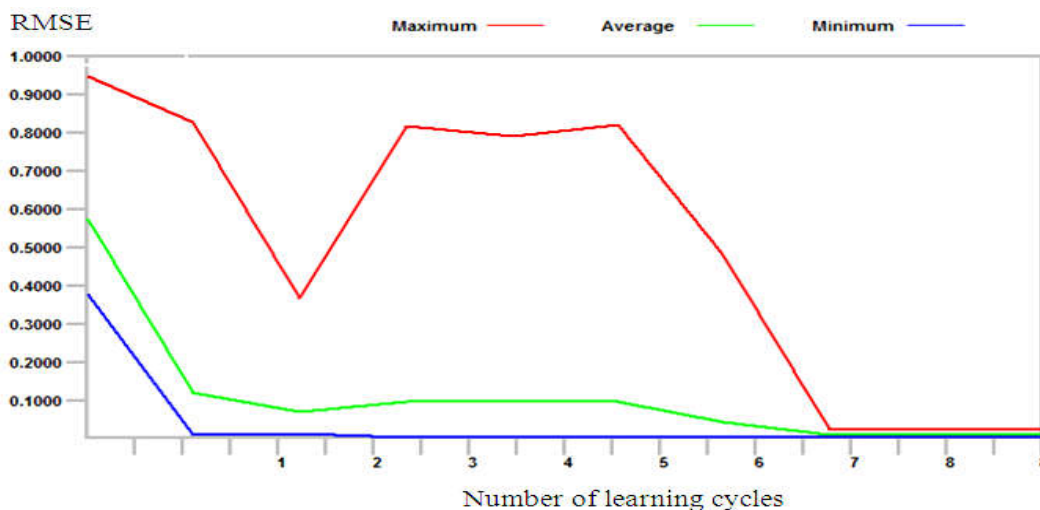


Figura 5.7 Rădăcina pătrată a erorii pătratice medii (RMSE) a instruirii în raport cu numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua 160_3D-MoRSE-ANN [258].

Eficiența sistemelor ANN în identificarea identității de clasă a unui compus necunoscut a fost evaluată pe baza mai multor indici de merit, respectiv rata pozitivelor adevărate (true positives rate, TPR), a negativelor adevărate (true negatives rate, TNR), a falselor pozitive (false positives rate FPR), a falselor negative (false negatives rate FNR), rata de clasificare (CR) și rata de clasificare corectă (CCR). Valorile obținute pentru rețelele 96TD-ANN și 160_3D-MoRSE_ANN sunt prezentate în Tabelul 5.6, iar cele obținute pentru sistemele 43_const_ANN și 31FG-ANN în Tabelul 5.7.

Tabelul 5.6 Rezultatele procesului de validare al rețelelor 96TD-ANN și 160_3D-MoRSE_ANN [258].

Rețea neuronală Validarea parametrului	96TD_ANN	160_3D-MoRSE_ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	97,24	95,83
FNR (%)	0	0
FPR (%)	2,76	4,17
CR (%)	100	99,38
CCR (%)	97,5	96,23

Tabelul 5.7 Rezultatele procesului de validare al rețelelor 43_const_ANN și 31FG-ANN [259].

Rețea neuronală Validarea parametrului	43_const_ANN	31FG-ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	57,24	87,59
FNR (%)	0	0
FPR (%)	42,75	12,41
CR (%)	100	100
CCR (%)	61,25	88,75

Concluzii

Sistemele ANN 96TD-ANN și 160_3D-MoRSE_ANN au o sensibilitate remarcabilă: rata TP de 100% înseamnă că toate pozitivele (halucinogenele NBOMe) sunt recunoscute fără excepție. Specificitatea (selectivitatea) este și ea foarte bună pentru ambele rețele, cea mai eficientă rețea selectivă fiind rețeaua 96TD_ANN (TNR = 97,24%). Rata falselor pozitive și cea a falselor negative a sistemelor 96TD-ANN și 160_3D-MoRSE_ANN fiind remarcabil de scăzute, deducem că descriptorii care au fost selectați pentru a construi aceste rețele conțin suficiente informații de modelare și discriminare pentru a permite sistemelor să distingă cu succes pozitivele (halucinogenele NBOMe) de negative (compuși non-NBOMe).

În privința sistemelor 43_const_ANN și 31FG-ANN, putem afirma că ambele au o sensibilitate foarte bună, cu rata TP de 100%. Ambele sisteme (43_const_ANN și 31FG-ANN) sunt însă mai puțin selective decât rețelele 96TD_ANN și 160_3D-MoRSE_ANN [258-259].

5.2 Rețele neuronale artificiale cu variabile de intrare selectate utilizând criteriile importanței și sensibilității

Printre principalele avantaje ale utilizării criteriilor de selecție a variabilelor de intrare, se numără creșterea vitezei de lucru și identificarea raportului optim dintre numărul de probe din setul de instruire și numărul de variabile de intrare. Important de reținut este faptul că o rețea neuronală este mai eficientă atunci când numărul variabilelor de intrare este mai mic decât numărul de probe din baza de date. Astfel, scăzând numărul variabilelor de intrare, se obține o valoare a raportului dintre numărul de probe din setul de instruire și numărul de variabile de intrare mult mai eficientă [13].

În vederea construirii unui sistem ANN performant, este imperios necesară selectarea componentei relevante a vectorului de intrare și dimensiunea corectă a acestuia. Prin păstrarea doar a variabilelor de intrare care au putere mare de modelare și de discriminare, adică prin eliminarea informației de intrare redundante, se optimizează sistemul de clasificare (rețeaua neuronală artificială). Acest lucru poate fi realizat utilizând diferite criterii sau algoritmi de selecție, precum criteriul importanței sau criteriul sensibilității.

Importanța unei variabile de intrare este determinată ca suma ponderilor absolute care caracterizează conexiunile dintre un nod de intrare dat și nodurile din stratul ascuns. Importanța este practic o măsură a modului în care fiecare variabilă de intrare (nod de intrare) influențează următorul strat prezent în rețea [258].

Sensitivitatea relativă este o măsură a modului în care rezultatele se schimbă atunci când intrările sunt modificate. Această mărime poate fi determinată prin setarea intrărilor la cele mai mici valori și apoi creșterea fiecărei intrări la cea mai mare valoare [13,260-261]. Mai precis, schimbarea ieșirilor este măsurată în momentul în care fiecare variabilă de intrare variază de la valoarea minimă la valoarea maximă, stabilindu-se astfel care este sensibilitatea la schimbare.

În acest subcapitol urmărim să arătăm care criteriu de selecție de variabile este mai potrivit pentru eficientizarea rețelelor neuronale utilizate la identificarea halucinogenelor NBOMe. Astfel, cu ajutorul programului *Easy NN plus*, s-au construit alte rețele neuronale artificiale. Acestea au un număr diferit de variabile de intrare, dar același număr de noduri pe nivelul de ieșire. Rezultatele obținute în urma analizei sensibilității și importanței variabilelor de intrare sunt prezentate în cele ce urmează.

5.2.1 Rețele neuronale artificiale concepute pentru identificarea halucinogenelor NBOMe pe baza celor mai importanți descriptori moleculari

Din fiecare sistem creat după cum am descris în subcapitolul 5.1 cu descriptorii prezentați anterior, mai precis din rețelele neuronale artificiale 96TD_ANN, 160_3D-MoRSE_ANN, 43_const_ANN și 31FG-ANN, au fost selectați cei mai importanți descriptori din fiecare rețea în parte și au fost create alte patru rețele neuronale artificiale. Acest aspect ridică întrebarea dacă, utilizând mai puțini descriptori, se pot obține pentru cele 4 noi sisteme, concepute pe baza celor mai importanți descriptori moleculari, performanțe similare cu rezultatele obținute pentru rețelele neuronale artificiale dezvoltate cu toți descriptorii, după cum s-a arătat în subcapitolul 5.1.

Figura 5.10 arată importanța relativă în ordine descrescătoare a valorilor descriptorilor folosiți pentru construcția rețelelor neuronale artificiale 96TD_ANN și 160_3D-MoRSE_ANN, în timp ce Figura 5.11 indică importanța relativă pentru sistemele 43_const_ANN și 31FG-ANN.

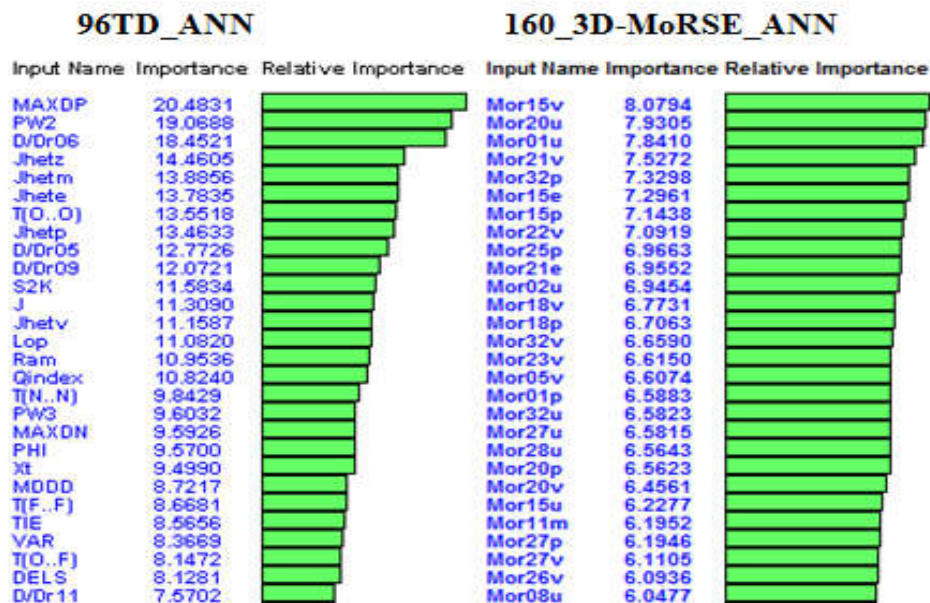


Figura 5.10 Primele 28 variabilele identificate ca având cea mai mare importanță relativă pentru sistemele 96TD_ANN și 160_3D- MoRSE_ANN [258].

Rezultatele indică faptul că descriptorii topologici se potrivesc mai bine scopului pentru care au fost construite sistemele analizate. Importanța relativă a primilor 27 de descriptori topologici (utilizată pentru construirea 96TD-ANN) este mai mare decât cea a descriptorului 3D-Morse Mor15v , care are cea mai mare importanță relativă în cazul 160_3D-MoRSE_ANN.

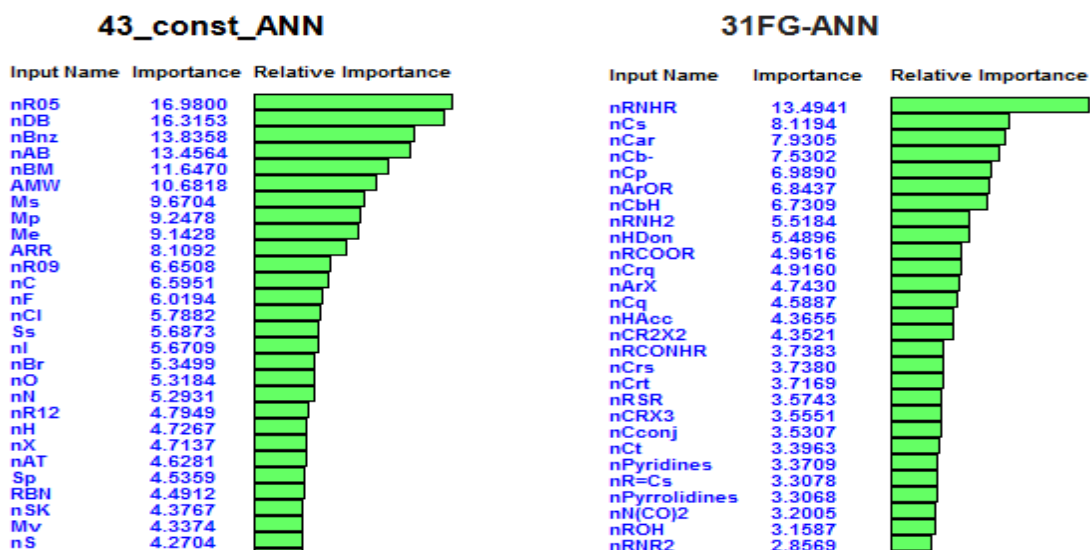


Figura 5.11 Primele 28 variabilele identificate ca având cea mai mare importanță relativă pentru sistemele 43_const_ANN și 31FG-ANN.

Observăm din Figura 5.11 că importanța relativă a primilor 28 de descriptori atât constituționali cât și a grupărilor funcționale au valori relativ apropiate. Cea mai mare valoare este obținută pentru descriptorul constituțional nR05, respectiv 16,98, iar în cazul 31FG-ANN, cea mai mare valoare este obținută pentru descriptorul nRNHR, respectiv 13,49.

Un nou set de patru sisteme ANN au fost construite utilizând ca variabile de intrare, pentru fiecare tip de descriptori, doar cele care sunt semnificativ mai importante decât restul descriptorilor.

Prima rețea neuronală artificială, 45imp_topo_ANN, a fost construită utilizând drept variabile de intrare doar primii cei mai importanți 45 de descriptori (după cum au fost determinați din prima rețea neuronală 96TD_ANN), restul descriptorilor topologici având o importanță semnificativ mai mică. Arhitectura 45imp_topo_ANN, derivată din procesul de optimizare, constă din 13 noduri ascunse și 611 conexiuni ponderate. Această rețea a atins convergența după 11 cicluri de învățare.

Din rețeaua neuronală 160_3D-MoRSE_ANN, care a fost construită folosind ca variabile de intrare 160 de descriptori 3D-MoRSE, au fost selectați primii 80 cei mai importanți descriptori care au fost utilizați drept variabile de intrare pentru sistemul 80imp_3D-MoRSE_ANN. Noul ANN are 13 noduri ascunse și 1066 de conexiuni ponderate [262]. Procesul de învățare este prezentat în Figura 5.13.

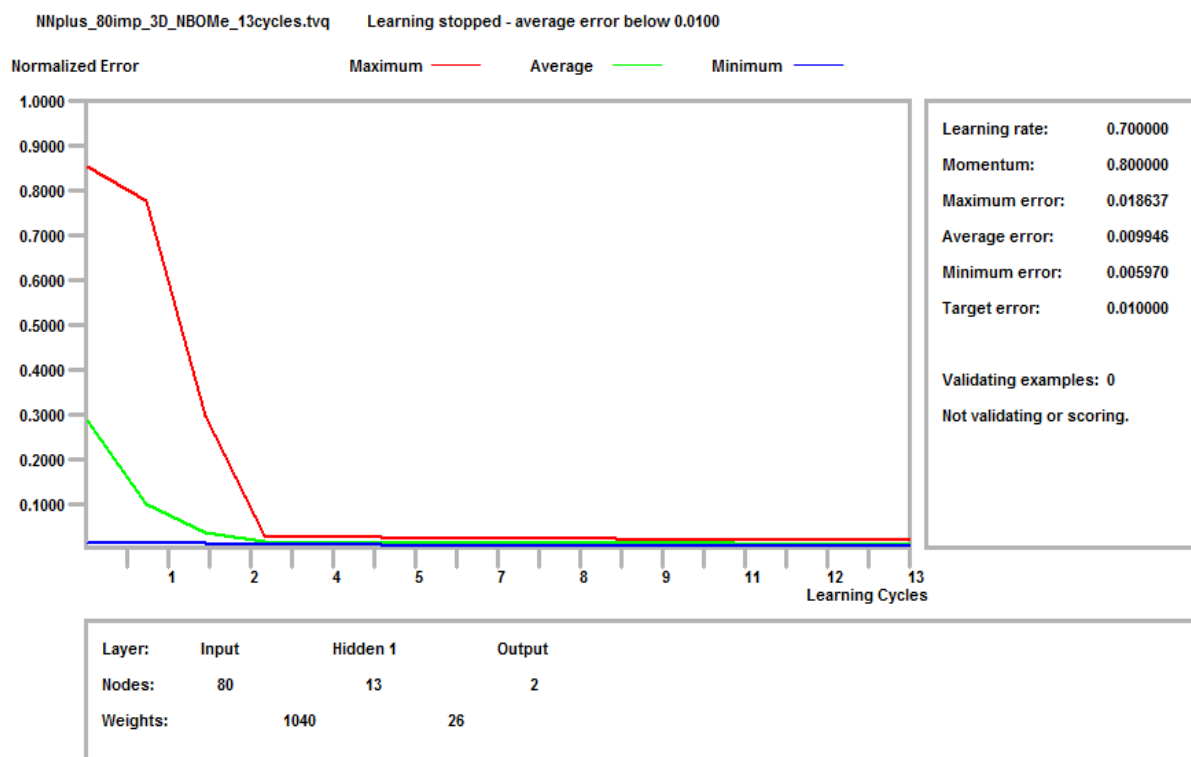


Figura 5.13 Antrenarea rețelei neuronale artificiale 80imp_3D-MoRSE_ANN, construită cu primii 80 cei mai importanți descriptori ai sistemului 160_3D-MoRSE_ANN [262].

În urma analizei importanței absolute a celor 43 descriptori constituționali folosiți ca variabile de intrare pentru 43_const_ANN, a fost creată o nouă rețea, cu primii 19 cei mai importanți descriptori, denumită 19imp_const_ANN. Arhitectura acestei rețele nou formate este prezentată în Figura 5.14.

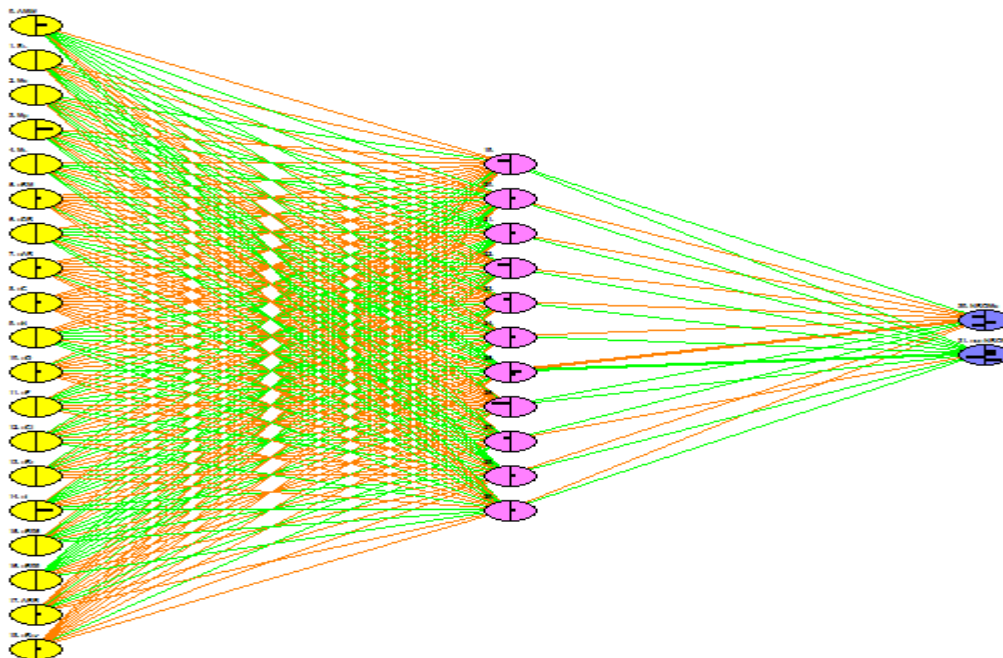


Figura 5.14 Arhitectura rețelei neuronale artificiale 19imp_const_ANN.

Rețeaua neuronală artificială 31FG-ANN, care are ca variabile de intrare cele 31 de grupări funcționale ale fiecăruia dintre cei 160 de compuși menționați în acest capitol, a fost analizată și s-au selectat primele 15 cele mai importante grupări funcționale. Acestea au fost utilizate ca variabile de intrare pentru construirea rețelei 15impFG-ANN, care are (după optimizare) 9 noduri ascunse și 153 de conexiuni ponderate [262]. Arhitectura sa este ilustrată în Figura 5.15.

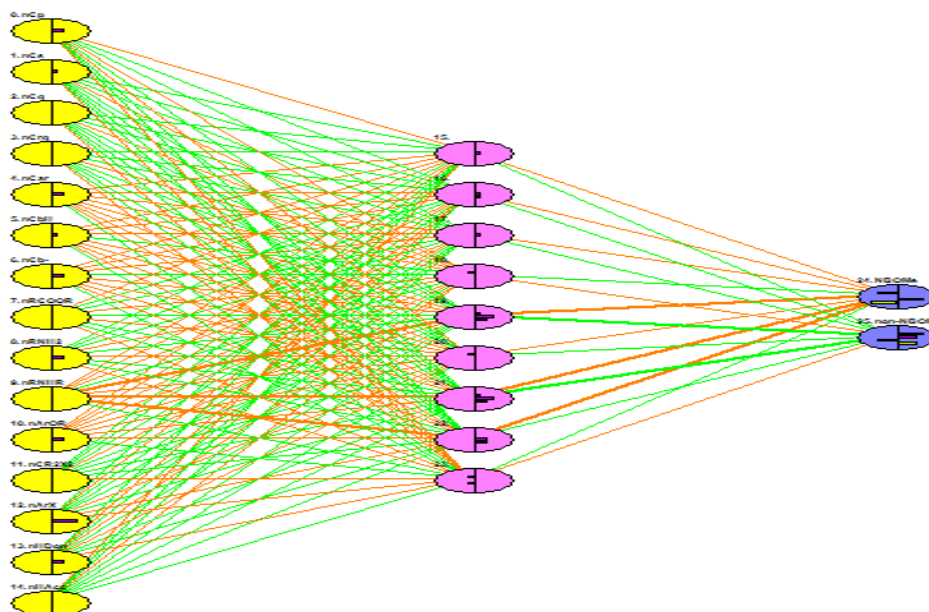


Figura 5.15 Arhitectura rețelei neuronale artificiale 15impFG-ANN, construită cu primele 15 cele mai importante grupări funcționale ale sistemului 31FG-ANN [262].

Rezultatele comparative obținute pentru sistemele ANN construite cu descriptori topologici sunt prezentate în Tabelul 5.8, cele obținute pentru descriptorii 3D-MoRSE în Tabelul 5.9, cele pentru descriptorii constituționali în Tabelul 5.10 și cele pentru grupările funcționale în Tabelul 5.11.

Tabelul 5.8 Precizia clasificării determinată prin procesul de validare a rețelelor neuronale artificiale 96TD-ANN și 45imp_topo_ANN construite cu descriptori topologici [262].

Rețea neuronală Validarea parametrului	96TD-ANN	45imp_topo_ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	97,24	95,17
FNR (%)	0	0
FPR (%)	2,76	4,83
CR (%)	100	100
ACC (%)	97,5	95,63

Tabelul 5.9 Precizia clasificării indicată prin procesul de validare a rețelelor neuronale artificiale 160_3D-MoRSE_ANN și 80 imp_3D-MoRSE_ANN construite cu descriptori 3D-MoRSE [262].

Rețea neuronală Validarea parametrului	160_3D-MoRSE_ANN	80 imp_3D-MoRSE_ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	95,14	94,48
FNR (%)	0	0
FPR (%)	4,86	5,51
CR (%)	99,38	100
ACC (%)	95,6	95

Tabelul 5.10 Precizia clasificării indicată prin procesul de validare a rețelelor neuronale artificiale 43_const_ANN și 19imp_const_ANN construite cu descriptori constituționali [262].

Rețea neuronală Validarea parametrului	43_const_ANN	19imp_const_ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	57,24	71,72
FNR (%)	0	0
FPR (%)	42,75	28,28
CR (%)	100	100
ACC (%)	61,25	74,38

Tabelul 5.11 Precizia clasificării indicată prin procesul de validare a rețelelor neuronale artificiale 31FG-ANN și 15impFG-ANN construite cu grupări funcționale [262].

Rețea neuronală Validarea parametrului	31FG-ANN	15impFG-ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	87,59	96,55
FNR (%)	0	0
FPR (%)	12,41	3,45
CR (%)	100	100
ACC (%)	88,75	96,87

Concluzii

Sistemele de screening construite cu descriptorii topologici (96TD_ANN și 45imp_topo_ANN) au o sensibilitate remarcabilă (TPR = 100%), ceea ce înseamnă că toate pozitivele (halucinogene NBOMe) sunt recunoscute corect ca atare (vezi Tabelul 5.8). Rețeaua 96TD-ANN se caracterizează printr-o selectivitate deosebită (clasificarea corectă a negativelor, TNR = 97,24%). Selectivitatea rețelei 45imp_topo_ANN, deși este ușor mai diminuată (TNR = 95,17%), este încă foarte mare, îndeplinind cerințele mari de precizie stabilite pentru sistemele de screening criminalistic.

Sistemele 160_3D-MoRSE_ANN și 80 imp_3D-MoRSE_ANN au, de asemenea, o sensibilitate foarte bună (TPR = 100%) (vezi Tabelul 5.9). Selectivitatea rețelei 160_3D-MoRSE_ANN este puțin mai mică (TNR = 95,14%) decât cea a 96TD-ANN. În cazul descriptorilor 3D-MoRSE, reducerea numărului de variabile de intrare în funcție de importanța lor generează și o selectivitate puțin mai mică (TNR = 94,48%) [262]. Cu toate acestea, selectivitatea scade mai puțin decât în cazul descriptorilor topologici.

Procesul de validare indică o sensibilitate deosebită (TPR = 100%) pentru sistemele ANN construite cu descriptorii constituționali, adică 43_const_ANN și 19imp_const_ANN (vezi Tabelul 5.10). Cu toate acestea, aceste rețele sunt mai puțin selective decât rețelele construite cu descriptorii topologici sau descriptorii 3D-MoRSE (TNR = 57,24% pentru 43_const_ANN) [262].

Aceeași sensibilitate remarcabilă (TPR = 100%) este obținută și pentru grupările funcționale (vezi Tabelul 5.11). În cazul lor, selectivitatea ANN construită cu toți descriptorii disponibili (31FG-ANN: TNR = 87,59%) este mai mică decât în cazul descriptorilor topologici și al descriptorilor 3D-MoRSE, dar mai mare decât în cazul descriptorilor constituționali. Pe de altă parte, selecția variabilelor de intrare în funcție de importanța variabilelor aduce o îmbunătățire remarcabilă a selectivității sistemului (TNR = 96,55%) pentru rețeaua 15impFG-ANN [262]. De fapt, păstrarea în baza de date de intrare numai a celor mai importante grupări funcționale a generat cel mai selectiv sistem de screening ANN din toate cele opt rețele cu variabile selectate.

O altă observație importantă este că toate rețelele analizate au putut să clasifice toate substanțele supuse clasificării, cu excepția 160_3D-MoRSE_ANN, pentru care CR = 99,38%. Trebuie să subliniem că selecția variabilelor de intrare pe baza importanței lor a crescut în acest caz la CR = 100%.

Pe de altă parte, Tabelul 5.10 indică faptul că descriptorii constituționali nu sunt adecvați pentru crearea unui screening ANN eficient pentru halucinogenele NBOMe: atât 43_const_ANN cât și 19imp_const_ANN au o precizie relativ scăzută [262-263].

5.2.2 Rețele neuronale artificiale concepute pentru identificarea halucinozenelor NBOMe pe baza celor mai sensibili descriptori moleculari

Pentru a selecta cele mai relevante variabile de intrare, sistemele ANN prezentate în subcapitolul 5.1 (96TD_ANN, 160_3D-MoRSE_ANN, 43_const_ANN și 31FG-ANN) au fost evaluate din punctul de vedere al sensibilității variabilelor de intrare (vezi Figura 5.16). Sensitivitatea relativă a unei variabile de intrare este o măsură a modului în care ieșirile variază atunci când intrările sunt modificate. Astfel, pentru a determina sensibilitatea la schimbare, modificarea ieșirii este măsurată pe măsură ce fiecare intrare este crescută de la cea mai mică la cea mai mare valoare [13,260-261].

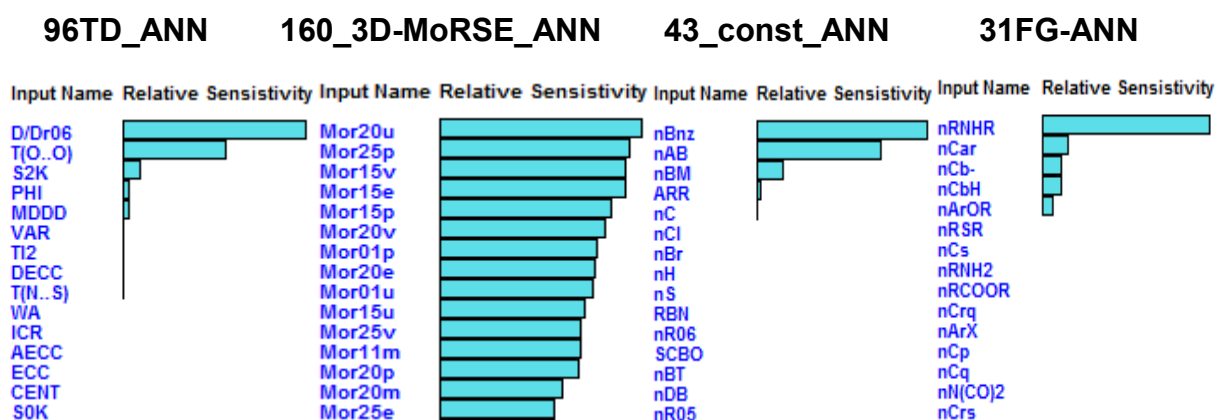


Figura 5.16 Variabilele de intrare identificate ca având cea mai mare sensibilitate relativă prin analiza rețelelor neuronale artificiale (ANN) construite cu descriptori topologici (96TD_ANN), descriptori 3D-MoRSE (160_3D-MoRSE_ANN), descriptori constituționali (43_const_ANN) și grupări funcționale (31FG-ANN) [259].

Figura 5.16 indică faptul că baza de date utilizată pentru construirea 96TD-ANN conține variabilele care sunt semnificativ mai sensibile decât cele utilizate pentru a construi 160_3D-MoRSE_ANN. De exemplu, descriptorul topologic D/Dr06 are o sensibilitate de 0,95, mult mai mare decât cea mai mare sensibilitate înregistrată în cazul 160_3D-MoRSE_ANN, adică 0,60 în cazul descriptorului Mor20u 3D-Morse.

Un nou set de patru ANN-uri a fost construit, utilizând ca intrare, pentru fiecare tip de descriptori, numai acele variabile (descriptori) identificate ca fiind cele mai sensibile. Astfel, din cei 96 de descriptori topologici, folosiți pentru rețeaua neuronală 96TD-ANN, au fost preluați în noua bază de date numai primii 9 cei mai sensibili descriptori. Noua rețea ANN construită a fost denumită 9senz_topo_ANN. Arhitectura sistemului 9senz_topo_ANN, derivată din procesul de optimizare, constă din 10 noduri ascunse și 110 conexiuni ponderate.

Rețeaua neuronală 160_3D-MoRSE_ANN a fost construită folosind ca variabile de intrare 160 descriptori 3D-MoRSE. Pornind de la acest sistem, 50senz_3D-MoRSE_ANN a fost apoi construit cu primii 50 cei mai sensibili descriptori 3D-MoRSE. 50senz_3D-MoRSE_ANN are 13 noduri ascunse și 676 conexiuni ponderate după optimizare.

În Figura 5.18 este prezentată eroarea rădăcinii-pătratice medie (RMSE) în funcție de numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua 50senz_3D-MoRSE_ANN.

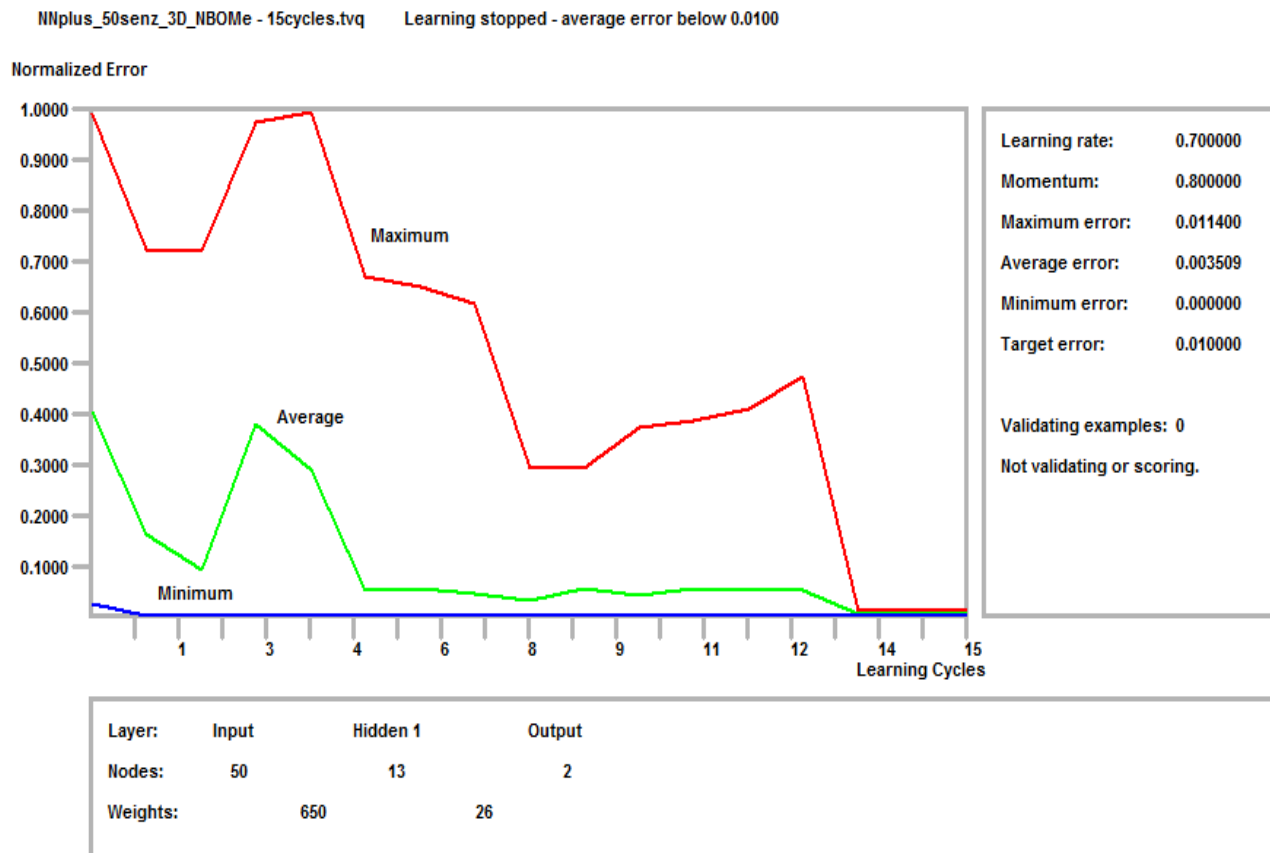


Figura 5.18 Rădăcina pătrată a erorii pătratice medie (RMSE) a instruirii în funcție de numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua 50senz_3D-MoRSE_ANN [259].

Sistemul 43_const_ANN a fost creat utilizând ca variabile de intrare 43 de descriptori constituționali. Noua rețea, 5senz_const_ANN, a fost construită cu primii 5 cei mai sensibili dintre acești descriptori. Ca urmare a procesului de optimizare, stratul ascuns al 5senz_const_ANN este format din 6 noduri ascunse și 42 de conexiuni ponderate.

Rețeaua neuronală 31FG-ANN are ca variabile de intrare cele 31 de grupări funcționale ale fiecăruia dintre compușii menționați în studiu și are 12 noduri ascunse și 396 conexiuni ponderate după optimizare. Primele 5 cele mai sensibile grupări funcționale, așa cum a reieșit din evaluarea 31FG-ANN, au fost utilizate ca variabile de intrare pentru construirea 5senz_fggroups-ANN. Acest sistem are 6 noduri ascunse și 42 de conexiuni ponderate după optimizare (vezi Figura 5.20).

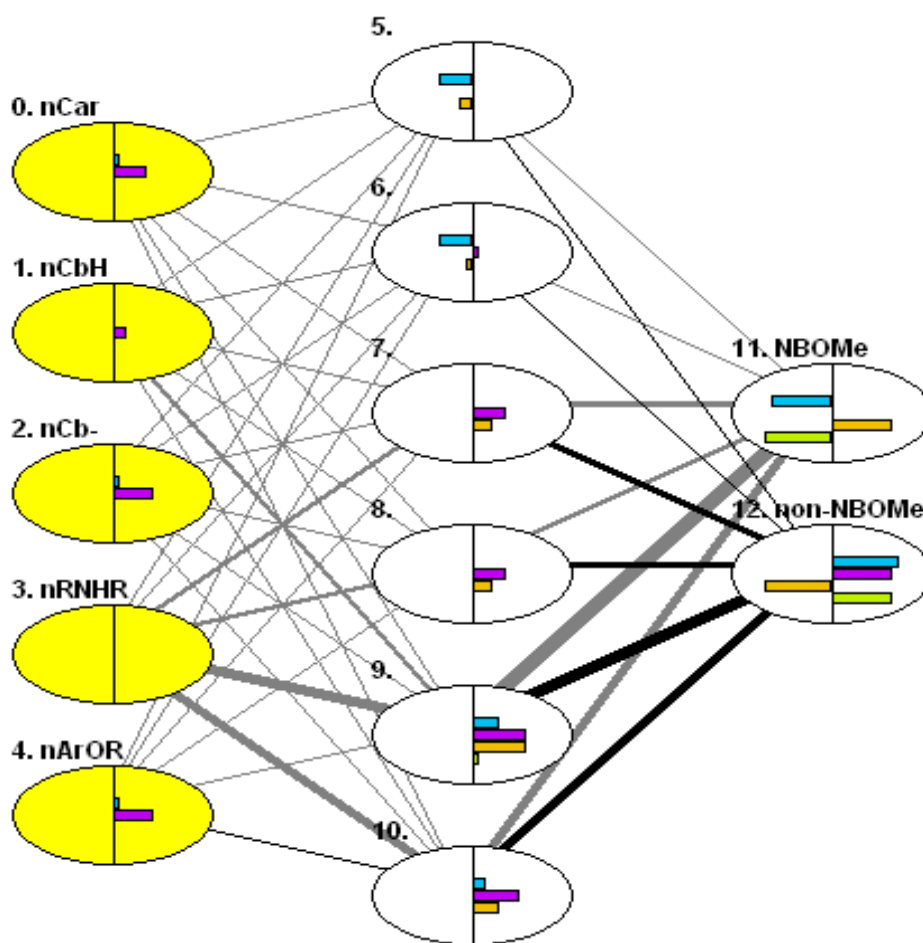


Figura 5.20 Arhitectura rețelei neuronale artificiale 5senz_fgrops-ANN, construită cu primele 5 cele mai sensitive grupări funcționale ale 31FG-ANN [259].

Tabelul 5.12 Precizia clasificării indicată de procesul de validare pentru rețelele neuronale artificiale 96TD_ANN și 9senz_topo_ANN construite cu descriptori topologici [259].

Rețeaua neuronală \ Validarea parametrului	96TD_ANN	9senz_topo_ANN
TPR (%)	100	86,67
TNR (%)	97,24	97,24
FNR (%)	0	6,67
FPR (%)	2,76	6,2
CR (%)	100	100
CCR (%)	97,5	96,25

Tabelul 5.13 Precizia de clasificare indicată de procesul de validare pentru 160_3D-MoRSE_ANN și 50senz_3D-MoRSE_ANN rețele neuronale artificiale construite cu descriptori 3D-MoRSE [259].

Rețeaua neuronală \ Validarea parametrului	160_3D-MoRSE_ANN	50senz_3D-MoRSE_ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	95,14	93,8
FNR (%)	0	0
FPR (%)	4,86	6,2
CR (%)	99,38	100
CCR (%)	95,6	94,38

Tabelul 5.14 Precizia de clasificare indicată de procesul de validare pentru rețelele neuronale artificiale 43_const_ANN și 5senz_const_ANN construite cu descriptori constituționali [259].

Rețeaua neuronală \ Validarea parametrului	43_const_ANN	5senz_const_ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	57,24	86,81
FNR (%)	0	0
FPR (%)	42,75	13,19
CR (%)	100	99,38
CCR (%)	61,25	74,84

Tabelul 5.15 Precizia clasificării indicată prin procesul de validare a rețelelor neuronale artificiale 31FG-ANN și 5senz_fgroups-ANN construite cu grupări funcționale [259].

Rețeaua neuronală \ Validarea parametrului	31FG-ANN	5senz_fgroups-ANN
TPR (%)	100	100
TNR (%)	87,59	86,20
FNR (%)	0	0
FPR (%)	12,41	13,79
CR (%)	100	100
CCR (%)	88,75	87,5

Rețelele ANN construite cu descriptori topologici (96TD_ANN și 9senz_topo_ANN) sunt foarte selective: clasificarea corectă a negativelor este TNR = 97,24% (vezi Tabelul 5.12). Sistemul 9senz_topo_ANN este mai puțin sensibil (TPR = 86,67%) decât rețeaua 96TD_ANN (TPR = 100 %). Tehnic vorbind, deducem din aceste rezultate că, deși numărul de variabile de intrare a fost diminuat de 10 ori, descriptorii selectați pentru a construi 9senz_topo_ANN conțin în continuare suficiente informații cu putere mare de modelare și discriminare pentru a distinge corect halucinogenele NBOME de negative (compusi non-NBOME).

Ambele sisteme 160_3D-MoRSE_ANN și 50senz_3D-MoRSE_ANN au o sensibilitate remarcabilă (TPR = 100%) (vezi Tabelul 5.13). Prin urmare, descriptorii 3D-MoRSE au o sensibilitate mai bună decât descriptorii topologici. În cazul descriptorilor 3D-MoRSE, deși numărul de variabile de intrare a fost diminuat până la o treime, selectivitatea sistemului a fost foarte puțin afectată (de la TNR=95,14% la TNR=93,8%) [259].

În cazul ANN-urilor construite cu descriptori constituționali, procesul de validare indică o sensibilitate foarte bună (TPR=100%) atât pentru 43_const_ANN, cât și pentru 5senz_const_ANN (vezi Tabelul 5.14). În acest caz, eliminarea din baza de date de intrare a descriptorilor constituționali mai puțin sensibili îmbunătățește semnificativ selectivitatea sistemului (TNR=57,24% pentru rețeaua 43_const_ANN și TNR=86,81% pentru sistemul 5senz_const_ANN) [259]. Totuși, aceste rețele sunt mai puțin selective decât rețelele construite cu descriptori topologici sau descriptori 3D-MoRSE.

Aceeași sensibilitate deosebită (TPR = 100%) este obținută și pentru grupările funcționale (vezi Tabelul 5.15). Selectivitatea rețelei 31FG-ANN (TNR = 87,59%), construită cu toate grupările funcționale, este mai mică decât în cazul descriptorilor topologici și al descriptorilor 3D-MoRSE, dar mai mare decât în cazul descriptorilor constituționali. Selectivitatea rețelei 31FG-ANN este doar puțin mai mare decât cea a 5senz_fgroups-ANN, pentru care TNR = 86,20% [259].

Toate cele opt rețele analizate pot clasifica toți compuşii supuși clasificării, cu excepția rețelelor 160_3D-MoRSE_ANN și 5senz_const_ANN, care au CR = 99,38%. În cazul 50senz_3D-MoRSE_ANN, selecția variabilelor de intrare în funcție de sensibilitatea lor a crescut CR până la 100%.

Comparând precizia generală a tuturor rețelelor, cele mai performante sisteme ANN sunt cele construite cu descriptori topologici și cu descriptori 3D-MoRSE. Rețelele 96TD_ANN, 9senz_topo_ANN și 160_3D-MoRSE_ANN au ACC>95%, ceea ce înseamnă că aceste rețele îndeplinesc standardele de precizie necesare unui instrument de screening criminalistic. Dintre rețelele construite cu cele mai sensibile variabile de intrare, sistemele ANN construite cu descriptori topologici și 3D-MoRSE sunt cele mai performante.

Tabelul 5.14 indică faptul că descriptorii constituționali nu sunt cea mai bună alegere pentru construirea unui screening ANN eficient pentru identificarea halucinogenelor NBOME. Ambele rețele, 43_const_ANN și 5senz_const_ANN, au o precizie scăzută, adică 61,25% și, respectiv 74,84% [259,264].

Concluzii

Dintre toate sistemele analizate, cele mai eficiente sunt 96TD_ANN și 160_3D-MoRSE_ANN, mai precis, cele construite cu descriptori topologici și descriptori 3D-MoRSE. Eficiența lor este reflectată de capacitatea de a recunoaște identitatea de clasă a oricărui nou drog a cărui structură moleculară sau toxicitate este similară cu amfetaminele halucinogene ilicite care formează clasa NBOMe (atribuite ca pozitive).

Cele trei sisteme ANN (96TD_ANN, 160_3D-MoRSE_ANN și 50senz_3D-MoRSE_ANN) prezentate au o sensibilitate deosebită: o rată de TP de 100% înseamnă că toate halucinogenele NBOMe sunt recunoscute ca atare, fără excepție. Selectivitatea acestor sisteme în recunoașterea negativilor este de asemenea remarcabilă, cele mai bune rețele selective fiind 96TD_ANN și 9senz_topo_ANN (TNR = 97,24%), urmate de 160_3D-MoRSE_ANN (TNR = 95,14%).

Aceste sisteme sunt, de asemenea, foarte selective, datorită faptului că rata falselor pozitive și rata falselor negative sunt remarcabil de mici. Putem concluziona că descriptorii selectați pentru a construi aceste rețele conțin informații relevante și cu o putere de modelare și de discriminare suficientă pentru a permite sistemelor să distingă cu succes compușii NBOMe de compușii non-NBOMe.

Analiza generală a indicilor de merit menționată mai sus indică faptul că 96TD_ANN este cel mai eficient sistem, al doilea cel mai bun fiind sistemul 160_3D-MoRSE_ANN. Utilizarea acestor sisteme pentru estimarea activității farmacologice a unui compus nou elimină necesitatea unor teste clinice și toxicologice costisitoare și consumatoare de timp, de altfel necesare pentru detectarea noilor halucinogene NBOMe (încă necunoscute).

Din punct de vedere metodologic, putem observa că selectarea variabilelor de intrare în funcție de sensibilitatea lor poate îmbunătăți sau diminua precizia de clasificare a sistemelor ANN. Prin urmare, măsura în care acest tip de selecție a variabilelor de intrare este utilizată trebuie întotdeauna analizată cu atenție. Cu toate acestea, dacă eficiența sistemului este doar ușor afectată, selecția variabilelor trebuie luată în considerare. Scăderea considerabilă a numărului de variabile de intrare, care trebuie calculate anterior testării pentru a clasifica compusul analizat, economisește timp și deci reduce semnificativ costurile analitice [259,264].

5.3 Screening-ul halucinogenelor NBOMe pe baza rețelelor neuronale artificiale și a descriptorilor structurali

În acest subcapitol este efectuată o analiză comparativă dintre două rețele neuronale create cu descriptori structurali, mai precis a îmbunătățirii eficienței primei rețele create cu o combinație a două subtipuri de descriptori structurali. Pentru început, a fost analizat modul în care ordonarea compușilor în baza de date influențează performanțele sistemelor.

Apoi s-a studiat o modalitate de determinare a limitei până la care se pot reduce numărul de variabile de intrare, astfel încât să nu fie afectate performanțele de clasificare ale sistemului ANN. Altfel spus, s-a studiat modul de determinare a arhitecturii optime a sistemului ANN construit pentru recunoașterea identității de clasă a halucinogenelor NBOMe.

În acest scop, au fost calculați un număr de 74 de descriptori constituționali și grupări funcționale (CD + FG) pentru fiecare din cei 160 de compuși incluși în baza de date, așa cum a fost menționat la începutul capitolului V.

Prima rețea neuronală (74CD-FG_ANN) are ca variabile de intrare un număr de 74 de descriptori constituționali și grupări funcționale care au fost calculate pentru fiecare eșantion. Arhitectura sa, care a rezultat din procesul de optimizare, constă din 12 noduri ascunse și 912 conexiuni ponderate. Sistemul 74CD-FG_ANN a fost proiectat cu două noduri de ieșire, adică compuși NBOMe și compuși non-NBOMe [265].

Rețeaua neuronală 74CD-FG_ANN a fost programată pentru a opri procesul de instruire atunci când eroarea medie de antrenament scade sub eroarea țintă stabilită la $TE = 0,01$.

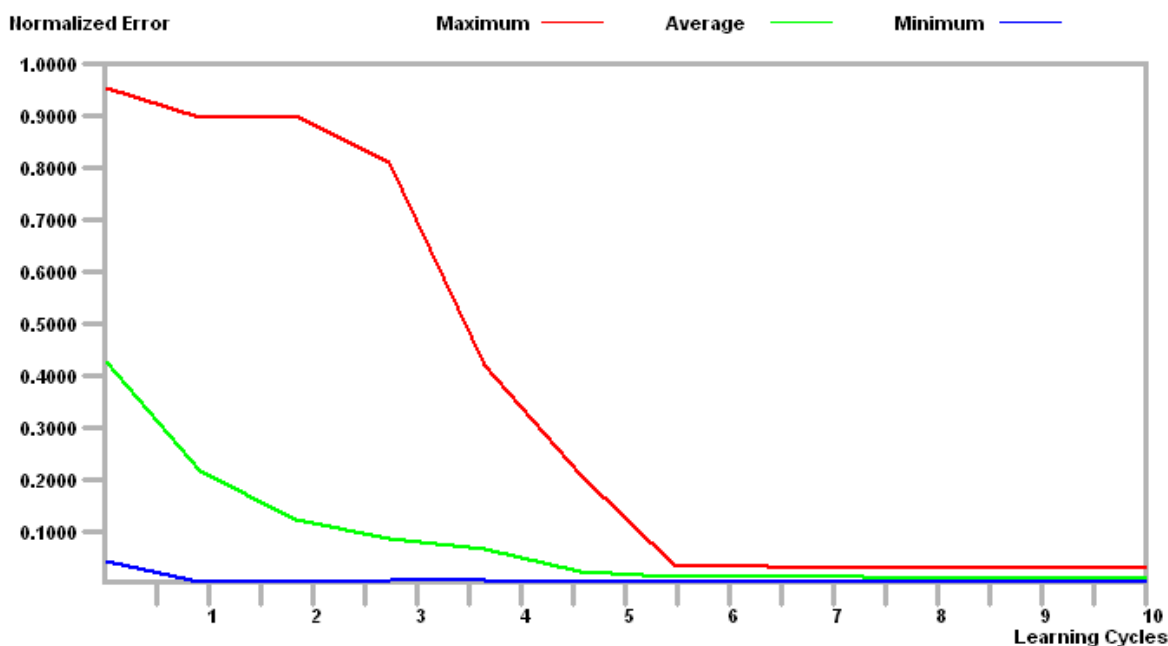


Figura 5.22 Evoluția procesului de instruire al rețelei neuronale 74CD-FG_ANN [265].

În Figura 5.23 este reprezentată o porțiune din grila datelor rețelei neuronale artificiale 74CD-FG_ANN, respectiv o parte dintre valorile descriptorilor constituționali și grupările funcționale utilizate drept intrări corespunzătoare celor 8 halucinogene NBOMe și 17 compuși non-NBOMe.

	I: AMW	I: MW	I: Sv	I: Se	I: Sp	I: Ss	I: Mv
T: NBOMe1	6.7000	301.4200	27.1100	44.8000	28.7400	45.8300	0.6000
T: NBOMe10	6.4600	329.4800	30.3000	50.5700	32.2700	49.0000	0.5900
T: NBOMe2	7.4600	335.8600	27.8100	45.1300	29.6000	49.6100	0.6200
T: NBOMe5	8.4500	380.3100	28.1900	45.0300	30.1000	48.2500	0.6300
T: NBOMe6	9.5000	427.3100	28.5300	44.8700	31.4000	47.6200	0.6300
T: NBOMe7	7.7000	369.4200	29.0400	49.2300	30.3200	70.7500	0.6000
T: NBOMe12	6.3600	343.5100	31.9000	53.4500	34.0300	50.8300	0.5900
T: NBOMe14	6.8300	375.5800	32.9900	54.5300	35.6800	52.6700	0.6000
T: N11	6.4700	155.2200	13.6000	24.0600	14.4800	29.5800	0.5700
T: N86	9.7300	389.3000	24.2800	43.5100	24.5500	96.7500	0.6100
T: N14	7.1700	86.1000	6.8200	12.3100	7.1900	17.0000	0.5700
T: N23	11.4900	494.2700	24.7400	49.6400	24.1800	149.3300	0.5800
T: N30	8.7300	445.4200	31.7700	53.5800	32.6500	93.4200	0.6200
T: N31	8.0900	194.2200	14.7900	24.7100	15.2200	37.6700	0.6200
T: N29	6.9600	299.4000	26.5100	42.9200	27.9800	44.7500	0.6200
T: N52	7.1700	86.1000	6.8200	12.3100	7.1900	16.6700	0.5700
T: N54	6.3700	248.5200	21.5600	38.1400	26.6100	33.5600	0.5500
T: N55	6.2500	262.5500	23.1600	41.0300	28.3800	35.3900	0.5500
T: N56	6.6800	100.1300	8.4100	15.1900	8.9500	18.5000	0.5600
T: N99	6.2400	162.2600	15.5700	25.5100	16.5800	22.5000	0.6000
T: N100	8.1400	122.1400	9.7000	15.3000	9.9900	25.3300	0.6500
T: N126	7.1100	142.1800	11.4000	20.3900	11.9700	29.3300	0.5700
T: N131	4.9000	88.1800	8.9800	17.6200	9.8200	14.0000	0.5000
T: N27	7.0600	303.3900	26.0200	43.2500	27.4400	51.8300	0.6100
T: N64	10.3600	321.1800	19.2300	30.8900	21.6700	32.6200	0.6200

Figura 5.23 Fragment din grila datelor sistemului 74CD-FG_ANN.

Este de menționat că ordinea în care sunt așezați acești compuși în grila datelor rețelei neuronale artificiale nu este aleatorie, deoarece în funcție de structura pe care o realizăm înainte de a crea rețeaua neuronală, se obțin rezultate (validarea parametrilor) care denotă eficiența sistemului creat în identificarea halucinogenelor NBOMe. Procesul de identificare a ordinii optime în care compușii trebuie să fie așezați se realizează prin testarea a cât mai multor variante. În urma acestor teste, se verifică nivelul erorii normalizate și astfel se alege combinația optimă (care are eroarea relativă cu valoare cât mai apropiată de eroarea țintă).

Eficiența cu care 74CD-FG_ANN identifică identitatea clasei unei substanțe necunoscute a fost evaluată prin analiza mai multor indici de merit, prezentați în Tabelul 5.16.

Tabelul 5.16 Rezultatele procesului de validare 74CD-FG_ANN [265].

Rețeaua neuronală Validarea parametrului	74CD-FG_ANN
TPR (%)	100
TNR (%)	80,99
FNR (%)	0
FPR (%)	19,01
CR (%)	98,13
CCR (%)	82,8

Figura 5.26 ilustrează importanța relativă a celor mai eficienți dintre cei 74 de descriptori structurali.

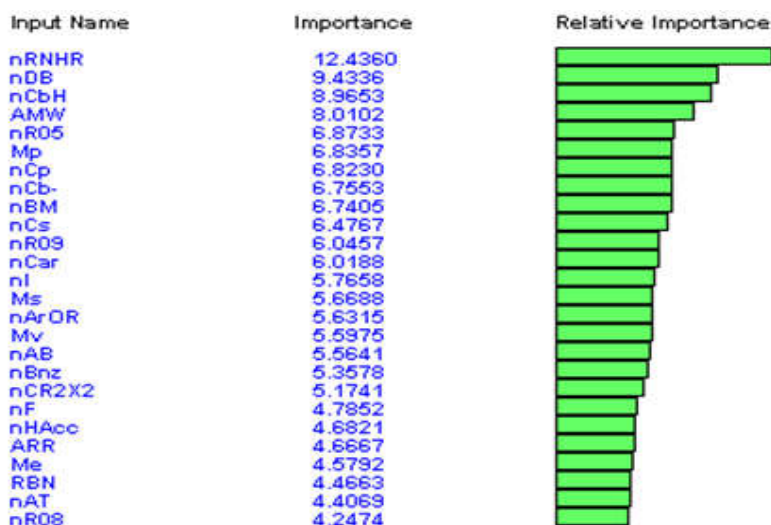


Figura 5.26 Variabilele de intrare ce au cea mai mare importanță relativă pentru sistemul 74CD-FG_ANN [265].

Se observă că sistemul 74CD-FG_ANN are o sensibilitate foarte bună, ceea ce înseamnă că recunoaște foarte eficient halucinogenele NBOME.

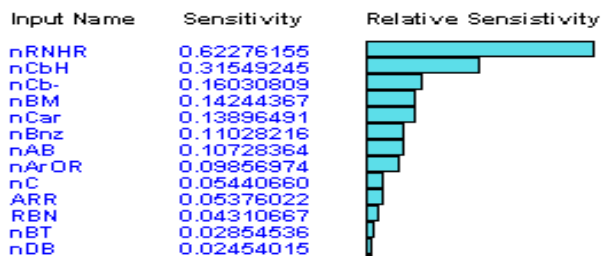


Figura 5.27 Sensitivitatea relativă a sistemului 74CD-FG_ANN [265].

Concluzii

Rezultatele obținute în urma procesului de validare în cazul sistemului 74CD-FG_ANN, construit cu descriptori constituționali și grupări funcționale, sunt foarte bune. Acesta permite identificarea oricăreia dintre halucinogenele incluse în baza de date, precum și a oricărui nou drog (neinclus în baza de date) care are o activitate biologică și o toxicitate similară clasei de amfetamine halucinogene ilicite NBOME. Dacă 74CD-FG_ANN clasifică un compus drept pozitiv, înseamnă că acel compus are aceeași activitate biologică ca halucinogenele NBOME modelate.

În cazul nostru, sistemul 74CD-FG_ANN are o sensibilitate remarcabilă (o rată de TP = 100%), ceea ce înseamnă că toate pozitivele (halucinogene ale NBOME) sunt recunoscute corect.

Acest lucru înseamnă, de asemenea, că descriptorii care au fost aleși pentru a construi această rețea conțin suficientă informație discriminantă necesară pentru a distinge halucinogenele NBOME de negative (compuși non-NBOME). Selectivitatea, măsurată prin eficiența clasificării negativilor (non-NBOME) este, de asemenea, foarte bună (TNR = 80,99%) [265].

A doua rețea neuronală, denumită 74_struct_ANN, are ca variabile de intrare 43 descriptori constituționali și 31 de grupări funcționale [266-267]. Rețeaua 74_struct_ANN are 12 noduri ascunse și 912 conexiuni ponderate. În Figura 5.28 este prezentată eroarea rădăcinii pătratice medii (RMSE) a numărului de cicluri de învățare pentru rețeaua 74_struct_ANN.

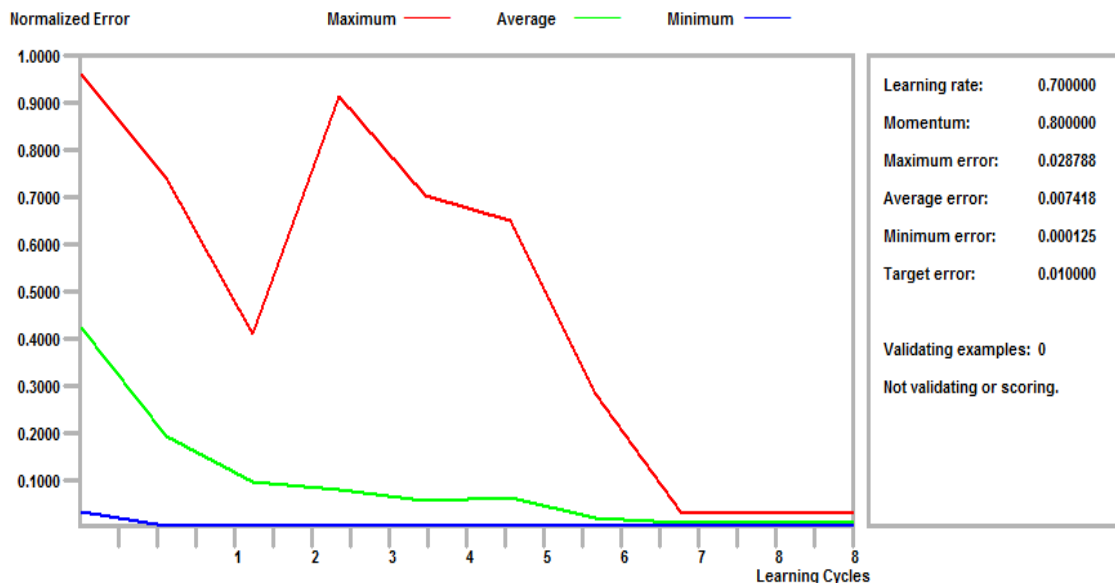


Figura 5.28 Rădăcina pătrată a erorii pătratice medii (RMSE) a instruirii în raport cu numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua 74_struct_ANN [267].

În Figura 5.29 este reprezentată o mică parte din grila datelor rețelei neuronale artificiale 74_struct_ANN.

	I: AMW	I: MW	I: Sv	I: Se	I: Sp	I: Ss	I: Mv
T: NBOMe1	6.7000	301.4200	27.1100	44.8000	28.7400	45.8300	0.6000
T: NBOMe10	6.4600	329.4800	30.3000	50.5700	32.2700	49.0000	0.5900
T: NBOMe2	7.4600	335.8600	27.8100	45.1300	29.6000	49.6100	0.6200
T: NBOMe12	6.3600	343.5100	31.9000	53.4500	34.0300	50.8300	0.5900
T: NBOMe14	6.8300	375.5800	32.9900	54.5300	35.6800	52.6700	0.6000
T: NBOMe5	8.4500	380.3100	28.1900	45.0300	30.1000	48.2500	0.6300
T: NBOMe7	7.7000	369.4200	29.0400	49.2300	30.3200	70.7500	0.6000
T: NBOMe6	9.5000	427.3100	28.5300	44.8700	31.4000	47.6200	0.6300
T: N11	6.4700	155.2200	13.6000	24.0600	14.4800	29.5800	0.5700
T: N14	7.1700	86.1000	6.8200	12.3100	7.1900	17.0000	0.5700
T: N23	11.4900	494.2700	24.7400	49.6400	24.1800	149.3300	0.5800
T: N30	8.7300	445.4200	31.7700	53.5800	32.6500	93.4200	0.6200
T: N31	8.0900	194.2200	14.7900	24.7100	15.2200	37.6700	0.6200
T: N29	6.9600	299.4000	26.5100	42.9200	27.9800	44.7500	0.6200
T: N52	7.1700	86.1000	6.8200	12.3100	7.1900	16.6700	0.5700
T: N54	6.3700	248.5200	21.5600	38.1400	26.6100	33.5600	0.5500
T: N55	6.2500	262.5500	23.1600	41.0300	28.3800	35.3900	0.5500
T: N56	6.6800	100.1300	8.4100	15.1900	8.9500	18.5000	0.5600
T: N99	6.2400	162.2600	15.5700	25.5100	16.5800	22.5000	0.6000
T: N100	8.1400	122.1400	9.7000	15.3000	9.9900	25.3300	0.6500
T: N131	4.9000	88.1800	8.9800	17.6200	9.8200	14.0000	0.5000
T: N86	9.7300	389.3000	24.2800	43.5100	24.5500	96.7500	0.6100
T: N126	7.1100	142.1800	11.4000	20.3900	11.9700	29.3300	0.5700
T: N27	7.0600	303.3900	26.0200	43.2500	27.4400	51.8300	0.6100
T: N64	10.3600	321.1800	19.2300	30.8900	21.6700	32.6200	0.6200

Figura 5.29 Fragment din grila datelor rețelei neuronale artificiale 74_struct_ANN.

Ordinea în care apar cei 25 de compuși în grila datelor rețelei neuronale artificiale din Figura 5.29 diferă de cea din Figura 5.23. Mai precis, referitor la compușii NBOMe din setul de instruire al celor două rețele neuronale, primii 3 compuși în ambele figuri au rămas pe aceeași poziție (NBOMe1, NBOMe10, NBOMe2), în timp ce următorii 5 compuși NBOMe au cu totul altă poziție.

Importanța relativă a sistemului 74_struct_ANN, determinată pentru primii 44 cei mai importanți descriptori ai rețelei construite cu 74 de descriptori structurali este arătată în Figura 5.31, în ordine descrescătoare.

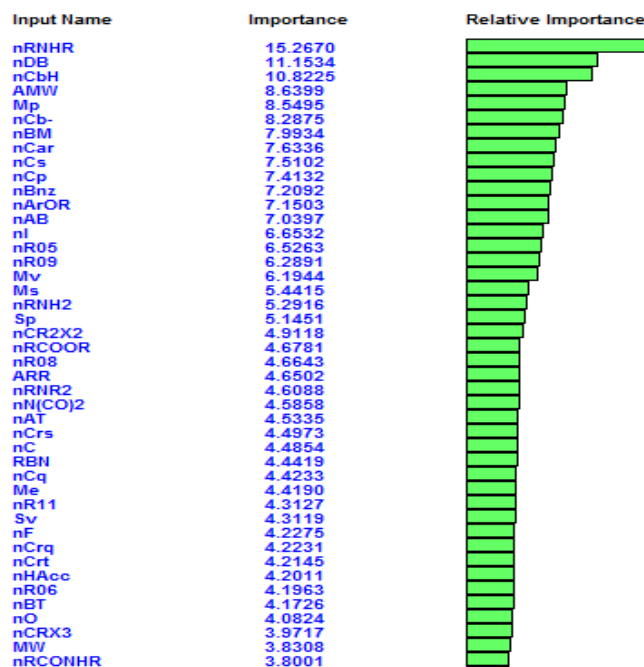


Figura 5.31 Primele 44 variabile cu cea mai mare importanță relativă prin analizarea rețelei neuronale artificiale 74_struct_ANN [267].

Rezultatele procesului de validare ale sistemului 74_struct_ANN sunt prezentate în Tabelul 5.17.

Tabelul 5.17 Rezultatele procesului de validare ale sistemului 74_struct_ANN [267].

Rețeaua neuronală Validarea parametrului	74_struct_ANN
TPR (%)	100
TNR (%)	83,33
FNR (%)	0
FPR (%)	16,67
CR (%)	99,38
CCR (%)	84,9

Comparând rezultatele proceselor de validare atât pentru sistemul 74_struct_ANN cât și pentru sistemul 74CD-FG_ANN (vezi Tabelele 5.16 și 5.17), se observă că rețeaua 74_struct_ANN are cea mai bună eficiență. Este de remarcat sensibilitatea deosebită obținută pentru ambele sisteme (TPR = 100%). Selectivitatea rețelei 74_struct_ANN (TNR = 83,33%) este mai mare decât în cazul sistemului 74CD-FG_ANN (TNR = 80,99%). Pentru ambele rețele, rata falselor negative este nulă. Diferența dintre rata de clasificare a sistemului 74_struct_ANN și 74CD-FG_ANN este de 1,25%, iar diferența dintre ratele de clasificare corectă este 2,1%. Atât rata de clasificare cât și rata de clasificare corectă sunt mai bune în cazul rețelei 74_struct_ANN.

În continuare, pentru **determinarea arhitecturii optime a sistemului de detecție a halucinogenelor NBOMe**, au fost construite alte trei rețele, în care **numărul variabilelor de intrare a fost redus progresiv**, selectând variabilele de intrare în funcție de importanța acestora. Cele mai importante variabile au fost identificate folosind rețeaua 74_struct_ANN.

Apoi a fost construită rețeaua neuronală 34_imp_struct_ANN, care are drept variabile de intrare primii 34 cei mai importanți descriptori structurali ai rețelei 74_struct_ANN. Noul sistem are 12 noduri ascunse și 432 de conexiuni ponderate după optimizare.

Pentru a analiza dinamica performanțelor clasificării, au fost construite alte două sisteme ANN prin modificarea (creșterea sau scăderea cu 10) a numărului de descriptori incluși în baza de date de instruire. Prin urmare, cel de-al treilea ANN (44_imp_struct_ANN) a fost creat utilizând ca variabile de intrare doar primii 44 cei mai importanți descriptori structurali (identificați cu ajutorul rețelei 74_struct_ANN). Arhitectura 44_imp_struct_ANN, derivată din procesul de optimizare, constă din 12 noduri ascunse și 552 de conexiuni.

În cele din urmă, primii 24 cei mai importanți descriptori structurali (identificați cu rețeaua inițială) au fost folosiți pentru a construi 24_imp_struct_ANN, rețea care are 13 noduri ascunse și 338 conexiuni după optimizare.

Trebuie să subliniem că 11 dintre cei mai sensibili descriptori moleculari prezentați în Figura 5.32, fac parte și dintre cei găsiți ca fiind cei mai importanți descriptori structurali. Din acest motiv, rețelele 34_imp_struct_ANN, 44_imp_struct_ANN și 24_imp_struct_ANN au fost construite numai cu acei descriptori care sunt semnificativ mai importanți decât restul descriptorilor, așa cum se arată în Figura 5.31.

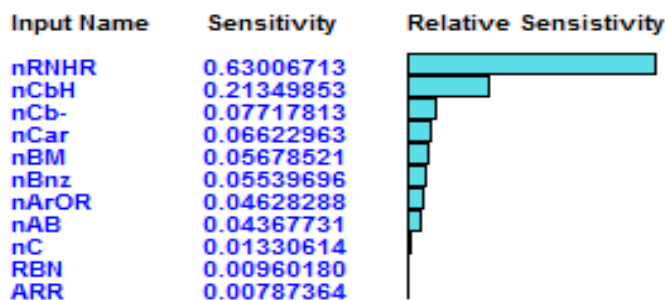


Figura 5.32 Primele 11 variabile identificate cu cea mai mare sensibilitate relativă prin analizarea rețelei neuronale artificiale 74_struct_ANN [267].

Rețeaua 34_imp_struct_ANN conține 21 de descriptori constituționali și 13 grupări funcționale ca variabile de intrare. Un număr de 14 cicluri de învățare au fost necesare în procesul de învățare.

În cazul 44_imp_struct_ANN, au fost necesare 9 cicluri de învățare în procesul de învățare, în timp ce în cazul rețelei 24_imp_struct_ANN, procesul de învățare s-a încheiat după 10 cicluri.

Tabelul 5.18 Rezultatele procesului de validare ale sistemelor 34_imp_struct_ANN, 44_imp_struct_ANN și 24_imp_struct_ANN [267].

Validarea parametrului	Rețeaua neuronală artificială		
	34_imp_struct_ANN	44_imp_struct_ANN	24_imp_struct_ANN
TPR (%)	100	100	100
TNR (%)	88,97	83,33	86,21
FNR (%)	0	0	0
FPR (%)	11,03	16,67	13,79
CR (%)	100	99,38	100
ACC (%)	90	84,9	87,5

Tabelele 5.17 și 5.18 indică faptul că toate sistemele ANN prezentate în acest studiu au o sensibilitate foarte bună: toate halucinogenele NBOMe sunt recunoscute fără excepție (TPR = 100%, FNR = 0%). Rețelele 74_struct_ANN și 44_imp_struct_ANN au aceeași rată de clasificare a negativelor (TNR = 83,33%). Aceste două rețele au putut clasifica aproape toate substanțele supuse clasificării (CR = 99,38%) [267].

Analiza indicilor de merit determinați pentru rețeaua 34_imp_struct_ANN indică faptul că reducerea numărului de variabile de intrare (selectate în funcție de importanța lor) generează o selectivitate mai mare (TNR = 88,97%). Aceasta crește cu 5,64% comparativ cu sistemele ANN prezentate mai sus. În acest caz, de asemenea, selecția variabilelor de intrare a crescut CR până la 100%.

O altă observație importantă este că, prin reducerea la mai puțin de jumătate a numărului de variabile de intrare ale sistemelor ANN create doar cu cei mai importanți descriptori ai sistemului 74_struct_ANN, rezultatele sunt vizibil îmbunătățite. Procesul de validare indică o selectivitate foarte bună (TNR = 86,21%) pentru rețeaua 24_imp_struct_ANN. Rețelele 34_imp_struct_ANN și 24_imp_struct_ANN sunt ambele foarte selective, cu TNR > 86% și CR = 100%. Rata lor ACC diferă cu 2,5% (ACC = 90% pentru 34_imp_struct_ANN și ACC = 87,5% pentru 24_imp_struct_ANN).

În concluzie, 34_imp_struct_ANN este cel mai eficient sistem de screening. Această rețea poate fi utilizată cu succes pentru a prezice și estima toxicitatea compușilor noi care au o structură moleculară similară cu halucinogenii NBOMe. Utilizarea sa economisește timp analitic și diminuează costurile studiilor de toxicitate [266-267].

Din punct de vedere metodologic, putem trage concluzia că diminuarea numărului variabilelor de intrare folosind drept criterii de selecție importanța și/sau sensibilitatea variabilelor este benefică atât timp cât se atinge un raport optim între numărul de variabile de intrare și numărul de compuși incluși în baza de date. Altfel spus, în fiecare caz în parte trebuie analizat cât de mult se poate reduce numărul variabilelor de intrare astfel încât acest proces să conducă la o îmbunătățire a performanțelor sistemului de clasificare prin eliminarea informației redundante din baza de date. Dincolo de această limită însă, sistemul începe să nu mai aibă suficient de multă informație, respectiv suficientă putere de modelare și discriminare, pentru a fi capabil să atribuie identitatea de clasă în mod eficient.

5.4 Alegerea grupărilor funcționale relevante pentru optimizarea rețelelor neuronale artificiale care detectează halucinogene NBOMe

În acest subcapitol sunt prezentate serii de sisteme ANN capabile să clasifice halucinogenele NBOMe pe baza celor mai importante grupări funcționale identificate din sistemul 31FG-ANN. Mărimea bazei de date de intrare a fost variată pentru a găsi arhitectura cea mai eficientă.

Sistemul 31FG-ANN are ca variabile de intrare cele 31 de grupări funcționale, care au fost calculate pentru fiecare dintre cei 160 de compuși menționați la începutul acestui capitol. Pentru a estima numărul minim de variabile de intrare necesare pentru a obține un sistem eficient, alte două ANN-uri au fost create utilizând ca variabile de intrare primele 20 cele mai importante grupări funcționale (rețea 20imp_FG_ANN), respectiv primele 10 cele mai importante grupări funcționale (rețea 10imp_FG_ANN). Importanța variabilelor a fost determinată prin analiza 31FG-ANN. Importanța relativă, determinată pentru primii 28 de descriptori importanți ai rețelei 31FG-ANN, este prezentată în ordine descrescătoare în subcapitolul 5.2.1, mai precis în Figura 5.11.

Rețeaua 20imp_FG_ANN are 11 noduri ascunse și 242 de conexiuni ponderate după optimizare. Pentru încheierea procesului de învățare au fost necesare un număr de 15 cicluri de învățare (vezi Figura 5.33).

Doar 12 cicluri de învățare au fost necesare pentru a antrena rețeaua neuronală artificială construită cu doar 10 cele mai importante grupări funcționale (rețeaua 10imp_FG_ANN). Acest sistem are 8 noduri ascunse și 96 de conexiuni ponderate după optimizare.

Rezultatele obținute pentru sistemul ANN construit cu primele 20 cele mai importante grupări funcționale sunt prezentate în Tabelul 5.19, iar cele obținute pentru 10imp_FG_ANN în Tabelul 5.20.

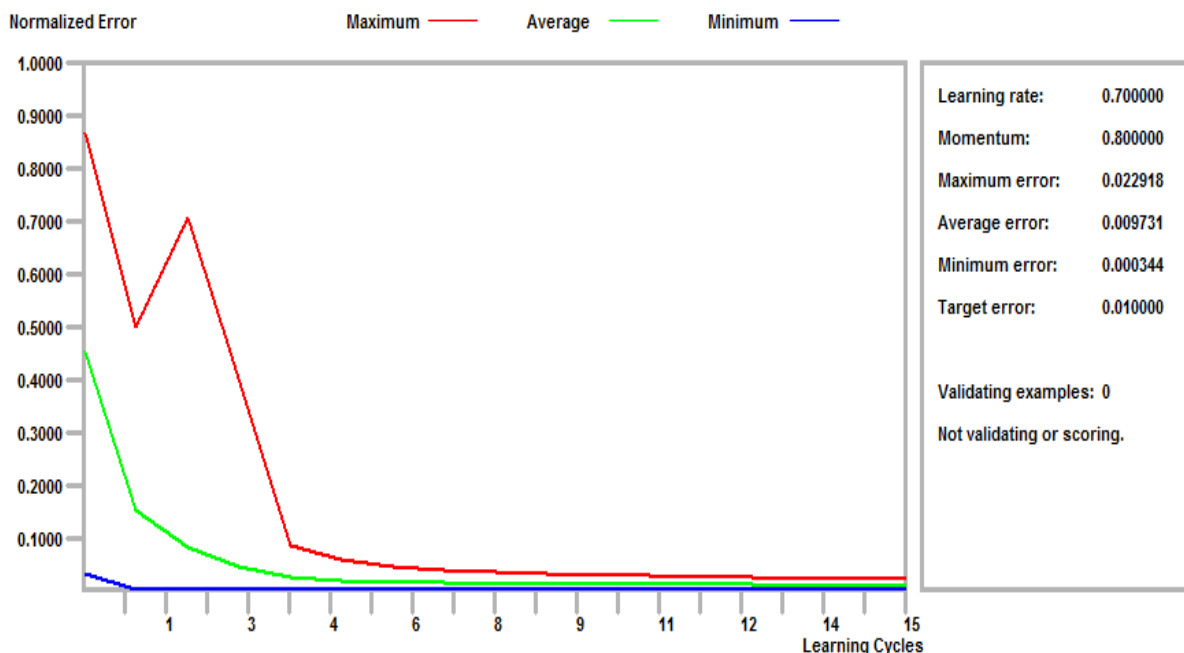


Figura 5.33 Antrenarea rețelei neuronale artificiale 20imp_FG_ANN, construită cu primele 20 cele mai importante grupări funcționale ale 31FG-ANN [268].

Tabelul 5.19 Precizia de clasificare indicată de procesul de validare a rețelei neuronale artificiale 20imp_FG_ANN construită cu primele 20 cele mai importante grupări funcționale ale 31FG-ANN [268].

Validarea parametrului \ Rețeaua neuronală	20imp_FG_ANN
TPR (%)	100
TNR (%)	88,19
FNR (%)	0
FPR (%)	11,80
CR (%)	99,38
ACC (%)	89,31

Tabelul 5.20 Precizia de clasificare indicată de procesul de validare a rețelelor neuronale artificiale 10imp_FG_ANN construită cu primele 10 cele mai importante grupări funcționale ale 31FG-ANN [268].

Validarea parametrului \ Rețeaua neuronală	10imp_FG_ANN
TPR (%)	100
TNR (%)	88,28
FNR (%)	0
FPR (%)	11,72
CR (%)	100
ACC (%)	89,38

Rezultatele indică faptul că niciuna dintre aceste rețele nu reușește să recunoască drept negative aceleași false pozitive, respectiv N-metiltriptamina, oxifedrina, P-hidroxi-fedrina, pipradolul și papaverina. Structurile lor moleculare sunt reprezentate în Figura 5.35.

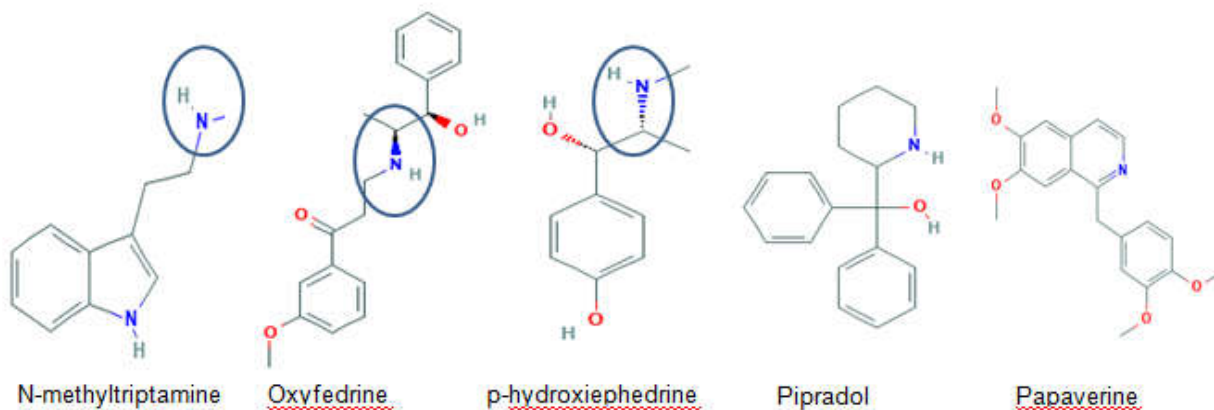


Figura 5.35 Structura moleculară a negativelor clasificate drept (false) pozitive de către rețelele 20imp_FG_ANN și 10imp_FG_ANN [268].

Concluzii

După cum indică Figura 5.11, cel mai important descriptor este nRNHR, adică numărul de grupări amino secundare. Putem concluziona că primii trei compuși au fost clasificați greșit ca falși pozitivi, cel mai probabil, deoarece conțin o amină secundară alifatică, o grupă chimică care se găsește și în structurile moleculare ale halucinogenelor NBOMe. Clasificarea greșită a ultimelor două negative menționate în Figura 5.35, pipradol și papaverină, se datorează probabil faptului că nCar, numărul de carboni aromatici, care este un alt descriptor extrem de important (vezi Figura 5.11), are valoarea 12 (carboni aromatici) atât pentru acești doi compuși negativi (non-NBOMe), cât și pentru compușii NBOMe.

Tabelul 5.19 și Tabelul 5.20 indică faptul că ambele sisteme ANN (rețelele 20imp_FG_ANN și 10imp_FG_ANN) create cu cele mai importante grupări funcționale, au o sensibilitate remarcabilă. Ambele sunt caracterizate prin TPR = 100%, ceea ce înseamnă că toate pozitivele (halucinogenele NBOMe) sunt recunoscute ca atare. Prin urmare, dacă variabilele de intrare sunt selectate în funcție de importanța lor, baza de date de intrare poate fi diminuată de la 31 la 10 grupări funcționale, fără a pune în pericol sensibilitatea screeningului pentru halucinogenele NBOMe.

Atât rețeaua 20imp_FG_ANN, cât și rețeaua 10imp_FG_ANN au o selectivitate bună, rata lor de clasificare corectă a negativelor (TNR > 86%) fiind aproape aceeași. Așadar, selectarea variabilelor în funcție de importanța lor nu afectează nici capacitatea lor de a distinge halucinogenele NBOMe de negative.

O observație importantă este că rețelele create cu cele mai importante grupări funcționale au putut să clasifice toate substanțele supuse clasificării, cu excepția 20imp_FG_ANN, pentru care CR = 99,38%. Pe de altă parte, scăderea numărului de variabile de intrare (în funcție de importanța lor) la 10, a crescut CR până la 100% (pentru 10imp_FG_ANN).

Prin urmare, putem concluziona că cel mai performant ANN este 10imp_FG_ANN. Cu alte cuvinte, ANN-urile construite cu selecții formate din cele mai importante grupări funcționale, în special 10imp_FG_ANN, sunt instrumente valoroase pentru estimarea toxicității compușilor care au o structură moleculară similară cu cele ale halucinogenelor NBOMe. Sistemul 10imp_FG_ANN este, de asemenea, foarte rentabil, deoarece elimină costurile importante legate de sinteză, precum și testarea clinică și toxicologică a unui medicament necunoscut care trebuie evaluat toxicologic [268].

Concluzii generale și direcții viitoare de cercetare și dezvoltare

Dintre toate sistemele construite cu descriptori moleculari, sistemele 96TD_ANN și 160_3D-MoRSE_ANN, construite cu descriptori topologici și, respectiv, descriptori 3D-MoRSE, sunt cele mai eficiente în recunoașterea identității de clasă a noilor compuși halucinogenici care au o structură moleculară similară cu cele care formează clasa de amfetamine halucinogene ilicite NBOMe. Sistemul 96TD_ANN este cel mai selectiv (TNR = 97,24%), adică are cea mai eficientă capacitate în clasificarea negativelor.

În aceste două sisteme, atât rata falselor pozitive, cât și a falselor negative au valori remarcabil de scăzute, de unde se poate deduce că descriptorii utilizați în construirea rețelelor prezentate în teză conțin informații suficiente și eficiente de modelare și discriminare, care permit rețelelor neuronale artificiale să distingă cu succes halucinogenele NBOMe (pozitivele) de compușii non-NBOMe (negativele). Aceste sisteme au capacitatea de identificare a oricărui halucinogen inclus în baza de

date, dar și a noilor substanțe de abuz care nu sunt incluse în baza de date și care dețin o structură moleculară, respectiv o toxicitate similară (activitate biologică) membrilor clasei de droguri de sinteză NBOMe.

O primă direcție de cercetare pentru construirea unui sistem de detecție automată a halucinogenelor NBOMe a fost **identificarea tipului de descriptorii care pot asigura o detecție cât mai eficientă a acestor droguri**. Cum nu există o regulă care să indice tipul de descriptorii moleculari care sunt cei mai adecvați pentru caracterizarea și identificarea unei clase de compuși, au fost testate patru tipuri de descriptorii (topologici, 3D-MoRSE, constituționali și grupări funcționale). Astfel, au fost contruite sisteme automate de clasificare ANN cu fiecare dintre aceste patru tipuri de descriptorii. Pentru a identifica care sunt cei mai adecvați pentru identificarea automată a halucinogenelor NBOMe, au fost calculați, pentru fiecare sistem, o serie de indici de merit. Comparând aceste valori, s-a ajuns la concluzia că **sistemele ANN construite cu descriptorii topologici și 3D-MoRSE (determinate pentru structurile moleculare optimizate ale acestor compuși) au cele mai bune performanțe în recunoașterea identității de clasă a acestor substanțe periculoase de abuz (NBOMe)**. Aceste două rețele neuronale se încadrează în cerințele (standardele de precizie) medico-legală cerute pentru un instrument de screening și din punctul de vedere al preciziei generale de clasificare.

A doua direcție de cercetare a urmărit **reducerea timpului de analiză și astfel reducerea costurilor de analiză**. Pentru acesta, am studiat efectul reducerii numărului de variabile de intrare din baza de date cu ajutorul cărora au fost construite sistemele ANN. Selecția variabilelor de intrare în sistem a fost realizată folosind diverse criterii, respectiv importanța și sensibilitatea variabilelor de intrare.

Rezultatele obținute au indicat faptul că selectarea variabilelor de intrare în funcție de importanța lor relativă poate crește selectivitatea și, în consecință precizia sistemelor ANN. Eliminarea informației redundante simplifică procesul de analiză și crește viteza de procesare a informației. Acest lucru este valabil atât timp cât variabilele păstrate în baza de date încă mai conțin suficientă informație pentru a asigura o putere de modelare și de discriminare suficient de mare. Rezultatele au indicat însă și faptul că, dacă numărul variabilelor de intrare scade sub o anumită **limită**, atunci eficiența sistemului ANN scade. Rezultatele au indicat că această limită depinde în principal de tipul variabilelor de intrare (în cazul nostru a descriptorilor) și de raportul dintre numărul de probe și cel de variabile de intrare din baza de date folosită pentru instruirea și validarea sistemului ANN. Concluzia este că, în fiecare caz particular se impune determinarea cu atenție a acestei limite, prin analiza efectului reducerii și selectării variabilelor de intrare.

Comparând sistemele ANN construite cu baze de date de intrare care conțin doar descriptorii cei mai importanți, s-a dedus că cele mai eficiente sunt rețelele construite cu grupări funcționale, descriptorii topologici sau cu descriptorii 3D-MoRSE, care au o precizie remarcabilă, adică $CR = 100\%$ și $ACC > 95\%$. Rezultatele indică faptul că toate sistemele ANN studiate sunt capabile să detecteze toate halucinogenele NBOMe, fără excepție ($TPR = 100\%$, $FNR = 0\%$).

Putem concluziona că rețelele neuronale artificiale care au ca variabile de intrare **grupările funcționale, descriptorii topologici și descriptorii 3D-MoRSE, selectați în funcție de importanța lor, și în special 15impFG-ANN, se pot folosi cu succes pentru detecția și estimarea toxicității noilor compuși care au o structură moleculară similară cu halucinogenele NBOMe**.

Dintre sistemele ANN construite numai cu cele mai sensibile variabile de intrare, sistemele 96TD_ANN, 160_3D-MoRSE_ANN și 50senz_3D-MoRSE_ANN recunosc toate halucinogenele NBOMe ca atare fără excepție. Cele mai bune rețele sunt 96TD_ANN și 9senz_topo_ANN (TNR = 97,24%), urmate de 160_3D-MoRSE_ANN (TNR = 95,14%).

În final, a treia direcție de cercetare a urmărit în ce măsură performanța sistemelor ANN poate fi îmbunătățită prin construirea acestora pornind de la baze de date concatenate, care să includă combinații de mai multe tipuri de descriptori. Astfel, sistemul 74CD-FG_ANN, construit cu descriptori constituționali și grupări funcționale, dă rezultate foarte bune. Acesta are o sensibilitate foarte bună (o rată de TP 100%), ceea ce înseamnă că toate halucinogenele NBOMe sunt recunoscute corect. Totodată, sistemul este și selectiv, având respectiv o eficiență a clasificării negativelor (halucinogene non-NBOMe) foarte bună (TNR = 80,99%).

Rețelele 74CD-FG_ANN și 74_struct_ANN 74_au fost construite modificând **ordinea includerii compuşilor în baza de date**, pentru a se verifica în ce măsură acest lucru afectează performanțele rețelei. Rezultatele au indicat faptul că ordinea în care sunt incluse probele în baza de date afectează doar foarte puțin indicii de merit a rețelei.

Mai departe s-a testat efectul reducerii numărului de variabile de intrare asupra performanțelor sistemelor ANN construite cu ajutorul bazelor de date concatenate. Rețelele 74_struct_ANN și 44_imp_struct_ANN au aceeași clasificare a negativelor (TNR = 83,33%). Aceste două rețele au putut clasifica toate eşantioanele supuse clasificării (CR = 99,38%).

Atunci când numărul variabilelor de intrare a fost scăzut și mai mult, respectiv la analiza rezultatelor procesului de validare a rețelei 34_imp_struct_ANN, s-a dedus că reducerea numărului de variabile de intrare, selectate în funcție de importanța lor pentru rețelele construite cu descriptori structurali, generează o selectivitate mai mare (TNR = 88,97%) cu 5,64%.

Indicii de merit indică însă că atunci când numărul de variabile este redus mai mult de o anumită limită, eficiența sistemului ANN se poate deteriora. Comparând rezultatele obținute în urma procesului de validare a sistemelor 24_imp_struct_ANN și 34_imp_struct_ANN, se poate deduce că 34_imp_struct_ANN este cel mai eficient sistem de screening. Ambele rețele (24_imp_struct_ANN și 34_imp_struct_ANN) sunt foarte selective, cu TNR > 86%, CR = 100%, dar rata lor ACC diferă cu 2,5%.

Analiza generală a tuturor indicilor de merit rezultate în urma procesului de validare ale rețelelor neuronale artificiale menționate în capitolul V indică faptul că **96TD_ANN este cel mai eficient sistem, urmat de 45imp_topo_ANN și apoi de 160_3D-MoRSE_ANN, 15impFG-ANN, 80imp_3D-MoRSE_ANN.**

În concluzie, sistemele de detecție computerizate a halucinogenelor NBOMe, construite cu ajutorul ANN și a descriptorilor, au o multitudine de avantaje, printre care reamintim: evitarea costurilor de sinteză, precum și a costurilor și a timpului de analiză necesitat de testele clinice și toxicologice de evaluare a toxicității halucinogenelor necunoscute.

Rezultatele indică faptul că testările prezentate în teză sunt imperios necesare în fiecare caz particular de substanțe de detectat, deoarece performanțele sistemului ANN sunt determinate de foarte multe aspecte. Arhitectura optimă a rețelei ANN este influențată de tipul substanțelor detectate, de tipul variabilelor de intrare, de raportul dintre numărul acestora și a numărului de compuși incluși în baza de date, etc.

Direcții viitoare de cercetare și dezvoltare

Sistemul inteligent de detecție automată a amfetaminelor halucinogene dezvoltat în această teză evidențiază: automatizarea procesului de recunoaștere a clasei de substanțe căreia îi aparține compusul analizat într-un timp relativ scurt, precum și operarea detecției cu o sensibilitate și o selectivitate maximă.

Avem în vedere următoarele direcții viitoare de cercetare și dezvoltare:

- Crearea și testarea altor rețele neuronale artificiale pentru detecția halucinogenelor NBOMe folosind ca vectori de intrare alte tipuri de descriptori;
- Dezvoltarea bazei de date curente prin adăugarea de noi halucinogene NBOMe, pe măsură ce noi substanțe din această familie de droguri, concepute în laboratoare clandestine, vor fi identificate; actualizarea continuă a bazei de date prin calculul descriptorilor acestor substanțe va crește continuu capacitatea de detecție a sistemului ANN de screening și va permite ca autoritățile competente la nivel național, european sau mondial să fie mai eficiente în aplicarea legii, să poată sancționa din punct de vedere penal persoanele care produc, dețin, comercializează și/sau consumă ilegal substanțe ilicite;
- Dezvoltarea unor sisteme de detecție automată a halucinogenelor NBOMe bazate pe alte tehnici de inteligență artificială, cum ar fi Analiza Componentelor Principale (Principal Component Analysis, PCA) sau Analiza clusterelor;
- Testarea eficienței unor combinații de astfel de tehnici, cum ar fi PCA și ANN, având în vedere că PCA este o tehnică aplicată eminent pentru reducerea dimensionalității unei baze de date;
- Dezvoltarea de sisteme de detecție analoage pentru alte familii de substanțe de abuz, sintetice sau naturale, cum ar fi canabinoizii.

Lista lucrărilor publicate și prezentate

Lucrări publicate ISI

- indexate Thomson Reuters Web of Knowledge – Web of Science (WoS)

1. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial neural networks designed to identify NBOME hallucinogens based on selected molecular descriptors, in Ioanid, A., Niculescu, A., Fleaca, B. (Eds), *Management Perspectives in the Digital Transformation*, 2019, pp. 213-222. ISSN: 2344-0937 **WOS:000519338200020**

2. Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., DFT Characterization of MDMA Methylene Homologue, a Chemical Compound with Psychoactive Properties, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), *AIP Conference Proceedings*, vol. 2075, issue 1, Article number 170027 (2019). DOI:10.1063/1.5091392. ISSN: 0094-243X ISBN: 978-0-7354-1803-5 **WOS:000472653800275**

<https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5091392><https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>

LUCRARE CITATĂ ÎN

Veved, A., Ejuh, G.W., Djongyang, N., Study of the optoelectronic and piezoelectric properties of ZrO₂ doped PVDF from quantum chemistry calculations, *Chinese Journal of Physics* 63 (2020) 213-219. ISSN:0577-9073

ISI Impact factor 1.894 (2018)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0577907319309694>

3. Negoita, C., Praisler M., **Ion, A.**, Artificial Intelligence Application Designed to Screen for New Psychoactive Drugs Based on their ATR-FTIR spectra, *Proceedings of the 10th Jubilee International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 August 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), *AIP Conference Proceedings*, vol. 2075, issue 1, Article number 170026 (2019). DOI: 10.1063/1.5091391 ISSN: 0094-243X ISBN: 978-0-7354-1803-5 **WOS:000472653800274**

<https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5091391><https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>

- în curs de indexare Thomson Reuters Web of Knowledge – Web of Science (WoS)

1. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Screening for NBOME hallucinogens based on Artificial Neural Networks and structural descriptors, *2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019*, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8970048. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8970048 IEEE, Electronic ISSN: 2575-5145 Print on Demand (PoD) ISSN: 2575-5137 ISBN: 978-172812603-6

<https://ieeexplore.ieee.org/document/8970048><http://www.ehbconference.ro/>

2. Rîndunică (Coman), M. M., Gosav, S., Praisler, M., **Ion, A.**, QSAR model based on molecular descriptors built to predict the CB1 binding affinity of JWH cannabinoids, *2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019*, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8969920. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8969920 IEEE, Electronic ISSN: 2575-5145 Print on Demand (PoD) ISSN: 2575-5137 ISBN: 978-172812603-6

<https://ieeexplore.ieee.org/document/8969920><http://www.ehbconference.ro/>

3. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial Neural Networks designed to identify NBOME hallucinogens based on the most sensitive molecular descriptors, *6th International Symposium on Electrical and Electronics Engineering- ISEEE 2019*, 18 - 20 October 2019, Galați, Romania <http://www.iseee.ugal.ro/2019/>
4. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., C. Negoita, Artificial neural network designed to identify NBOME hallucinogens based on 3D-MoRSE descriptors and topological descriptors, in Precup R.-E. (Ed.), *2019 23rd International Conference on System Theory, Control and Computing, ICSTCC 2019 – Proceedings*, Article number 8885908, Pages 872-876. DOI: 10.1109/ICSTCC.2019.8885908 ISSN: 2372-1618. ISBN: 978-172810699-1 <https://ieeexplore.ieee.org/document/8885908>

Lucrări publicate în reviste BDI

1. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Choosing relevant functional groups for optimizing Artificial Neural Networks detecting NBOME hallucinogens, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year X (XXXXI) 2019*, No. 2, p. 159-165. ISSN 2067-2071 http://www.phys.ugal.ro/Annals_Fascicle_2/
2. Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., Artificial neural network designed to identify NBOME hallucinogens based on molecular descriptors, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year X (XXXXI) 2018*, No. 1, p. 33-39. ISSN 2067-2071 http://www.phys.ugal.ro/Annals_Fascicle_2/
3. **Ion, A.**, Praisler, M., Vibrational Analysis of new Hallucinogenic Amphetamines based on ATR-FTIR Spectra, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year IX (XXXX) 2017*, No. 1, p. 108-111. ISSN 2067-2071, http://www.phys.ugal.ro/Annals_Fascicle_2/

Lucrări comunicate la conferințe internaționale

1. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Screening for NBOME hallucinogens based on Artificial Neural Networks and structural descriptors, *2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019*, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8970048. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8970048 IEEE, Electronic ISSN: 2575-5145 Print on Demand(PoD) ISSN: 2575-5137 ISBN: 978-172812603-6 <https://ieeexplore.ieee.org/document/8970048><http://www.ehbconference.ro/>
2. Rîndunică (Coman), M. M., Gosav, S., Praisler, M., **Ion, A.**, QSAR model based on molecular descriptors built to predict the CB1 binding affinity of JWH cannabinoids, *2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019*, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8969920. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8969920 IEEE, Electronic ISSN: 2575-5145 Print on Demand(PoD) ISSN: 2575-5137 ISBN: 978-172812603-6 <https://ieeexplore.ieee.org/document/8969920><http://www.ehbconference.ro/>
3. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial neural networks designed to identify NBOME hallucinogens based on selected molecular descriptors, *9th International Conference of Management and Industrial Engineering "Management Perspectives in the Digital*

Transformation -ICMIE 2019, 14t – 16 November, 2019, Bucharest, Romania.
<http://www.icmie-faima.ro/>

4. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial Neural Networks designed to identify NBOME hallucinogens based on the most sensitive molecular descriptors, *6th International Symposium on Electrical and Electronics Engineering- ISEEE 2019*, 18 - 20 October 2019, Galați, Romania <http://www.iseee.ugal.ro/2019/>

5. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., C. Negoita, Artificial neural network designed to identify NBOME hallucinogens based on 3D-MoRSE descriptors and topological descriptors, in Precup R.-E. (Ed.), *2019 23rd International Conference on System Theory, Control and Computing, 9-11 October 2019, ICSTCC 2019 – Proceedings*, Article number 8885908, Pages 872-876. DOI: 10.1109/ICSTCC.2019.8885908 ISSN: 2372-1618 .ISBN: 978-172810699-1
<https://ieeexplore.ieee.org/document/8885908http://icstcc2019.cs.upt.ro/>

6. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial neural network designed to identify NBOME hallucinogens based on 3D-MoRSE descriptors and topological descriptors, *UGAL International Conference “Multidisciplinary HUB for the Higher Education Internationalization by Means of Innovative Interaction with the Labour Market and Society”*, 26 -27 October 2018, Galati, Romania.
<http://fdi.ugal.ro/index.php/ro/conference-home>

7. Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., DFT Characterization of MDMA Methylene Homologue, a Chemical Compound with Psychoactive Properties, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. <https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>

8. Negoita, C., Praisler, M., **Ion, A.**, Artificial Intelligence Application Designed to Screen for New Psychoactive Drugs Based on their ATR-FTIR spectra, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. <https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>

9. Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., Computational Study of 3,4-Methylenedioxypropylvalerone, *18th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2018*, 10-13 July 2018, Constanta, Romania. <http://ibwap.ro/>

10. Gosav, S., Maftai, D., **Ion, A.**, Praisler, M., Theoretical Investigation of the Chemical Potential of 3,4-Methylenedioxypropylvalerone, *18th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2018*, 10-13 July 2018, Constanta, Romania. <http://ibwap.ro/>

11. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., “Molecular Structure Optimisation of New Hallucinogenic Amphetamines”-IVth Edition of the International Conference *New Trends In Environmental And Materials Engineering (TEME 2017)*, Galati, 25-27 Octombrie 2017. <http://www.teme.ugal.ro/>

12. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., "Physico-Chemical Characterization of New Hallucinogenic Amphetamines Based on Molecular Descriptors"-IVth Edition of the International Conference *New Trends In Environmental And Materials Engineering* (TEME 2017), Galati, 25-27 Octombrie 2017 <http://www.teme.ugal.ro/>

Lucrări comunicate la conferințe naționale

1. **Ion, A.**, Praisler, M., Optimisation Methods Applied for Modelling the Molecular Structure of Some New Hallucinogenic Amphetamines, *Congresul National cu participare internationala pentru Studenti, Farmacisti, Medici Rezidenti, Medici Dentisti, Asistenti Medicali generalisti si Moase GALMED 2020*, Editia a X-a, 12 - 15 Martie 2020, Galati, Romania. <http://galmed.ssmg.ro/>

2. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Physico-Chemical Characterisation Of Some Recently Discovered Hallucinogenic Drugs Performed By Using Molecular Descriptors, *Congresul National cu participare internationala pentru Studenti, Farmacisti, Medici Rezidenti, Medici Dentisti, Asistenti Medicali generalisti si Moase GALMED 2020*, Editia a X-a, 12 - 15 Martie 2020, Galati, Romania. <http://galmed.ssmg.ro/>

3. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Improved architecture of ANN system designed to identify NBOME hallucinogens based on topological descriptors, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2019*, 7th Edition, 13 - 14 June 2019, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

4. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Choosing relevant functional groups for optimizing Artificial Neural Networks detecting NBOME hallucinogens, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2019*, 7th Edition, 13 - 14 June 2019, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

5. Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., Artificial neural network designed to identify NBOME hallucinogens based on molecular descriptors, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2018*, 6th Edition, 7 - 8 June 2018, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

6. **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Importance and sensitivity criteria applied to improve the efficiency of an ANN system detecting NBOME hallucinogens, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2018*, 6th Edition, 7 - 8 June 2018, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

7. **Ion, A.**, Praisler, M., Vibrational Analysis of new Hallucinogenic Amphetamines based on ATR-FTIR Spectra, *Book of abstracts CSSD-UDJG 2017*, 5th Edition, 8 - 9 June 2017, Galati, Romania, p. 59. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2017>

Premii:

Mențiune : **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Importance and sensitivity criteria applied to improve the efficiency of an ANN system detecting NBOME hallucinogens, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2018*, 6th Edition, 7 - 8 June 2018, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

Bibliografie selectivă

- [1] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, *Drug-related deaths and mortality in Europe July 2019*, Lisbon, Portugal, TD-03-19-444-EN-N , www.emcdda.europa.eu.
- [2] Biroul ONU pentru Droguri și Criminalitate – UN Office for Drugs and Crime (UNODC) https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_2_DRUG_DEMAND.pdf
- [3] Europol. www.europol.europa.eu.
- [4] Interpol. www.interpol.int.
- [5] Consiliul Internațional pentru Controlul Drogurilor - International Narcotics Control Board (INCB) www.incb.org
- [6] Agenția Națională Antidrog www.anagov.ro
- [7] Worlds Customs Organization <http://www.wcoomd.org/>
- [8] Grupul de Acțiune Financiară Internațională (FATF) <http://www.fatf-gafi.org>
- [9] Pei Y., Asif-Malik A., Canales J.J. (2016), *Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications*. *Frontiers in Neuroscience*; **10**: 148.
- [12] Offermanns S., Rosenthal W. (2008), *Encyclopedia of Molecular Pharmacology (2nd ed.)*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [13] Gosav S. (2008), *Studii privind identificarea amfetaminelor ilicite prin metode spectrale și de inteligență artificială*. Editura Tehnopress, Iași.
- [15] Meyer J.S. (2013), *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives*. *Substance Abuse and Rehabilitation*; **4**: 83–99.
- [16] Kim S., Chen J., Cheng T., Gindulyte A., He J., He S., Li Q., Shoemaker B.A., Thiessen P.A., Yu B., Zaslavsky L., Zhang J., Bolton E.E. *PubChem 2019 update: improved access to chemical data*. *Nucleic Acids Res*. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Database* **47** (D1): D1102-1109. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [17] Liechti M., Baumann C., Gamma A., et al. (2000), *Acute Psychological Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are Attenuated by the Serotonin Uptake Inhibitor Citalopram*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; **22**: 513–521.
- [21] Carvalho M., Carmo H., Costa V.M., Capela J.P., Pontes H., Remião F., Carvalho F., Bastos M. (2012), *Toxicity of amphetamines: an update*. *Archives of Toxicology*; **86** (8): 1167–231.
- [22] Betzler F., Viohl L., Romanczuk-Seiferth N. (2017), *Decision-making in chronic ecstasy users: a systematic review*. *The European Journal of Neuroscience*; **45** (1):34–44.
- [25] Freudenmann R.W., Öxler F., Bernschneider-Reif S. (2006), *The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents*. *Addiction*; **101** (9): 1241–1245.
- [26] ***<http://www.swgdrug.org/Monographs/3,4-MDMA%20methylene%20homolog.pdf>
- [27] Liu C., Jia W., Qian Z., Li T., Hua Z. (2017), *Identification of five substituted phenethylamine derivatives 5-MAPDB, 5-AEDB, MDMA methylene homolog, 6-Br-MDMA, and 5-APB-NBOMe*. *Drug Testing and Analysis*; **9**: 199– 207.
- [30] Coppola M., Mondola R. (2012), *3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online*. *Toxicology Letters*; **12**(5): 208.
- [31] Boshuisen K., Arends J.E., Rutgers D.R., Frijns C.J. (2012), *A young man with hemiplegia after inhaling the bath salt "Ivory wave"*. *Neurology*; **78** (19): 1533-4.
- [32] ***https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/mdpv.pdf (July 2019)
- [33] United States Department of Justice (2013): *Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order*. *Federal Register*; **78**: 28735–28739.
- [34] Desharnais B., Dazé Y., Huppertz L.M., Mireault P., Skinner C.D. (2017), *A case of fatal idiosyncratic reaction to the designer drug 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and review of the literature*. *Forensic Science, Medicine and Pathology*; **13**: 350-354.

- [35] Baumann M.H. et al. (2017), *Neuropharmacology of 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs*. Current Topics in Behavioral Neurosciences; **32**: 93-117.
- [36] Wood M.R., Bernal I., Lalancette R.A. (2017), *The hydrochloride hydrates of pentylone and dibutylone and the hydrochloride salt of ephylone: the structures of three novel designer cathinones*. Structural Chemistry; **28** (5): 1369–1376.
- [37] Thirakul P., Hair L.S., Bergen K.L., Pearson J.M. (2017), *Clinical Presentation, Autopsy Results and Toxicology Findings in an Acute N-Ethylpentylone Fatality*. Journal of Analytical Toxicology; **41** (4): 342–346.
- [41] Herndon J.M., Cholanians A.B., Lau S.S., Monks T.J. (2014), *Glial Cell Response to 3,4-(±)-Methylenedioxymethamphetamine and Its Metabolites*. Toxicological Sciences; **138** (1): 130–138.
- [46] Sahai M.A, Davidson C., Khelashvili G. (2016), *Combined in vitro and in silico approaches to the assessment of stimulant properties of novel psychoactive substances – The case of the benzofuran 5-MAPB*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry; **75**: 1–9.
- [47] Dawson P., Opacka-Juffry J., Moffatt J.D., Daniju Y., Dutta N., Ramsey J., Davidson C. (2014), *The effects of benzofury (5-MAPB) on the dopamine transporter and 5-HT₂-dependent vasoconstriction in the rat*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry; **48**: 57-63.
- [54] Páleníček T., Lhotková E., Žídková M., Balíková M., Kuchař M., Himl M., et al. (2016), *Emerging toxicity of 5,6-methylenedioxy-2-aminoindane (MDAI): Pharmacokinetics, behaviour, thermoregulation and LD₅₀ in rats*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry; **69**: 49–59.
- [59] Rickli A., Kopf S., Hoener M.C., Liechti M.E. (2015), *Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans*. British Journal of Pharmacology; **172** (13): 3412–3425.
- [68] Lawn W., Barratt M., Williams M., Horne A., Winstock A. (2014), *The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample*. Journal of Psychopharmacology; **28** (8): 780-788.
- [69] Halberstadt A.L. (2017), *Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine ("NBOMe") Hallucinogens*. Current Topics in Behavioral Neurosciences; **32**: 283–311.
- [70] Silva M.E., Heim R., Strasser A., Elz S., Dove S. (2011), *Theoretical studies on the interaction of partial agonists with the 5-HT_{2A} receptor*. Journal of Computer-aided Molecular Design; **25** (1): 51–66.
- [71] Rickli A., Luethi D., Reinisch J., Buchy D., Hoener M.C., Liechti M.E. (2015), *Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs)*. Neuropharmacology; **99**: 546-553.
- [72] Hansen M., Phonekeo K., Paine J.S., Leth-Petersen S., Begtrup M., Bräuner-Osborne H., Kristensen J.L. (2014), *Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} agonists*. American Chemical Society- Chemical Neuroscience; **5** (3): 243–249.
- [73] Dean B.V., Stellpflug S.J., Burnett A.M., Engebretsen K.M. (2013), *2C or not 2C: phenethylamine designer drug review*. Journal of Medical Toxicology; **9** (2): 172–178.
- [75] Shulgin A., Manning T., Daley P.F. (2011), *The Shulgin Index. Volume 1. Psychedelic Phenethylamines and Related Compounds*. Transform Press.
- [76] Drug Enforcement Administration, Department of Justice (2015), "Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic phenethylamines into Schedule I" Federal Register; **80**: 70649-70655.
- [77] Poklis J.L., Braso S.A., Alford K.N., Poklis A., Peace M.R. (2015), *Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and Other Dimethoxyphenyl-N-[(2-Methoxyphenyl) Methyl]Ethanamine Derivatives on Blotter Paper*. Journal of Analytical Toxicology; **39** (8): 617–623.
- [78] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA–Europol Joint (2014), *Report on a new psychoactive substance: 25I-NBOMe (4-iodo-2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine)*.

- [82] Stoller A., Dolder P.C., Bodmer M., Hammann F., Rentsch K.M., Exadaktylos A.K., Liechti M.E., Liakoni E. (2017), *Mistaking 2C-P for 2C-B: What a Difference a Letter Makes*. Journal of Analytical Toxicology; **41** (1): 77–79.
- [86] Stellpflug S.J., Kealey S.E., Hegarty C.B., Janis G.C. (2014), *2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical case with unique confirmatory testing*. Journal of Medical Toxicology; **10** (1):45-50.
- [87] Walterscheid J.P., Phillips G.T., Lopez A.E., Gonsoulin M.L., Chen H.H., Sanchez L.A. (2014), *Pathological Findings in 2 Cases of Fatal 25I-NBOMe Toxicity*. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology; **35** (1): 20-25.
- [90] Soh Y.N.A., Elliott S. (2014), *An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances*. Drug Testing Analysis; **6** (7-8): 696-704.
- [95] Halberstadt A.L., Geyer M.A. (2014), *Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response*. Neuropharmacology; **77**: 200–207.
- [96] Morini L., Bernini M., Vezzoli S., Restori M., Moretti M., Crenna S., Papa P., Locatelli C., Marco A., Osculati M., Vignali C., Groppi A. (2017), *Death after 25C-NBOMe and 25H-NBOMe consumption*. Forensic Science International; **279**: 1-6.
- [97] Elbardisy H.M., Foster C.W., Marron J., Mewis R.E., Sutcliffe O.B., Belal T.S., Talaat W., Daabees H.G., Banks C.E. (2019), *Quick Test for Determination of N-Bombs (Phenethylamine Derivatives, NBOMe) Using High-Performance Liquid Chromatography: A Comparison between Photodiode Array and Amperometric Detection*. American Chemical Society Omega; **4** (11): 14439-14450.
- [99] Zuba D., Sekuła K., Buczek A. (2013), *25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market*. Forensic Science International; **227** (1–3): 7–14.
- [100] ***<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2013-10-10/pdf/2013-24432.pdf>
- [103] Kyriakou C., Marinelli E., Frati P., Santurro A., Afxentiou M., Zaami S., Busardo F.P. (2015), *NBOMe: new potent hallucinogens – pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: a review*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; **19**: 3270-3281.
- [105] Al-Imam A. (2018), *25b-NBOMe: A Case Report of Sudden Death and Insightful View of Google Trends Data*. Iran Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences ; **12** (1): e9870.
- [108] Johansen A., Hansen H.D., Svarer C., Lehel S., Leth-Petersen S., Kristensen J.L., Gillings N., Knudsen G.M. (2018), *The importance of small polar radiometabolites in molecular neuroimaging: A PET study with [11C]Cimbi-36 labeled in two positions*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism; **38** (4): 659–668.
- [109] Johansen A., Holm S., Dall B., Keller S., Kristensen J.L., Knudsen G.M., Hansen H.D. (2019), *Human biodistribution and radiation dosimetry of the 5-HT_{2A} receptor agonist Cimbi-36 labeled with carbon-11 in two positions*. EJNMMI Research; **9** (1): 71.
- [110] Casale J.F., Hays P.A. (2012), *Characterization of Eleven 2,5-Dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) Derivatives and Differentiation from their 3- and 4-Methoxybenzyl Analogues*. Part I. Microgram; **9** (2): 84-109.
- [111] World Health Organization, Thirty-sixth Meeting Geneva, 16-20 June 2014
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_17_review.pdf
- [112] Poklis J.L., Nanco C.R., Troendle M.M., Wolf C.E., Poklis A. (2014), *Determination of 4-bromo-2,5-dimethoxy-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-benzeneethanamine (25B-NBOMe) in serum and urine by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry in a case of severe intoxication*. Drug Testing Analysis; **6** (7-8):764-9.
- [113] Gee P., Schep L.J., Jensen B.P., Moore G., Barrington S. (2016), *Case series: toxicity from 25B-NBOMe--a cluster of N-bomb cases*. Clinical Toxicology (Philadelphia P.A.); **54** (2): 141-146.
- [115] Yoon K.S., Yun J., Kim Y.H., Shin J., Kim S.J., Seo J.W., Hyun S.A., Suh S.K., Cha H.J. (2019), *2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine (25D-NBOMe) and N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (25C-NBOMe) induce adverse cardiac effects in vitro and in vivo*. Toxicology Letters; **304**: 50-57.

- [118] Maurer H.H. (2010), *Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse*. Therapeutic Drug Monitoring; **32** (5):544-549
- [126] Coates J. (2000), *Interpretation of Infrared Spectra, a Practical Approach*, Meyers, R.A., Ed., Encyclopedia of Analytical Chemistry, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, pp.10815-10837.
- [128] Stuart B.H. (2004), *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. University of Technology, Sydney, Australia, John Wiley & Sons Ltd.
- [132] Nașcu H.I., Jăntsch L. (2006), *Chimie analitică și instrumentală*. Academic Pres & AcademicDirect, Cluj-Napoca.
- [134] Dăneț A.F. (2010), *Analiza instrumentală partea I-a*, Editura Universității din București.
- [138] Perkin Elmer Life and Analytical Sciences (2005), *FT-IR Spectroscopy—Attenuated Total Reflectance (ATR)*. Archived from the original (PDF) on 2007-02-16.
- [155] ***https://www.dea.gov/sites/default/files/pr/microgram-journals/2012/mj9_84-109.pdf
- [156] Otto M. (2007), *Chemometrics, Statics and Computer Application in Analytical Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. http://www.ciando.com/img/books/extract/3527699368_lp.pdf
- [157] Brereton R.G. (2003), *Chemometrics: data analysis for the laboratory and chemical plant*. A John Wiley and Sons, Ltd., Publication.
- [158] Brereton R.G. (2009), *Chemometrics for Pattern Recognition*, Centre for Chemometrics, School of Chemistry, Bristol University, Bristol, UK . A John Wiley and Sons, Ltd., Publication.
- [159] Massart D.L., Vandeginste B.G.M., Deming S.M., Michotte Y., Kaufman L. (2003), *Chemometrics: a textbook*. Elsevier Science.
- [160] Jones R.O. (2015), *Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future*. Reviews of Modern Physics; **87**: 897-923.
- [161] Grimme S. (2006), *Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation*. Journal of Chemical Physics; **124** (3): 034108.
- [163] Gosav S., Paduraru N., Praisler M. (2016), *Comparison of DFT methods applied for the optimization of the molecular structure of 3-(N-morpholinyl carbodithioate)-2-(4-methoxyphenyl) chroman-4-one*, Scientific Conference of Doctoral Schools from UDJ Galati, Romania.
- [164] Gruia A.S. (2013), *DFT studies on some transition metal compounds (in Romanian)*.(thesis)
- [167] Burke K., Wagner L.O. (2013), *DFT in a nutshell*. International Journal of Quantum Chemistry; **113** (2): 96.
- [179] Ze W., Li X.-C., Zhu W.-X. (2006), *Prediction of drug bioavailability by genetic algorithm and artificial neural network*. Yao Xue Xue Bao; **41**: 1180-1183.
- [180] Sun Y.C., Peng Y.X., Chen Y.X., Shukla A.J. (2003), *Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems*. Advance Drug Delivery Reviews; **55**: 1201-1215.
- [182] Pasomsub E., Sukasem C., Sungkanuparph S., Kijsirikul B., Chantratita W. (2010), *The Application of Artificial Neural Networks for Phenotypic Drug Resistance Prediction: Evaluation and Comparison with Other Interpretation Systems*. Japanese Journal of Infectious Diseases; **63**: 87-94.
- [185] Sobh T. (2010), *Innovations and Advances in Computer Sciences and Engineering*. Springer Science & Business Media.
- [190] Vrejoiu M.H. (2019), *Rețele neuronale convoluționale, Big Data și Deep Learning în analiza automată de imagini*. Romanian Journal of Information Technology and Automatic Control; **29** (1): 91-114. https://rria.ici.ro/wp-content/uploads/2019/03/9_articol_Mihnea-Vrejoiu.pdf
- [197] Leon F. (2014), *Inteligentă artificială: mașini cu vectori support*. Tehnopress, Iași.
- [200] Ateeq-Ur-Rauf, Ghumman A.R., Ahmad S., Hashmi H.N. (2018), *Performance assessment of artificial neural networks and support vector regression models for stream flow predictions*. Environmental Monitoring and Assessment; **190** (12): 704.
- [206] Vastrad M., Chanabasayya D. (2013), *Performance Analysis of Neural Network Models for Oxazolines and Oxazoles Derivatives Descriptor Dataset*. International Journal of Information Sciences and Techniques (IJIST); **3** (6): 1-15. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1312/1312.2853.pdf>
- [208] Ting K.M. (2011), *Sensitivity and Specificity*. In: Sammut C., Webb G.I. (eds) Encyclopedia of Machine Learning. Springer, Boston.

- [209] Daanish A.F. (2018), *The Use Of Sensitivity And Specificity In Verification Of Hadith's Chain Of Transmission Centuries Ago*. Sudan Medical Journal; **54** (3): 170–175.
- [210] **Ion A.**, Praisler M. (2017), *Vibrational Analysis of new Hallucinogenic Amphetamines based on ATR-FTIR Spectra*, Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year IX (XXXX) 2017, No. 1, p. 108-111. ISSN 2067-2071, <http://www.phys.ugal.ro>
- [212] Lewars E. (2003), *Computational Chemistry*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- [214] Rogers D.W. (2003), *Computational Chemistry Using the PC*. Wiley, Hoboken, New Jersey.
- [215] ***<http://chemistry.ncssm.edu/book/Chap8SemiEmp.pdf>
- [216] Hyperchem software, Version 8.0.3., Hyper Co., USA, 2007.
- [220] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., "Molecular Structure Optimisation of New Hallucinogenic Amphetamines"-IVth Edition of the International Conference *New Trends In Environmental And Materials Engineering* (TEME 2017), Galati, 25-27 Octombrie 2017. <http://www.teme.ugal.ro/>
- [221] Roberto Todeschini, Viviana Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*, Wiley-VCH, 2000. <http://www.moleculardescriptors.eu/books/handbook.htm>
- [223] Danishuddin, Khan A.U. (2016), *Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design*. Drug Discovery Today; **21** (8):1291-1302
- [224] Toropova A.P., Schultz T.W., Toropov A.A. (2016), *Building up a QSAR model for toxicity toward Tetrahymena pyriformis by the Monte Carlo method: A case of benzene derivatives*. Environmental Toxicology and Pharmacology; **42**:135-145.
- [225] Roy K., Kar S., Das R.N. (2015), *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. Background of QSAR and Historical Developments. In: KRKN Das, editor. Boston: Academic Press; 1–46.
- [227] Ghasemi F., Pérez-Sánchez H., Mehridehnavi A., Pérez-Garrido A. (2018), *Neural network and deep-learning algorithms used in QSAR studies: merits and drawbacks*. Drug Discovery Today; **23** (10):1784–1790.
- [229] Talete srl, DRAGON for Windows (Software for Molecular Descriptors Calculation), Version 5.5 - 2007, Milano – Italy, <http://www.talete.mi.it/>
- [232] **Ion A.**, Gosav S., Praisler M., *Physico-Chemical Characterization of New Hallucinogenic Amphetamines Based on Molecular Descriptors* -IVth Edition of the International Conference *New Trends In Environmental And Materials Engineering* (TEME 2017), Galati, 25-27 Octombrie 2017 <http://www.teme.ugal.ro/>
- [234] Jamroz M.H., *Vibrational Energy Distribution Analysis: VEDA 4 program*, Warsaw, Poland, 2004.
- [235] Jamroz M.H. (2013), *Vibrational energy distribution analysis (VEDA): scopes and limitations*. Spectrochimica Acta Part A; **114**: 220-230.
- [236] GaussView, version 5.09, Dennington R., Keith T., Millam J., Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.
- [238] Compiling Avogadro on Linux, <http://avogadro.openmolecules2012>.
- [249] Gosav S., Paduraru N., Maftei D., Birsa M. L., Praisler M. (2017), *Quantum chemical study of a derivative of 3-substituted dithiocarbamic flavanone*. Spectrochimica Acta Part A **172**, 115-125.
- [250] Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., DFT Characterization of MDMA Methylene Homologue, a Chemical Compound with Psychoactive Properties, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), *AIP Conference Proceedings*, vol. 2075, issue 1, Article number 170027 (2019). DOI:10.1063/1.5091392. ISSN: 0094-243X ISBN: 978-0-7354-1803-5 **WOS:000472653800275**
<https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5091392> <https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>
- [252] Paduraru N., Gosav S., Praisler M., *Theoretical Vibrational Analysis of a Novel Flavanone based on Potential Energy Distribution Theory*, Buletinul Institutului Politehnic din Iasi, Sectia Matematica, Mecanica teoretica, Fizica, Tomul LXI (LXV); **4**: 45-54.
- [253] Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., *Computational Study of 3,4-Methylenedioxypropylone, 18th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2018*, 10-13 July 2018, Constanta, Romania. <http://ibwap.ro/>

- [255] Devinyak O., Havrylyuk D., Lesyk R. (2014), *3D-MoRSE descriptors explained*. Journal of Molecular Graphics and Modelling; **54**: 194-203.
- [256] Gosav S., Praisler M., Dorohoi D.O. (2007), *ANN expert system screening for illicit amphetamines using molecular descriptors*. Journal of Molecular Structure; **834–836**: 188-194.
- [258] **Ion A.**, Gosav S., Praisler M., Negoita C., *Artificial neural network designed to identify NBOMe hallucinogens based on 3D-MoRSE descriptors and topological descriptors*, in Precup R.-E. (Ed.), 2019 23rd International Proceedings, Article number 8885908, Pages 872-876. DOI: 10.1109/ICSTCC.2019.8885908 ISSN: 2372-1618 ISBN: 978-172810699-1 <https://ieeexplore.ieee.org/document/8885908>
- [259] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial Neural Networks designed to identify NBOMe hallucinogens based on the most sensitive molecular descriptors, *6th International Symposium on Electrical and Electronics Engineering- ISEEE 2019*, 18 - 20 October 2019, Galați, Romania <http://www.iseee.ugal.ro/2019/>
- [260] Shojaeefard M.H., Akbari M., Tahani M., Farhani F. (2013), *Sensitivity Analysis of the Artificial Neural Network Outputs in Friction Stir Lap Joining of Aluminum to Brass*. Hindawi Publishing Corporation, Advances in Materials Science and Engineering; **2013**:1687-8434.
- [262] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial neural networks designed to identify NBOMe hallucinogens based on selected molecular descriptors, in Ioanid, A., Niculescu, A., Fleaca, B. (Eds), *Management Perspectives in the Digital Transformation*, 2019, pp. 213-222. ISSN: 2344-0937 **WOS:000519338200020**
- [263] Negoita, C., Praisler M., **Ion, A.**, Artificial Intelligence Application Designed to Screen for New Psychoactive Drugs Based on their ATR-FTIR spectra, *Proceedings of the 10th Jubilee International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 August 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), *AIP Conference Proceedings*, vol. 2075, issue 1, Article number 170026 (2019). DOI: 10.1063/1.5091391 ISSN: 0094-243X ISBN: 978-0-7354-1803-5 **WOS:000472653800274**
<https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5091391> <https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>
- [264] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Improved architecture of ANN system designed to identify NBOMe hallucinogens based on topological descriptors, Book of abstracts SCDS-UDJG 2019, 7th Edition, 13 - 14 June 2019, Galati, Romania.
<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>
- [265] Gosav, S., **Ion, A.**, Praisler, M., Artificial neural network designed to identify NBOMe hallucinogens based on molecular descriptors, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II*, Year X (XXXXI) 2018, No. 1, p. 33-39. ISSN 2067-2071 http://www.phys.ugal.ro/Annals_Fascicle_2/
- [266] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial neural network designed to identify NBOMe hallucinogens based on 3D-MoRSE descriptors and topological descriptors, *UGAL International Conference "Multidisciplinary HUB for the Higher Education Internationalization by Means of Innovative Interaction with the Labour Market and Society"*, 26 -27 October 2018, Galati, Romania.
<http://fdi.ugal.ro/index.php/ro/conference-home>
- [267] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M., Screening for NBOMe hallucinogens based on Artificial Neural Networks and structural descriptors, *2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019*, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8970048. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8970048 IEEE, Electronic ISSN: 2575-5145 Print on Demand(PoD) ISSN: 2575-5137 ISBN: 978-172812603-6 <https://ieeexplore.ieee.org/document/8970048><http://www.ehbconference.ro/>
- [268] **Ion, A.**, Gosav, S., Praisler, M. (2019), *Choosing relevant functional groups for optimizing Artificial Neural Networks detecting NBOMe hallucinogens*, Analele Universității "Dunărea de Jos" din Galați. Fascicula II, Matematică, fizică, mecanică teoretică / Annals of the "Dunarea de Jos" University of Galati. Fascicle II, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, **42**(2), pp. 160-166. doi:<https://doi.org/10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2019.2.06>.
<http://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/2400>