

Ministerul Educației și Cercetării

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Facultatea de Medicină

Catedra de Informatică Medicală și Biostatistică

Planul Național de Cercetare, Dezvoltare și Inovare - PN II	
Programul:	IDEI
Tipul proiectului:	Proiecte de cercetare exploratorie
Cod proiect:	ID_0458
Denumire proiect:	Biochimie versus Biomatematică în Medicina Moleculară
Etapa:	Unică/2008

- LUCRARE ÎN EXTENSO -

Cuprins:

Obiective planificate și activități prevăzute	1
Obiective planificate	1
Activități prevăzute	1
Obiective/Activități/Rezultate	2
Implementare module. Proiectare și implementare module	2
Implementare module. Evaluare, testare și specificare module	9
Elaborare aplicație. Proiectare și implementare aplicație	10
Elaborare aplicație. Evaluare, testare, validare și documentare aplicație	18
Derivați carbochinone - activitate antitumorală (elaborare modele structură - activitate). Generare descriptori prin aplicare model matematic	31
Derivați carbochinone - activitate antitumorală (elaborare modele structură - activitate). Identificare, analiză și validare modele	46
Participări la manifestări științifice și dobândirea de competențe complementare	70
Introduction to Practical Statistics for Medical Research (Obiectiv 1, Activitate 3)	70
Strasbourg Summer School on Chemoinformatics: CheminfoS3 (Obiectiv 2, Activitate 5)	76
Summer School on Neural Networks in Classification, Regression and Data Mining (Obiectiv 1, Activitate 3)	80
Fifth International Conference of Applied Mathematics and Computing (Obiectiv 3, Activitate 9)	82
17 th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships & Omics Technologies and Systems Biology (Obiectiv 3, Activitate 9)	83
Diseminarea rezultatelor	90

Obiective planificate și activități prevăzute

Obiective planificate

- 2.1. Implementare module
- 2.2. Elaborare aplicație
- 2.3. Derivați carbochinone - activitate antitumorală (elaborare modele structură - activitate)

Activități prevăzute

Obiectivul 2.1.:

1. Proiectare și implementare module
2. Evaluare, testare și specificare module
3. Dobândire competențe complementare prin participări la manifestări științifice/stagii de documentare-cercetare

Obiectivul 2.2.:

4. Proiectare și implementare aplicație
5. Dobândire competențe complementare prin participări la manifestări științifice/stagii de documentare-cercetare
6. Evaluare, testare, validare și documentare aplicație

Obiectivul 2.3.:

7. Generare descriptori prin aplicare model matematic
8. Identificare, analiză și validare modele
9. Dobândire competențe complementare prin participări la manifestări științifice/stagii de documentare-cercetare

Activitățile au fost realizate și obiectivele planificate au fost atinse. Rezultatele estimate au fost obținute. Scopul cercetării a fost obținut.

Obiective/Activități/Rezultate

Implementare module. Proiectare și implementare module

O serie de faze au fost parcurse în scopul dezvoltării și implementării modulelor necesare analizei relațiilor complexe structură-activitate pe compuși biologici activi: ♦ faza de analiză (a inclus aducerea analiza modelului matematic creat într-o etapă anterioară a cercetării și aducerea la zi a documentării realizată - Obiectivul 2/2007 pentru punerea la punct a ultimelor apariții în domeniul specific al cercetării și includerea acestora în modelul matematic); ♦ faza de proiectare (proiectarea pe etape a modelului matematic propus); ♦ faza de implementare (implementarea modelului matematic și a modulelor conexe necesare acestuia); ♦ faza de testare (aplicarea modelului matematic pe un set de compuși pentru identificarea și analiza bunei funcționări a acestuia).

O serie de module au fost proiectate pentru implementarea modelului matematic de analiză a relațiilor structură-activitate/proprietate de interes:

- I. Modulul de inițializare a unui set de compuși biologic activi (CBA)
- II. Modulul de creare a setului de compuși biologic activi (CBA)
- III. Modulul de inițializare a proprietăților moleculare măsurate
- IV. Modulul de validare statistică prin metode ale statisticii descriptive
- V. Modulul de validare statistică prin metode ale statisticii inferențiale

I. Modulul de inițializare a unui set de compuși biologic activi (CBA)

÷ Este primul pas în inițializarea analizei unui set de compuși biologic activi;

÷ Etapele desfășurate de acest modul sunt:

- Crează tabela generică `_mdfv` utilizând funcțiile `__construct ()` și `sprintf()` prin utilizarea clasei `descriptor_names`. În această operație se utilizează un director denumit cu abrevierea setului de compuși de interes. Tabela este destinată a conține denumiri de descriptori. Structura generică a tabelii este:

Denumire câmp	Tip câmp	Specificații
id	bigint(20)	auto_increment
name	Varchar(8)	

- Creează tabela `setd_mdfv` unde setd este numele setului de compuși biologic activi. Denimirea sertului se extrage din numele directorului care este instrumentul intermediar în procesul de modelare. Tabela este destinată stocării valorilor descriptorilor pentru fiecare compus din setul investigat. Structura genetică a tabelii este:

Denumire câmp	Tip câmp	Specificații
id	bigint(20)	auto_increment
abr_01	double	
abr_02	double	
....		

unde abr_ este abrevierea compusului din setul studiat.

- Creează tabelul `setd_data` unde setd este numele setului de compuși biologic activi (preluat din numele directorului). Tabela stochează datele descriptive ale compușilor setului colectați din reprezentarea acestora cu HiperChem după aplicarea operațiilor de optimizare. Sunt structurile pe baza cărora se calculează descriptorii moleculari utilizați ulterior în realizarea modelelor structură-activitate/proprietate.

Denumire câmp	Tip câmp	Specificații
id	int(11)	auto_increment
mol	varchar(266)	
hin	longtext	

- Inserează valorile în tabelul `setd_data`;
- Creează tabelul `setd_prop` unde setd este numele setului CBA (preluat din numele directorului). Tabelul este destinat pentru a stoca valorile măsurate ale activității pentru setul de compuși de interes și are următoarea structură generică:

Denumire câmp	Tip câmp
property	varchar(255)
abr_01	double
abr_02	double
....	

- Adaugă 2387280 înregistrări goale în tabela `setd_mdfv` (pregătește pentru stocare descriptori). Modelul matematic calculează pentru fiecare moleculă din set 2387280 descriptori.

B. Modulul de creare a setului de compuși biologic activi (CBA)

÷ Principalele funcții ale modulului sunt:

1. citește molecula stocată în baza de date în tabelul corespunzător setului de interes;
2. pentru fiecare moleculă din set generează reprezentarea grafului molecular;
3. pentru fiecare moleculă șterge atomii de hidrogen din graful molecular;
4. pentru fiecare moleculă creează reprezentare matriceală a grafului (topologia moleculară);
5. calculează pentru fiecare moleculă proprietățile chimice ale atomilor componenți;
6. pentru fiecare moleculă calculează matricea de adiacență;
7. pentru fiecare moleculă calculează matricea de distanță;
8. pentru fiecare moleculă creează fragmentele moleculare;
9. pentru fiecare moleculă creează obiectul distanță (comprimând distanța topologică și geometrică);
10. pentru fiecare moleculă creează obiectul proprietate (comprimând proprietățile atomice);
11. pentru fiecare moleculă generează modelul de structură;

÷ Se folosesc următoarele clase:

- `class_jobs.php` - interpretează și procesează o listă de lucru;
- `class_descriptor_1atoms.php` - procesează fișiere de date de intrare în format HyperChem;
- `class_descriptor_2pairs.php` - implementează modelele fizice de interacțiune pentru o pereche de atomi;
- `class_descriptor_3fragm.php` - implementează modelele fizice de suprapunere a interacțiunilor atomice în fragmente;
- `class_descriptor_4vertx.php` - implementează modelele fizice de suprapunere a interacțiunilor atomice cumulate pe fiecare atom;
- `class_descriptor_5molec.php` - implementează modelele fizice de suprapunere a interacțiunilor atomice cumulate pe întreaga moleculă;

C. Modulul de inițializare a proprietăților moleculare măsurate

÷ Două programe acționează în acest modul: programul `3_mdfv_prop_def.php` care definește și programul `4_mdfv_prop_upload.php` care încarcă în baza de date setul de valori pentru o proprietate moleculară măsurată pe setul de molecule considerat.

D. Modulul de validare statistică descriptivă

Modulul de validare statistică descriptivă cuprinde o serie de programe menite să caute și să identifice cele mai semnificative modele SAR prin calcularea parametrilor de liniaritate (coeficienți de corelație), a erorii standard și a parametrilor statistici asociați modelelor.

÷ Programul `linear_dependence.php` calculează următorii coeficienți de corelație: Pearson, Spearman, Semi-cantitativ, Kendall tau a,b, și c și Gamma. Specificațiile și metodologiile de identificare a dependenței liniare au fost realizate în activitatea 6 (obiectiv 2/2007). Pentru fiecare din acești coeficienți au fost incluse în modul testele statistice de verificare a ipotezelor statistice (H_0 : coeficientul de corelație = 0 vs H_1 : coeficientul de corelație \neq 0) și respectiv modulele de calcul ale probabilităților asociate acestor teste.

Coeficientul de corelație se poate utiliza atât în analiza descriptorilor (parametru al măsurii de coliniaritate între valorile a doi descriptori aparținând aceleiași clase de compuși chimici) cât și în analiza modelelor. De observat însă ca cei doi parametri (coeficientul de corelație și coliniaritatea nu sunt termeni echivalenți; coliniaritatea implică corelație dar corelația nu implică întotdeauna coliniaritate). Calcularea intervalului de încredere de 95% asociat coeficientului de corelație este o măsură empirică descriptivă care permite compararea a doi coeficienți de corelație obținuți pe același set de date cu modele sau metode diferite [Jäntschi L, Bolboacă SD. Triazines herbicidal assessed activity. Studii si Cercetari Stiintifice - Seria Biologie, Universitatea Bacau 2007;12:57-62].

În evaluarea unui model se consideră că modelul este valid dacă:

- ÷ Variabile cantitative: valoarea coeficientului de corelație dintre activitatea măsurată și cea estimată de model obținut prin toate metodele este semnificativă statistic (se respinge ipoteza nulă H_0).
- ÷ Variabile semi-cantitative și calitative: valoarea coeficientului de corelație dintre activitatea măsurată și cea estimată de model obținut prin toate metodele Spearman, Semi-cantitativ, Kendall, Gamma este semnificativă statistic (se respinge ipoteza nulă H_0).

În utilizarea coeficienților de corelație mai ales pentru variabile cantitative cum sunt activitățile măsurate ale compușilor biologic activi, dacă se aplică în evaluarea modelelor trebuie examinate datele pentru identificarea valorilor aberante și identificarea relațiilor non-liniare.

În interpretarea coeficienților de corelație trebuie să ținem seamna de următoarele aspecte:

- ÷ Corelația nu implică cauzalitate. Indiferent de metoda utilizată în calcularea coeficientului de corelație, o valoare a coeficientului aproape de maxim (valoarea 1) poate să fie sau poate să nu fie un indicator de cauzalitate. Logic, următoarele sunt posibile: două variabile X (descriptori moleculari) și Y (activitate biologică) pot fi corelate deoarece modificări ale lui X determină modificări ale lui Y ($X \rightarrow Y$) sau modificări ale lui Y determină modificări ale lui X ($Y \rightarrow X$) sau ambele variabile sunt influențate de o a treia variabilă ($X \leftarrow Z \rightarrow Y$) sau o a treia variabilă intervine în interacțiunea celor două ($X \rightarrow Z \rightarrow Y$).

÷ Corelația observată poate să fie accidentală, caz în care nu denotă o cauzalitate.

Au fost identificați și propuși pentru implementare următorii coeficienți:

÷ *Coeficientul de corelație parțială:*

$$r_{X,Y,Z} = \frac{r_{XY} - r_{XZ} \cdot r_{YZ}}{\sqrt{(1-r_{XZ}^2)(1-r_{YZ}^2)}}$$

unde r_{XY} = coeficientul de corelație între variabila X și Y; r_{XZ} = coeficientul de corelație între variabila X și Z; r_{YZ} = coeficientul de corelație între variabila Y și Z.

÷ *Coeficientul de corelație intra-clasă* [Koch Gary G. *Intraclass correlation coefficient*. Encyclopedia of Statistical Sciences 4. Ed. Samuel Kotz and Norman L. Johnson. New York: John Wiley & Sons. 1982, p. 213-217] (Intraclass Correlation):

$$r = \frac{1}{N \cdot S^2} \sum_{n=1}^n (X_{n1} - \bar{X}) \cdot (X_{n2} - \bar{X})$$

unde N = numărul de grade de libertate.

$r = (\text{Between-groups MS} - \text{Within-groups MS}) / (\text{Between-groups MS} + (n-1) \cdot \text{Within-Groups MS})$

$$ICC = \frac{\sigma^2(b)}{\sigma^2(b) + \sigma^2(w)}$$

unde $\sigma^2(w)$ = varianța totală între subiecți și $\sigma^2(b)$ = varianța totală dintre subiecți.

Coeficientul de corelație intra-clasă a fost introdus de Fisher în contextul analizei varianței (ANOVA). Programele SPSS și SAS permite calcularea acestui coeficient. Există și o serie de programe onlice care implementează calcularea acestui coeficient (<http://sip.medizin.uni-ulm.de/informatik/projekte/Odds/icc.html>). Un alt parametru care a fost introdus ca și coeficient de corelație este coeficientul de corelație a concordanțelor (concordance correlation coefficient) [Nickerson CAE. A Note on 'A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. Biometrics 1997;53:1503-1507].

÷ *Coeficientul de corelație inter-clasă:* Analiza corelației cu ajutorul analizei varianței prin descompunerea varianței totale în varianța dintre grupe și varianța din interiorul grupelor:

$$r_{\text{inter}} = S_{\text{intra}}^2 / (S_{\text{intra}}^2 + S_{\text{inter}}^2)$$

÷ *Coeficientul alpha (Cronbach)* [Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika 1951;16:297-333]:

$$\alpha = \frac{K}{K-1} \left[1 - \frac{\sum_{i=1}^K \sigma_{ii}}{\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^K \sigma_{ij}} \right]$$

unde K = numărul de itemi; σ_{ij} este covarianța estimată între itemul i și j; σ_{ii} este varianța itemului i.

$$\alpha = \frac{N \cdot \bar{r}}{[1 + (N-1) \cdot \bar{r}]}$$

unde N = numărul de itemi și \bar{r} = media corelației între itemi.

÷ *Autocorelația (r_k)*: corelația dintre elementul X_i și elementul X_{i+k} se numește autocorelația de ordin k a lui X

$$r_k = \frac{\sum_{i=1}^{n-k} (X_i - \bar{X})(X_{i+k} - \bar{X})}{\sum_{i=1}^{n-k} (X_i - \bar{X})^2}$$

utilizat frecvent în analiza seriilor de timp. Reprezentarea lor grafică se numește corelogramă. Există și un coeficient de autocorelație parțială.

÷ *Coeficientul de corelație încrucișată (r_{kY})*: corelația încrucișată dintre X_i și Y_{i+k} poartă denumirea de coeficient de corelație încrucișată de ordin k între X și Y :

$$r_k = \frac{\sum_{i=1}^{n-k} (X_i - \bar{X})(Y_{i+k} - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}}$$

÷ *Corelația canonică* [Hotelling H. Biometrika 1936;28:321-377]: necesită asumția relației de liniaritate dintre variabile

$$C = r_{YY}^{-1} r_{YX} r_{XX}^{-1} r_{XY}$$

unde r_{XX} = corelația din variabila X ; r_{YY} = corelația din variabila Y ; r_{XY} = corelația din variabila X și variabila Y ; r_{YX} = corelația din variabila Y și variabila X ;

Clasificarea coeficienților de corelație se poate face și după tipul de scală de măsură a variabilei de interes în:

- *Corelații pe variabile măsurate pe scală ordinală:*
 - Corelația poliserială (polyserial correlation): corelația dintre o variabilă de tip interval (cantitativă) este corelată cu o variabilă dihotomială (nominală).
 - Corelația policronică (polychronic correlations): folosit când ambele variabile sunt dihotomiale sau ordinale care sunt transformări ale unor variabile continue de tip scală interval sau rație.
 - Corelația tetrachorică (tetrachoric correlation): variantă a corelației policronice.
- *Corelații pe variabile măsurate pe scală ordinală (dihotomială):*

- Coeficientul de corelație biserial de tip punct (point-biserial correlation): utilizat în corelarea unei variabile cantitative continue cu o variabilă real dihotomială. Reprezintă un caz special al coeficientului de corelație Pearson.
- Coeficientul de corelație biserial (biserial correlation): utilizat când o variabilă de tip interval este corelată cu o variabilă dihotomială ce rezultă din transformarea unei variabile continue. Va avea întotdeauna valoarea mai mare decât „point-biserial correlation”.
- Coeficientul biserial al rangurilor (rank biserial correlation): folosit când o variabilă măsurată pe o scală ordinală e corelată cu o variabilă nominală dihotomială.
- Phi: utilizat când ambele variabile sunt dichotomiale.
- Corelația tetraconică (tetrachoric correlation): folosit când ambele variabile sunt dihotomiale cu asumția distribuției normale bivariante. Utilizate în modelarea ecuațiilor structurale (SEM = structural equation modeling).
- Rata corelației sau coeficientul eta: coeficient de corelație non-liniară definit ca rata dintre suma pătratelor și suma totală a pătratelor în analiza varianței.

÷ Programul `6_mdfv_prop_kusk.php` implementează și aplică testul Jarque-Bera pentru testarea normalității. După aplicarea testului de normalitate programul elimină toți descriptorii moleculari din tabela `setd_mdfv` (unde setd este numele setului CBA) care se abat semnificativ de la normalitate. Baza teoretică a testului de normalitate Jarque-Bera este redată în cele ce urmează:

- Testul Jarque-Bera este o măsură a depărtării de normalitate bazată pe boltirea și asimetria eșantionului [Jarque CM, Bera AK. Efficient tests for normality, homoscedasticity and serial independence of regression residuals. Economics Letters 1980;6(3):255-259]. Se calculează valoarea JB (ecuația de mai jos) care are o distribuție asimptotică χ^2 cu două grade de libertate. Nivelul de semnificație (α) cu care pot fi acceptate simultan boltirea și asimetria ca fiind produse de eșantionare rezultă din distribuția χ^2 .

$$JB = \frac{n}{6} \left(g_1^2 + \frac{g_2^2}{4} \right) \sim \chi^2 (df = 2)$$

- Interpretarea testului Jarque-Bera se face în felul următor:
 - I. Ipoteza statistică: $H_0: JB = 0$;
 - II. $0.10259 = \text{Inv}\chi^2(0.95, 2) < |JB|$: peste 95% confidență în ipoteza distribuției normale;

III. $5.99148 = \text{Inv}\chi^2(0.05, 2) < |JB|$: ipoteza distribuției normale se respinge cu o
confidență $> 95\%$;

IV. $0.10259 < |JB| < 5.99148$: probabilitatea ca distribuția eșantionului să fie normală
este $\chi^2(|JB|, 2)$

E. Modulul de validare statistică inferențială

÷ Programul `7_mdfv_prop_bias.php` implementează și aplică coeficientul Pearson pentru testarea corelației încrucișate între descriptori și elimină toți descriptorii moleculari din tabela `setd_mdfv` (unde setd este numele setului CBA) care se corelează încrucișat semnificativ.

Implementare module. Evaluare, testare și specificare module

Fiecare modul al aplicației a constituit subiectul evaluării sub aspect al consumului de memorie, timp de execuție și simplitate a codului sursă.

÷ S-a obținut astfel soluția finală prefigurată mai sus

÷ Aplicația este compusă din următoarele clase:

- `class_descriptor_0names.php`
- `class_descriptor_1atoms.php`
- `class_descriptor_2pairs.php`
- `class_descriptor_3fragm.php`
- `class_descriptor_4vertx.php`
- `class_descriptor_5molec.php`
- `class_jobs.php`

÷ Aplicațiile care aplează aceste clase sunt:

- `0_mdfv_set_def.php`
- `1_mdfv_set_init.php`
- `2_mdfv_set_calc.php`
- `3_mdfv_prop_def.php`
- `4_mdfv_prop_upload.php`
- `5_mdfv_prop_init.php`
- `6_mdfv_prop_kusk.php`
- `7_mdfv_prop_bias.php`.

÷ Testarea modulelor a inclus verificarea corectitudinii operațiilor pe care le execută fiecare modul.

÷ Specificarea modulelor a inclus comentarea liniilor codului sursă cu informații relevante cu privire la operațiile efectuate.

Elaborare aplicație. Proiectare și implementare aplicație

Pentru a asigura suportul informatic necesar implementării modulelor au fost instalate următoarele pachete software:

Denumire	Descriere
apache-2.2.4	Version 2.2 of Apache web server with prefork MPM
autoconf-2.59_2	Automatically configure source code on many Un*x platforms
bash-2.05b.007_6	The GNU Bourne Again Shell
cvsup-without-gui-16.1h_2	General network file distribution system optimized for CVS
expat-2.0.0_1	XML 1.0 parser written in C
fontconfig-2.3.2_6,1	An XML-based font configuration API for X Windows
freetype2-2.2.1_1	A free and portable TrueType font rendering engine
gawk-3.1.1_1	The GNU version of Awk
gettext-0.14.5_2	GNU gettext package
gmake-3.81_1	GNU version of 'make' utility
help2man-1.36.4_1	Automatically generating simple manual pages from program
imake-6.9.0_1	Imake and other utilities from X.Org
jpeg-6b_4	IJG's jpeg compression utilities
libdrm-2.0.2	Userspace interface to kernel Direct Rendering Module service
libiconv-1.9.2_2	A character set conversion library
libtool-1.5.22_3	Generic shared library support script
libxml2-2.6.27	XML parser library for GNOME
m4-1.4.8_1	GNU m4
mc-light-4.1.40.p9_6	A lightweight Midnight Commander clone
memtest-4.0.6	Utility to test for faulty memory subsystem
mysql-client-5.1.14	Multithreaded SQL database (client)
mysql-server-3.23.59.n.20050301_3	Multithreaded SQL database (server)
p5-gettext-1.05_1	Message handling functions
perl-5.8.8	Practical Extraction and Report Language
php5-5.2.0	PHP Scripting Language (Apache Module and CLI)
php5-gd-5.2.0	The gd shared extension for php
php5-mysql-5.2.0	The mysql shared extension for php
pkg-config-0.21	A utility to retrieve information about installed libraries
png-1.2.14	Library for manipulating PNG images

<i>tllib-5.1.0_1,1</i>	A Type 1 Rasterizer Library for UNIX/X11
<i>xorg-libraries-6.9.0_1</i>	X11 libraries and headers from X.Org

Proiectarea aplicației a inclus alegerea limbajului de programare (ales în faza inițială de dezvoltare a modulelor aplicației ca fiind PHP - un limbaj de programare modern, cu conectivitate la baze de date și platformă web și suport de programare obiectuală și pe componente [Yang M-J, Chang W-C, LuoW-J, Hsu S-P, Yarn K-F, Cheng T-C, Yang P-C. A user-friendly web content management system. 3rd International Conference on Innovative Computing Information and Control, ICICIC'08, 2008, art. no. 4603556] [Zuberbuhler B, Galloway P, Reddy A, Saldana M, Gale R. A web-based information system for management and analysis of patient data after refractive eye surgery. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2007;88(3):210-216.], și cu o portabilitate ridicată necesitând compilare internă înaintea execuției direct din codul sursă). Un alt avantaj al PHP-ului este repretentat de abilitatea de îmbinare a avantajelor programării în multe limbaje de programare (Pascal, C, Basic, Fortran, Java și JavaScript) împrumutând de la acestea de asemenea foarte multe elemente de stil de programare, sintaxă funcții și proceduri. Un alt avantaj care a determinat alegerea PHP drept limbaj de programare a constituit-o platforma de tipuri de date a acestuia extrem de flexibilă, asemănătoare cu tipul de dată Variant în limbajele de programare vizuale; din acest punct de vedere se poate spune că practic toate tipurile de dată utilizator sunt tip Variant în PHP iar operațiile pe tipurile de dată definite de utilizator au o sintaxă și o ușurință de exprimat dintre cele mai mari, din acest punct de vedere apropiindu-se de Perl și Python. Limbajul de programare ales a fost PHP® iar ca și sever Apache®. Pentru stocarea și managementul datelor s-a ales Data Bank Managing System MySQL®. Această triadă și-a dovedit abilitățile în multe aplicații, inclusiv medicale:

- ÷ [Crocco LG, Brondi GDO, Soares ATC, Felipe JC, Evison MP, Guimarães MA. LAF 1.0: Establishment of a computerized system for laboratories of forensic anthropology. Medicina 2008;41(1):12-16]
- ÷ [Lamarca R. The free range. Mechanical Engineering 2006;128(3):26-29]
- ÷ [Ji W, Yang Z, Shunren X, Yong Y. A web-based examination system based on PHP+MySQL. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings 2005;1617076:2882-2885]
- ÷ [Fokkema IFAC, Den Dunnen JT, Taschner PEM. LOVD: Easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-Box" approach. Human Mutation 2005;26(2):63-68]
- ÷ [Bolboacă S, Jäntschi L, Deneș C, Cadariu AA. Skeletal maturity assessment client-server application. Rentgenologiya i Radiologiya 2005;44(3):189-193]

- ÷ [Jäntschi L, Stoeniu CE, Bolboaca SD. Linking assessment to e-learning in microbiology and toxicology for undergraduate students. EUROCON 2007 - The International Conference on Computer as a Tool 2007;4400369:2447-2452]
- ÷ [Jäntschi L, Bolboacă SD, Marta MM, Laszlo A. E-Learning and e-evaluation: A case study. Conference on Human System Interaction, HSI 2008, 2008;4581552:840-845].

Proiectarea aplicației a inclus transformarea modularizării, obiectualizare și transpunerea procedurilor și funcțiilor de calcul în metode construite în clase. Clasele au fost definite și utilizate în sistemul dinamic de alocare a memoriei.

Implementarea aplicației a inclus separarea codului sursă pe componente de lucru, rezultând astfel o serie de 8 aplicații independente care folosesc fiecare una sau mai multe dintre clasele definite (au fost definite și implementate 7 clase). Fiecare aplicație are caracter puternic de independență față de celelalte, introducându-se în codul sursă al acestor secvențe de testare a stadiului de dezvoltare a bazei de date, pentru asistarea utilizatorului în execuție, astfel încât apelul unei aplicații să nu fie posibil decât după ce cele care sunt necesare a fi executate înainte să fi fost executate, iar apelul unei aplicații să poată fi făcut de oricâte ori (pentru a permite refacerea unor calcule, de exemplu necesare la adăugarea unei noi molecule în set, sau pentru efectuarea de predicții asupra moleculelor care nu au fost incluse în setul de învățare).

Pentru realizarea sistemului online propus a fost necesară contruirea de baze de date care să stocheze investigațiile structură-activitate efectuate.

S-a ales varianta stocării acestor informații pe un server din rețeaua locală a serverului 193.226.7.211 (172.27.211.1), și anume pe calculatorul cu IP-ul 172.27.211.5 (vezi Figura 1).

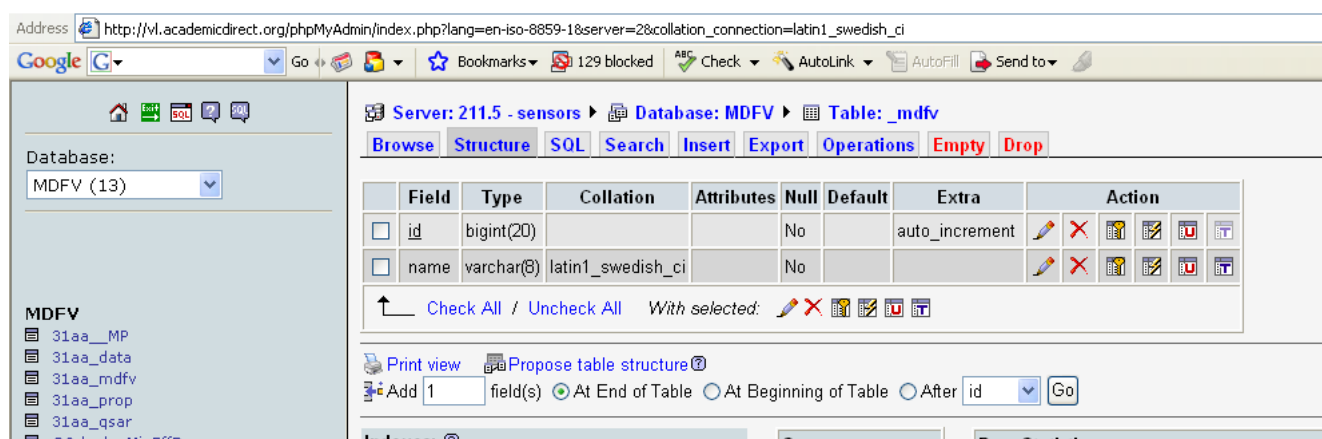


Figura 1. Baza de date

A fost generată tabela ` _mdfv ` care conține toate denumirile posibile ale descriptorilor rezultați în urma implementării modulelor.

TCJiPPDL	TCJiCadI	TCJFAAdR	TCJFaidL	TCJFifDI	TCJFFFDR	TCJFPcDL	TCJFCCdI
TCJiPPdI	TCJiCadR	TCJFAAdL	TCJFaIdI	TCJFifDR	TCJFFFDL	TCJFPcdI	TCJFCCdR
TCJiPPdR	TCJiCadL	TCJFAiDI	TCJFaIdR	TCJFifDL	TCJFFFdI	TCJFPcdR	TCJFCCdL
TCJiPPdL	TCJiCADi	TCJFAiDR	TCJFaIdL	TCJFifdI	TCJFFFdR	TCJFPcdL	TCJFCpDI
TCJiPaDI	TCJiCADR	TCJFAiDL	TCJFaldI	TCJFifdR	TCJFFFdL	TCJFPcDI	TCJFCpDR
TCJiPaDR	TCJiCADL	TCJFAidI	TCJFaldR	TCJFifdL	TCJFFeDI	TCJFPcDR	TCJFCpDL
TCJiPaDL	TCJiCadI	TCJFAidR	TCJFaldL	TCJFiFDI	TCJFFeDR	TCJFPcDL	TCJFCpdI
TCJiPaDI	TCJiCadR	TCJFAidL	TCJFiFDI	TCJFiFDR	TCJFFeDL	TCJFPcDI	TCJFCpdR
TCJiPaDR	TCJiCadL	TCJFAIDi	TCJFiFDR	TCJFiFDL	TCJFFedI	TCJFPcDR	TCJFCpdL
TCJiPaDL	TCJiCiDI	TCJFAIDR	TCJFiFdI	TCJFiFdR	TCJFFedR	TCJFPcdL	TCJFCPDI
TCJiPADR	TCJiCiDL	TCJFAIDL	TCJFiFdL	TCJFiFdR	TCJFFcdL	TCJFPcdI	TCJFCPDR
TCJiPADL	TCJiCiDI	TCJFAIDL	TCJFiFdR	TCJFiFdL	TCJFFCDI	TCJFPpDI	TCJFCPDL
TCJiPaDI	TCJiCidI	TCJFAIdR	TCJFiFdL	TCJFieDI	TCJFFCDR	TCJFPpDL	TCJFCPdI
TCJiPaDR	TCJiCidR	TCJFAidL	TCJFiFDI	TCJFieDR	TCJFFCDL	TCJFPpdI	TCJFCPdR
TCJiPaDL	TCJiCidL	TCJFafDI	TCJFiFDR	TCJFieDL	TCJFFCdI	TCJFPpDR	TCJFCPdL
TCJiPiDI	TCJiCIDI	TCJFafDR	TCJFiFDL	TCJFiedI	TCJFFCdR	TCJFPpdL	TCJFCaDI
TCJiPiDR	TCJiCIDL	TCJFafdI	TCJFiFDI	TCJFiedR	TCJFFCdL	TCJFPpDI	TCJFCaDR
TCJiPiDL	TCJiCidI	TCJFafdR	TCJFiFDL	TCJFiedL	TCJFFpDI	TCJFPpDR	TCJFCaDL
TCJiPidI	TCJiCidR	TCJFafdL	TCJFieDI	TCJFieDR	TCJFFpDL	TCJFPpDI	TCJFCadR
TCJiPidR	TCJiCidL	TCJFaFDI	TCJFieDL	TCJFieDL	TCJFFpdI	TCJFPpDR	TCJFCadL
TCJiPidL	TCJFAfDI	TCJFAFDR	TCJFieDL	TCJFiCdI	TCJFFpdR	TCJFPpDL	TCJFCADI
TCJiPIDI	TCJFAfDR	TCJFAFDL	TCJFiedI	TCJFiCdR	TCJFFpdL	TCJFPaDI	TCJFCADR
TCJiPIDR	TCJFAfDL	TCJFaFDI	TCJFiedR	TCJFiCdL	TCJFFPDI	TCJFPaDR	TCJFCADL
TCJiPIDL	TCJFAfdI	TCJFaFDL	TCJFiedL	TCJFipDI	TCJFFPDR	TCJFPaDL	TCJFCAdI
TCJiPIdI	TCJFAfDR	TCJFAfDL	TCJFieDL	TCJFipDR	TCJFFPDL	TCJFPaDR	TCJFCAdL
TCJiPIdR	TCJFAfdL	TCJFacDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFPdI	TCJFPaDR	TCJFCAdL
TCJiPIdL	TCJFAFDI	TCJFacDR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFPdR	TCJFPaDL	TCJFCiDI
TCJiCfDI	TCJFAFDR	TCJFacDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFPdL	TCJFPADI	TCJFCiDR
TCJiCfDR	TCJFAFDL	TCJFacDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFaDI	TCJFPADR	TCJFCiDL
TCJiCfDL	TCJFAfdI	TCJFacDR	TCJFieDL	TCJFipDI	TCJFFaDR	TCJFPADL	TCJFCidI
TCJiCfdI	TCJFAfDR	TCJFacDL	TCJFieDL	TCJFipDR	TCJFFaDL	TCJFPAdI	TCJFCidR
TCJiCfdR	TCJFAfDL	TCJFaCDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFaDL	TCJFPAdR	TCJFCidL
TCJiCfdL	TCJFAcDI	TCJFaCDR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFaDL	TCJFPAdL	TCJFCIDI
TCJiCFDI	TCJFAcDR	TCJFaCDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFaDL	TCJFPAdI	TCJFCIDR
TCJiCFDR	TCJFAcDL	TCJFaCdI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFADI	TCJFPAdR	TCJFCIDL
TCJiCFDL	TCJFAcdI	TCJFaCdR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFADL	TCJFPAdL	TCJFCIdI
TCJiCfdI	TCJFAcdR	TCJFaCdL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFADL	TCJFPAdI	TCJFCIdR
TCJiCfdR	TCJFAcdL	TCJFapDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdR	TCJFCIdL
TCJiCcDI	TCJFAcDI	TCJFapDR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdL	TCJFPAdL	TCJFCIDI
TCJiCcDR	TCJFAcDL	TCJFapDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdL	TCJFPAdI	TCJFCIDR
TCJiCcDL	TCJFAcdI	TCJFapDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdL	TCJFPAdR	TCJFCIDL
TCJiCcdI	TCJFAcdR	TCJFapDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdI
TCJiCcdR	TCJFAcdL	TCJFaPDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdR
TCJiCcdL	TCJFApDI	TCJFaPDR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdL	TCJFPAdI	TCJFCIdL
TCJiCCDI	TCJFApDR	TCJFaPDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdL	TCJFPAdR	TCJFCIdL
TCJiCCDR	TCJFApDL	TCJFaPdI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdI
TCJiCCDL	TCJFApdI	TCJFaPdR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdR
TCJiCCdI	TCJFApdR	TCJFaPdL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCCdR	TCJFApdL	TCJFaaDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCCdL	TCJFAPDI	TCJFaaDR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpDI	TCJFAPDR	TCJFaaDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpDR	TCJFAPDL	TCJFaadI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpDL	TCJFAPdI	TCJFaadR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpdI	TCJFAPdR	TCJFaadL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpdR	TCJFAPdL	TCJFaADI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpdL	TCJFAaDI	TCJFaADR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCPDI	TCJFAaDR	TCJFaADL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCPDR	TCJFAaDL	TCJFaAdI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCPDL	TCJFAAdI	TCJFaAdR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpDI	TCJFAAdR	TCJFaAdL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpDR	TCJFAAdL	TCJFaiDI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpdI	TCJFAADI	TCJFaiDR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpdR	TCJFAADR	TCJFaiDL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCpdL	TCJFAADL	TCJFaidI	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCaDI	TCJFAADR	TCJFaidL	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCaDR	TCJFAADL	TCJFaidR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL
TCJiCaDL	TCJFAAdI	TCJFaidR	TCJFieDL	TCJFipDL	TCJFFAdI	TCJFPAdL	TCJFCIdL

÷ S-au obținut următoarele modele cu abilități în estimare:

mol	var	r2	eq
23	1	0.629	$y=79.441+GLsIPAdR*203.582$
23	2	0.68	$y=199.247+GLsIPAdR*45.222+GLPICFdR*41.454$
23	2	0.806	$y=226.778+GLsIPAdR*53.948+GQfAIdR*-100.027$
23	2	0.825	$y=226.549+GLsIPAdR*60.366+TQfAPpDR*-256.234$
23	2	0.851	$y=225.981+GLPICFdR*56.631+GQfAIdR*-108.477$
23	2	0.886	$y=225.971+GLPICFdR*63.899+TQfAPpDR*-287.111$
23	3	0.896	$y=222.651+GLsIPAdR*19.032+GLPICFdR*48.856+TQfAPpDR*-269.731$
23	3	0.904	$y=375.401+GLsIPAdR*40.968+GQfAIdR*-107.266+GLhIacdI*-158.278$
23	3	0.931	$y=381.282+GLsIPAdR*47.145+TQfAPpDR*-278.354+GLhIacdI*-164.532$
23	3	0.932	$y=244.009+GLPICFdR*53.670+TQfAPpDR*-276.984+GL5IPIdI*-8.048$
23	3	0.937	$y=234.445+GLPICFdR*55.337+TQfAPpDR*-284.111+TA3PIpDL*9.303$
23	3	0.944	$y=227.570+GLPICFdR*61.158+TQfAPpDR*-268.539+GApaacDR*-0.014$
23	3	0.951	$y=218.447+GLPICFdR*69.105+GESACFdI*6.700+TQoAPIdI*-4.621$
23	3	0.953	$y=184.869+GLPICFdR*69.163+TQ1IFdL*9.745+GQ1ICPdL*16.766$
23	3	0.958	$y=209.871+GLPICFdR*76.748+TQoAAIdI*-13.009+TQbFiFdL*3.992$
23	4	0.958	$y=184.992+GLsIPAdR*-15.452+GLPICFdR*81.333+TQ1IFdL*10.505+GQ1ICPdL*18.127$
23	4	0.959	$y=211.304+GLsIPAdR*-6.273+GLPICFdR*81.955+TQoAAIdI*-13.500+TQbFiFdL*4.060$
23	4	0.959	$y=389.778+GLsIPAdR*40.393+TQfAPpDR*-258.844+GQZaadL*-8.680+GLhIacdI*-167.257$
23	4	0.96	$y=468.730+GLsIPAdR*35.860+TQfAPpDR*-282.343+GLhIacdI*-196.545+GA3AaPdI*-70.813$
23	4	0.964	$y=478.477+GLsIPAdR*35.595+TQfAPpDR*-282.992+GLhIacdI*-199.374+GAbaAaPdI*-82.120$
23	4	0.966	$y=267.054+GLsIPAdR*47.626+TQfAPpDR*-290.542+GLMIIPdI*-68.905+GAuAIdR*0.002$
23	4	0.976	$y=155.693+GLsIPAdR*91.254+GL7aCFDR*-0.005+GAgAIdL*7.958+GLfICFdI*6.171$
23	4	0.979	$y=419.509+GLsIPAdR*54.134+GQSIPIIdI*5.528+GL7IacdL*28.763+GQYafIdL*-10.491$
23	4	0.98	$y=225.408+GLPICFdR*61.501+GQaFCPdR*-302.517+GESACFdI*6.054+TQoAPIdI*-4.036$
23	4	0.982	$y=234.792+GLPICFdR*66.243+GQaFCPdR*-429.217+TQHAPpdI*-3.987+GQ1ICPdL*17.099$
23	4	0.982	$y=236.837+GLPICFdR*66.992+GQ1FCCdR*-120.882+TQHAPpdI*-4.565+GQ1ICPdL*16.045$
23	4	0.983	$y=249.465+GLPICFdR*72.218+GLvIFPdR*-0.000+TQoAAIdI*-10.732+TQsFPIIdR*-9436.936$
23	4	0.984	$y=239.599+GLPICFdR*66.384+GQqFICDR*-156.466+TQHAPpdI*-4.661+GQ1ICPdL*17.671$
23	4	0.985	$y=233.734+GLPICFdR*68.164+GQmFIFdR*-5391.129+TQHAPpdI*-4.365+GQ1ICPdL*17.373$
23	4	0.987	$y=204.248+GLPICFdR*68.184+GL0IPadI*-12.624+TQbFiFdL*3.311+GQ1ICPdL*17.755$

÷ S-au creat următoarele interfațe web care permit analiza unui model stocat în baza de date:

- Descriptive Statistics: realizează descrierea statistică a modelului de regresie după modelul:
 - Descriere: include denumirea setului analizat, numărul de molecule din set, denumirea proprietății de interes, numărul de descriptori considerați de model, valoarea coeficientului de determinare, ecuația de regresie.

- Model: sumarizarea tabelară a abilităților în estimare ale modelului. Tabelul conține următoarele informații: numărul moleculei, abrevierea moleculei, valoarea proprietății de interes măsurată, denumirea și valorile descriptorilor folosiți în model, valoarea estimată pe baza modelului, diferența absolută dintre valoarea măsurată și estimată. Numărul moleculei are asociat un link care permite accesul la structura 3D a moleculei de interes (vezi Figura 2) cu deschiderea acesteia într-o fereastră nouă și posibilitatea de răsucire, învârtire a acesteia, etc.

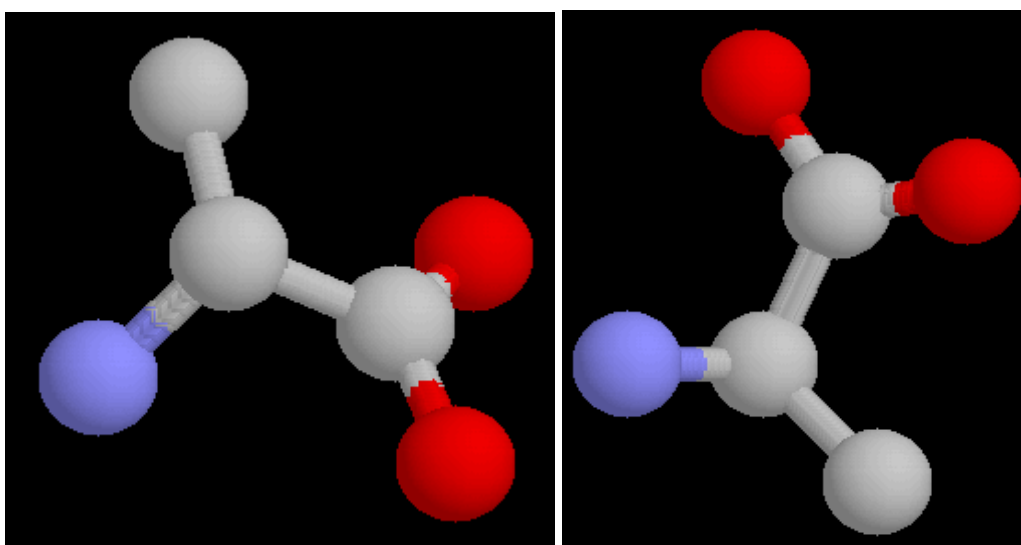


Figura 2. Vizualizarea structurii moleculei

Link-ul asociat denunirii moleculei permite vizualizarea numerelor asociate acesteia după optimizarea acesteia (vezi Figura 3).

```

forcefield amber
sys 0 0 1
view 40 0.23411 55 15 0.9159877 -0.3854809 -0.1112243 0.4009187 0.8689637 0.2901141 -0.01518357 -0.3103328 0.9505066 0.19504 -0.56416 -55.549
seed -1111
mol 1
atom 1 - C CT - 0.2762797 -0.7084658 -0.3829805 -0.2151198 3 2 s 5 s 6 s
atom 2 - C C - 1.39152 -0.7084658 1.137019 -0.2151198 3 1 s 3 s 4 d
atom 3 - O OH - -0.7379212 -1.888626 1.817019 -0.2151198 1 2 s
atom 4 - O O - -1.146499 0.3480852 1.74702 -0.2151198 1 2 d
atom 5 - C CT - -0.1012745 0.7434621 -0.8963082 -0.2151198 1 1 s
atom 6 - N N - -0.7136135 -1.40142 -0.8729751 0.9851385 1 1 s
endmol 1
  
```

Figura 3. Fereastra de caracterizare a moleculei

Un exemplu al ferestrei modelului pe unul din modelele utiliza în evaluarea aplicației este redat în Figura 4.

Address <http://l.academicdirect.org/Chemistry/SARs/MDI>

Google G Go

Model

No	Mol	Prop	GLsIPAdR	Estimated	Diff%
1	Ala	315.5	1	283.023	11
2	Arg	223.5	0.3655	153.850	37
3	Ciu	215	0.3654	153.830	33
4	Cys	220	0.12507	104.903	71
5	Gab	199	0.4006	160.996	21
6	Gln	185	0.12434	104.754	55
7	Glu	205	0.11991	103.853	65
8	Gly	245	0.3224	145.076	51
9	Hcy	232.5	0.3744	155.662	40
10	His	282	1	283.023	0
11	Hyp	274.5	1	283.023	3
12	Ile	288	1	283.023	2
13	Leu	287	1	283.023	1
14	Lth	281.5	0.3684	154.441	58
15	Lys	263	0.376	155.988	51
16	Met	281.3	1	283.023	1
17	Phe	283	1	283.023	0
18	Pro	230.5	1	283.023	20
19	Sec	227	0.12097	104.068	74
20	Ser	222	0.3556	151.835	38
21	Thr	270	1	283.023	5
22	Trp	282.5	1	283.023	0
23	Val	315	1	283.023	11
24	Aib	-	1	283.023	74
25	Asn	-	0.12442	104.771	74
26	Asp	-	0.12449	104.785	74
27	Dhd	-	1	283.023	74
28	Dop	-	1	283.023	74
29	Oth	-	0.3648	153.708	74
30	Pyl	-	1	283.023	74
31	Tyr	-	1	283.023	74

Figura 4. Viziune de ansamblu a ferestrei „Model”

- Analiza corelației: programul afișează numărul de molecule din set și numărul de parametri incluși în analiza corelației și implementează următorii coeficienți de corelație calculați împreună cu testele de semnificație și probabilitățile asociate acestora: Spearman, Pearson, Semi-Q, Kendall Tau a, Kendall Tau b, Kendall Tau c și Gamma.. Afișarea acestora se face tabelar. Pentru fiecare metodă în parte se calculează și afișează următoarele tabele: (a) matricea de corelație (vezi Figura 5); (b) matricea parametrului statistic (vezi Figura 6); (c) probabilitatea asociată parametrului statistic calculat (vezi Figura 7). Valorile coeficienților de corelație mai mari de 0.7 sunt afișate în albastru (identic pentru valorile probabilităților mai mici de 0.01).

Pearson's correlation matrix

r(XX)	Prop	GLsIPAdR	Estim
Prop	1	0.7929	0.7929
GLsIPAdR		1	1
Estim			1

r BLUE: Hypothesis of linear dependence can be accepted.

Figura 5. Matricea de corelație

F-ratio matrix

F(XX)	Prop	GLsIPAdR	Estim
Prop	INF	35.5679	35.568
GLsIPAdR		INF	3343075014994.2144
Estim			INF

Figura 6. Matricea parametrului statistic

Probability of wrong model matrix

pF(XX)	Prop	GLsIPAdR	Estim
Prop	0	6.415e-6	6.415e-6
GLsIPAdR		0	4.125e-119
Estim			0

Figura 7. Matricea de probabilitate

Sumarizarea rezultatelor obținute prin toate metodele de calcul a coeficienților de corelație implementați se face tabelar (vezi Figura 8).

All correlation and probability matrices matrix

all _{r,p} (XX)	Prop	GLsIPAdR	Estim
Prop	YES	NO	NO
GLsIPAdR		YES	YES
Estim			YES

Figura 8. Matricea de sumarizare a analizei corelațiilor

- Leave-One-Out Analysis: este o aplicație expert pentru realizarea de experimente de predicție. Metodologia leave-one-out procedeuului impelmentat este:
 - se exclude o moleculă din set;
 - cu moleculele rămase se construiește modelul structură-activitate;
 - cu ajutorul modelului structură-activitate se prezice activitatea pentru molecula exclusă;
 - se repetă procedura de excludere/modelare/predicție prin excluderea fiecărei moleculă a setului;
 - se rețin valorile prezise; se corelează valorile prezise cu valorile măsurate;
 - scorul de corelație obținut se numește scorul leave-one-out.

Aplicația necesită ca date de intrare un tabel cu format standard (vezi Figura 9): (a) liniile și coloanele tabelului trebuie să aibă etichete (etichetă de linie și etichetă de coloană); (b) prima coloană conține denumiri de compuși; (c) următoarele coloane conțin descriptori moleculari; (d) următoarea coloană conține variabila estimată de către model; (e) următoarea coloană conține valoarea măsurată experimental; (f) ultima coloană conține variabila prezisă.

Mol	TLSIFFdI	Y_est	Y	Y_pred
cqd01	457500	4.112514222	4.33	4.021068603
cqd02	353600	4.999625973	4.47	5.048149163
cqd03	389800	4.690545652	4.63	4.70040264

Figura 9. Structura generală a tabelului necesară analizei leave-one-out

Formularul de rezultate în analiza leave-one-out cuprinde:

- tabelul de sumarizare a datelor (vezi Tabelul 2);
- numărul de grade de libertate;
- numărul de variabile din model;

- parametrii statistici ai estimatului (vezi Figura 10):
 - ÷ S_{Se} = suma pătratelor erorilor în estimare;
 - ÷ $Q_{S_{Se}}$ = suma pătratelor erorilor din regresia de estimare;
 - ÷ r_{2est} = coeficientul de determinare în estimare;
 - ÷ F_{est} = parametrul Fisher asociat sumelor de erori din estimare;
 - ÷ p_{est} = probabilitatea asociată valorii parametrului Fisher din distribuția F pentru estimare.
- parametrii statistici ai prezisului (vezi Figura 10):
 - ÷ S_{Sp} = suma pătratelor erorilor în predicție;
 - ÷ $Q_{S_{Sp}}$ = suma pătratelor erorilor din regresia de predicție;
 - ÷ r_{2pre} = coeficientul de determinare în predicție;
 - ÷ F_{pre} = parametrul Fisher asociat sumelor de erori din predicție;
 - ÷ p_{pre} = probabilitatea asociată valorii parametrului Fisher din distribuția F pentru predicție.

Tabelul 2. Tabelul de sumarizare a rezultatelor leave-one-out

MOL	GLUFIADI	GA0PAPDL	YY	Y	YYY
CQD01	169760000	0.7072	4.451141191	4.33	4.475526073
CQD02	191150000	1.2184	4.201663438	4.47	4.105329746
CQD03	156780000	0.1126	4.509691728	4.63	4.487611195
CQD04	126070000	0.0666	5.092447996	4.77	5.12161339
CQD05	175850000	2.01	4.757896005	4.85	4.733661209
CQD06	119670000	-0.0921	5.16521718	4.92	5.189483413
CQD07	155750000	1.68	5.041416275	5.15	5.02752217
CQD08	137240000	1.4255	5.31863392	5.16	5.328413425
CQD09	110860000	-0.2046	5.299979154	5.46	5.283060017
CQD10	97770000	0.3759	5.744280578	5.57	5.753562853
CQD11	74280000	-1.1211	5.712822009	5.59	5.754777604
CQD12	102140000	0.6321	5.742854263	5.6	5.748264903
CQD13	110750000	2.1122	6.058436385	5.63	6.090779719
CQD14	83300000	-0.1464	5.855436332	5.66	5.878745433
CQD15	95390000	1.1325	6.037598487	5.68	6.050142377
CQD16	99680000	1.9104	6.208037603	5.68	6.241547451
CQD17	107300000	1.2111	5.831428128	5.68	5.835766192
CQD18	112240000	0.747	5.583765799	5.69	5.580228133
CQD19	119030000	2.7087	6.09199202	5.76	6.144145575

Tabelul 2 (continuare)

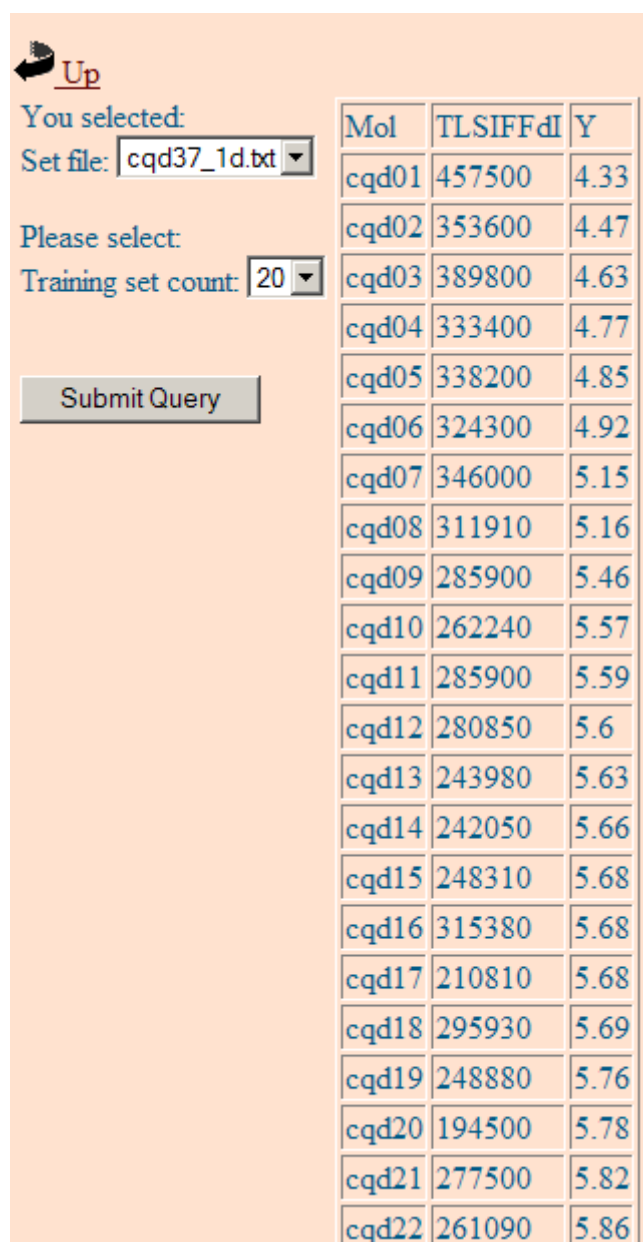
MOL	GLUFIADI	GA0PAPDL	YY	Y	YYY
CQD20	98870000	1.0333	5.937476276	5.78	5.942467956
CQD21	101360000	0.2454	5.631799367	5.82	5.620484351
CQD22	96690000	0.1455	5.690089122	5.86	5.678017607
CQD23	102080000	1.6098	6.063190945	6.03	6.064603507
CQD24	99330000	1.5283	6.090114382	6.14	6.088071988
CQD25	105420000	1.6518	6.011888386	6.16	6.005533575
CQD26	103960000	1.6759	6.048174828	6.18	6.042262751
CQD27	97590000	2.2221	6.350473663	6.18	6.366790615
CQD28	97560000	1.1097	5.987916215	6.18	5.981604921
CQD29	89250000	1.0294	6.123457289	6.21	6.119769863
CQD30	102740000	1.1201	5.890482116	6.25	5.879916479
CQD31	83440000	0.8153	6.166656819	6.39	6.154419199
CQD32	93560000	1.2022	6.095973067	6.41	6.084082159
CQD33	91270000	1.2715	6.163171009	6.41	6.152793969
CQD34	74320000	1.392	6.532441332	6.45	6.539198556
CQD35	83580000	1.376	6.346971425	6.54	6.335741258
CQD36	82370000	1.8868	6.537274118	6.77	6.516255124
CQD37	87560000	2.2895	6.567711146	6.9	6.527475104

Df = 34
 Var = 2
Estimated:
 SSe = 1.92780435901963
 QSSe = 0.238117887203922
 r2est = 0.866788206034379
 Fest = 110.616328058634
 p_est = 1.33226762955019E-15
Predicted:
 SSp = 2.28423002104198
 QSSp = 0.25919729148469
 r2pre = 0.842737784682543
 Fpre = 90.7033885586043
 p_pre = 2.34257058195908E-14

Figura 10. Formularul de rezultate: analiza leave-one-out

- Training vs. Text Experiment: este o aplicație dedicată evaluării modelelor SAR prin stabilirea și evaluarea capacității de predicție internă și externă, a calității regresiei, etc. Analiza se realizează prin crearea prin randomizare a setului de învățare și a setului test.

Setul de învățare este utilizat pentru a crea modelul de regresie care este ulterior aplicat pe setul test. Fereastra de start a aplicației este redată în Figura 19.



Mol	TLSIFFdI	Y
cqd01	457500	4.33
cqd02	353600	4.47
cqd03	389800	4.63
cqd04	333400	4.77
cqd05	338200	4.85
cqd06	324300	4.92
cqd07	346000	5.15
cqd08	311910	5.16
cqd09	285900	5.46
cqd10	262240	5.57
cqd11	285900	5.59
cqd12	280850	5.6
cqd13	243980	5.63
cqd14	242050	5.66
cqd15	248310	5.68
cqd16	315380	5.68
cqd17	210810	5.68
cqd18	295930	5.69
cqd19	248880	5.76
cqd20	194500	5.78
cqd21	277500	5.82
cqd22	261090	5.86

Figura 11. Fereastra de start în experimentul învățare vs testare: model SAR derivați carbochinone - activitate antitumorală

- Aplicația permite utilizatorului alegerea numărului de compuși care urmează să fie introduși în setul de învățare. Alegerea numărului va avea ca efect extragerea la întâmplare a numărului ales de compuși și includerea lor în setul învățare. Numărul care apare la deschiderea aplicației este $\sim 50\% \cdot n$ și poate fi schimbat. Frecvent, proporția

ideală în ceea ce privește numărul de compuși în cele două seturi este: $1/3 \cdot n$ în setul test și $2/3 \cdot n$ în setul învățare (Figura 12).

Please make **refresh** to generate other sets lists.

Set file:

Training set count:

Training set list:

```
cqd01 cqd14 cqd07 cqd28 cqd17
cqd15 cqd35 cqd36 cqd31 cqd03
cqd08 cqd32 cqd27 cqd06 cqd25
cqd26 cqd13 cqd19 cqd33 cqd22
cqd09 cqd04 cqd20 cqd24
```

Test set list:

```
cqd02 cqd05 cqd10 cqd11 cqd12
cqd16 cqd18 cqd21 cqd23 cqd29
cqd30 cqd34 cqd37
```

Mol	TLSIFFdI	Y
cqd01	457500	4.33
cqd02	353600	4.47
cqd03	389800	4.63
cqd04	333400	4.77
cqd05	338200	4.85
cqd06	324300	4.92
cqd07	346000	5.15
cqd08	311910	5.16
cqd09	285900	5.46
cqd10	262240	5.57
cqd11	285900	5.59
cqd12	280850	5.6
cqd13	243980	5.63
cqd14	242050	5.66
cqd15	248310	5.68
cqd16	315380	5.68

Figura 12. Randomizare cu formarea setului învățare și test

Rezultatele obținute sunt organizate astfel:

- Denumirea setului (vezi Figura 13);
- Numărul de compuși din setul învățare (vezi Figura 13);
- Abrevierile compușilor din setul învățare (vezi Figura 13);
- Abrevierile compușilor din setul text (vezi Figura 13);
- Statistica asociată setului învățare (vezi Figura 13):
 - ÷ Sumarizarea tabelului cu date: denumirea moleculei, descriptorii cu valorile asociate, valoarea măsurată;
 - ÷ Ecuația de regresie în setul învățare (Y_EST);
 - ÷ Coeficientul de determinare în setul învățare (r^2);
 - ÷ Valoarea parametrului testului FISHER (F);
 - ÷ Probabilitatea asociată testului Fisher (p).

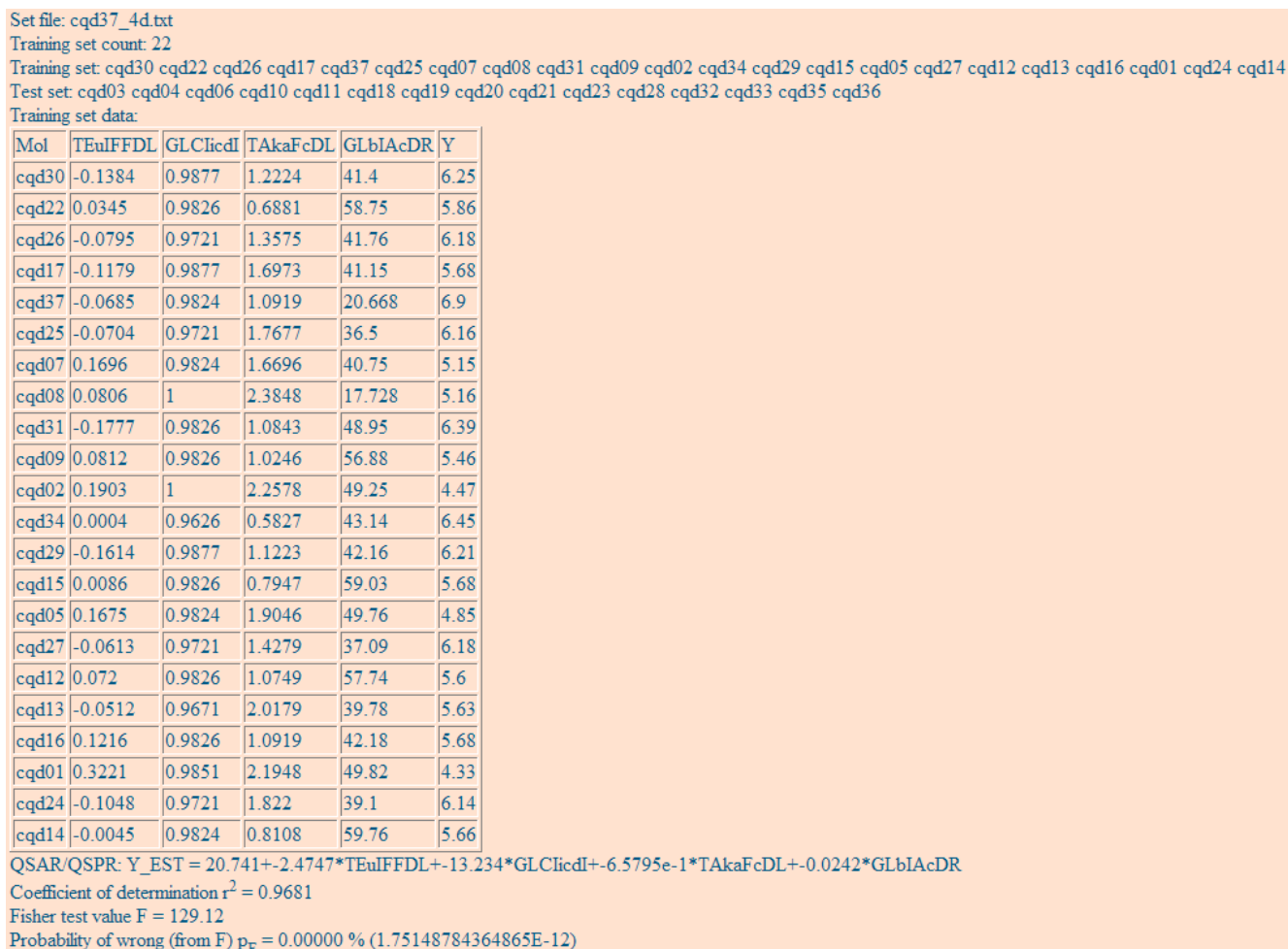


Figura 13. Fereastra de rezultate pentru setul învățare

- Statistica asociată setului test (vezi Figura 14):
 - ÷ Sumarizarea tabelului cu date: denumirea moleculei, descriptorii cu valorile asociate, valoarea măsurată;
 - ÷ Ecuația de regresie în setul învățare (Y_EST);
 - ÷ Coeficientul de determinare în setul învățare (r^2);
 - ÷ Valoarea parametrului testului FISHER (F);
 - ÷ Probabilitatea asociată testului Fisher (p).

Test set data:

Mol	TEuFFDL	GLClicdI	TAkaFcDL	GLbIAcDR	Y
cqd03	0.193	0.9826	2.3021	52.81	4.63
cqd04	0.1601	1	1.2754	55.91	4.77
cqd06	0.146	1	1.315	56.01	4.92
cqd10	0.0345	1	1.1547	43.11	5.57
cqd11	0.0503	1	1.072	33.67	5.59
cqd18	0.0911	1	1.5281	34.01	5.69
cqd19	-0.0405	0.9671	1.9086	41.42	5.76
cqd20	-0.1422	0.9978	1.7685	42.15	5.78
cqd21	0.0658	0.9826	0.8301	58.31	5.82
cqd23	-0.0244	0.9589	1.7888	42.22	6.03
cqd28	-0.1709	0.9794	1.4822	42.14	6.18
cqd32	-0.1159	0.9721	1.303	41.95	6.41
cqd33	-0.0918	0.9721	1.6847	37.09	6.41
cqd35	-0.1305	0.9826	1.1679	34.1	6.54
cqd36	0.0643	0.9625	0.5645	42.71	6.77

Coefficient of determination $r^2 = 0.9354$
 Fisher test value $F = 28.032$
 Probability of wrong (from F) $p_F = 0.00206 \%$ (2.05749134358779E-05)

Figura 14. Fereastra de rezultate pentru setul test

- Correlated Correlations Analysis: implementează testul Steiger de comparare a coeficienților de corelație a modelelor de regresie obținute pe aceeași compuși. Fereastra testului conține (vezi Figura 15):

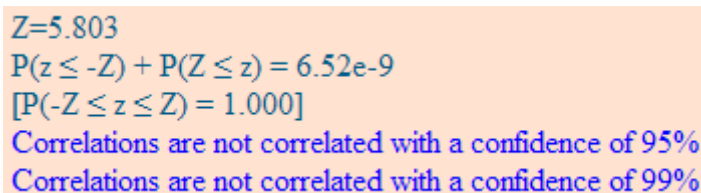
- Descrierea testului;
- Referința testului Steiger;
- Căsuța corespunzătoare coeficientului de corelație dintre valoarea măsurată și valoarea estimată de primul model;
- Căsuța corespunzătoare coeficientului de corelație dintre valoarea măsurată și valoarea estimată de cel de-al doilea model;
- Căsuța corespunzătoare coeficientului de corelație dintre valoarea estimată de primul model și valoarea estimată de cel de-al doilea model;

Calculeaza valoarea Z a corelațiilor corelate folosind modelul propus de Steiger [Steiger, J.H. Tests for comparing elements of a correlation matrix. Psychological Bulletin 1980, 87, 245-251].
 Compute the Z value associated with the existence of correlated correlations using the model proposed by Steiger [Steiger, J.H. Tests for comparing elements of a correlation matrix. Psychological Bulletin 1980, 87, 245-251].

r1-2:	<input type="text"/>	r1-3:	<input type="text"/>
r2-3:	<input type="text"/>	N:	<input type="text"/>
Submit Query			

Figura 15. Fereastra testului Steiger

Fereastra de rezultat conține (vezi Figura 16):



$Z=5.803$
 $P(z \leq -Z) + P(Z \leq z) = 6.52e-9$
 $[P(-Z \leq z \leq Z) = 1.000]$
 Correlations are not correlated with a confidence of 95%
 Correlations are not correlated with a confidence of 99%

Figura 16. Fereastra de rezultat: Testul Steiger

- Calculator: permite parametrizarea liberă a modelului SAR și calculează valoarea descriptorului membru al familiei în conformitate cu parametrizarea aleasă. Permite alegerea unei singure opțiuni pentru fiecare din litera din descriptorul molecular.
 - Predictor.
- ÷ Documentarea aplicației a inclus realizarea ghidului de utilizare al acesteia, care este redat în continuare așa cum a fost realizată în limba engleză:
- define the `setd` constant as set directory (and name) in 0_mdfv_set_def.php;
 - run 1_mdfv_set_init.php to:
 - create `_mdfv` table (if necessary) containing descriptor names;
 - create and fill `_data` table containing hin files;
 - create `_prop` table for further usage;
 - create `_mdfv` table and allocate space for mols mdfv desc;
 - edit 2_mdfv_set_calc.php program for one of the following (\$job variable):
 - if you want to compute mdfv for only a specific list of mols: specify hin files;
 - if you want to compute mdfv for all uploaded hins: give an empty array;
 - run 2_mdfv_set_calc.php program to compute mdfv descriptors for job hins;
 - Repeat:
 - edit 3_mdfv_prop_def.php and define `propd` constant for desired property;
 - be shore that you already put a file `_propd`.txt containing props in mols dir;
 - run 3_mdfv_prop_upload.php to upload property in `_prop` table;
 - run 5_mdfv_prop_init.php to create and fill `__<property_n>` table;
 - run 6_mdfv_prop_kusk.php to delete all descriptors having Jarque-Bera value larger than the value of the Jarque-Bera for measured property and determination lower than first accepting descriptor according to JB value;
 - run 7_mdfv_prop_bias.php OR(preferably) 7_mdfv_bias.pas to delete all descriptors having inter-correlation higher than 0.99;

- run 8_mdfv_mult.pas to obtain simple and multiple to 4 linear regression equations;
- run 9_mdfv_clean.php to clean for unwanted regressions (unacceptable coefficients).

Derivați carbochinone - activitate antitumorală (elaborare modele structură - activitate). Generare descriptori prin aplicare model matematic

- ÷ Un set de 37 compuși aparținând carbochinonelor au fost incluși în studiu [Kawakami J, Hoshi K, Ishiyama A, Miyagishima S, Sato K. Application of a self-Organizing Map to Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Carboquinone and Benzodiazepine. Chem. Pharm. Bull 2004;52(6):751-755.]. Aceștia au fost sintetizați în 1972 ca și agenți antileucemici de către Nakao și co-autorii [Nakao H, Arakawa M, Nakamura T, Fukushima M. Antileukemic Agents II. New 2,5-Bis(1-aziridinyl)-p-benzoquinone derivatives. Chem. Pharm. Bull 1972;20:1968-1979.].
- ÷ Structura generică a clasei de compuși investigate este redată în Figura 17.

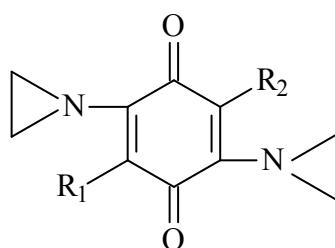


Figura 17. Structura generică a clasei de compuși investigați

- ÷ Substituentul din poziția R₁ și respectiv R₂ precum și activitatea investigată sunt redată în Tabelul 3.
- ÷ Activitatea de interes: $\log(1/C)$ unde C (MED = minimum effective dose per 1 kg of mouse;) = doza minimă efectivă exprimată per kilogram de șoarece șic are determină prelungirea vieții cu 40% în comparație cu grupul martor.
- ÷ Metoda propusă de Kawakami și co-autorii [Kawakami J, Hoshi K, Ishiyama A, Miyagishima S, Sato K. Application of a self-Organizing Map to Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Carboquinone and Benzodiazepine. Chem. Pharm. Bull 2004;52(6):751-755.] a indicat o predicție a activității de interes cu o eroare de 4.2% și un coeficient de corelație încrucișată de 0.87

Tabelul 3. Caracteristicile setului de compuși investigați

Mol	R ₁	R ₂	logMinEffDose
cqd01	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4.33
cqd02	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	4.47
cqd03	C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	4.63
cqd04	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	4.77
cqd05	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4.85
cqd06	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	4.92
cqd07	CH ₃	CH ₂ OC ₆ H ₅	5.15
cqd08	CH ₂ CH ₂ OCON(CH ₃) ₂		5.16
cqd09	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5.46
cqd10	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	5.57
cqd11	OCH ₃	OCH ₃	5.59
cqd12	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	5.60
cqd13	C ₃ H ₇	CH(OCH ₃)CH ₂ OCONH ₂	5.63
cqd14	CH ₃	CH ₃	5.66
cqd15	H	CH(CH ₃) ₂	5.68
cqd16	CH ₃	CH(OCH ₃)C ₂ H ₅	5.68
cqd17	C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ OCONH ₂	5.68
cqd18	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		5.69
cqd19	C ₂ H ₅	CH(OC ₂ H ₅)CH ₂ OCONH ₂	5.76
cqd20	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	5.78
cqd21	CH ₃	(CH ₂) ₃ -dimer	5.82
cqd22	CH ₃	C ₂ H ₅	5.86
cqd23	CH ₃	CH(OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ⁻	6.03
cqd24	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)OCONH ₂	6.14
cqd25	C ₂ H ₅	CH(OCH ₃)CH ₂ OCONH ₂	6.16
cqd26	CH ₃	CH(C ₂ H ₅)CH ₂ OCONH ₂	6.18
cqd27	CH ₃	CH(OC ₂ H ₅)CH ₂ OCONH ₂	6.18
cqd28	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCONH ₂	6.18
cqd29	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCONH ₂	6.21
cqd30	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ OCONH ₂	6.25
cqd31	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	6.39
cqd32	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OCONH ₂	6.41
cqd33	CH ₃	CH(OCH ₃)CH ₂ OCONH ₂	6.41
cqd34	H	N(CH ₂) ₂	6.45
cqd35	CH ₂ CH ₂ OH		6.54
cqd36	CH ₃	N(CH ₂) ₂	6.77
cqd37	CH ₃	CH(OCH ₃)CH ₂ OH	6.90

- ÷ Reprezentarea acestora s-a realizat folosind programul HyperChem. Geometria moleculară a fost construită cu același program. Optimizarea geometriei moleculare a modelului obținut s-a realizat prin metoda minimizării energiei folosind Newton-Raphson.
- ÷ Într-o primă etapă au fost generați un număr de 2387280 descriptori moleculari de structură care au fost filtrați folosind instrumentele statisticii descriptive și inferențiale. În urma filtrării au rezultat un număr de 7210 descriptori moleculari relevanți pentru studiul proprietății "logaritm al dozei minime efective" în activitatea antitumorală a derivaților de carbochinonă (Tabelul 4).

Informația totală care a fost generată și care este păstrată în baza de date pentru caracterizarea structurii derivaților de carbochinonă cumulează aproximativ 730 Mb.

Tabelul 4. Descriptori moleculari de structură identificați după filtrare

GA0AacdI	GA3alfDL	GA5PIADR	GAbAifDL	GAcIapDR	GAFPAcdR	GAgPffDL	GAHPPADI
GA0AacdI	GA3AipDI	GA5PifDR	GAbalfDL	GACIFIDL	GAFPaCDR	GAgPFPDR	GAhPPADL
GA0AifDI	GA3aPiDI	GA5PifDR	GAbAifDR	GACIFpDL	GafPafDL	GAgPifDI	GAIAFaDI
GA0IAcdI	GA3CPfdL	GA5PiFDR	GABAipDI	GACiFpDL	GAFPAiDI	GAgPifDL	GAIAPaDI
GA0IAcdL	GA3FAcdL	GA6aaADL	GAbAipDI	GACIPcDL	GafPApdL	GAGPIFDR	GAiAPaDI
GA0IFpDL	GA3FacDL	GA6AIADL	GABApfDL	GAcPaADR	GAFPFIdL	GAgPiFDR	GAiIaiDR
GA0IPiDI	GA3FicDL	GA6aIADL	GAbApidI	GACPACDL	GAFPiCdL	GAHaafDI	GAiIiDR
GA0PACdL	GA3FifDL	GA6iaiDL	GABCPfdL	GACPaCDR	GAFPICDR	GAHAafDL	GAiIiDR
GA0PAPdL	GA3IACdI	GAAaacDI	GAbFAcdL	GACPAFDR	GAFPIFDL	GAHaAfDL	GAIPAadr
GA0PiCDR	GA3iFfdL	GAAafDL	GABFAIdR	GACPFfDL	GafPIFDL	GAHaapDI	GAiPaadr
GA0PiFDR	GA3IFpDL	GAAafDL	GAbFAIdR	GAcPFFDR	GafPifDL	GAhAapDL	GAiPaIdR
GA0PiPDR	GA3PAfdL	GAAafDL	GAbFApDL	GAcPFIdR	GafPPfdI	GAhAapDR	GAiPaIdR
GA1aAfDL	GA3PafDL	GAAalcDL	GAbFicDL	GAcPFPDR	GAFPPIDI	GAHAfaDI	GAiPiIdL
GA1AFpDL	GA3PAIDR	GAAalcDL	GAbFifDL	GACPIADR	GafPPIDI	GAHaFcDL	GAiPiIdR
GA1afDL	GA3PApdL	GAAalfDL	GAbFifDL	GAcPIADR	GAGAacdI	GAHaFcDL	GAKaacDI
GA1AFcdL	GA3PAPdL	GAAcfDL	GABiAfDL	GACPIcDL	GAGAafDL	GAHAFFDR	GAKaAfDL
GA1FafDL	GA3PFIDL	GAAfacDL	GAbiFfdL	GACPIcdR	GAgAapDI	GAHAFFDR	GAKaCFdI
GA1FAIDL	GA3PiFDR	GAAfaFDL	GAbIiCDR	GACPiCDR	GagaapDI	GAHAFFDR	GAKaCFdL
GA1FApDL	GA4AAcdI	GAAfafDL	GAbIiPDR	GACPiFDL	GAGaFcDL	GAHAIFDL	GAKaFfDL
GA1FCCDL	GA4aAcdI	GAAFAIDL	GAbIPCDR	GACPiFDL	GAGaFcDR	GAHAPCDR	GAKaFpDL
GA1FCPDL	GA4aAcdL	GAAFAIDR	GABIPIdL	GAcPifDL	GAgafDL	GAhAPCDR	GAKaIcDR
GA1FFFDL	GA4aAcdR	GAAFAIdR	GABPACDR	GACPiPDR	GAGAFFDR	GAHAFFDL	GAKaIcDL
GA1FicDL	GA4AApdI	GAAFApdL	GABPAfdL	GADAFaDI	GAGAFiDI	GAHFAADL	GAKaIcDR
GA1FicDL	GA4AApdL	GAAFCPDL	GAbPafDL	GADFAiDI	GAGAFPdR	GAhFaADR	GAKaPfdL
GA1Iapdl	GA4AApdR	GAAFFfDL	GABPAIDR	GAdFAiDI	GAGAICDI	GAhFacDR	GAKaPfdR
GA1Iapdl	GA4afpDL	GAAFFIDL	GAbPAIDR	GADFPiDI	GAGalcDI	GAhFapDL	GAKCifdR
GA1IapdR	GA4AicdI	GAAFFpDL	GAbPApDL	GADPAiDI	GAGalcDL	GAHFCDPI	GAKFaCDR
GA1IFfDR	GA4AicdL	GAAFicDL	GABPApDR	GAdPAiDI	GAGalcDR	GAHFCDPI	GAKFAIDR
GA1IPfDR	GA4AiCDL	GAAFifDL	GAbPFFDR	GAdPAiDR	GAGaifDL	GAHFIADR	GAKFiCDL
GA1PafDL	GA4CFpDL	GAAIafDR	GAbPfpDL	GADPFiDI	GAgAlfDL	GAHFIADR	GAKFifDR
GA1PFfdL	GA4FAADL	GAAIiCDR	GABPiCDR	GAdPIIdR	GAgalfDL	GAhFiADR	GAKFiPDL
GA1PifdL	GA4FCCDL	GAAifDL	GAbPifDI	GADPPiDI	GAgAipDI	GAHFifDL	GAKIacdL
GA1PifDL	GA4iAcDL	GAAIPfDL	GABPiFDL	GAfaacdI	GAgAipDI	GAhFPIdR	GAKIacdR
GA1PiFDR	GA4IAcDR	GAAPACdL	GABPiFDR	GAfaafDI	GAgCFfdL	GAhIaCdI	GAKIafDL
GA2AaPdL	GA4iAfDL	GAApAcDR	GAbPiFDR	GAfaFfdL	GAgCFpDR	GAHiAcDL	GAKIFFDI
GA2AaPdR	GA4IAfDR	GAApafDI	GACaAcDI	GAFAFFDR	GAgCPfdL	GAHiAcDL	GAKiFfdL
GA2AfcdL	GA4APfdL	GAApafDL	GACaAcDL	GAFAFPdR	GAgFAcdL	GAhIaCdL	GAKIFPDL
GA2alcDL	GA4IPfdL	GAAPAFDR	GACaAcDR	GAFAiFDL	GAGFAIdR	GAHIAcDR	GAKIFpDR
GA2alcDR	GA4PIADR	GAApafDR	GACaAfDL	GAfaIfDL	GAgFAIdR	GAHiAcDR	GAKIcdL
GA2AifDI	GA4PiCDR	GAAPAIADR	GAcAApDL	GAFAiFDR	GAgFCPDI	GAHIAfDR	GAKIcdR
GA2AIPdL	GA4PiFDR	GAApApDR	GACAAPdR	GAFAiFDR	GAgFFFDL	GAHIAfDR	GAKIPfDR
GA2AIPdL	GA5AFfdR	GAApFfdL	GACAFfdL	GAfaFfdL	GAgFFIDL	GAHIFIDI	GAKPAIDR
GA2AIPdR	GA5AFpdR	GAApFfdL	GACaFpDL	GAFAfcdL	GAgFifDL	GAHIFIDL	GAKPICDR
GA2AIPdR	GA5FAcDR	GAApFFDR	GACAIcDR	GAFAIDL	GAgFifDL	GAHIPFDL	GAKPiFDL
GA2FCdDL	GA5FApDL	GAApFpDL	GACalcDR	GAFFCPDI	GAGFPcDI	GAHIPFDL	GAKPifDL
GA2FCCDL	GA5FapDL	GAAPiCDR	GACAIcDI	GAFFfDL	GAGIacDI	GAhPAADL	GAKPifDL
GA2FCCDL	GA5FapDL	GAApifDL	GACAIpDR	GAFFicDL	GAGIacDI	GAhPFAdL	GAKPifDL
GA2FPcdL	GA5FIADR	GAApifDL	GACAPcDL	GAFFICDR	GAGIACDR	GAhPFFdL	GAIAAFDI
GA2FPIDL	GA5FipDL	GAApifDL	GACFaADR	GAFFifDL	GAGIafDL	GAhPFPdR	GAIAAFDL
GA2IAcdI	GA5FPcDL	GAApifDL	GACFaADR	GAFFifDL	GAGiFfdL	GAHPIADL	GALACCdL
GA2IAcdL	GA5FPpDL	GAAPIFDR	GACFApDL	GAFFifDR	GAGiFfdL	GAHPIADR	GALACCdR
GA2IAcdR	GA5IFIDL	GAApifDR	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGiFfdL	GAHPIADR	GALaFcdL
GA2ICPdI	GA5IFIDL	GAApifDR	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIFpDR	GAHPiCDL	GALaFcdL
GA2IFpDR	GA5IcdR	GAApifDR	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPCDR	GAHPiCDR	GALaFFDL
GA2PaCdL	GA5PAfdL	GAApPfdI	GACFFCDR	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GAIAFPDI
GA2PACDR	GA5PAFDR	GABAacdI	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GAIAFPDI
GA2PAPdL	GA5PApdR	GAbAapDI	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GALAIcDR
GA2PiCDR	GA5PFfDR	GAbACCdR	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GALAIcDR
GA2PiFDR	GA5PFFDR	GABalcDL	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GALAIcDR
GA2PifdR	GA5PFpDL	GABalcDL	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GALAIcDR
GA2PiFDR	GA5PFpDR	GABalcDR	GACFFCDI	GAFFPIDI	GAGIPFDL	GAHPiCDR	GALAIcDR
GA3AFPdR	GA5PFPDR	GABAifDI	GACiAfDL	GAFIPiDI	GAGPAIDR	GAHPiCDL	GALaPfdL

GAXaPFdI	GAYfCCDL	GC0AAfDR	GCAFIaDI	GCFFAADL	GCJIFPDL	GE2AiPDL	GE6IACdR
GAXaPFDL	GAYfCfDR	GC0AFaDI	GCAFIAdR	GCFFFaDI	GCJIPFDL	GE2FFADL	GE6IaCdR
GAXaPIdI	GAYfCPDL	GC0aFpDR	GCAFIcDL	GCFFFADL	GCJIPFDR	GE2FPaDI	GE6IFPDR
GAXAPIDR	GAYfFFDL	GC0AiCDL	GCAFICDR	GCFFIaDI	GCjPAADL	GE2IaCdL	GE6PaFDR
GAXaPIdR	GAYFIADR	GC0AiFDI	GCAFIfDR	GCFFIAdR	GCjPaADL	GE2IACdR	GE6PIADR
GAXCFfDL	GAYfPFDL	GC0AiPDL	GCAFIfDR	GCFFPaDI	GCjPAADR	GE2IaCdR	GE6PiFDR
GAXCPfDL	GAYfPPDL	GC0APaDI	GCAFPaDI	GCFIACDI	GCjPaCdL	GE2iApDR	GE6PiPDR
GAXFafDL	GAYiACDI	GC0APcdI	GCAFPADL	GCFIACDL	GCjPaFdl	GE2iFPDR	GE7aAcDR
GAXFapDL	GAYiAcDI	GC0APcdR	GCAFPcDL	GCFiAcDL	GCjPIaDI	GE2IiCdL	GE7APcDL
GAXfCCDL	GAYIacDI	GC0aPcDR	GCAIaCdI	GCFiAfDR	GCjPIaDL	GE2IiCdR	GE7APfDL
GAXfCfDL	GAYIacDR	GC0aPfdR	GCAIaCdL	GCFiFfDR	GCjPIADL	GE2IipDL	GE7aPfDR
GAXfCFDL	GAYIAFDR	GC0aPpDR	GCAIaCdL	GCFIFPDI	GCjPIIDR	GE2PICdL	GE7FCCDL
GAXfCPDL	GAYiApDL	GC0CFfDL	GCAIAcDR	GCFIFpDR	GC0aafDI	GE2PiCDR	GE7IACdR
GAXFFfDL	GAYIFFDL	GC0FAADL	GCAIAfDR	GCFiFpDR	GC0iAfDL	GE2PiFDR	GE7IaCdR
GAXFFpDL	GAYIFfDL	GC0FaADR	GCAIFfDR	GCFIPCDL	GC0IAFDR	GE2PiPDR	GE7IAPdR
GAXFIcDL	GAYIFfDR	GC0FCCDL	GCAIFcDR	GCFIPcDR	GC0IFfDR	GE3aAcDL	GE7iFpDR
GAXFicDL	GAYIFPDL	GC0FCFDL	GCAIFcDR	GCFIPCDR	GC0IPfDR	GE3aAcDR	GE7IPpDR
GAXFiFDL	GAYIFpDR	GC0FFADL	GCAIPpDR	GCFIPfDR	GC0IPaFdl	GE3AiFDI	GE7PICdL
GAXFiFDL	GAYiPCDI	GC0FPaDI	GCAPAADL	GCFIPpDR	GCWaaaDI	GE3APfDL	GEaaAcDR
GAXFPcDL	GAYiPcDI	GC0FPADL	GCAPaADR	GCFPAADR	GCWaaADL	GE3aPfdR	GEaaAfDL
GAXFPfDL	GAYIPcDR	GC0IaCdL	GCAPaCDR	GCFPaCDL	GCWaaFDI	GE3FFADL	GEaaCfDR
GAXiAcDL	GAYiPfdL	GC0IACdR	GCAPaFDR	GCFFAFDL	GCWaaFDL	GE3FIAdR	GEAAFaDI
GAXiAfDL	GAYiPFDL	GC0IaCdR	GCAPFaDI	GCFFaFDR	GCWaaFcDL	GE3FPADL	GEAAiCDR
GAXIAFDL	GAYiPIdl	GC0iAfDR	GCAPFADL	GCFFFaDI	GCWFIaDL	GE3IaCdL	GEAAiFDI
GAXiAfDL	GAYPaCDL	GC0IAPdL	GCAPFADL	GCFFPADL	GCWiAcDR	GE3IaCdR	GEAiFDI
GAXiAFDL	GAYPaFDL	GC0iApDR	GCAPFcdL	GCFFPaDL	GCWiAfDL	GE3IAPdL	GEaaPCDR
GAXIAFDR	GAYPAfdL	GC0iFfDR	GCAPFFDR	GCFFPaDR	GCWIAFDR	GE3iApDR	GEaAPfDL
GAXiAPDI	GAYPAFdl	GC0iFPDI	GCAPFPDL	GCFFPFDL	GCWICCDR	GE3IFfDR	GEAiAcDL
GAXIapDR	GAYPafDL	GC0iFPdl	GCAPFPdL	GCFFPIaDI	GCWICPdl	GE3IiCdI	GEAIACdR
GAXIffDL	GAYPafDL	GC0IFpDR	GCAPlaDI	GCFFPIADR	GCWICPdl	GE3IPfDR	GEAIAdR
GAXIFfDL	GAYPaFdl	GC0iFpDR	GCAPICdL	GCFFPicDL	GCWICPdl	GE3PICdL	GEAiAfDR
GAXiFfDL	GAYPaPdL	GC0IPcDR	GCAPICDR	GCFFPicDR	GCWIFaDL	GE3PiFDR	GEAiAfDR
GAXIFPDL	GAYPFCdL	GC0IPfDR	GCAPIFdL	GCFFPiFDR	GCWIFPDL	GE4AAcDI	GEaiAfDR
GAXIPFDL	GAYPFFdL	GC0PAADL	GCAPifDR	GCFFPADL	GCWIPADL	GE4AiCDL	GEaiAPdL
GAXIPFDL	GAYPFfDL	GC0PaADR	GCAPiFDR	GCFFPFDL	GCWIPFdl	GE4AiFDI	GEaiAPdR
GAXIPFDR	GAYPFPDL	GC0PACDR	GCAPIpDR	GCjAAcDI	GCWIPFDL	GE4FIIDI	GEAIpDR
GAXPaCdL	GAYPICdL	GC0PAFDL	GCAPiPDR	GCjAAcDL	GCWIPFDR	GE4IACdL	GEaiPdR
GAXPaFdl	GAYPICdL	GC0PFAdL	GCAPPaDI	GCjAAcDL	GCWPaCdL	GE4IACdR	GEAIPCDI
GAXPAFDL	GAYPIFdl	GC0PFCdL	GCAPPADL	GCJaAfDL	GCWPaFdl	GE4IAfDR	GEAIPCDL
GAXPAFdl	GAYPiFDL	GC0PFFDL	GCAPPFDR	GCjAAfDR	GCWPIaDL	GE4PAfDI	GEaiPCDR
GAXPaFdl	GAYPiFDL	GC0PIADR	GCFAAcDI	GCjAaFDR	GE0AiFDI	GE4PPADL	GEaiPfDR
GAXPaFdl	GAYPifdR	GC0PICdL	GCFAAcDL	GCjAFFdR	GE0AiPDL	GE5aApDR	GEaPPFDR
GAXPFfDL	GAYPIPdL	GC0PicDR	GCFAAcDL	GCjAFPdR	GE0IaCdL	GE5aFfDR	GEAPiCDR
GAXPFFDL	GAZAAaDI	GC0PiCDR	GCFAAcDR	GCjAICDR	GE0IaCdR	GE5aicDR	GEaPiCDR
GAXPFpDL	GAzAaaDI	GC0PiFDR	GCFAAcDR	GCjFAADL	GE0IaCdR	GE5AiFDI	GEaPifDR
GAXPiFDL	GAzAAaDL	GC0PIpDR	GCFAAfDL	GCjFaADL	GE0IAiDL	GE5aPfdR	GEbAaCDR
GAXPiFDL	GAzAaDI	GC0PiPDR	GCFAAfDL	GCjFaAdR	GE0IFfDR	GE5aPpDR	GEbAaFDL
GAXPiFDL	GAZAiaDI	GC0PPaDI	GCFAAfDL	GCjFaFDL	GE0PAADL	GE5CFfDL	GEbAaFDR
GAXPIpDL	GAzAiaDI	GC0PPFDL	GCFAAfDL	GCjFFaDI	GE0PFAdL	GE5FFADL	GEbAcfDR
GAXPIpDR	GAZAPaDI	GCAaAcDL	GCFAAfDR	GCjFlaDI	GE0PIADR	GE5FIAdR	GEbAFaDI
GAXPPCDL	GAzAPaDI	GCAaAcDR	GCFAAfDR	GCjFlaDL	GE0PICDR	GE5IAPdL	GEbAiCDR
GAXPPFDL	GAZiaADI	GCAaAcDR	GCFAAiDR	GCjFladL	GE0PifDR	GE5IAPdR	GEbAiFDI
GAYaAfDL	GAziAADI	GCAaAcDR	GCFAFaDI	GCjFIADR	GE0PiFDR	GE5IaPdR	GEbAPfDL
GAYaAfDL	GAziaADI	GCAaAfDR	GCFAFcDL	GCjFIAdR	GE0PiPDR	GE5IFfDR	GEbFFADL
GAYaAidI	GAZiPADI	GCAAFaDI	GCFAFFdR	GCjFlidR	GE1aAfDR	GE5iFfDR	GEbFIAdR
GAYaCFDL	GAZiPaDI	GCAaFcDL	GCFAfFDR	GCjFiPDL	GE1AiFDI	GE5iFpDR	GEbFIAdR
GAYaFcDL	GAziPADI	GCAaFcDR	GCFAFPdL	GCjFIPDL	GE1APcDL	GE5IiPdR	GEbFifDR
GAYaFpdL	GAZiPaDL	GCaAfFDR	GCFAFPdR	GCjFPPDI	GE1APfDL	GE5IPfDR	GEbIaCdI
GAYaICDL	GAZiPaDR	GCAAiCDR	GCFAiFDL	GCjIACDI	GE1aPfdR	GE5IPPdL	GEbIaCDI
GAYAPCDL	GAZPAadR	GCAAPaDI	GCFAiFDR	GCjIACDR	GE1IaPdR	GE5IPPdR	GEbIaCdI
GAYaPfdL	GAZPIadL	GCAAPcDR	GCFAPaDI	GCjIaFDL	GE1iFfDR	GE5PAADL	GEbIaCdL
GAYaPFDL	GC0AAcDI	GCAAPcDR	GCFAPeDL	GCJIAFDR	GE1IiPdR	GE5PiCDR	GEbIaCdL
GAYCFpDL	GC0aAcDI	GCAAPfDR	GCFAPeDL	GCJICdR	GE1IPcDR	GE5PiFDR	GEbIaCdR
GAYCIPdL	GC0aAcDL	GCAAPfDR	GCFAPfDL	GCJICpDL	GE1PFFDL	GE5PiPDR	GEbIaFDR
GAYCIPdR	GC0aAcDR	GCaAPpDR	GCFAPfDR	GCJICpDR	GE1PiCDR	GE6AFaDI	GEbIaFDR
GAYCPfdL	GC0aAcDR	GCAFAADL	GCFAPfDR	GCJIFadR	GE1PiFDR	GE6AICdI	GEbPaCDR
GAYFAfDL	GC0aAfDL	GCAFFADL	GCFFAadI	GCJIFFDL	GE2aAcDR	GE6AiPDL	GEbPFAdL

GEbPICdL	GEfaAfDL	GEhCFpDR	GEIIPFDR	GEqPiFDR	GETPIIDR	GEVAAcDL	GEyiPCDI
GEbPiCDR	GEFAFaDI	GEHFaADR	GEliPPDI	GERIAFDR	GETPPCdL	GEvaACDL	GEyIPFDL
GEbPiCDR	GEfaIFDL	GEHFFaDI	GELPCdL	GERIAFDR	GETPPiDI	GEVAacdR	GEZaaADI
GEbPIfDL	GEFAiFDR	GEHFlaDI	GELPPFDL	GERIiPDR	GETPPiDL	GEvaAcDR	GEZaaCDI
GEBPIFDR	GEfaIFDR	GEHfIaDI	GEmaAfDL	GERPPFDL	GEUAAcDI	GEvaACDR	GEZaaCDI
GEBPIIDI	GEfaPcDL	GEHFIADR	GEMAaiDL	GEsaAfDI	GEUaAcDI	GEvaAfDL	GEZaaCDI
GEBPiPDR	GEfCPDL	GEHFIADR	GEMACCdR	GEsaAfDL	GEuaAfDL	GEvAAFDR	GEZaaFDI
GEcaAfDL	GEFFIADR	GEHFPCDI	GEMAFaDL	GEsaAFDR	GEuaFcDR	GEvaFcDL	GEZaaFDI
GEcaAfDR	GEFFIADR	GEHFPCDL	GEmaFcDL	GESFAADR	GEuAiFDR	GEvAiFDR	GEZaaFDL
GEcaFpDR	GEfFIADR	GEHACDI	GEMAPCdL	GEsFaID	GEUAPADR	GEvAPCDR	GEZaFcDL
GEcaicdL	GEFFiCDL	GEHACDL	GEMAPCdR	GEuFaIDL	GEuFaIDI	GEvFaIDR	GEZaPCDI
GEcaIFDI	GEFFIFDL	GEhiAfDL	GEMFAFDL	GESFIADL	GEuFaIDL	GEvFaIDR	GEZaPIDL
GEcaIFDI	GEFFPCDI	GEHIAfDR	GEMFAfDL	GESFIAdR	GEuFaiDL	GEvFFaDI	GEZaFIDL
GECCFFdL	GEfIACDL	GEhiAfDR	GEmaFIDL	GESFIIDR	GEuFaIDL	GEVFFIDR	GEZiAcDR
GECCFaadI	GEfIACDR	GEHIFPDL	GEmaFidR	GESFIIDR	GEuFaIDR	GEVFIaDL	GEZiAcDR
GEcFAADL	GEfiAfDL	GEHPCDI	GEmFFidR	GESFPPDI	GEuFaIDR	GEvFIadL	GEZiAfDL
GECCFFADL	GEfiAfDR	GEHPCDL	GEmFIIDL	GESIaCdi	GEuFaIDR	GEvFIADR	GEZiAFDR
GECFIADI	GEfIFpDI	GEHPCdR	GEmFIIDR	GESIACDR	GEuFFaDI	GEvFIIDL	GEZiAFDL
GECFIADR	GEFIPfDR	GEHlPpDR	GEmFlidR	GESiAfDL	GEUFFADL	GEvFIIDR	GEZiCCdR
GECFIADR	GEFIPpDR	GEHlPpDR	GEmFIIDR	GESIaPdI	GEUFFIDR	GEvFIIDR	GEZiFADR
GEcFIcdR	GEfIPpDR	GEhPaFDL	GEmFPiDL	GESIaPdL	GEuFIaDI	GEVFIPDL	GEZiFIDL
GEcFIIdR	GEFPAFDL	GEHPIaDI	GEmFPIDR	GESIFfDR	GEuFIADR	GEVFIPDL	GEZiFIDL
GEcFPaDI	GEFPFAdL	GEHPIADR	GEmIaCdr	GESIPCdL	GEuFIIDI	GEvIACDR	GEZiPFdI
GECIACDI	GEFPiADR	GEIaAfDL	GEmiAfDL	GESIPPdR	GEuFIIDL	GEviAfDL	GEZiPFDL
GEciafDL	GEFPiCDR	GEiAaFDL	GEmIFpDR	GESPFIDR	GEuFlidR	GEvIPCdL	GEZiPFDR
GEciafDR	GEFPiFDR	GEiaAfDL	GEmIPcDR	GESPlidR	GEuFIIDR	GEvIPCdR	GEZiPFDR
GEciAPdR	GEGAAFDL	GEiaAfDR	GEmiPFDR	GETAAcDI	GEuFIIDR	GEvIPCdR	GEZPaCdL
GEciFIDI	GEgaAfDL	GEIAFPDR	GEmPFidR	GETaACDI	GEUFPCDI	GEvPaADL	GEZPaFdL
GEciIPdR	GEgaAfDR	GEIAiFDL	GEmPIIDL	GETaAcDL	GEuFPiDL	GEvPaiDR	GEZPiCdL
GEciIPfDR	GEgaFcdR	GEiAfDL	GEmPlidR	GETaACDL	GEUFPIIDR	GEvPaiDR	GL0aAcDL
GEcPAADL	GEGAFFdR	GEIAiFDR	GEmPIIDR	GETAACdR	GEuFPiDR	GEvPfiDL	GL0aAcDR
GEcPaCDR	GEgAFFDR	GEiAfDR	GEmPPiDR	GETAACdR	GEUFPPDI	GEvPFidL	GL0aFpDR
GECPAFDL	GEgAFFDR	GEiaPcDR	GEnaAfDL	GETaAcDL	GEuFCdI	GEvPIIDI	GL0aIFDI
GECPFAdL	GEGAFPdR	GEiaPfDR	GEnaPaDR	GETAAFDL	GEuLaCdL	GEvPIIDL	GL0CFFdL
GECPiCDR	GEgAFPdR	GEiFFaDI	GEnFFaDL	GETFAADL	GEuIACDR	GEvPiIDR	GL0FAADL
GEcPicdR	GEGAIFDL	GEIFIADR	GENFlADR	GETFaidI	GEuiAfDL	GEvPIIDR	GL0IacDI
GECPiFDR	GEgAiFDL	GEIFIADR	GENIAFDR	GETFaidI	GEuiAfDR	GEwaAaDL	GL0IafDI
GEcPIfdR	GEGAIfDR	GEiIACDI	GENIACDR	GETFaIDL	GEuLaPdI	GEwaAfDL	GL0IIPdR
GECPiDI	GEgAPAdL	GEiIaCdi	GENICCDR	GETFaIDR	GEuLaPdL	GEwAFIDL	GL0IPfDR
GEDaAcDL	GEiIaCdl	GEiIaCdl	GENIFFDL	GETFalDR	GEuFCdI	GEwAFIDL	GL0IAPDL
GEDaAfDL	GEGCFFdL	GEiiAfDL	GENIPFDI	GETFFIDR	GEuPCDL	GEWFIADL	GL0PiCDR
GEDaAfDR	GEgFFADL	GEliAfDR	GENIPFDR	GETFIADR	GEUIPcDR	GEWiAfDL	GL0PiFDR
GEDaAfDR	GEGFIADR	GEiIFfDR	GENPaFDL	GETFIFDL	GEuPcDR	GEwPIadL	GL0PiPDR
GEDaCfDR	GEGFiCDI	GEIIFPDL	GEoaAfDL	GETFIIDI	GEuPCDR	GEXaaADI	GL0PPADL
GEDAiCDR	GEGIACDI	GEiIPpDR	GEoaFpDL	GETFIID	GEuPCdR	GEXaaCDI	GL1aAfDR
GEDAiFDI	GEgIACDI	GEiPaCdL	GEoFFiDL	GETFIIDL	GEuPPdR	GEXFiIDL	GL1AFfDR
GEDAiFDI	GEGIACDL	GEPIFDL	GEoFFIDR	GETFIIDL	GEuPaADL	GExiAcDR	GL1AFfDR
GEDaiIDR	GEgIACDL	GEkaAfDL	GEoFFidR	GETFlidR	GEuPaiDI	GExiAfDL	GL1aFfDR
GEDAPcDL	GEGiAfDL	GEkaAfDR	GEoFPiDL	GETFIIDR	GEUPaIDL	GExiAFDR	GL1aFfDR
GEDAPfDL	GEgiAfDL	GEKACCdR	GEoIaCdi	GETFIIDR	GEuPaiDL	GEXICCDR	GL1AFpdR
GEDFIADR	GEgiAfDR	GEKACPdR	GEoiAfDL	GETFIPDL	GEuPaIDL	GEXICCDR	GL1AFpdR
GEDIAcDI	GEgIFaDI	GEkaFcDL	GEpaAfDL	GETFPPDI	GEUPaIDR	GEXIFPDL	GL1AiCDR
GEDIAcDI	GEgIFfDR	GEKAPCdL	GEpaFFDL	GETIACDI	GEuPaIDR	GEXIFPDL	GL1FACDR
GEDIAcDI	GEGIFPDI	GEKAPCdR	GEpaFFDR	GETiAfDL	GEuPaIDR	GEXIPADR	GL1FAPDL
GEDIAcDI	GEgIPCDL	GEKAPPdR	GEPIAFDR	GETIFFDI	GEuPFidL	GEXIPFDI	GL1FCCDR
GEDIAcDL	GEgIPcDR	GEKIFPDL	GEPIAFDR	GETPaIDI	GEuPFidR	GEXIPFDL	GL1FCCdR
GEDIaCdL	GEgIPCDR	GEIaACDL	GEqaAfDL	GETPaIDL	GEUPiADR	GEXIPFDL	GL1FCFDR
GEDiAfDL	GEgPIFDL	GEIaAfDL	GEqaFcDL	GETPaIDL	GEuPIADR	GEXIPFDL	GL1FCfDR
GEDIAiDL	GEHaAcDL	GEIIAaDL	GEqFFIDL	GETPaiDR	GEuPIIDI	GEXPiCdL	GL1FCPdR
GEDIFfDR	GEHaAcDR	GELIAFDR	GEqFFiDR	GETPaiDR	GEuPIIDL	GEXPPFDL	GL1FFAdR
GEDIPpDR	GEHaAfDL	GEIIAFDR	GEQFiPDL	GETPfiDI	GEuPliDR	GEyaAfDL	GL1FiCDI
GEDPICdL	GEHaCfDL	GEIICPdL	GEQFPcDI	GETPFIDR	GEuPIIDR	GEyFaaDL	GL1FiCDL
GEDPicDL	GEHACFDR	GELIFFDL	GEqIaCdi	GETPFidR	GEuPPiDI	GEyFAFDL	GL1FIIDI
GEDPICdL	GEhAFPdR	GEIIFFDL	GEqiAfDL	GETPIADI	GEuPPiDL	GEyFaFDL	GL1FPADR
GEDPIFDL	GEHaIFDL	GEIIFPDL	GEqIaPdI	GETPIIDI	GEuPPiDR	GEYFiIDL	GL1IFfDR
GEDPIFDR	GEHaPcDL	GEIIPFDI	GEqIPfDR	GETPliDL	GEVAAcDI	GEYiAcDR	GL1IFpDR
GEFaAfDL	GEHaPfdI	GEIIPFDL	GEqPFCdL	GETPliDR	GEvaACDI	GEYiAfDL	GL1IPcDR

GL1IPpDR	GL3PFFDR	GL7FICDL	GLbFIPDL	GLCPiFDR	GLFiFpDR	GLGiApDR	GLHiApDR
GL1PIIDI	GL3PIADR	GL7FIIDI	GLbFiPDL	GLcPiIDI	GLFlicdl	GLgIFfDL	GLhIapDR
GL1PPCDR	GL3PICDR	GL7FIIdI	GLbFiPDL	GLCPiIdL	GLfiiPDI	GLGIFfDR	GLHIFfDI
GL2aAcdl	GL3PiCDR	GL7IPFDR	GLbFPPDI	GLCpiPDR	GLfiiPDL	GLGiffdR	GLHIFfDR
GL2aAcDL	GL3PiFDR	GLAaAfDR	GLbIaADL	GLdaacDR	GLFPAADR	GLGiFfDR	GLHIFpDR
GL2aAcDR	GL3PiDI	GLAaFcDR	GLBIACDI	GLdaafDR	GLFPaADR	GLgIFpDL	GLHIFPDR
GL2aAcDR	GL3PiPDR	GLAaFpDR	GLBIACdI	GLDAiFDI	GLfPACDL	GLGIFpDR	GLHIFPdR
GL2AFaDI	GL3PPFDL	GLAAiFDI	GLBIaCDI	GLDFAADL	GLfPacDR	GLGIFpdR	GLHiFpDR
GL2aFfDR	GL3PPFDR	GLAFaADR	GLBIaCdI	GLDFaADL	GLfPaADR	GLGIfFDR	GLHiCdR
GL2AiFDI	GL4aFcdL	GLaFaIDI	GLBIaCDR	GLDFCCDL	GLfPaIDI	GLGIPCDI	GLHIPCDI
GL2aIPDL	GL4AiFDI	GLaFCCDR	GLBiAADR	GLDFifDR	GLfPAIDR	GLgIPCDI	GLHIPCDI
GL2FIAfR	GL4CFFdL	GLaFCFDR	GLbIAfDR	GLdFifDI	GLFPFADL	GLgIPcDL	GLHPACDR
GL2IACDI	GL4FCDDL	GLaFCPDR	GLBiApDR	GLdFIIdI	GLFPFFDR	GLgIPFDI	GLHPaCDR
GL2IACdI	GL4FCPDL	GLAFFADL	GLBIFfDR	GLDFiIdL	GLfPFIDR	GLgIPfDL	GLHPaIDL
GL2IaCDI	GL4FFfdL	GLAFIaDI	GLBIFfdR	GLDIACdI	GLFPiCdL	GLGIPfDR	GLHPFADL
GL2IaCdI	GL4FIADR	GLAFIAdR	GLbIFpDL	GLDIACdL	GLfPifDL	GLgPAADR	GLHPFAdL
GL2IACdL	GL4FiIdL	GLaFiCDL	GLBIFpdR	GLDIaCdL	GLFPiFDR	GLGPaCDR	GLhPFIDR
GL2IaCdR	GL4FPaDI	GLaFPADR	GLBIPcDR	GLDIACdR	GLfPiFDR	GLgPaADR	GLHPiADI
GL2IaCdR	GL4IaCdL	GLaIaCdI	GLbIPFDI	GLDIaCdR	GLFPiIDI	GLgPaADR	GLHPICDR
GL2iAfDR	GL4IaCdL	GLaIaCdL	GLBIPfDR	GLDIafDI	GLFPiIdL	GLGPaIDI	GLHPicDR
GL2IFfdR	GL4IACdR	GLaIaCdR	GLbPAADR	GLDIFFdI	GLFPiDR	GLGPaiDL	GLHPifdR
GL2IFPdI	GL4IaCdR	GLAIAPdL	GLBPACdL	GLDiFfDR	GLGaAcDI	GLGPaIDL	GLhPIIDI
GL2IFpdR	GL4IFFdI	GLAIAPdR	GLBPfAdL	GLDIffpDR	GLGaAcDI	GLGPaIDR	GLHPiIDL
GL2PAADL	GL4IFfDR	GLAIAPdL	GLBPIADR	GLDIPcDL	GLGaAcDL	GLGPIADR	GLHPiPDR
GL2PAFDL	GL4IFFDL	GLAIpDL	GLBPiADR	GLDIPcDR	GLGaafDI	GLgPIADR	GLhPPIDR
GL2PFADL	GL4IPCdL	GLAlipDL	GLBPiFDR	GLDIPFDL	GLGAaFDL	GLgPICdL	GLIaacDI
GL2PIADR	GL4IPCdR	GLAlipDL	GLBPiFDR	GLdPaadR	GLGaAfDR	GLGPicDR	GLIaacDR
GL2PICDR	GL4PAADL	GLAIpDR	GLbPiFDR	GLDPAfDL	GLGaafDR	GLGPiCDR	GLIaafDI
GL2PiCDR	GL4PFADL	GLAIpDI	GLbPiDI	GLdPICdL	GLGaFcdR	GLGPiFDL	GLIaafDL
GL2PiCDR	GL4PFCdL	GLAIpDL	GLbPiPDR	GLDPiCDR	GLGaFcdR	GLgPIFDL	GLIaAfDR
GL2PIFDR	GL4PFFDL	GLAIpDL	GLcAAPdL	GLDPiFDR	GLGAFPDR	GLGPIFDR	GLIaafDR
GL2PiFDR	GL4PIADR	GLAIpDR	GLCAiCDL	GLDPiIdL	GLgAFPdR	GLGPiFDR	GLIaafDR
GL2PIPdL	GL4PICDR	GLAIpDR	GLCAiFDI	GLDIPpDR	GLgAlcdI	GLGPIIdL	GLIaFcdL
GL2PiPDR	GL4PIFDR	GLaPaIDI	GLcCiCdL	GLDPPADL	GLgaicdl	GLGPIIdR	GLIaFpDL
GL3AacDR	GL4PPFDL	GLAPFFDR	GLCFAAdL	GLDPPCDR	GLgAicdL	GLgPPADR	GLIAFpDR
GL3aacDR	GL5alfDL	GLAPicDR	GLCFaADR	GLFaAcDR	GLgalcdL	GLhaacdL	GLIAFPDR
GL3aafDR	GL5aPADR	GLAPiCDR	GLCFaDL	GLFaAfDL	GLgaicdL	GLHAaCDR	GLIaFPdR
GL3aapDR	GL5FiIdI	GLAPiIDI	GLCFaldL	GLFaAfDR	GLgAicdR	GLHAaFDL	GLIAfDL
GL3aiCDI	GL5FIIDI	GLbaaDI	GLcFAIdR	GLfaaiDR	GLgalcdR	GLHaAfDR	GLIaFDR
GL3APfDI	GL5IapDR	GLBaAcDI	GLCFCCDL	GLFaFcDL	GLgaicdR	GLhAAPDR	GLICFPdR
GL3APPdL	GL5PiIdI	GLBaACdI	GLCFCPDL	GLFaFcDR	GLGAiFDL	GLHAiFDL	GLIFAADL
GL3CiCdL	GL5PIIDI	GLBaAcDL	GLCFIADR	GLFAiFDL	GLGAPAdL	GLHAIFDL	GLIFaADR
GL3FaAdR	GL6AiCDL	GLBAAcDR	GLCFIADR	GLFAiFDR	GLGAPFDL	GLHaPfDR	GLiFaFDL
GL3FAPDI	GL6FAADL	GLBaAcDR	GLcFiCDR	GLFaPfDL	GLgaPfdL	GLhCiCdL	GLIFaIDL
GL3FFPDR	GL6FApDL	GLBaAcDR	GLcFiIdI	GLfaPiDR	GLGAPFDR	GLHFAADL	GLIFaIdR
GL3FIADR	GL6FCPDL	GLBaAcDR	GLCFiIdL	GLFCFFdR	GLgCaCdR	GLHFaIDL	GLIFFADL
GL3FiFDR	GL6FIADR	GLBaAfDR	GLCFPaDI	GLFCFFpDR	GLgCiCdL	GLHFaIdL	GLIFiCDI
GL3FPCDL	GL6IACdL	GLBACpDI	GLcIAADI	GLFFaADR	GLgCiCdR	GLHFAIdR	GLIFiIdI
GL3FPiDR	GL6IACdR	GLBaFcDR	GLCIACdI	GLFFaAdR	GLgFAADR	GLHFCCDL	GLIFiIdI
GL3FPPDR	GL6IaCdR	GLbaiCdI	GLCIaCdI	GLFFACDL	GLGFaDI	GLHFcfDL	GLIFiIdL
GL3FPPdR	GL6IFFdI	GLBAiFDI	GLCIaCdL	GLFFaldI	GLGFaIDL	GLHFFADL	GLIFiDR
GL3IAcDR	GL6IiCdR	GLbaPADL	GLCIaCdL	GLFFCCDI	GLGFAidR	GLHFicDR	GLIFPiDL
GL3IAfDR	GL6IiPdR	GLBaPcDR	GLCIaCdR	GLffCCDL	GLGFFADL	GLHFiCDR	GLIFPIDR
GL3iCfDI	GL6IPCdL	GLBAPFDI	GLCIaCdR	GLFFCFDI	GLGFFADL	GLHFifDR	GLIACDI
GL3iCfDL	GL6IPCdR	GLBaPfdR	GLClafDI	GLFFFaDI	GLGFIAAdR	GLhFIIDI	GLIaCDI
GL3iCfDR	GL6iPPdR	GLbaPfdR	GLClapDR	GLFFFADR	GLGFifDR	GLhFIIdI	GLIaCdI
GL3IFfDR	GL6PAFDL	GLbCaCdL	GLClidI	GLFFFIAdR	GLGFifDR	GLHFIPDR	GLIACDL
GL3IFpDR	GL6PaFDR	GLBFAADL	GLClidR	GLFFFiCdL	GLGFliDR	GLHFIPDR	GLIaCDL
GL3IPcDR	GL6PIADR	GLbFaAdR	GLCIPcDR	GLFFfiDL	GLGFipDL	GLHIAADI	GLIaCDR
GL3IPFDI	GL6PICDR	GLbFAPDI	GLCPaADR	GLFFfiDR	GLGFipDL	GLHIAADI	GLIaCDR
GL3IPfDR	GL6PiCDR	GLbFFAdR	GLCPaIDL	GLFFPADL	GLGiACDI	GLHIAADI	GLIaCDL
GL3IPpDR	GL6PIFDR	GLBFIADR	GLCPfADL	GLFFPADR	GLgIACDI	GLhIaCDI	GLIaCDL
GL3PAADR	GL6PiIdL	GLBFIAdR	GLCPFFdL	GLffPcdR	GLgIaCDL	GLHiAcDL	GLIIFDI
GL3PaADR	GL6PIPdL	GLbFIADR	GLcPFfDL	GLffPfdR	GLGiAcDR	GLHIAcDR	GLIIFpDR
GL3PAfDI	GL6PiPDR	GLBFiFDR	GLcPFIdR	GLFiAfDL	GLGiACDR	GLHIAcDR	GLIIFpDR
GL3PaFDR	GL6PPADL	GLbFiIdI	GLCPICDR	GLFiFfDL	GLGIaFDR	GLHIAfDI	GLIIPADL
			GLCPIFDR	GLFiFfDL	GLGIaFDR	GLHIAfDR	GLIIPCDI

GLiPCDI	GLLFaPDL	GLMIACdi	GLNIFpDR	GLpiFFDR	GLRiAPDI	GLtaicdl	GLUaFcDL
GLIIPfDR	GLLFFIDL	GLMIAcDR	GLNIFPdR	GLpiFPDL	GLRiAPDL	GLTAicdL	GLuAICdL
GLiPaCDL	GLLFFiDR	GLMIAcDR	GLNipDR	GLPIPFDI	GLRIFfDR	GLtalcdL	GLuAicdL
GLIPACDR	GLLfiIDR	GLMIAfDL	GLnIPADI	GLPIPFDL	GLRIFfDR	GLtaicdL	GLuAPADr
GLIPaFDL	GLLfiIDr	GLMIAfDR	GLNiPCDR	GLPIPFDR	GLRIFfDR	GLTAicdR	GLUAPFDI
GLIPaFDR	GLLFPiDL	GLmIFaDL	GLNiPCDR	GLPIPPdR	GLRIFPdR	GLtaIcdR	GLUAPFDL
GLIPaIDL	GLLFPIDL	GLMIFfDR	GLNiPFDR	GLpPAFdl	GLRIPFDR	GLtaicdR	GLuCiCdL
GLIPFAdL	GLLFPiDR	GLMIFfDR	GLNiPPDL	GLPPFiDR	GLRPFADL	GLTAPaDI	GLuCiCdR
GLiPFIDR	GLLIACdl	GLmlipDL	GLNPAFDR	GLPPiCdL	GLRPFIDL	GLtCaCdR	GLUFAADR
GLiPFIdR	GLLIACDL	GLmIPaDL	GLNPAIDL	GLpPiCdR	GLRPiCDL	GLtCiCdL	GLUFAADR
GLIPIADR	GLLIACdl	GLmIPADL	GLNpaiDL	GLpPifDR	GLRPiCdL	GLtCiCdR	GLUfaADR
GLiPICdL	GLLIACdR	GLMIPcdI	GLNPFADR	GLPPiPDR	GLRPIFDR	GLTFaiDR	GLuFaIDL
GLIPiCDR	GLLIACdR	GLMIPcdL	GLNPFCDL	GLqaacdL	GLSaAfDL	GLTFaiDR	GLuFaIdL
GLiPifDI	GLLIACDR	GLMIPcDR	GLNPFIDL	GLQaafDI	GLSaAfDR	GLTFaidR	GLUFaidR
GLiPifDL	GLLIACdR	GLMIPcdR	GLNPFidR	GLQaAfDL	GLSaFcDL	GLTFaIDR	GLUFaldR
GLIPiIDL	GLLIAFDR	GLMIPfDR	GLNPIADR	GLQaAFDR	GLsaIcdI	GLTFaldR	GLuFAIDR
GLIPiPDR	GLLIAfDR	GLMIPFDR	GLNpiCdL	GLQaFcDR	GLsaicdl	GLTFIADR	GLUFFADL
GLiPPIDR	GLLIaFDR	GLMPaFDR	GLNpiCdL	GLQAPCdR	GLSFAADL	GLTFiDR	GLUFFADR
GLKaAfDL	GLLIAPDL	GLMPaiDR	GLNpiCDR	GLqAPfDL	GLsFFIdR	GLTFiDR	GLUFIADI
GLkAaiDI	GLLIaPDR	GLMPaidR	GLnPIcdR	GLQAPPdR	GLSFIAAdR	GLTFIIDR	GLUFIaDL
GLkACCdR	GLLIAPdR	GLMPFCdL	GLNPPADL	GLQFAAdL	GLsFIIDL	GLTFIIDR	GLuFiCDR
GLkACPdR	GLLICcdL	GLMPIaDR	GLOaafDI	GLQFAADR	GLSFIIdR	GLTFIPDL	GLUFiFDI
GLkAPCdL	GLLICcdR	GLMPIADR	GLOaAfDL	GLQFaIdR	GLSFPADI	GLTFPiDL	GLuFIIDL
GLkAPCdR	GLIIFADR	GLmPifDI	GLOFFADL	GLQFIaDR	GLsFPADR	GLTFPIDL	GLUFiIdR
GLkAPPdR	GLIIFdR	GLMPIFDR	GLOFPADL	GLQFIADR	GLsFPIDR	GLTFPIDR	GLUFiIdR
GLKFAADR	GLIIFdR	GLMPiIDL	GLOiAPDI	GLQFiCDL	GLSiAfDL	GLTiACdI	GLUFiPDR
GLKFAIDL	GLLIFPDL	GLNAACDR	GLOiAPDL	GLQFPADI	GLSIPCDL	GLtiACDI	GLuIACDI
GLKFaIDL	GLLIFpDR	GLNaAcDR	GLOiAPdL	GLqFPcDL	GLSPaCDR	GLTIACDL	GLUIACDL
GLKFAIDR	GLIIFpDR	GLNaAfDL	GLOIFdR	GLQiAfDL	GLsPaIDI	GLtiACDL	GLUIAcDL
GLKFAIdR	GLIIPADR	GLNAAFDR	GLOIPFDR	GLQIAFDR	GLsPaIDL	GLTIACDR	GLUIAcDL
GLKFIIIdR	GLLIpCDL	GLnaAFDR	GLOPaFDR	GLQIaPdI	GLsPAIDR	GLTiACDR	GLUIACDR
GLkFPIDL	GLLIpCDR	GLNAFadL	GLOPcdL	GLqIFdL	GLsPFADL	GLTiAfDL	GLUIAcDR
GLKIAADI	GLLIpCDR	GLNaFcDR	GLoPcdR	GLQIFfDR	GLsPFAdL	GLTiAFDR	GLUIAFDI
GLKIACDL	GLLIPFDR	GLNaFFDR	GLOPIFDR	GLqIFpDL	GLsPFIDR	GLTiAPDI	GLUIAFDL
GLKIFfDR	GLLIppDR	GLNaFFdR	GLOPiFDR	GLqIFpdL	GLSPiADI	GLTiAPDL	GLUIAfDL
GLKIFfDR	GLLPAIDL	GLNAFPDL	GLOPiFDR	GLQIFpDR	GLSPIADR	GLtIfdL	GLUIAFDR
GLKIFpDR	GLLPAiDR	GLNaFpDR	GLPaAfDL	GLQIPcdI	GLsPiAdR	GLTIFdR	GLUIAfDR
GLKIFPdR	GLLPaiDR	GLNaFPdR	GLPaFcdL	GLQIPcdL	GLSPiFDL	GLTiFfDR	GLUlapDR
GLKIPcDR	GLLPaiDR	GLNAiCdI	GLPaFFDR	GLQIPcdR	GLSPiFDL	GLTiFfDR	GLUICPdR
GLKIPfDR	GLLPIfDR	GLnAICdL	GLPaFFdR	GLQIPfDL	GLSPiFDR	GLTiFpDR	GLUIPADL
GLKIPFDR	GLLPiCdL	GLNAIFDR	GLPaFPDR	GLQIPFDR	GLsPIIDI	GLTiFpDR	GLuFAdL
GLKPaADL	GLLPiIDL	GLnAIPdR	GLPaFPdR	GLQPiCDR	GLsPIIDL	GLTiPcDL	GLuFfdL
GLKPAIDI	GLLPiDR	GLNaPCDR	GLPAPFDL	GLqPiFDL	GLSPiIdR	GLtiPCDL	GLUIFFdR
GLKPAIDL	GLLPPiDR	GLnAPcDR	GLPaPfdL	GLQPIFDR	GLSPPADL	GLTIPCDR	GLUIFPDR
GLKPaIDL	GLmaacdL	GLnAPcDR	GLPAPFDR	GLRAAFDL	GLsPPIDR	GLtiPCDR	GLUIFPdR
GLKPAADR	GLMAACDR	GLNAPFDL	GLPaPfdR	GLRaAfDR	GLtaaCDI	GLTiPPDR	GLuPADL
GLKPFADL	GLMAAcDR	GLNAPFDR	GLpCiCdR	GLRAcCDR	GLTAAcDL	GLTiPAIDR	GLuPCDI
GLKPICDR	GLMAAFDL	GLnAPfDR	GLPFaiDR	GLRaFcDL	GLTaACDL	GLTPAIDL	GLUIPCDL
GLKPIFDR	GLMAAFDR	GLnAPPdR	GLPFaiDR	GLRAFFdR	GLtaaCDL	GLTPaiDL	GLUIPCDR
GLKPIIDR	GLMaAfDR	GLNFaiDI	GLPFFIDL	GLRaFFDR	GLTaACDR	GLTPaIDL	GLUIPCdR
GLLaAcDR	GLmAAPdR	GLNFaiDR	GLPFFiDR	GLrAFiDI	GLTaaFDI	GLTPaiDR	GLUIPFDI
GLLaACDR	GLMAFaDL	GLNFFIDL	GLPFIaDR	GLRaFpDR	GLTaAfDL	GLTPaiDR	GLUIPFDL
GLLaAfDL	GLMAFadL	GLNFIADR	GLPFifDR	GLRaFPDR	GLtAAPdL	GLTPaIDR	GLUIPFDL
GLLaAFDR	GLMAFaDR	GLNFIADR	GLPFiDL	GLRaFPdR	GLTaFcDL	GLTPFADL	GLUIPPdR
GLLaAIdR	GLMaFcDL	GLNFIIdR	GLPFIIDL	GLrAicdl	GLTaFcDR	GLTPFiDL	GLUPAADL
GLLaFcDL	GLMAFPDL	GLNFPIDL	GLPFIIdL	GLrAicdL	GLTAFfdL	GLTPFIDL	GLUPAADR
GLLaFFdR	GLMAICDR	GLNFPidR	GLPFIIdR	GLRFaADR	GLTAFfdR	GLTPFiDL	GLUPaCDR
GLLaFPDR	GLMAIFDR	GLNiAcDI	GLPFPdL	GLRFaIDL	GLTAFfDR	GLTPiADR	GLUPaFDL
GLLaFPdR	GLMAPaDI	GLNiACDL	GLPIAFDI	GLRFaIdR	GLTAFfDR	GLTPiADR	GLUPAIDI
GLLaPCDL	GLMAPaDL	GLNiACDR	GLPIAFDL	GLRFCCDL	GLtAFFDR	GLTPiADR	GLuPaIDI
GLLaPCDR	GLmaPADR	GLNiAfDR	GLPIAfDL	GLRFfAdL	GLTaFPDL	GLTPPaDI	GLuPaIDL
GLLFaiDL	GLMaPfdR	GLNiAPDL	GLPIAFDR	GLRFFAdL	GLtAFPDL	GLTPPIDL	GLuPaIDL
GLLFaIDL	GLMFaADR	GLNiAPDR	GLPiAPDL	GLRFFIDL	GLTAFpDR	GLUaAcDL	GLUPFaDI
GLLFaiDR	GLMFaiDR	GLniFADL	GLPiApDR	GLrFiCDL	GLTaFPDR	GLuAACdL	GLUPFAdL
GLLFaIdR	GLMFaiDR	GLniFADR	GLPIAPDR	GLRFPIDL	GLtAFpDR	GLUaacDL	GLUPFiDL
GLLFaidR	GLMFIIdI	GLNIFfDR	GLpiAPdR	GLRiAfDL	GLtAicdl	GLUaAcDR	GLUPIaDL
GLLFaIdR	GLmIAaDR	GLNIFfdR	GLPIfDR	GLRIAFDR	GLtalcdI	GLUaafDI	GLUPIADR

GLUPicDL	GLVIPFDL	GLXiAFDR	GLYPPADR	GM0aAcdL	GM2FFADL	GM5aPaDI	GM7PIADR
GLUPicDR	GLVPaCDR	GLXiApDL	GLyPpCDR	GM0aAcDR	GM2FPaDI	GM5CFFdL	GM7PICdL
GLUPiCDR	GLvPaIDR	GLXiAPDL	GLyPpFDR	GM0aAcdR	GM2FPADL	GM5FAADL	GM7PiCDR
GLvPIIDL	GLVPAIDL	GLXiAPDR	GLyPiPDR	GM0AICdI	GM2IaCdL	GM5FADR	GM7PiFDR
GLUPiPDR	GLvPaIDL	GLXIFadL	GLZaACdI	GM0AiCDL	GM2IACdR	GM5FFADL	GM7PiPDR
GLUPPaDI	GLVPaIDR	GLXIFFDL	GLZaACDL	GM0APaDI	GM2IaCdR	GM5FIAdR	GMAaAcDR
GLUPPADL	GLvPAIDR	GLXIFPDL	GLZAACDR	GM0FaADR	GM2IAiDL	GM5IAPdL	GMAaAcDR
GLvPPIDL	GLvPaIDR	GLXiPCDL	GLZaACDR	GM0FCCDL	GM2IiCdR	GM5IAPdR	GMAaAcDR
GLVaACDL	GLVPFaDI	GLXiPCDR	GLZaAfDL	GM0FFADL	GM2IPfDR	GM5IaPdR	GMAaAfDR
GLVaAcDR	GLVPFADL	GLxIPcDR	GLZaAFDR	GM0FfDR	GM2PAFDL	GM5IFfDR	GMAaAfDR
GLVaAfDL	GLVPFIDL	GLXiPFdL	GLZaCCdL	GM0FPaDI	GM2PiCDR	GM5IFpDR	GMAaICDR
GLVaFcDR	GLVPFIDL	GLXIPPdR	GLZaFFDR	GM0iAcdI	GM2PIpDL	GM5IiPdR	GMAaicDR
GLVaFcdR	GLvPifDL	GLXiPPDR	GLZaFFdR	GM0IaCdL	GM3AacDR	GM5IPfDR	GMAAiFDI
GLVaFFDR	GLvPifDR	GLxIPpDR	GLZAFPDR	GM0IACdR	GM3AafDR	GM5IPPdL	GMAAiFDI
GLVaFFdR	GLvPIIDI	GLXPAIDL	GLZaFPDR	GM0IaCdR	GM3aApDR	GM5IPpDR	GMAAPaDI
GLVaFPDL	GLvPIIDL	GLXPAiDR	GLZAICdI	GM0iAfDR	GM3AFaDI	GM5IPPdR	GMAAPaDI
GLVAFpDR	GLVPiPDR	GLXPaIDR	GLZAICdL	GM0iApDR	GM3aFcDR	GM5PAADL	GMAaPaDI
GLVAFpDR	GLVPPIDL	GLyaAADR	GLZAIcDR	GM0iFpDR	GM3afDR	GM5PacDL	GMAaPpDR
GLvAicdI	GLWAFcDL	GLyaacdL	GLZAIIDR	GM0iCiDI	GM3aicdL	GM5PaCDR	GMAFAADL
GLvAICdI	GLwaiCDI	GLYAACDR	GLZAPCDL	GM0PAFDL	GM3aicdR	GM5PafDL	GMAFCCDL
GLvAPADR	GLwAPcDI	GLYaAfDL	GLZaPCDR	GM0PIADR	GM3aPaDI	GM5PFaDI	GMAFFADL
GLVAPFDI	GLWFaidR	GLYAAFDR	GLZaPFDR	GM0PiCDR	GM3aPfDR	GM5PFAdL	GMAFFADL
GLVAPFDL	GLWFIADR	GLYaAFDR	GLZFaADR	GM0PiFDR	GM3aPpDR	GM5PFFDL	GMAFIaDI
GLVCFpDR	GLWFIAdR	GLyAAPdL	GLZFaIdR	GM0PiPDR	GM3FCCDL	GM5PiCDR	GMAFIAdR
GLvCiCdL	GLWFIIDR	GLyAAPdR	GLZFaIDR	GM1AacDR	GM3FFADL	GM5PiFDR	GMAFIAdR
GLVFAADR	GLWFIIdR	GLYaFcDL	GLZFFIDL	GM1AafDR	GM3FIAdR	GM5PIpDR	GMAFiFDR
GLVFaAdR	GLWFIIdR	GLyaIcdI	GLZFIaDR	GM1aApDR	GM3FPADL	GM6aAcDR	GMAIACDI
GLVFAIDL	GLWFIADR	GLyaicdI	GLZFIADR	GM1aFfDR	GM3IaCdL	GM6AFaDI	GMAIaCDI
GLVFaidR	GLWIFFdR	GLyaicdL	GLZFIAdR	GM1aicdI	GM3IACdR	GM6AICdI	GMAIaCDR
GLVFaidR	GLWIFPDR	GLyaicdR	GLZFPIDL	GM1AicDL	GM3IaCdR	GM6AiCDL	GMAIaCDR
GLvFAIDR	GLWIFPDR	GLyaicdR	GLZFPIDR	GM1aicdR	GM3IPcDR	GM6AiIDL	GMAIaCDR
GLvFaIDR	GLWIFpDR	GLyaicdR	GLZFPIDR	GM1AiFDI	GM3IPfDR	GM6APaDI	GMAIaCDR
GLvFaIdR	GLWIFpDL	GLYAIIDR	GLZFIADL	GM1AiTiDL	GM3IPpDL	GM6PFADL	GMAIAPDR
GLVFCDDI	GLWIPFDR	GLYAIIDR	GLZFIADL	GM1AiPDL	GM3IPpDR	GM6IaCdL	GMAIaPdR
GLVFCDDL	GLWPaADL	GLyAIPdR	GLZiAcdI	GM1aPaDI	GM3IPPdR	GM6IACdR	GMAIfFDR
GLVFFaDI	GLWPaIDR	GLyAiPdR	GLZiAcDL	GM1aPpDR	GM3PFAdL	GM6IaCdR	GMAIfFDR
GLVFFADL	GLWPFIDR	GLyaPADR	GLZiACDL	GM1FAADL	GM3PIADR	GM6IaCdR	GMAIfFDR
GLVFFADL	GLWPIADR	GLyFaADR	GLZiAcdL	GM1FCCDL	GM3PICdL	GM6IaCdR	GMAIfFDR
GLVFIADR	GLWPICDR	GLYFaIDL	GLZiACDR	GM1FFADL	GM3PiCDR	GM6IaCdR	GMAIfFDR
GLvFIIDL	GLWPIfDR	GLYFIIDR	GLZiAFDR	GM1FiPDR	GM3PiFDR	GM6IaCdR	GMAIfFDR
GLvFIIdL	GLWPIIdR	GLYFPAdL	GLZiAfDR	GM1FPADL	GM3PiPDR	GM6PFADL	GMAIPCDL
GLVFIIdR	GLXAAcDL	GLyFPcDR	GLZiApDL	GM1IAPdL	GM4AAcdI	GM6PIADR	GMAIPcDR
GLvFIIDR	GLXaACDR	GLYiAcDL	GLZiCPdR	GM1IAPdR	GM4aAcDL	GM6PiCDR	GMAiPPDL
GLvFIIdR	GLXaAfDL	GLYiACDL	GLZIFdL	GM1IaPdR	GM4AiCDL	GM6PiFDR	GMAiPPDL
GLvFPfDR	GLXaFcDL	GLYIACDR	GLZIFpDL	GM1IFfDR	GM4AiPDL	GM6PiPDR	GMAiPPDL
GLVFPIDL	GLXaFfDR	GLYiACDR	GLZIFPDR	GM1IFpDR	GM4APaDI	GM7AacDR	GMAiPPDL
GLVFPIDR	GLXaFpDR	GLyIaCDR	GLZiPCDL	GM1IiPDR	GM4aPAdI	GM7AafDR	GMAPFADL
GLViAcDI	GLXaFpDR	GLYIAFDR	GLZiPCdL	GM1IPcDR	GM4FFADL	GM7aApDR	GMAPFADL
GLViAcDL	GLXaPCDR	GLyIAfDR	GLZiPCdL	GM1PAADL	GM4IACdL	GM7AFaDI	GMAPFADL
GLViACDR	GLXaPpDR	GLYiApDL	GLZiPCdL	GM1PaCDR	GM4IACdR	GM7aFpDR	GMAPFADL
GLVIAFDL	GLXFaiDI	GLyIAPdR	GLZiPCdL	GM1PAFDL	GM4IACdR	GM7aFpDR	GMAPFADL
GLVIAFDR	GLXFaiDL	GLYIFfdL	GLZiPCdL	GM1PFAdL	GM4IAfDR	GM7aicdL	GMAPFADL
GLViAfDR	GLXFaiDR	GLYIFpDL	GLZiPCdL	GM1PFFDL	GM4iAfDR	GM7aicdR	GMAPIaDI
GLViAPDI	GLXFAidR	GLYIicdI	GLZiPCdL	GM1PiCDR	GM4IAPdR	GM7APaDI	GMAPIaDI
GLViAPDL	GLXFAIDR	GLYIPCDR	GLZiPCdL	GM1PiFDR	GM4IFpDR	GM7aPpDR	GMAPIADR
GLVIFfDR	GLXFAIDR	GLYIPfDL	GLZiPCdL	GM1PiPDR	GM4PIADR	GM7FAADL	GMAPIADR
GLVIFfDR	GLXFaldR	GLYPAADR	GLZiPCdL	GM1PiPDR	GM4PIADR	GM7FCCDL	GMAPIADR
GLvIFPDI	GLXFFIDL	GLYPaADR	GLZiPCdL	GM1PPCDR	GM4PiCDR	GM7FFADL	GMAPIADR
GLVIFPDR	GLXFFIDL	GLyPaCDR	GLZiPCdL	GM2aAcdI	GM4PIIDI	GM7IACdR	GMAPIADR
GLVIFpDR	GLXFFIDL	GLyPaCDR	GLZiPCdL	GM2aAcDR	GM4PiPDR	GM7IaCdR	GMAPIADR
GLvIPADL	GLXFIIDL	GLyPaFDR	GLZiPCdL	GM2aAcDR	GM5AacDR	GM7IAPdL	GMAPIADR
GLvIPCDI	GLXFIIDL	GLyPaIDR	GLZiPCdL	GM2aAcDR	GM5AafDR	GM7IAPdR	GMAPIADR
GLVIPCDL	GLXFiIDL	GLyPaIDR	GLZiPCdL	GM2AFaDI	GM5aApDR	GM7IaPdR	GMAPIADR
GLvIPCDL	GLXiACDL	GLYPFcDL	GLZiPCdL	GM2AiCDL	GM5aFfDR	GM7IFpDR	GMAPIADR
GLvIPCDL	GLXIACdR	GLyPFCdL	GLZiPCdL	GM2AiFDI	GM5aIcdL	GM7IPfDR	GMAPIADR
GLVIPcDR	GLXiACDR	GLyPFFdL	GLZiPCdL	GM2AiPDL	GM5aIcdR	GM7IPpDR	GMAPIADR
GLVIPCDR	GLXiAcDR	GLYPFIDL	GLZiPCdL	GM2aPpDR	GM5aicdR	GM7PFFDL	GMAPIADR
GLVIPcDR	GLXiAfDL	GLYPIFDR	GM0AAcdI	GM2CFFdL	GM5AiFDI	GM7PFFdL	GMAPIADR

GMbAaCDR	GMcaPfDR	GMdIaFDR	GMFiPFDR	GMGPFDR	GMIFaDI	GMmiFADI	GMsFAiDL
GMBaAfDL	GMCFaADL	GMdIFfDR	GMfiPPDR	GMGPFDR	GMIFIADR	GMmiFaDL	GMsFAiDR
GMBaAfDR	GMcFAADL	GMDiPPDL	GMfiPPDR	GMGPIaDI	GMiFIaDR	GMmiFADL	GMsFFaDI
GMbAaPDR	GMcFaADR	GMDiPPDR	GMFiPPADR	GMGPIADR	GMiFIcDR	GMmiFADR	GMsFFADL
GMbAFaDI	GMCFaPDL	GMdIPPdR	GMFPaADR	GMGPIfDL	GMiFIfdR	GMmIPcDR	GMsFIaDI
GMBaFcDR	GMCFfADL	GMDPFFdL	GMFPACDL	GMGPIfdR	GMiFPaDI	GMmPFiDR	GMSFIaDL
GMBAFPDR	GMCFfADL	GMDPICdL	GMFPaCDL	GMHAaCdL	GMIIACDI	GMmPFidR	GMSFIADL
GMbaicdI	GMCFIaDI	GMdPICdL	GMFPaFDL	GMHAaCdR	GMiIaCdI	GMmPIADR	GMsFIaDL
GMbAiCDR	GMcFIaDI	GMDPiCDR	GMfPaFDL	GMHAaFDL	GMiIaCdL	GMNaAfDL	GMSFIADR
GMbaicdR	GMCFIADR	GMdPiCDR	GMfPFADL	GMHaAfDL	GMiiAcDR	GMnaAfDL	GMsFIADR
GMBAiFDI	GMCFIADR	GMdPIfDL	GMfPIADR	GMHaAfDL	GMiiAfDR	GMnaAiDI	GMsFIADR
GMbAiFDI	GMcFIaDR	GMdPIfDL	GMfPIcDR	GMHaAfDR	GMiiAfDR	GMnaFcDL	GMsFIIDL
GMbAIfDR	GMcFifDR	GMdPiFDR	GMFPiFDL	GMHaFcDR	GMiIFaDI	GMnaPaDR	GMSFPCDI
GMBAPaDI	GMcFPADL	GMDPipDL	GMfPIfDR	GMhaIcdI	GMiIFPDI	GMnFaaDL	GMSFPDI
GMbAPaDI	GMCIACDI	GMdPiPDR	GMfPIFDR	GMhaicdI	GMiIFPDL	GMNFaFDL	GMsIaCdI
GMbaPaDI	GMCIaCDI	GMfaAcDI	GMfPiPDR	GMhaicdL	GMiIPaDI	GMNFaFDL	GMsIACdL
GMbaPfDR	GMCIaCDR	GMfaAcDL	GMfPPADL	GMhaicdL	GMiIPcDR	GMNIAFDR	GMsIaCdL
GMbCFFDL	GMCIaFDR	GMfaAcDR	GMGaAcDI	GMhaifDL	GMiIPfDR	GMnIAFDR	GMsIaCDR
GMbCFCdL	GMCIaFDR	GMFAAfDL	GMGAAcDL	GMhAPaDI	GMiPaCdL	GMNICCdR	GMsIACDR
GMBFFADL	GMCIaFDR	GMFAAfDL	GMGaAcDR	GMhAPfDR	GMiPaFDL	GMniCCdR	GMsIaCdR
GMbFFADL	GMcIaPdR	GMfaAfDL	GMGAaFDL	GMhCFFdL	GMiPiCDR	GMniFaDL	GMSiAfDL
GMbFIaDI	GMcIFpDR	GMFAaFDR	GMGAaFDL	GMhFAADL	GMiPIfDL	GMniFaDR	GMsIaFDL
GMBFIaDR	GMcIPfDR	GMfaApDR	GMGAaFDL	GMHFaADR	GMKaAfDL	GMniFFDL	GMsIaPdL
GMbFIaDR	GMcIPPdR	GMFAFaDI	GMGaAfDL	GMhFFaDI	GMkaFaDL	GMniFFDL	GMsIFcDI
GMBFIIDI	GMCPAaDL	GMFAFaDI	GMGaAfDL	GMHFIAaDI	GMkIAaDI	GMniFFDL	GMsIPCDL
GMBFIpDR	GMCPACDR	GMFAFcDR	GMGAFFDR	GMHFIAaDI	GMkIAFDR	GMniPCDR	GMsIPCDR
GMbIaCdI	GMcPafDL	GMfaFfDR	GMGAFFDR	GMHFIAADR	GMkIFADI	GMniPFDR	GMsIPPdR
GMBIaCdL	GMCPfADL	GMFAFpDL	GMGAFFdR	GMHFIAaDR	GMkIFAdI	GMnPaCdL	GMsPFaDI
GMBIaCdL	GMCPfADL	GMfaFpDR	GMGAFFpDR	GMHFIAaDR	GMkiFaDL	GMnPaFdl	GMsPFADL
GMBIaCdL	GMCPFFDL	GMfaicdI	GMGAFFpDR	GMhFicDR	GMlIaFcDL	GMOAFADR	GMsPIaDI
GMBIaCdR	GMCPFPDR	GMfaicdL	GMGAfPdR	GMhFifDR	GMIFAADL	GMoFFiDL	GMsPIaDL
GMBIaCDR	GMCPiADI	GMfaifDL	GMGAfPdR	GMhFifDR	GMiFFADL	GMoFFiDR	GMsPIADR
GMBIAFDR	GMCPiADR	GMfaPaDI	GMgaicdR	GMhFPaDI	GMiFFADL	GMoFFiADR	GMsPICDR
GMBiAfDR	GMCPiCDR	GMfaPaDR	GMGAiFDL	GMHFPCDI	GMiFIaDR	GMoFFiADR	GMsPICDR
GMBiAfDR	GMcPiCDR	GMfaPfdL	GMGAiFDL	GMHFPCDL	GMiFIpDL	GMpaafDI	GMsPliDR
GMBiFcDR	GMCPiFDR	GMfaPfdL	GMGAiFDL	GMHFPCdL	GMiIaADL	GMpaAfDR	GMsPliDR
GMBIFdL	GMCPiFDR	GMfaPfdR	GMGApaDI	GMhIACDI	GMiIaFDL	GMpaFFDL	GMTAAcdI
GMBIFfDR	GMcPiFDR	GMFFAadi	GMGApaDR	GMhIACDL	GMiIAFDR	GMpaFFDR	GMTAAcdL
GMbIFfDR	GMCPiDI	GMfFaadi	GMGAfDL	GMhIAfDR	GMiICCdL	GMPIAFDR	GMTAAcdL
GMbIFfDR	GMCPiDI	GMfFaADR	GMGFAadi	GMhIAfDR	GMiICCdR	GMPIAFDR	GMTAAcdL
GMBiPPDL	GMCPiPDR	GMfFaAdR	GMGFAadi	GMHFIPDI	GMLiCCdR	GMqAFpDL	GMTAAcdR
GMBIPpDR	GMcPPADL	GMfFFaDI	GMGFAADL	GMHFIPDL	GMLiCPdR	GMqaPfdR	GMTAAcdR
GMBiPPDR	GMDAaCDR	GMfFFADL	GMGFAADL	GMHiFpDR	GMliFaDR	GMqFFiDL	GMTaAcDR
GMBIPpDR	GMDAaCDR	GMfFIaDI	GMGFAADL	GMhIPCDI	GMliFadR	GMqFFiDR	GMTaAcDR
GMbPFaDI	GMDaAfDL	GMFFIADR	GMGFIADR	GMhIPCDL	GMLiFFDL	GMqFIcDR	GMTAAfDR
GMbPFfDR	GMDaAfDR	GMFFIAdR	GMGFIAdR	GMHPAADL	GMiIFFDL	GMqFifDR	GMTAafDR
GMBPiADI	GMDAafDR	GMfFIADR	GMGFIcDR	GMHPAADL	GMiIFPDL	GMQFPDI	GMTaCfDR
GMbPiADI	GMDAfaDI	GMfFIcDR	GMGFIcDR	GMhPFaDI	GMLiPCDR	GMqiAPDL	GMTaFadI
GMBPICdL	GMDaFaDI	GMFFIfDR	GMGFIcDR	GMhPFADR	GMiIPFDI	GMraAfDL	GMTaFcDL
GMbPICdL	GMDaFcDR	GMFFIfDR	GMGIACDI	GMHPiADR	GMiIPFDL	GMrAPcDR	GMTaFcDR
GMBPiCDR	GMDAiCDR	GMfFPaDI	GMGIACDI	GMHPiADR	GMiIPFDR	GMrFFiDI	GMTAFFdR
GMbPIfDL	GMDAiFDI	GMFFPCDI	GMGIACDL	GMHPiPDL	GMiIPFDR	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMBPIfDR	GMdAiFDI	GMfiACDI	GMGIACDL	GMhPPaDI	GMiIPFDR	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMBPIfDR	GMDaiIDR	GMFiAcDL	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMbPiFDR	GMDaPaDI	GMfiACDL	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMBPIIDI	GMDaPfdR	GMfiAcDR	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMBPIPDR	GMDFAADL	GMFiAfDL	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMBPPFDL	GMDFIADR	GMFiAfDR	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMCAAcDI	GMDFicDR	GMfiAfDR	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMCAAfDL	GMDFPADL	GMflaPdR	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMcaIcdI	GMDIaCDI	GMfiFaDI	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMcaIcdL	GMDIaCdI	GMfiFfDR	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMcaIcdR	GMDIACdL	GMFiFPDI	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMcaicdR	GMDIaCdL	GMfiFPDI	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMCAiFDI	GMDIaCDR	GMfiFPDI	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR
GMcaPaDI	GMDIaFDR	GMfiPaDI	GMGIACDL	GMIAaFDL	GMiIPFDL	GMRIAFDR	GMTAFpDR

GMtFIIDL	GMuFIIdR	GMvICPDR	GMyFFADL	GQ5CacdR	GQGCIfdR	GQIPiAdL	GQpPIAdL
GMtFIIDL	GMuFIIDR	GMVIFFDI	GMYFFiDL	GQ5CiedR	GQGFCCDL	GQLPPAdL	GQpPiAdL
GMtFIIdR	GMuFIIdR	GMVIFpDR	GMYiAcdR	GQ5CiedR	GQGFPCDL	GQIPPaDL	GQpPPAdL
GMtFIIdR	GMUFPcDI	GMvIFpDR	GMYiAfDL	GQ5CPcdR	GQGIPpDI	GQLPPfDL	GQqAACDL
GMtFIIDR	GMUFPPDI	GMvIPCdR	GMYiFaDL	GQ5PacdR	GQGPaadL	GQMaCIdI	GQqAACdL
GMtFIIdR	GMuIACDR	GMvIPCdR	GMYIPCdR	GQ5PCcdR	GQgPaadL	GQMaCIdL	GQqAPadR
GMTFIPDL	GMuIfIdR	GMvIPPdR	GMYPaaDL	GQ5PIadL	GQgPaAdL	GQMaPIdI	GQqCIcdR
GMtFIPDL	GMuIPCDL	GMvPAiDL	GMYPFCdL	GQ5PIcdR	GQGPacdR	GQMaPIdI	GQQCIfdR
GMTFPPDI	GMuIPCDR	GMvPAiDR	GMzaaADI	GQ5PIpdR	GQgPAcdR	GQMAPIDL	GQQCIPdL
GMTiACdI	GMuIPCdR	GMvPFidL	GMZaaFDI	GQ5PPfDL	GQgPacdR	GQMaPIdL	GQQiaPdL
GMtiAfDL	GMuIPPdR	GMvPIfDL	GMZaaFDI	GQ6PAadL	GQGPafdL	GQMaPIdL	GQQPAfdL
GMtIFpDR	GMuPAADL	GMvPIIDI	GMZaAfDL	GQ6PIadL	GQGPafdR	GQMaPIdR	GQqPAidL
GMtIFpDR	GMuPaiDI	GMvPIIDL	GMZaAfDL	GQ6PIIdL	GQGPapDL	GQMaPIdR	GQQPApdL
GMTPAADL	GMuPaiDI	GMvPIIdR	GMZaFcDL	GQ7PIadL	GQGPiAdL	GQMCIfdR	GQQPApdR
GMTPaIDI	GMuPAiDL	GMvPIIDR	GMZaFcDL	GQ7PIadL	GQGPiAdL	GQMCIPdR	GQQPiAdL
GMTPaIDL	GMuPaIDL	GMVPPFDL	GMZaFiDL	GQ7PPidL	GQGPiAdL	GQMIACdI	GQqPiAdL
GMTPaIDL	GMUPaIDI	GMwaaADI	GMZAPADL	GQACIfdR	GQgPIadL	GQMIAcDI	GQqPiAdR
GMtPAIDL	GMuPFaDI	GMwAAFDL	GMZaPCDI	GQaIPPDl	GQgPIAdL	GQmlipdR	GQqPIpdR
GMtPaIDL	GMuPFIDL	GMwaAfDL	GMZAPIDL	GQAPACDL	GQgPIadL	GQMPaadL	GQRiPIdI
GMTPaIDR	GMuPFidL	GMwaFAfDL	GMZFaFDL	GQBACfDI	GQgPIcdL	GQMPApDL	GQRiPIdL
GMtPAiDR	GMuPFiDR	GMWaFcDL	GMZiAcdR	GQbAicdI	GQgPicdR	GQMPApdR	GQRPAadL
GMtPFaDI	GMuPFiDR	GMWAFiDL	GMziAcdR	GQbCAcdR	GQGPipDI	GQMPiAdL	GQRPIadL
GMtPFADL	GMuPIaDI	GMwafpDL	GMZiAfDL	GQBCIfdR	GQGPpCDL	GQmPIadL	GQRPIIdL
GMtPFiDI	GMuPIaDL	GMWAPiDL	GMZiAFDR	GQbCPcdR	GQgPPcdR	GQMPiAdR	GQRPIIdR
GMtPFiDL	GMUPiAdR	GMWiAfDL	GMZiAFDR	GQBFAIDI	GQHACIdI	GQmPiAdR	GQSCIfdL
GMtPFidL	GMUPIIDI	GMwiAfDL	GMZICCDR	GQBFAIDL	GQHaCIdL	GQmPICdR	GQSCIfdR
GMtPFidR	GMUPIIDL	GMWIFADL	GMZIFPDL	GQBPaadL	GQHaCIdR	GQmPIpdR	GQsPAcdR
GMtPIaDI	GMUPIIDR	GMwIPfDL	GMzIFPDL	GQbPaadL	GQHaPIdI	GQNiPIdI	GQSPApDL
GMTPIADL	GMuPPiDI	GMWPIADL	GMziPaDL	GQbPaAdL	GQHaPIdL	GQNiPIdL	GQtCAcdR
GMTPIADR	GMuPPiDL	GMxaaADI	GMziPAdR	GQBPAcDL	GQHaPIdR	GQNiPIdR	GQtCacdR
GMtPICDR	GMuPPiDR	GMXaaCDI	GMziPCdR	GQbPAcdR	GQhCIcdR	GQNPaadL	GQtCiedR
GMtPIIDI	GMVAacdI	GMxaACDI	GMZIPFDI	GQBPAfdL	GQHIIpDI	GQNPiAdL	GQtCiedR
GMtPIIDL	GMVAacdI	GMxaaCDI	GMZIPFDL	GQBPApDI	GQHIIpDL	GQNPiAdL	GQtCiedR
GMtPIIDL	GMvaACDI	GMxaAfDL	GMziPFDL	GQBPApDL	GQHPafDI	GQnPIadL	GQTIPpDI
GMtPIIdR	GMVAacdL	GMxAPiDL	GMZIPFDR	GQbPCcdR	GQhPAidL	GQNPiIdL	GQTpaadL
GMtPIIDR	GMvaACDL	GMxFAADL	GMziPFDR	GQBPIadL	GQhPIcdR	GQnPIIdL	GQTpacdR
GMtPPADL	GMVAacdR	GMxFfaDL	GMZPaCdL	GQBPIAdL	GQHPIfdI	GQNPiIdR	GQtPAcdR
GMtPPiDI	GMVAacdR	GMXFFiDL	GMZPAfDL	GQBPIadL	GQHPIpDL	GQoCAcdL	GQtPacdR
GMtPPiDR	GMvaACDR	GMxIAaDL	GMzPFCDL	GQBPIAdL	GQhPIpdR	GQoCAcdR	GQTpafdR
GMUAacdI	GMVAafDL	GMXiAcdR	GQ0CifdR	GQBPApDL	GQhPPfDL	GQOCIfdR	GQTpaAdL
GMUaAcDI	GMvaAfDL	GMxiAcdR	GQ0CifdR	GQbPPadL	GQiPAadL	GQoPAcdR	GQtPApdR
GMUaAcDL	GMvaAfDR	GMXIAFDR	GQ0IACdI	GQBPPcDL	GQIPaidL	GQOPaidR	GQtPCcdR
GMUaAcDR	GMVAAPDL	GMxIAFDR	GQ1CAcdL	GQbPPcdR	GQIPiAdL	GQoPApdR	GQTPIadL
GMUaAcDR	GMvaCfDR	GMXICCDR	GQ1CAcdR	GQCaaCdL	GQiPIadL	GQOPiAdL	GQTPIAdL
GMuAAfDR	GMvaFcDL	GMxICCDR	GQ1PApdR	GQcCacdR	GQiPIIdR	GQOPiAdR	GQTPIAdL
GMuAafDR	GMvAiFDR	GMxIFaDL	GQ1PIfDL	GQcCIcdR	GQkCAcdL	GQOPiAdL	GQtPIadL
GMuAFadI	GMvAPCDL	GMXIFPDL	GQ2aPIdR	GQcPIfdI	GQkCAcdR	GQOPiADI	GQtPIAdL
GMuAFFdR	GMvFAADL	GMxIFPDL	GQ2CAfDL	GQCPIpDL	GQKCIfdR	GQPAaPdI	GQtPIcdL
GMuaPfdR	GMvFAiDR	GMxIPADR	GQ2FCcDL	GQdiPAdI	GQkPAcdR	GQPaCCdL	GQtPicdR
GMuFAADR	GMvFFaDI	GMxiPCDI	GQ2FPcDL	GQDPaAdL	GQKPAfdI	GQPaPFdR	GQtPPadL
GMuFaiDI	GMVFFIDR	GMxIPCdR	GQ2FPFDL	GQdPAidL	GQKPifDI	GQPCAPdR	GQUaCIdI
GMuFaiDI	GMvFIaDI	GMXIPFDI	GQ2FPIDI	GQdPIadL	GQIAaPdL	GQPCIfdL	GQUaCIdL
GMuFaiDL	GMVFIADL	GMxIPFDL	GQ2iAfDR	GQfCAcdR	GQLCAcdL	GQPCIfdL	GQUaPIdR
GMuFaiDL	GMvFIaDL	GMxIPFDR	GQ2PACDL	GQfCIcdR	GQICAcDR	GQpCifDL	GQUCIfdR
GMuFaiDL	GMvFIADR	GMxPaFdl	GQ2PAfDL	GQFCIfdR	GQLCifdR	GQPCIfdR	GQUIPDI
GMuFaiDL	GMvFIIDL	GMXPiCdL	GQ2PAfdL	GQfPPdL	GQLPaAdL	GQPIaPdI	GQUIPDL
GMuFaiDR	GMvFIIdR	GMXPPFDL	GQ2PApdL	GQfPAcdL	GQIPaadL	GQPIaPdI	GQUPafDI
GMuFAidR	GMvFIIDR	GMyaAaDR	GQ2PIadL	GQfPAcdR	GQIPAcDR	GQPIIPdI	GQUPaIdL
GMuFaiDR	GMvFIIdR	GMyaAAFDL	GQ2PIAdL	GQFPaAdL	GQLPAfDL	GQpPaAdL	GQuPAidL
GMuFaiDR	GMVFIpDL	GMyaAfDL	GQ2PPcDL	GQfPApdR	GQLPafDR	GQPPaAdL	GQuPiAdR
GMuFaiDR	GMvFIPDL	GMyAFiDR	GQ2PAcdR	GQgAicdR	GQLPAPDI	GQPPafDR	GQUPIpdL
GMuFafDI	GMViACdI	GMyAFPDL	GQ3IPCdL	GQgCAcdR	GQIPApdR	GQPPApDL	GQuPIpdL
GMUFFIDR	GMvIACDL	GMyAPaDR	GQ3PApdR	GQgCacdR	GQLPIadL	GQpPApdR	GQuPIpdR
GMuFIaDL	GMvIACDR	GMyAPiDR	GQ3PIadL	GQgCIcdL	GQLPIAdL	GQPPiAdL	GQVPAadL
GMuFIADR	GMviACDR	GMYFAFDL	GQ3PIAdL	GQgCicdR	GQLPIAdL	GQPPiAdL	GQVPAidL
GMuFIIDI	GMviAfDL	GMyFAFDL	GQ4ICCDL	GQGCIfdL	GQIPiAdL	GQPPiAdL	GQvPAidL
GMuFIIDL	GMviAfDR	GMyFaFDL	GQ4PIpdL	GQgCifdL	GQIPiAdL	GQPPiAdL	GQvPIadL

GQWCifdR	TA2FAIDI	TAcAifDR	TAHAFFDI	TAIIfFDL	TANaPaDI	TApPPIDR	TAtCPfdL
GQWCPfdR	TA3AIfDI	TACFaFDL	TAHAFFdI	TAliFFDL	TAnaPaDI	TAQaAFDL	TAtFAcDL
GQWPAcDR	TA3aPcDR	TACFAIdI	TAhAIfDR	TAIIFidR	TAnFAdI	TAqAFfDL	TAtFApDL
GQWPAfdI	TA3FAIDR	TACFFFDI	TAHFaADI	TAIIPCDI	TAnPaaDL	TAqAlcDI	TAtFCfDI
GQWPApdL	TA3FFIDR	TACFIADI	TAHFACdL	TAIIPfdL	TAoaafDI	TAQFACdL	TAtFCfDL
GQwPApdR	TA3FPCdI	TAcFIADI	TAHFafDL	TAliPfdL	TAoaAfDL	TAqFAcDL	TAtFCFDL
GQWPifdI	TA3FPfdL	TACFifDL	TAHFafDL	TAIPAFdI	TAoaapDI	TAqFApDL	TAtFifDL
GQXaPFdL	TA3FPIDR	TACIAFDL	TAHFIAIdI	TAIPAFDL	TAoaCfDI	TAqFCFDL	TAtFPcDL
GQXCacDL	TA3PFIdL	TACIFIDL	TAhFlaDI	TAIPFfdL	TAOaFcDL	TAQFIADR	TAtFPFDI
GQXCacdR	TA3PifdL	TAcIFIDL	TAhFIADI	TAIPFfdL	TAoaFcDL	TAqFicDL	TAtIacDI
GQXCicdR	TA3PifdL	TAcIPfdL	TAHFICDR	TAIPIFDL	TAOaFcDR	TAqFifDL	TAtIacDI
GQXCicdR	TA3PPIDR	TAcPafDL	TAHFifDL	TAIPIFDL	TAoAFfDL	TAqFPpDL	TAtIafDL
GQXCifdR	TA4aAfDI	TACPFFDI	TAHFIFDR	TAIPIFDL	TAoaFfDL	TAqIFfdL	TAtIFfdL
GQXCpcdR	TA4aFcDI	TACPFIDI	TAHIAFDI	TAIPifDL	TAoAIfDL	TAQIFfDR	TAtIPcDI
GQXICdL	TA4CFIdI	TACPiFDL	TAHIAfDR	TAIPiFDL	TAoAifDL	TAqIIfDI	TAtIPfdL
GQXIPcdL	TA4FaFDL	TAcPIfDR	TAHPFIDI	TAIPiFdL	TAoaPfdL	TAqIIfDL	TAtPafDI
GQXPAcDI	TA4FAIdI	TACPPFDI	TAhPifdL	TAIPIdL	TAoCifdR	TAqPaFdI	TAtPafDI
GQXPacDR	TA4FAIdL	TADIFIdL	TAHPiFDR	TAIPPfdL	TAoFAcDR	TAqPaFDL	TAtPAfDL
GQXPafDL	TA4FIFDL	TAfaAfDI	TAhPIfDR	TAIPFDL	TAoFicDL	TAqPAPdL	TAtPAFDL
GQXPafdR	TA4IFIDL	TAfaAfDL	TAiaFADL	TAIPPFdR	TAoFICDR	TAqPFfdL	TAtPafDL
GQXPAPdI	TA4PFFdI	TAfaAfDI	TAIIAiDR	TAmaACDL	TAoFIfDR	TAqPFFdL	TAtPAPdL
GQXPAPdL	TA4PFIDI	TAfAIfDI	TAlIaiDR	TAmaacDL	TAoFIFDR	TAqPifDI	TAtPFfdL
GQxPAPdR	TA4PPFDI	TAfaIpDI	TAkaAfDR	TAmaAFDI	TAoFifDR	TAqPiFdi	TAtPFFDL
GQXPcCdR	TA5aAcDI	TAFFAcDR	TAkaFcDL	TAmaAFDL	TAoFPcDL	TAQPIFDL	TAtPifDI
GQXPladL	TA5AFfDR	TAFFaFDR	TAkaFpDL	TAmaFFDI	TAoFPFDI	TAqPIFDL	TAtPifDI
GQXPIAdL	TA5FAADI	TAFFaFdR	TAKAPcDR	TAmaPFDL	TAoIfFDL	TAqPIFDL	TAtPifDL
GQxPIAdL	TA5IPfdL	TAfFAIdI	TAkaPcDR	TAmaCPfdR	TAoIPfDR	TAqPiFdl	TAtPiFDL
GQxPiadL	TA5PFADI	TAfFicDI	TAkaPfdR	TAmaFACDL	TAoPifDL	TAQPPFDI	TAtPiFDR
GQXPIfdL	TAaaAfDI	TAfFIFDR	TAkaPfdR	TAmaFACDL	TAoPifDR	TAqPPFDI	TAtPPfDI
GQXPPCdL	TAaaFcDI	TAfFIFdR	TAkFafDL	TAmaFafDL	TApaacDI	TAqPPfdL	TAtPPfdI
GQYaCIdI	TAaaFcDL	TAfIafDI	TAkFCfDL	TAmaFCFDL	TApaafDI	TARFPidI	TAtPPFDL
GQYCAPdL	TAaFAIdI	TAfIafDR	TAkFFFDL	TAmFifDL	TApaAfdI	TARPAadL	TAtPPIDR
GQYcicdR	TAaFIfDR	TAfIfDI	TAkFICDR	TAMFIFDR	TApaafDI	TASaafDI	TAUaAcDL
GQYpaadL	TAaFIFDR	TAfIPfDI	TAkFiFDL	TAmFIPDL	TApaFcDL	TASaAfDL	TAuaAFDI
GQYpaadR	TAaAfDI	TAfPAfdI	TAkFIFDR	TAmFPCDL	TApaFfdI	TASaAIdI	TAuaapDI
GQYPaAdR	TAaPacDI	TAfPifdI	TAkFPcDL	TAmlAcDI	TApaFfdL	TASaAdL	TAuaCcDL
GQYPACdL	TAaPafDI	TAFPiFDR	TAkFPpDL	TAMlaFDI	TAPafCDR	TASaapDI	TAuAFfDR
GQYPafDI	TAaPapDI	TAfPPpDI	TAkiAfDL	TAMlaFDL	TApaPcDI	TASaCcDL	TAUAIFDI
GQYPafDL	TAaPAPdR	TAgAaFDR	TAkIfidR	TAMlafDL	TApaPCDR	TASaFcDI	TAUAIFDR
GQYPIAdR	TAaPIpDI	TAGaFcdI	TAkPFFdL	TAMIfFDL	TApFAfdL	TASalcDI	TAUAFCDL
GQYPIAdL	TAaPPpDI	TAgAIfDI	TAkPifdL	TAMIffDR	TApFafDL	TASaIfDI	TAUAFDI
GQYPIAdR	TAbaapDI	TAgCPfdL	TAkPifdL	TAMliFDL	TApFAIdR	TASalfDI	TAuFIAdI
GQYPIAdR	TABaFcDI	TAgCPfdR	TAlaAfDL	TAMlPfdL	TApFCFDI	TASAPpDI	TAuFICDI
GQYPicdR	TAbAIfDI	TAgFACDL	TAlaAFDL	TAmPafdl	TApFCFDL	TASAFfdL	TAUFICdR
GQyPIpdR	TAbAPcDR	TAGFACDR	TAlaaIdI	TAmPAFDL	TApFFfdL	TASFAIdI	TAUFIFdR
GQziPIdI	TAbCPfdL	TAgFAFDL	TAlaCfdL	TAmPafDL	TApFicDL	TASFICDR	TAuIAfDI
GQZPAdL	TAbCPfdR	TAgFFIDR	TAlaFFDL	TAmPaFDL	TApFPcDI	TASfifDL	TAUIAFDL
GQZPaadL	TABFACDR	TAgFIFDI	TAlaIIdR	TAmPAPdL	TApFPcDL	TASfifDL	TAUIafDL
GQZPIAdL	TABFAFDL	TAGFifDR	TALAPcDR	TAmPAPdR	TApIacDI	TASfifdR	TAUIAFDR
GQzPIAdL	TABFaFdR	TAgFPCdI	TAlaPfdL	TAmPFFdL	TAplacDI	TASFPfdI	TAUIafDR
GQZPIIdL	TABFAIDL	TAgPFFdI	TAlaPFDL	TAmPFFDL	TAplaFDI	TASFPfdL	TAUIFfdL
GQzPIIdL	TABFFIDR	TAgFPIDR	TAIFAcDL	TAmPifdI	TApiAFDI	TASIAcDI	TAUIFIDI
GQZPIIdR	TABFPcDI	TAgIAcDI	TAIFACDL	TAmPifdI	TApiFfdL	TASIacDI	TAUIPCDR
TA0aFcDL	TABFPIDR	TAgPaFdI	TAIFafDL	TAmPifDL	TApliCDI	TASIAFDR	TAuIPpDI
TA0aFcDR	TAbIacDI	TAgPFIdL	TAIFAFDL	TAmPifDL	TApliFDI	TASIFFDR	TAUPAFDI
TA0FAFdR	TABiAfDR	TAgPifDI	TAIFAIDR	TAmPPfdI	TApIPcDI	TASPAfDL	TAuPPFDI
TA0FiFDR	TAbPAfdI	TAgPPfdI	TAIFFfdL	TAmPPFDL	TApiPFDI	TASpifDL	TAwaAfDL
TA0PPCDI	TAbPFIIdL	TAgPPFDL	TAIFicDL	TAmPPFDL	TApIPpDI	TASpifDL	TAwaFcDL
TA1aAfDI	TAbPifdI	TAgPPIDR	TAIFifDL	TAmPPfDR	TApAfdL	TATAAFDI	TAwaFfdL
TA1FAfDI	TAbPiFdi	TAHaAcDI	TAIFifDL	TAnAAADI	TApPafDL	TATAafDL	TAwCPfdL
TA1PacDI	TABPFIDR	TAhaAcDI	TAIFacDL	TANaaADI	TApPAPdL	TATAapDI	TAwAFDL
TA1PIpDI	TAbPPfdI	TAhaAfDI	TAIFPCDL	TANafadi	TApPifDL	TATaFcDI	TAwFafDL
TA2aAfDR	TACaAfDI	TAhaAAFDL	TAIFPFDL	TANaFaDI	TApPiFdl	TATaFcDL	TAwFAIdL
TA2aFcDL	TACaApDI	TAhaAAFDR	TAIIAcDI	TANaFadi	TApPIFdr	TATafFdI	TAwFFfdL
TA2aFcDR	TACaFcDI	TAhaAaPDL	TAllacDI	TANaFADI	TApPiFDR	TATaIfDI	TAwFICDR
TA2FACDR	TACaFpDI	TAhaFcdI	TAIIafDL	TANaFADI	TApPPfdR	TATAIFDL	TAwFifDL
			TAliAFDL			TATAIFDR	TAwFifDL

TAWiAfDL	TAyPApDR	TCFFiFDR	TE0aFcDL	TEbIaFDL	TEhaAcDI	TEmiAfDL	TEsPFiDR
TAWIFFDL	TAyPFfdL	TCFFPIDL	TE0aFcDL	TEbiAfDR	TEhaAcDL	TEmIFadR	TESPPIDL
TAWPApDL	TAyPFFDL	TCFIFFDR	TE0aFcDR	TEbIFFDL	TEhaAfDI	TEnaaADI	TEtaAFDL
TAWPfdL	TAyPIFDI	TCFIFFDR	TE0FAIdI	TEbliFDL	TEhaAfDL	TEnaAFDL	TEtAIFDI
TAXaAcDI	TAyPiFDI	TCFPFFDI	TE0iAfDL	TEbliFDR	TEhFaFDR	TEnFIADR	TEtAIFDL
TAXaAfDL	TAyPIFDL	TCFPFIDI	TE0PFIDL	TEBPAIDI	TEHFAIDI	TENIAADL	TEtAIFDR
TAXaAfDL	TAyPifDL	TCFPFIDL	TE1aAfDL	TEBPFIDL	TEHFAIDL	TENIAADR	TEtFaIDI
TAXaApDI	TAyPiFDL	TCJaaADI	TE1FAIdI	TECaAcDI	TEHFAIDL	TENiFIDI	TEtFaIDL
TAXaCfdL	TAYPIfdR	TCJAAaDL	TE1FiFdR	TECaAfDL	TEHFFIDL	TEnliFIDI	TEtFaIDL
TAXaFcDL	TAYPIfdR	TCjaAfDI	TE1iaFDI	TECaAfDR	TEhFIFdR	TEOAFADI	TETFaIdR
TAXAicDR	TAyPPFDI	TCjaAfDL	TE1iaFDL	TECaFcDI	TEhFiFdR	TEOAFADL	TETFiIdI
TAXAPcDI	TAyPPFDL	TCJaApDL	TE2FAIDI	TECaFcDL	TEHFliDI	TEOAFADR	TEtFIIDI
TAXAPCDR	TAyPPfDR	TCJaFaDL	TE2FIFdR	TECaPcDL	TEHlaCDI	TEoiAfDL	TEtFiIdI
TAXaPfdL	TAZAAaDI	TCJFAaDL	TE2FiFDR	TECaPfdL	TEhiAfDI	TEoiAFDR	TEtFiIDL
TAXAPpDI	TAZaaADI	TCJFAADL	TE3aAcDI	TEcFaFDR	TEhiAfDL	TEpaAFDR	TEtFIIDL
TAXFACDL	TAZAAaDI	TCJFaaDL	TE3aAfDI	TECFAIdI	TEHliFDI	TEpFAIDR	TEtFliDR
TAXFCfdL	TAZaaADI	TCJfaadL	TE3aAfDL	TEcFAIdI	TEhliFDI	TEpFFIDI	TEtFliDR
TAXFCFDL	TAZaFaDL	TCJFaADL	TE3FAIdI	TEcFAIDL	TEHliFDL	TEpFFIDL	TETFPIDL
TAXFFFDL	TAZAIaDI	TCJfAFDL	TE3FiFdR	TEcFAIdL	TEHliFDL	TEpFlADR	TETFPIDR
TAXFiFDL	TAZAIaDI	TCJFFaDL	TE3FPIDL	TEcFFIDL	TEHliFDR	TEpiAfDR	TEtiAfDI
TAXFifDL	TAZaPADI	TCJFFIDI	TE3iAfDL	TEcFiFdR	TEhPFIDL	TEpiAFDR	TEtiAfDL
TAXiAfDL	TAZaPADI	TCJFFIDL	TE3iAfDR	TECFiIDI	TEiaAfDI	TEPIFDR	TEtFFDR
TAXiPfdL	TAZIFADI	TCJFIADL	TE3PFIDI	TEcFPIDL	TEiaAfDL	TEpIFDR	TETPFIDL
TAXPAfdI	TAZIFADI	TCJFIADL	TE4FAIDI	TEcIaFDI	TEiFaFDR	TEqaafDI	TETPFIDR
TAXPaFDI	TC0aAfDL	TCJFIADL	TE4PFIDL	TEciAfDR	TEiFAIDI	TEqaAFDL	TEtPiDI
TAXPaFDL	TC0aFpDI	TCjFiFDL	TE4PAIDL	TEcPFIDI	TEiFAIdI	TEqFAIDI	TEuFiCDR
TAXPafDL	TC0FAIDI	TCjFiFDL	TE5aAcDI	TEcPFIDL	TEiFAIDI	TEqFAiDL	TEuAIFDR
TAXPicDL	TC0FAIdI	TCjFiFDR	TE5aAfDR	TEdaAcDI	TEiFAIdI	TEqFAIDL	TEuAPcDR
TAXPifDL	TC0FFIDL	TCjFiFDR	TE5aFcDI	TEdaAfDL	TEiFAIDL	TEqFAiDR	TEuFaFDR
TAXPifDL	TC0FifDR	TCJfliDI	TE5aFcDL	TEdFAIdI	TEiFaiDR	TEqFAidR	TEUFAIDI
TAXPIFDL	TC0FiFDR	TCJfliDL	TE5aFpDL	TEdFFIDL	TEiFFIDL	TEqFAIDR	TEuFaiDI
TAXPifDL	TC0FiFDR	TCjFPIDL	TE5aPcDL	TEdFFIDL	TEiFIFdR	TEqFAIdR	TEuFaIDI
TAXPIfDR	TC0FiIDL	TCjFPIDR	TE5aPcDR	TEdIaCDI	TEiFiIdI	TEqFFIDL	TEuFaIDL
TAXPifDR	TC0PFIDI	TCJIAADR	TE5FAIdI	TEdiAfDL	TEiiAfDI	TEqFFiDR	TEUFAIdR
TAXPIpdL	TC0PFIDL	TCJiAfDL	TE5FFFDL	TEdiAfDR	TEiiAfDL	TEqFIadR	TEuFaiDR
TAyAACDL	TCAAaFDI	TCJIFadR	TE5FiFdR	TEdPFIDL	TEiIFDL	TEqFIFdR	TEuFaiDR
TAyaAfDL	TCAaAfDI	TCjIFfdL	TE5IaFDI	TEfaAfDL	TEiIFDR	TEqFlidR	TEuFaiDR
TAyaafDL	TCAaAfDL	TCjIFFDL	TE5IiFDL	TEFFAIdI	TEIPFIDL	TEqFPiDI	TEUFFIDI
TAyaApDL	TCAaAfDR	TCjIFFdL	TE5IiFDR	TEffAIDI	TEkaAfDL	TEqiAfDL	TEuFIADL
TAyalfDL	TCAaFcdI	TCJIFFDR	TE7aAcDI	TEfAIdI	TEkAFFDL	TEqAFADR	TEuFaIdR
TAyCPfdR	TCAFAFDR	TCjIFfdR	TE7FAIdI	TEFFAIDL	TEkFAiDL	TEQIFdR	TEuFIFdR
TAyFAfDL	TCAFAFDR	TCjIFFDR	TE7FFIDL	TEFFFIDL	TEkFAiDR	TEqIFdR	TEuFiFDR
TAyFAFDL	TCAFAfDR	TCjIFFdR	TE7IaFDI	TEFFliDI	TEkFAidR	TERaafDI	TEUFIIDI
TAyFafDL	TCAFAIDI	TCjPFIDR	TE7IaFDL	TEFFPIDL	TEkFaiDR	TEraAFDI	TEUFIIdI
TAyFaFDL	TCAFAIdI	TCJPifdL	TE7iAfDR	TEfIaFDI	TEkFaidR	TErFFiDI	TEuFIIDI
TAyFCFDL	TCAFFFDL	TCOaACDL	TE7IiFDL	TEfIaFDL	TEkFFiDL	TErFFiDL	TEuFliDR
TAyFCfDR	TCAFFIDL	TCOaAfDL	TE7IiFDR	TEfiAfDL	TEkFFiDR	TERIFdR	TEuFiIdR
TAyFicDL	TCAFIfDR	TCOaAFDL	TEaaFcDI	TEfiAfDR	TEkFlidR	TErIFdR	TEUFFIDR
TAyFiFDL	TCAFIfDR	TCOFifDL	TEAFAIDI	TEfliFDI	TEkFlidR	TESaAfDL	TEuiAfDL
TAyFIFDL	TCAFIIDL	TCOFifDL	TEAFAIdI	TEfliFDL	TEkIFadR	TEsaAfDL	TEuAFDR
TAyFifDL	TCAFPIDL	TCOFIFDR	TEAFiFDR	TEfPFIDI	TEkPFiDL	TESFAIdR	TEuFFDL
TAyFiFDL	TCAPFIDL	TCOIFdR	TEAFPIDL	TEfPFIDL	TEkPFiDR	TESFFIDI	TEuPFiDL
TAyFPCDL	TCAPicDR	TCWaaADI	TEAiAfDL	TEgaFcDI	TEkPFidR	TESFFIDL	TEUPFIDR
TAyFPcDR	TCFaAfDL	TCWaaFDL	TEaiAfDL	TEgaFcdI	TElaaADI	TESFFIDL	TEuPIADI
TAyFPcdR	TCFaAfDR	TCWaApDL	TEaiAfDR	TEGFAIDI	TElaFcDL	TESFifDR	TEvAIFDL
TAylacDL	TCFaApDL	TCWAFaDL	TEAPFIDL	TEGFAIdI	TEIFlaDR	TESFIFdR	TEvAIFDR
TAyiafDL	TCFFAFDL	TCWaFpDL	TEbaAfDI	TEGFAIDL	TEIFIADR	TESFiFDR	TEVFAIDL
TAyIFaDR	TCFFaFDL	TCWFaaDL	TEbaAfDL	TEGFlidI	TEliAfDL	TESFIIDI	TEVFFIDI
TAyIFfDR	TCFFAFdR	TCWFlaDL	TEbaAfDR	TEGFIDL	TElliFDI	TESFIIdI	TEVFFIDL
TAyIpfDL	TCFFaFDR	TCWFladL	TEbaFcDI	TEgIaFDI	TEmaFcDL	TESFIIDL	TEvFiIdI
TAyPACDL	TCFFaFDL	TCWFIADL	TEbaFcDL	TEgiAfDL	TEmAFFdL	TESFIIDL	TEvFiIDL
TAyPACDL	TCFFAIdI	TCWFIFDL	TEBFAIDI	TEgIFFDL	TEmAIFDL	TESFlidR	TEvFiIdR
TAyPAFDI	TCFFAIdI	TCWFPaDL	TEBFAIdI	TEgIFFDR	TEmFAiDI	TESFPIDR	TEvIAFDR
TAyPaFDI	TCFFFIDL	TCWIFFDR	TEbFAIdI	TEgIifDL	TEmFFiDI	TEsIACDR	TEvIFdL
TAyPAFDL	TCFFIfDR	TCWPFaDL	TEbFiFDR	TEgPFIDL	TEmFlADR	TESIAFDL	TEvIFFDR
TAyPaFDL	TCFFIfDR	TE0aAfDI	TEbFiFdR	TEgPFIDL	TEmFIADR	TESPFIDR	TEwaFcDL
TAyPApDL	TCFFIFDR	TE0aAfDL	TEBFlidI	TEGPPIDL	TEmFIIDR	TESPFIdR	TEWFlaDL

TEwiAfDL	TL4IFfDR	TLBFIFdR	TLFiAfDL	TLIaAfDL	TLLiAfDL	TLNFIFDL	TLPIAFDL
TEWIFaDR	TL4PacDL	TLBFifdR	TLFPiAdL	TLIaAfDR	TLLIAfDR	TLNFIFDR	TLPIAfDR
TExaAfDL	TL5FIIDI	TLBFiFDR	TLFPpCDR	TLIaAfDR	TLLIAfDR	TLNFIFDR	TLPIAfDR
TEXIAAADL	TL5IAfDR	TLbFIFDR	TLGaAcDL	TLIaAfDR	TLLIFfDR	TLNFIFDR	TLPIAfDR
TEYaApDL	TL5IAFDR	TLbFliDI	TLGaAcDR	TLIaApDR	TLLIFFDR	TLNFliDR	TLPIfDR
TEyFAADL	TL5IAfDR	TLBFliDL	TLGaAcDR	TLIaFcDL	TLLIFFDR	TLNFliDR	TLPIfDR
TEyiAfDL	TL5IFFDR	TLBFPFDI	TLGaAfDR	TLIaFcDR	TLLiFDI	TLNFPFDL	TLPPFiDR
TEyIFADL	TL5IiFDR	TLBIaADL	TLGaAfDR	TLIaFpDR	TLMAAFDL	TLNFPIDL	TLpPfcDR
TEZaAfDL	TL5PafDR	TLBIAFDI	TLGaApDR	TLIaPcDR	TLMaAfDL	TLnFPIDL	TLpPifDR
TEZaFcDL	TL6aFcdL	TLBiAfDL	TLGaFcDL	TLIaPfdR	TLMaAFDL	TLNiAfDL	TLQaAcDL
TEZIFaDR	TL6FifDR	TLBIAFDL	TLGaFcDL	TLIFaFDR	TLMaAFDR	TLNiAFDL	TLQAAfDL
TL0aAcDI	TL6FPFDI	TLbIaFDL	TLGaFcDR	TLIFaIDL	TLMaFADL	TLNiAFDR	TLQaAfDL
TL0aAfDI	TL6FPFDL	TLbIaFDR	TLgaFFdI	TLIFFaDI	TLMaFcDR	TLNIFfDR	TLQaAFDL
TL0aAfDL	TL6IAfDR	TLbIApDR	TLgaPcDR	TLIFFadL	TLMaFiDI	TLniFFDR	TLQAAfDR
TL0aFcDR	TL6PFFDR	TLbIFFDI	TLgFaADR	TLIFFaDR	TLMAIFDR	TLNPFADR	TLQaAFDR
TL0FFFDL	TL7FAIDI	TLbIFFDL	TLGFaFDR	TLIFFfdL	TLMAIDL	TLNPFfdL	TLqaAFDR
TL0iAfDL	TL7FAIDL	TLBIFfdR	TLGFaFDR	TLIFiAdR	TLMAPCDL	TLNPFIDL	TLQaApDL
TL0PFFdR	TL7FIFDL	TLbliFDI	TLgFaFDR	TLIFiFDR	TLmaPCDR	TLnPlfDR	TLQaApDR
TL1aAfDL	TL7IFfDR	TLbPacDL	TLGFaIDL	TLiFidI	TLMFaaDR	TLnOaFcDI	TLQaFcDL
TL1AApDR	TL7PFIDL	TLBPFADL	TLGFFADL	TLiFiDI	TLMFaADR	TL0aFcDL	TLqAFiDI
TL1afDR	TL7PifDI	TLbPifDR	TLGFFADR	TLIFliDL	TLMFafDL	TLOFAADR	TLQFaADL
TL1FaIDL	TLAaAcDI	TLBPPADI	TLGFIADI	TLIFliDL	TLMFaFDR	TLOFAAdR	TLQFaADL
TL1FFFDR	TLAaAcDL	TLbPPcDR	TLGFIADR	TLIFPFDL	TLMFaidR	TLOFAFDL	TLQFaADL
TL1FIIDL	TLAaAfDI	TLCaAcDL	TLgFIADR	TLiFPfDR	TLMFaDR	TLOFAFDR	TLQFaADL
TL1FPcDR	TLAaAfDL	TLCaFcDL	TLgFIFDL	TLiFPfdR	TLMFIADR	TLOFFADL	TLQFFAdL
TL1IAfDL	TLaaAfDL	TLCCFaDL	TLGFIfdR	TLIaAFDL	TLMFIADR	TLOFIaDR	TLQFFAdL
TL1PifDR	TLAaApDR	TLCCFadL	TLGFIFdR	TLiAfDL	TLMFiFDR	TLOFiFDL	TLQFFAdL
TL1PPfDR	TLaaApDR	TLCFIaDR	TLGFifDR	TLiHfDR	TLMFiDR	TLOFIFDR	TLQFFfDL
TL2aAcDL	TLAaFcDL	TLCFifDR	TLgFidI	TLiFFDR	TLMFPADL	TLOFIFdR	TLqFFIDL
TL2aAcDR	TLAaFcdL	TLcFIIDI	TLGFiDL	TLiPafDL	TLMFPADL	TLOFiFDR	TLQFfaDR
TL2aAfDL	TLAaFcDR	TLCFliDL	TLgIAFDI	TLiPafDR	TLMIAADR	TLOFPADL	TLqFifDL
TL2aAfDR	TLaAFfDR	TLCFPaDI	TLGiAfDL	TLiPFDL	TLMIAADR	TLOIFADR	TLQFifDR
TL2aFcdR	TLaaFfDR	TLDaAcDL	TLgIAFDL	TLiPifDL	TLMIAFDR	TLOIFdR	TLQFifDR
TL2FAfDR	TLAaFpDI	TLDaAfDR	TLGiAfDR	TLiPifDR	TLMIAfDR	TLOPFADI	TLQFifDR
TL2FaFDR	TLaFaIDL	TLDaFcDL	TLgIAfDR	TLIPcDR	TLMIFaDL	TLOPFADL	TLQFPADI
TL2FaFDR	TLaFFfDR	TLdAFiDI	TLgIFFDI	TLiPPFDL	TLMIFfDR	TLOPFADL	TLQFPADL
TL2FFADL	TLAFifDR	TLDFAAAdL	TLGIFfdR	TLKAACDL	TLMIFFDR	TLOPFfDR	TLQFPAdL
TL2FFADR	TLaFIIDI	TLDFAAADL	TLgliFDI	TLKaFcDL	TLMpacDL	TLOPiCDL	TLQFPfDL
TL2FIADL	TLaFPcdR	TLDFFaDI	TLGPIIDL	TLKFaADL	TLMpFADR	TLOPicDR	TLqFPIDL
TL2FifdR	TLAIaFfDR	TLDFFaDL	TLHaAcDL	TLKFaFDL	TLMpFADR	TLOPifDR	TLQIAFDL
TL2FIFDR	TLAIaFfDL	TLDFFaDL	TLHaAfDR	TLKFIADR	TLNaACDL	TLPaAcDL	TLQIAFDR
TL2FifDR	TLaIaFDL	TLDFFaDR	TLHaFcDR	TLKFIAdR	TLNaACDR	TLPaACDR	TLqlapDR
TL2FifdR	TLAIaFfDR	TLDFifDR	TLHFAADR	TLKFIADR	TLNaAFDI	TLPAaFDL	TLqIfFDL
TL2FiFDL	TLAIFfDL	TLDFifDR	TLHFaADR	TLKFIADR	TLNAAFDL	TLPaAFDL	TLQIffDR
TL2FiIDL	TLAPiAdL	TLDFliDL	TLHFafDR	TLKFIADR	TLNaAfDL	TLPAaFDL	TLqIPFDL
TL2IAfDR	TLaPPfDR	TLDFPaDI	TLHFafDL	TLKFPADL	TLNaADL	TLPAaFDL	TLQPaCDL
TL2PFADI	TLBaAcDR	TLDFPaDL	TLHFPaDL	TLKiAfDL	TLNaApDL	TLPaAFDR	TLqPafDI
TL3AacDR	TLBaAcDR	TLDFPFDL	TLHFFadL	TLKIFadR	TLNaFcDL	TLPaApDL	TLQPFADI
TL3AafDR	TLBaAfDL	TLDFifDR	TLHFFfDL	TLKIFfDR	TLNAFFDL	TLPaApDR	TLQPFADL
TL3FaADR	TLBaafDR	TLdPifDL	TLHFifDR	TLKPFAdL	TLNAFFdL	TLPaFcdL	TLQPFfdL
TL3FAFDL	TLBaFcDR	TLdPPFDL	TLHFifDR	TLLaACDR	TLNaFFDL	TLPaFFDL	TLqPifDI
TL3FAFDR	TLBaFcdR	TLFaAcDI	TLhFiDL	TLLaAfDL	TLNaFFdL	TLPaFFdR	TLQPPADL
TL3FIFDR	TLBAFFdI	TLFaAcDL	TLHFliDL	TLLaAFDR	TLNaFFDR	TLPaFpDL	TLRaAcDL
TL3FliDI	TLBaFpdR	TLFaAfDR	TLHFPaDR	TLLaAfDR	TLnAFiDI	TLPaFpDR	TLRaAcDL
TL3IAfDR	TLbaPcDR	TLFaFcDI	TLHFPFDL	TLIAaADR	TLnAPcDR	TLpApFDL	TLRaAcDR
TL3IApDR	TLbFAADL	TLFaFcDL	TLHFPFdL	TLLaApDR	TLnaPCDR	TLPFafDL	TLRAAfDL
TL3PAcDL	TLbFaADR	TLFaFpDR	TLHlaCDL	TLLaFcDL	TLnAPfDR	TLPFafDL	TLRAAFDL
TL3PAcDR	TLbFAFDL	TLFFaFDR	TLHlaFDL	TLLAFfdL	TLNFaADR	TLPFFFDL	TLRaafDL
TL3PAfDR	TLBFaFDR	TLFFaFDR	TLhIAFDL	TLLAFfDR	TLNFAFDR	TLpFFFDL	TLRAAfDR
TL3PifDR	TLbFaFDR	TLffAfDI	TLhIaFDL	TLLFaADR	TLNFaFDR	TLPFFIDL	TLRaAfDR
TL3PPcDR	TLBFFADL	TLFFFfDR	TLhIaFDL	TLLFFfDL	TLnFAIDL	TLPFFIDL	TLRaAFDR
TL4aFcDL	TLBFFADR	TLFFFfDR	TLhIffDL	TLLFFFdL	TLNFaiDR	TLPFIaDL	TLRaApDL
TL4FFaDL	TLBFFFDR	TLFFFiDR	TLHIiFDL	TLLFFFdL	TLNFaidR	TLPFIaDR	TLRaFcDL
TL4FFadL	TLBFIADI	TLffliDI	TLHPPFDR	TLLFFIDL	TLNFFIDL	TLPFIaDR	TLRaFcDR
TL4FIADR	TLBFIADL	TLFfiDI	TLhPifDI	TLLFiDR	TLNFIDL	TLPFIADR	TLRaFiDI
TL4FifDR	TLbFIADR	TLFFPFDI	TLIaAcDL	TLLFPADL	TLNFiaDR	TLPFIADR	TLRFaADL
TL4FifDR	TLBFIADR	TLFFPFDL	TLIaAcDR	TLLFPIDL	TLNFiaDR	TLPFIADR	TLRFaADR

TLRFafDL	TLTFaIdL	TLVaFcDR	TLYIAfDR	TM5IaFDI	TMcaAfdL	TMgFPIDL	TMKiAfdL
TLRFaIdL	TLTFAidR	TLVaFedR	TLyIAfDR	TM5IaFDL	TMcaAfdR	TMgIaFDI	TMkIFadR
TLRFaDL	TLTFaIdR	TLvAFiDI	TLyIAfDR	TM5IaFDR	TMCFaIdI	TMgiAfdL	TMkIFaDR
TLRRFADL	TLTFaidR	TLVaFpDL	TLyIPfDR	TM5IiFDR	TMCFaIdI	TMgiAfdR	TMkPFiDL
TLRFFFdL	TLTFaIdR	TLVaFpDR	TLyPAcDR	TM5IiFDL	TMCFaIdI	TMGIFFDL	TMlaaADI
TLRFIaDR	TLTFFFDR	TLvaPcDR	TLyPAfDR	TM5PFIDI	TMcFFFDR	TMgIFFDL	TMlaAfdL
TLRFIadR	TLtFIADR	TLvaPfDR	TLYPaiDI	TM6FFIdL	TMcFFIDL	TMgIFFDR	TMIFAADL
TLRFIAdR	TLtFIFDL	TLVFAADL	TLYPfADR	TM6FiIDL	TMCFiFDR	TMGPFIDI	TMIFaaDL
TLRFIfDR	TLTFIfDR	TLVFaADL	TLYPFIDL	TM6FIIDL	TMcFIFdR	TMGPFIdL	TMIFaaDR
TLRFIfdR	TLTFIfdR	TLVFAADR	TLyPifDR	TM6PFIDL	TMCFIIdI	TMgPFIDL	TMIFaADR
TLRFIfDR	TLTFIfDR	TLVFAIDL	TLyPPcDR	TM7aAcDI	TMcFPIDL	TMhaAcDI	TMIFFaDL
TLRFIIdL	TLTFIfDR	TLVFAIDL	TLyPPfDR	TM7aAfDL	TMcFPIDL	TMhaAcDL	TMIFFaDL
TLRFPADI	TLTFIIDL	TLVFaidR	TLZaACDR	TM7aAfDR	TMcIaFDI	TMhaAfDI	TMIFFADL
TLrFPADL	TLTFIIdR	TLVFFaDL	TLZaFcDR	TM7aPfDR	TMClaiDL	TMhFaFDR	TMIFlaDR
TLRFPIDL	TLTFIIdR	TLVFFaDR	TLZaFFDR	TM7FAIDI	TMcIfFdR	TMhFaFdR	TMIFFDL
TLRFPIdL	TLTFPiDL	TLVFIFdR	TLZAFiDI	TM7FAIdI	TMCPFIDI	TMHFAIdI	TMlIFadR
TLrFPIDL	TLTFPiDR	TLVFiFDR	TLZAIADR	TM7FPIDL	TMCPFIDL	TMHFAIDL	TMlIFaDR
TLRIaFDI	TLtAFDI	TLVFiFDR	TLZFaiDI	TM7IaFDL	TMdaAfdL	TMhFFFdR	TMlIFaDR
TLRIaFDL	TLtIaFDI	TLvFIIDI	TLZFaiDL	TM7IaFDR	TMdaAfdL	TMHFFIDL	TMmAAFDL
TLRIaFDL	TLTIAFDL	TLVFIIdR	TLZFaidL	TM7IiFDI	TMdaCcDI	TMhFIFdR	TMmaAfdL
TLRIAfDR	TLTIAfDR	TLVFPADI	TLZFaidL	TM7IiFDL	TMdaPfDL	TMhFifdR	TMmFaaDR
TLRIFFDL	TLTIaFDR	TLVFPadL	TLZFaiDR	TM7IiFDR	TMdaPfDR	TMhFifdR	TMmFFADL
TLRIFFdL	TLTIaFDR	TLVFPFDI	TLzFFIDL	TMaaAcDI	TMdFAfDR	TMHFIdI	TMmFFIdI
TLRIFFdR	TLtIFAdI	TLVFPIDL	TLzFFIdL	TMaaCcDI	TMdFaFDR	TMhFIpDR	TMmFlaDR
TLRIFFdR	TLtIFFDI	TLvIACDL	TLZFIADR	TMaaCcDL	TMDFAIDI	TMHFPIDL	TMmFIADR
TLRIFFdR	TLtIFFDL	TLvIAFDL	TLZFIADR	TMaaPfDR	TMDFAIdI	TMHFPIDR	TMmFIIDL
TLRPFADI	TLTIFfDR	TLvIFFDL	TLZFIIDL	TMAFAIDI	TMdFAIdI	TMhIiFDI	TMmiAfdL
TLRPFADL	TLTIFfDR	TLvPacDR	TLZIAFDR	TMAFAIdI	TMDFFIDL	TMHPFIDL	TMmiFADI
TLrPifdL	TLTIFfDR	TLVFPIDL	TLZIFFDR	TMaFAIDI	TMdFFIDL	TMhPFIDL	TMmiFAdI
TLrPifdR	TLtPCDL	TLvPifDR	TM0aAfDI	TMaFAIdI	TMDFiFDR	TMiaAcDI	TMmiFaDL
TLSaAfDL	TLTPFiDR	TLWAaFDL	TM0aAfDL	TMAFFIDL	TMdFiFDR	TMiaCcDI	TMmIFadR
TLSaAfDR	TLTPFiDR	TLWaAfDL	TM0AFAIDL	TMaFIFdR	TMDFIIdL	TMiaCcDL	TMmiFaDR
TLsaPFDI	TLUaAcDL	TLWaApDL	TM0FIIDL	TMaFiFDR	TMdFPIDL	TMiFPIDR	TMMIiFDI
TLsaPFDL	TLUAAfDR	TLWaFcDL	TM0FPIDL	TMaFiFDR	TMdIaFDI	TMIFaFDR	TMmPalDI
TLsFaFDL	TLUaApDR	TLWFIADR	TM0iAfDI	TMAFPIDL	TMdiAfDI	TMiFaFDR	TMnaaADI
TLsFaIdI	TLUaFcDR	TLWFIFDR	TM0IAIDL	TMaFPIDL	TMDPFIDI	TMiFAIDI	TMnaFcDL
TLsFaIdI	TLUFAADR	TLWiAfDL	TM1aAcDI	TMaIaFDR	TMfaAfdL	TMiFAIdI	TMnaPpDL
TLsFIaDL	TLUFAfDL	TLWPFADL	TM1aPDR	TMAIAIDL	TMfaCcDL	TMiFaiDR	TMnFaaDR
TLsFIaDR	TLUFafDL	TLXaAcDL	TM1FAIDI	TMaPFIDI	TMfaCcDR	TMiFFIDL	TMnFFADL
TLsFIFdR	TLUFafDR	TLXaACDR	TM1FIFdR	TMaPFIDL	TMFFaFDR	TMiFFdL	TMNIAADL
TLsFIFdR	TLUFAIDI	TLXAAfDL	TM1iaFDI	TMbaAcDI	TMffFaFDR	TMiFiFDR	TMNIAADR
TLsFIIdI	TLUFaidR	TLXaAFDR	TM1iaFDL	TMbaAfDI	TMFFAIDI	TMIFIdI	TMNiAfdL
TLsFIIdR	TLUFFdL	TLXaAIDL	TM1PFIDI	TMbaAfDL	TMFFAIdI	TMIFIdI	TMnIFadR
TLsFIfdR	TLUFIAIDI	TLXaFFDR	TM1PFIDL	TMbaCcDI	TMfFAIDI	TMIFIpDR	TMnIFaDR
TLsFPFDR	TLuFifDL	TLXFaIDR	TM2aAfDL	TMbaPfDR	TMfFAIdI	TMiiAfdL	TMnIFadR
TLsIAfDI	TLUFIfDR	TLXFIfdR	TM2FAIDI	TMbFAfDR	TMFFFIDL	TMiAFDR	TMnIFFDR
TLsIAFDL	TLUFIfDR	TLXFpDL	TM2FAIdI	TMBFAIDI	TMffFIDL	TMiIfdL	TMnIfDI
TLsIAFDL	TLUFIFDR	TLXFPIDR	TM2FPIDR	TMBFAIdI	TMffIFdR	TMIPFIDI	TMoaacDI
TLsIAFDL	TLuFIIDI	TLXiAfDL	TM3aAcDI	TMbFAIdI	TMffIFDR	TMiPFIDI	TMOaafDI
TLsIFFdI	TLuFIIdI	TLXiAFDR	TM3aAfDI	TMbFiFDR	TMFFIIdI	TMiPFIDL	TMoaafDI
TLsIFFdL	TLUFPADL	TLXIFFdR	TM3aAfDL	TMBFIIdI	TMflaFDI	TMiPcDR	TMoaAfdL
TLsIFFdR	TLUFPFdL	TLXPFIDR	TM3aCcDI	TMBFPIdL	TMfiAfdL	TMkAAADL	TMoaAfdL
TLSPFFDR	TLUiAfDL	TLXPFIdR	TM3aFcdR	TMBFPIDR	TMfiAfdR	TMkAAFDL	TMoaAfDR
TLTaAcDL	TLulapDR	TLYaAcDL	TM3aPfdI	TMbiAfDI	TMfPFIDI	TMkaAfdL	TMoaAFDR
TLTaAfDL	TLuIFFDI	TLYaAfDL	TM3aPfdL	TMbIaFDL	TMFPFIDL	TMkaFcDL	TMOAFADI
TLTAAfDR	TLUliFDI	TLYaFcDL	TM3aPfdR	TMbiAfDL	TMFPFIDL	TMkFAIdL	TMOAFAdI
TLTAAfDR	TLuIiFDI	TLYaFcdL	TM3FAIdI	TMbIaFDR	TMgaAcDI	TMkFaiDL	TMOaFcDL
TLTaAfDR	TLuIPfDL	TLyAFiDI	TM3FIFdR	TMbiAfDR	TMgaCcDI	TMkFaiDR	TMoaFcDL
TLTaApDL	TLuPAfDI	TLyAIFDR	TM3IaFDL	TMbIFFDI	TMgaCcDL	TMkFaiDR	TMoFAADL
TLTaApDR	TLUPFadL	TLyFAADR	TM3IaFDR	TMbIFFdI	TMgFaFDL	TMkFaidR	TMoFAAdR
TLTaFcDR	TLUPFADL	TLyFaADR	TM3PFIDI	TMbIFFDL	TMgFAFDR	TMkFFADL	TMoFIaDL
TLTAFFDL	TLVaAcDL	TLyFafDL	TM4PFIDL	TMbIFDL	TMgFaFdR	TMkFFIdL	TMoFIaDL
TLTAFFDR	TLvAacDR	TLyFIADR	TM4PFIDI	TMbIiFDR	TMgFAIDI	TMkFFIdR	TMoFIaDR
TLTAFFdR	TLVaAfDL	TLyFIFDR	TM5aAfDL	TMbPFDI	TMGFAIDL	TMkFIADR	TMoFifDL
TLTaFpDR	TLVaAfDR	TLyFiFDR	TM5FAIdI	TMcaAcDI	TMGFIdI	TMkFiDR	TMoFifDL
TLtaPfdL	TLvAafDR	TLyFIIdI	TM5FFFdR	TMcaAcDL	TMGFIdI	TMkFiDR	TMoFifDL
TLTFaIDL	TLVaApDR	TLyFPcDR	TM5FiFDR	TMcaAfDI	TMgFIpDR	TMkIAADL	TMoFiFDR

TMOiAFDL	TMqFAiDR	TMrPcDL	TMTFFIDI	TMUFFIDL	TMwiAfdL	TQBPPfdL	TQPPApdL
TMOiAFDR	TMqFAidR	TMSAIFDL	TMTFFIDL	TMUFPIDR	TMWIFaDR	TQFCifdL	TQPPIadL
TMOIFfDR	TMqFAIDR	TMSaPcDL	TMTFIIdI	TMuIAFDR	TMxaAcDL	TQFPApdL	TQPPiAdL
TMoIFfDL	TMqFFiDL	TMSFaFDL	TMtFIIDl	TMuIFfdL	TMxaAfdL	TQGPAcdL	TQPPiAdL
TMoPIfdL	TMqFFiDR	TMSFFIDI	TMtFIIdI	TMuIIFDL	TMxFAADL	TQGPAcdL	TQpPiFdi
TMoPIfdR	TMqFIADI	TMSFFIDL	TMtFIIdL	TMUPAIDR	TMxFPaDL	TQGPafdl	TQPPApdL
TMPaafDI	TMqFicDR	TMSFIaDL	TMtFIIDL	TMUPFIDI	TMXIAADL	TQGPApdL	TQqPcdL
TMPaafDI	TMqFifDL	TMSFiFDL	TMtFIIdL	TMUPFIDL	TMxiAfdL	TQGPApdL	TQqPcdR
TMpaAfDL	TMqFiFDL	TMSFiFDR	TMtFiIDR	TMUPFIdR	TMyaAfdL	TQGPApdR	TQqPipdR
TMpaAFDL	TMqFIFDR	TMSFIIDI	TMtFiIdR	TMUPPIDR	TMyaFcDL	TQGPipdL	TQSAPiDI
TMpaApDL	TMqFIFDR	TMSFIIdI	TMTFPIDL	TMVFAIDR	TMyaPcDL	TQHPicdR	TQPAcdL
TMpaFcDL	TMqFIFDR	TMSFIIdI	TMTFPIDR	TMVFFIDI	TMyFaADL	TQhPcdR	TQPAcdR
TMpaFpDR	TMqFPiDI	TMSFIIDL	TMtiAfdL	TMVFFIDL	TMyiFaDL	TQhPifdi	TQTPIfdI
TMpaPcDL	TMqiAfdL	TMSFPIDL	TMTIFFDI	TMVFFIdL	TMzaAcDL	TQhPifdi	TQTPIpdL
TMpaPcDR	TMqiAFDL	TMSFPIDR	TMtIFfDR	TMvFIaDR	TMzaAfdL	TQhPipdL	TQUCIfdR
TMpaPfdL	TMqiAFDR	TMSFPIDR	TMtIFFDR	TMvFiFDL	TMzaFcDL	TQKpifdi	TQuPcdL
TMpFAiDR	TMqiFfdL	TMSIACDR	TMTPFIDL	TMVFIIdI	TmzFAaDL	TQIPAcDL	TQUPcdR
TMpFfDI	TMqiFFDL	TMSiAfdI	TMTPFIDR	TMvFIIdI	TMzFIADL	TQIPAcDL	TQuPifdi
TMpFIaDL	TMQIFfDR	TMSIAFDL	TMtPICDR	TMvFIIdL	TMziAfdL	TQLPAdL	TQuPifdi
TMpFIaDR	TMQIFfDR	TMSIAFDR	TMuaAcDI	TMvFIIdL	TMZIFFDR	TQMCIfdL	TQUPIpdL
TMpFIadR	TMqPafDL	TMSIFFDR	TMuAIFDR	TMvFIIdR	TMzIFFDR	TQMPAfdL	TQWIPadL
TMpFifDL	TMqPFiDI	TMSPFIDL	TMUFAIDI	TMvFIIdR	TQ2CAfdL	TQMPApdL	TQwPAfdI
TMpFIFDR	TMqPFiDL	TMSPFIDR	TMUFAIDL	TMVFPIdL	TQ2CIfdL	TQMPApdR	TQwPafdi
TMpiAfdL	TMqPIfDR	TMSPFIdR	TMUFAIDR	TMVFPIDR	TQ2Pafdi	TQmPcdR	TQWPifdi
TMpiAfdR	TMqPIfdR	TMSPIcDR	TMUFaIdR	TMvFPIdR	TQ2PAdpR	TQmPipdR	TQWPifdL
TMPIFFDR	TMRaafDI	TMSPPIDL	TMuFAiDR	TMvIAFDR	TQ2Pifdi	TQMPPfdL	TQXPAfdL
TMpPifDL	TMraafDI	TMtaAfdI	TMuFAidR	TMvIFFdR	TQ2PPfdI	TQOCIfdL	TQXPafdR
TMqaafDI	TMraAfdL	TMtAAFDL	TMUFFIDI	TMVFPIDL	TQ5PIfdI	TQoPAcdL	TQXPApdL
TMqaAfDR	TMraAfdR	TMtaAfdL	TMUFFIDL	TMVFPIDR	TQACIfdL	TQoPAcdR	TQXPPfdL
TMqaAFDR	TMrFAIDR	TMtAIFDI	TMuFIaDL	TMVFPIdR	TQaPAcdL	TQOPAIDI	TQYPApdR
TMqaapDI	TMrFFiDI	TMtAIFDL	TMuFIFdR	TMVPPIDL	TQaPafdl	TQOPifdi	TQyPcdL
TMqaApDL	TMrFIaDR	TMtAIFDR	TMuFiFDR	TMwaAfdL	TQAPApdL	TQPCIfdL	
TMqaFfDR	TMrFIIdL	TMtAIFDR	TMUFIIDI	TMwAFADL	TQbPAcdL	TQPCIfdR	
TMqaPcDR	TMrFIIdR	TMTFAIDI	TMUFIIdI	TMWaFcDL	TQbPafdi	TQPPAcDL	
TMqFAIDI	TMriAFDI	TMTFAIDL	TMuFIIdI	TMwaFcDL	TQBPApdL	TQpPAcdL	
TMqFAiDL	TMRIFfDR	TMTFAIDR	TMuFIIdR	TMWFIaDL	TQBPApdR	TQpPAcdR	
TMqFAIDL	TMRIFfDR	TMTFAidR	TMuFIIdR	TMWiAfdL	TQBPIfdI	TQpPAfdI	

Derivați carbochinone - activitate antitumorală (elaborare modele structură - activitate). Identificare, analiză și validare modele

- ÷ Modelele structură - activitate au fost generate pentru un număr de variabile în ecuație de la 1 la 4 (descriptori de structură).
- ÷ Criteriul principal de selectare a unui model a fost abilitatea de estimare exprimată prin coeficientul de determinare.
- ÷ Au fost identificate un număr de 42 modele cu abilități în estimare (Tabelul 5, unde n este numărul de molecule introduse în model, v este numărul de variabile utilizate de model și r^2 coeficientul de determinare al modelului). Un număr de 42 de descriptori individuali se regăsesc în cele 42 de modele (GA0PAPdL, GA1FicDL, GAkaPfdL, GAKlicdL, GAKlicdR, GAoaFfdL, GAoaIcdI, GAoIFfdL, GAsaapDI, GAyPafdl, GEmFIIdR, GEmFIIdR, GL3aiCdI, GL5aPADR, GLbIAcDR, GLbIAfDR, GLCFaADR, GLCLicdI, GLDFaADR, GLFFPADL, GLmaPADR, GLUFFADL, GLUFIADI, GLUPIADR, GLVFIAdR, GLXFaiDL, GLXFIIdL, GLYFIIDR, GQHIIPdI,

GQXCIdR, GQXPCcdR, TAkaFcDL, TAoaFcDL, TAoIFdL, TEqiAFDR, TEuIFFDL, TLSIFFdI, TLVFIFdR, TLXPFIDR, TLzAFiDI, TMdiAfDI, TMtAAFDL).

Tabelul 5. Modele structură-activitate pentru derivații carbochinonici investigați

Nr.	n	v	r ²	Ecuția
1	37	1	0.6932	$\hat{Y} = -8.538130423034304E-006 + \text{TLSIFFdI} * 8.018708890422381E+000$
2	37	2	0.7839	$\hat{Y} = 8.201091737581672E+000 + \text{TLSIFFdI} * -4.915042213631624E-006 + \text{GLUFIADI} * -1.047774561902658E-008$
3	37	2	0.7975	$\hat{Y} = 6.449148232085572E+000 + \text{TLSIFFdI} * -5.769512295634710E-006 + \text{GLYFIIDR} * 1.058905495071890E+007$
4	37	2	0.8136	$\hat{Y} = 1.421388668386970E+001 + \text{TLSIFFdI} * -6.385807493221712E-006 + \text{GAoaIcdI} * -9.259392005410199E+000$
5	37	2	0.8215	$\hat{Y} = 8.319824169795110E+000 + \text{TLSIFFdI} * -7.696313001462928E-006 + \text{GL5aPADR} * -1.527171351520861E-007$
6	37	2	0.8352	$\hat{Y} = 1.031895758347034E+001 + \text{GLUFIADI} * -3.433136239559632E-008 + \text{GA1FicDL} * 7.256402075529264E-001$
7	37	2	0.8668	$\hat{Y} = 7.524670010799245E+000 + \text{GLUFIADI} * -1.946508941236078E-008 + \text{GA0PAPdL} * 3.264485641820538E-001$
8	37	3	0.8756	$\hat{Y} = 8.422530648570023E+000 + \text{TLSIFFdI} * -4.954169635002009E-006 + \text{GLUFIADI} * -8.262533181309514E-009 + \text{GL5aPADR} * -1.318638306603412E-007$
9	37	3	0.8850	$\hat{Y} = 7.764896701764791E+000 + \text{TLSIFFdI} * -2.386219585045934E-006 + \text{GLUFIADI} * -1.534833635533305E-008 + \text{GA0PAPdL} * 2.741537372565100E-001$
10	37	3	0.8862	$\hat{Y} = 4.65553066412509E+000 + \text{TLSIFFdI} * -3.495817852797553E-006 + \text{GLUPIADR} * 1.904090967751319E+008 + \text{GA0PAPdL} * 2.804188349431085E-001$
11	37	3	0.8873	$\hat{Y} = 1.302857191459436E+001 + \text{TLSIFFdI} * -6.215398193476212E-006 + \text{GAoaIcdI} * -7.132375839467663E+000 + \text{GL5aPADR} * -1.206090241273757E-007$
12	37	3	0.8935	$\hat{Y} = 8.420788911296908E+000 + \text{TLSIFFdI} * -5.260416615814219E-006 + \text{GAsaapDI} * 3.701275118472538E+000 + \text{GL3aiCdI} * -2.134120725026619E+000$
13	37	3	0.8938	$\hat{Y} = 7.683522089876407E+000 + \text{TLSIFFdI} * -6.506995782944736E-006 + \text{GAoaFfdL} * -4.586794946182860E-001 + \text{GL5aPADR} * -1.564195289731802E-007$
14	37	3	0.8956	$\hat{Y} = 6.642098685806824E+000 + \text{TLSIFFdI} * -6.802361675223121E-006 + \text{GL5aPADR} * -1.596980985063994E-007 + \text{GAkIcdL} * -6.054331038387422E+000$
15	37	3	0.8964	$\hat{Y} = 2.002608472100004E+000 + \text{TLSIFFdI} * -6.823444660350140E-006 + \text{GL5aPADR} * -1.596291852722229E-007 + \text{GAkIcdR} * 4.794598228784656E+000$
16	37	3	0.8978	$\hat{Y} = 1.265693272205328E+001 + \text{GLUFIADI} * -1.533838444209561E-008 + \text{GLXFiDL} * -7.278726715892989E-001 + \text{GA0PAPdL} * 3.087159408373896E-001$
17	37	3	0.9055	$\hat{Y} = 1.478510395394426E+001 + \text{GLUFIADI} * -1.521916430786965E-008 + \text{GLXFaiDL} * -9.783785997017860E-001 + \text{GA0PAPdL} * 3.122993528145253E-001$
18	37	3	0.9067	$\hat{Y} = 1.029735764112427E+001 + \text{GLUFIADI} * -3.646117704788984E-008 + \text{GA1FicDL} * 9.767476163468668E-001 + \text{GQXPCcdR} * 4.340120284411409E+002$
19	37	3	0.9082	$\hat{Y} = 2.176519202594746E+000 + \text{GLUPIADR} * 2.368131370622058E+008 + \text{GEmFliDR} * 2.450220204694920E+000 + \text{GA0PAPdL} * 3.580890887737270E-001$
20	37	3	0.9118	$\hat{Y} = 2.635166377381104E+000 + \text{GLUPIADR} * 2.399152785868026E+008 + \text{GEmFliDR} * 2.978948427039449E+000 + \text{GA0PAPdL} * 3.584288895625148E-001$
21	37	3	0.9170	$\hat{Y} = 1.265469444171179E+001 + \text{GLXFiDL} * -1.094991718590760E+000 + \text{TLVFIFdR} * 6.002940666961169E+010 + \text{GA0PAPdL} * 4.092932410512300E-001$

Tabelul 5. (continuare)

Nr.	n	v	r ²	Ecuatia
22	37	3	0.9179	$\hat{Y} = 6.936366478963167E+000+TLVFfDR* 6.629434219954754E+010+GAyPafDL*-4.824356914811301E-001+GA0PAPdL* 4.433683191831346E-001$
23	37	4	0.9193	$\hat{Y} = 7.901515538660509E+000+TLsIFFdI*-4.902457367324878E-006+GLUFIADI*-6.242018497061147E-009+GL5aPADR*-1.647167805862804E-007+GQXCicdR* 1.283501344880777E+002$
24	37	4	0.9212	$\hat{Y} = 8.010063979418073E+000+TLsIFFdI*-4.720393054480040E-006+TLXPFIDR* 3.499224379515497E+004+GLmaPADR*-1.904725953340318E-005+GQHIIpdI*-1.914161894471855E+000$
25	37	4	0.9215	$\hat{Y} = 6.126856793620743E+000+TLsIFFdI*-4.583699039207033E-006+TLXPFIDR* 3.708289693977535E+004+GLmaPADR*-1.892161779166442E-005+GQHIIpdL*-1.246315134320908E+000$
26	37	4	0.9215	$\hat{Y} = 5.432674948485039E+000+TLsIFFdI*-4.750049070249448E-006+TLXPFIDR* 5.247201216898757E+004+TAoaFcDL*-1.523670603683250E+000+TMtAAFDL* 6.845917936630125E+000$
27	37	4	0.9229	$\hat{Y} = 8.932882312448273E+000+TLsIFFdI*-2.676964983858420E-006+GLUPIADR* 2.493470365179885E+008+GAkaPfdL*-1.239297692319759E+000+TEqiAFDR*-1.612838566778728E+001$
28	37	4	0.9260	$\hat{Y} = 1.033992860322099E+001+TLsIFFdI*-2.931751640448401E-006+GLVFIAdR* 1.031309389998222E+009+GAkaPfdL*-1.350441173994656E+000+TEqiAFDR*-1.764406189324496E+001$
29	37	4	0.9260	$\hat{Y} = 1.340682117177233E+001+TLsIFFdI*-5.001453874185011E-006+GAoaIcdI*-8.685033194639530E+000+GLCFaADR* 2.159032126029814E+009+GLDFaADR*-5.767062083743908E+005$
30	37	4	0.9346	$\hat{Y} = 1.080606819028456E+002+TLsIFFdI*-3.828975004622812E-006+GAoaIcdI*-7.083774353670081E+000+GLUFFADL*-3.910023997929195E+000+GLFFPADL* 3.867863862368341E+000$
31	37	4	0.9352	$\hat{Y} = 3.604861639536679E+000+TLsIFFdI*-4.661731369324158E-006+TLzAFiDI* 1.315407580044337E+002+GAoiFpDL*-1.522109496837730E+000+TMdiAFDI* 5.669810445110965E-001$
32	37	4	0.9380	$\hat{Y} = 2.052398189801111E+001+TLsIFFdI*-4.581472624569247E-006+GAoIFpDL*-1.016262579333449E+000+GLClcdI*-1.358982986252018E+001+GLbIAfDR*-2.207152539053781E-002$
33	37	4	0.9399	$\hat{Y} = 2.105224754508737E+001+TLsIFFdI*-4.601388198806669E-006+GAoIFpDL*-1.015235321649310E+000+GLClcdI*-1.410074120084519E+001+GLbIAcDR*-2.504153631733784E-002$
34	37	4	0.9403	$\hat{Y} = 2.123345376853743E+001+TLsIFFdI*-4.648154741072929E-006+GAoIFfDL*-9.596238378367949E-001+GLClcdI*-1.426364486376662E+001+GLbIAcDR*-2.473182713570161E-002$
35	37	4	0.9408	$\hat{Y} = 2.197885471677388E+001+TLsIFFdI*-4.654262878876677E-006+TAoIFfDL*-1.000265108654302E+000+GLClcdI*-1.434078853642528E+001+GLbIAcDR*-2.492520064560814E-002$
36	37	4	0.9418	$\hat{Y} = 2.456493240543517E+001+TLsIFFdI*-4.633800928619054E-006+TAkaFpDL*-6.588979877045793E-001+GLClcdI*-1.581700292500445E+001+GLbIAfDR*-2.392634394469332E-002$

Tabelul 5. (continuare)

Nr.	n	v	r ²	Ecuția
37	37	4	0.9436	$\hat{Y} = 2.512985831354877E+001 + \text{TLsIFFdI}^* - 4.661437697019919E-006 + \text{TAkaFpDL}^* - 6.570078172466371E-001 + \text{GLClidI}^* - 1.636803217556861E+001 + \text{GLbIAcDR}^* - 2.707527876238278E-002$
38	37	4	0.9488	$\hat{Y} = 2.557358379194586E+001 + \text{TLsIFFdI}^* - 4.849863316432965E-006 + \text{GLClidI}^* - 1.693516801123562E+001 + \text{TAkaFcDL}^* - 5.675404292182457E-001 + \text{GLbIAfDR}^* - 2.228516739425874E-002$
39	37	4	0.9504	$\hat{Y} = 2.609671387579644E+001 + \text{TLsIFFdI}^* - 4.876134915239990E-006 + \text{GLClidI}^* - 1.744541793103105E+001 + \text{TAkaFcDL}^* - 5.657103370665107E-001 + \text{GLbIAcDR}^* - 2.521830361899529E-002$
40	37	4	0.9508	$\hat{Y} = 2.317149178896661E+001 + \text{TEuIFFDL}^* - 2.295636680523341E+000 + \text{TAkaFpDL}^* - 7.601362077231453E-001 + \text{GLClidI}^* - 1.549140423390090E+001 + \text{GLbIAcDR}^* - 2.671466230090930E-002$
41	37	4	0.9530	$\hat{Y} = 2.376562451965429E+001 + \text{TEuIFFDL}^* - 2.390874931212318E+000 + \text{GLClidI}^* - 1.629279453938720E+001 + \text{TAkaFcDL}^* - 6.540496724991665E-001 + \text{GLbIAfDR}^* - 2.161805143938084E-002$
42	37	4	0.9548	$\hat{Y} = 2.426229825357329E+001 + \text{TEuIFFDL}^* - 2.403758931989433E+000 + \text{GLClidI}^* - 1.678134503564601E+001 + \text{TAkaFcDL}^* - 6.529238564633141E-001 + \text{GLbIAcDR}^* - 2.449174207266286E-002$

÷ Cel mai performant model cu **1 descriptor**:

$$\hat{Y} = \text{TLsIFFdI}^* - 8.538130423034304E-006 + 8.018708890422381E+000$$

- a. Valoarea estimată a activității și diferența dintre măsurat și estimate prin ecuația QSAR sunt redată în Tabelul 6.

Tabelul 6. Estimate versus măsurat: cel mai performant model cu 1 descriptor

No	Mol	Prop	Estimated	Abs(Diff%)
1	cqd01	4.33	4.113	5
2	cqd02	4.47	5.000	12
3	cqd03	4.63	4.691	1
4	cqd04	4.77	5.172	8
5	cqd05	4.85	5.131	6
6	cqd06	4.92	5.250	7
7	cqd07	5.15	5.065	2
8	cqd08	5.16	5.356	4
9	cqd09	5.46	5.578	2
10	cqd10	5.57	5.780	4
11	cqd11	5.59	5.578	0
12	cqd12	5.6	5.621	0
13	cqd13	5.63	5.936	5
14	cqd14	5.66	5.952	5
15	cqd15	5.68	5.899	4
16	cqd16	5.68	5.326	6
17	cqd17	5.68	6.219	9
18	cqd18	5.69	5.492	3
19	cqd19	5.76	5.894	2
20	cqd20	5.78	6.358	10

Tabelul 6. (continuare)

No	Mol	Prop	Estimated	Abs(Diff%)
21	cqd21	5.82	5.649	3
22	cqd22	5.86	5.789	1
23	cqd23	6.03	5.981	1
24	cqd24	6.14	6.175	1
25	cqd25	6.16	6.008	2
26	cqd26	6.18	6.086	2
27	cqd27	6.18	5.974	3
28	cqd28	6.18	6.397	4
29	cqd29	6.21	6.358	2
30	cqd30	6.25	6.286	1
31	cqd31	6.39	6.533	2
32	cqd32	6.41	6.212	3
33	cqd33	6.41	6.086	5
34	cqd34	6.45	5.899	9
35	cqd35	6.54	6.369	3
36	cqd36	6.77	5.621	17
37	cqd37	6.9	6.112	11

Media erorii exprimată ca medie a diferenței absolute dintre valoarea activității măsurate și valoare activității estimate de către modelul QSAR a fost de 4.49 %.

Analiza modelului de regresie este redată în Tabelul 7.

Tabelul 7. Analiza ANOVA: modelul cu 1 descriptor

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regresie	1	10.03	10.03	79	1.67E-10
Reziduuri	35	4.44	0.13		
Total	36	14.47			
	<i>Coefficient [CI_{95%}]<i>i</i></i>	<i>StdErr</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	
Intercept	8.019 [7.49 - 8.55]	0.26	30.70	6.75E-27	
TLSIFFdI	-8.54E-06 [-1.0E-05 - -6.6E-06]	9.60E-07	-8.89	1.67E-10	

Reprezentarea grafică a reziduurilor este redată în Figura 18.

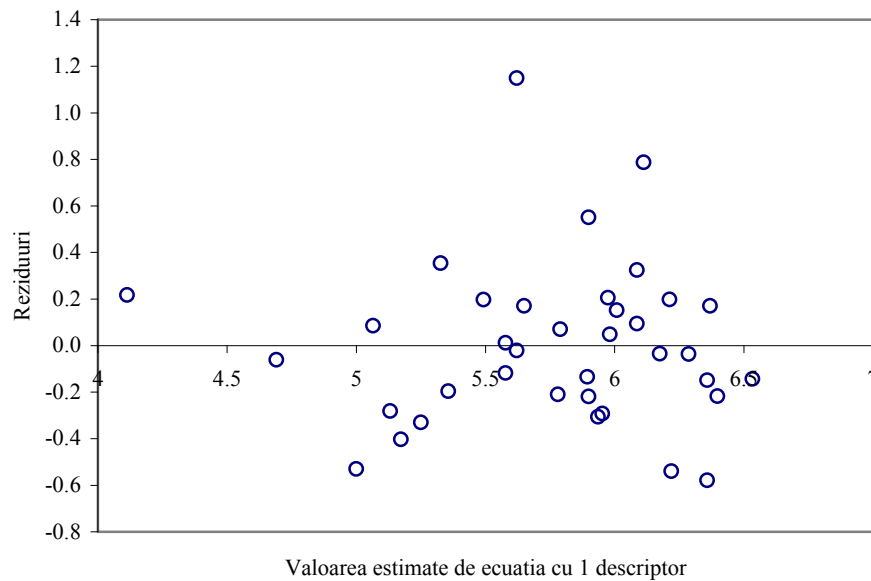


Figura 18. Reziduuri versus descriptor: model cu 1 descriptor

Activitatea măsurată versus activitatea estimată cu modelul cu 1 descriptor este redată în Figura 19.

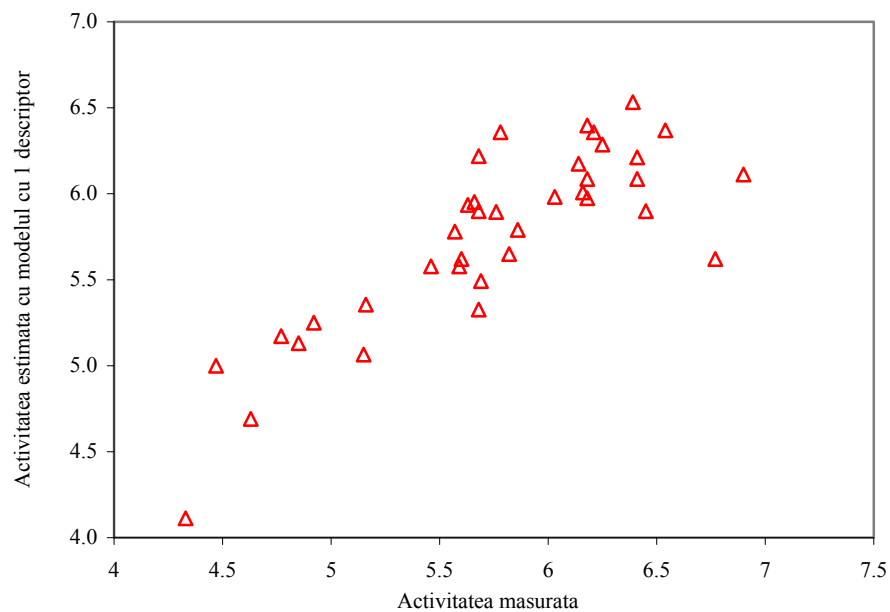


Figura 19. Măsurat vs estimat de ecuația cu 1 descriptor

b. Analiza **leave-one-out** (vezi Tabelul 8):

Tabelul 8. Parametrii în analiza leave-one-out: model cu 1 descriptor

Parametrul	Estimat	Prezis
S _{Se}	4.44	4.89
Q _S Se	0.36	0.37
r ²	r ² _{est} = 0.6932	r ² _{pre} = 0.6600
F	F _{est} = 79	F _{pre} = 69
p	p _{est} = 1.67E-10	p _{pre} = 9.34E-10

÷ Cel mai performant model cu doi descriptori:

Descriptive						
Set Name	Molecules Number	Property Name	Molecules Number	Independent Variables	Determination Coefficient	Structure-Activity Relationship
CQd	37	logMinEffDose	37	2	0.866787238777756	7.524670010799245E+000+GLUFIADI*-1.946508941236078E-008+GA0PAPdL* 3.264485641820538E-001

- a. Valoarea estimată a activității și diferența dintre măsurat și estimate prin ecuația QSAR sunt redată în Tabelul 9.

Tabelul 9. Estimate versus măsurat: cel mai performant model cu 2 descriptori

No	Mol	Prop	Estimated	Diff%
1	cqd01	4.33	4.45	3
2	cqd02	4.47	4.20	6
3	cqd03	4.63	4.51	3
4	cqd04	4.77	5.09	7
5	cqd05	4.85	4.76	2
6	cqd06	4.92	5.17	5
7	cqd07	5.15	5.04	2
8	cqd08	5.16	5.32	3
9	cqd09	5.46	5.30	3
10	cqd10	5.57	5.74	3
11	cqd11	5.59	5.71	2
12	cqd12	5.6	5.74	3
13	cqd13	5.63	6.06	7
14	cqd14	5.66	5.86	3
15	cqd15	5.68	6.04	6
16	cqd16	5.68	6.21	9
17	cqd17	5.68	5.83	3
18	cqd18	5.69	5.58	2
19	cqd19	5.76	6.09	6
20	cqd20	5.78	5.94	3
21	cqd21	5.82	5.63	3
22	cqd22	5.86	5.69	3
23	cqd23	6.03	6.06	1
24	cqd24	6.14	6.09	1
25	cqd25	6.16	6.01	2
26	cqd26	6.18	6.05	2
27	cqd27	6.18	6.35	3
28	cqd28	6.18	5.99	3
29	cqd29	6.21	6.12	1
30	cqd30	6.25	5.89	6
31	cqd31	6.39	6.17	4
32	cqd32	6.41	6.10	5

Tabelul 9. (continuare)

33	cqd33	6.41	6.16	4
34	cqd34	6.45	6.53	1
35	cqd35	6.54	6.35	3
36	cqd36	6.77	6.54	4
37	cqd37	6.9	6.57	5

Media erorii exprimată ca medie absolută a diferenței dintre valoarea activității măsurate și valoare activității estimate de către modelul QSAR a fost de 3.57%.

Analiza modelului de regresie este redată în Tabelul 10.

Tabelul 10. Analiza ANOVA: modelul cu 2 descriptor

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regresie	2	12.54	6.27	111	1.31E-15
Reziduuri	34	1.93	0.06		
Total	36	14.47			
	<i>Coefficient [CI_{95%}]</i>	<i>StdErr</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	
Intercept	7.52 [7.19 - 7.86]	0.16	45.90	3.56E-32	
GLUFIADI	-1.95E-08 [-2.23E-08 - -1.66E-08]	1.42E-09	-1.37E+01	1.95E-15	
GA0PAPdL	0.33 [0.23 - 0.42]	0.05	6.77	8.77E-08	

Reprezentarea grafică a reziduurilor este redată în Figura 21.

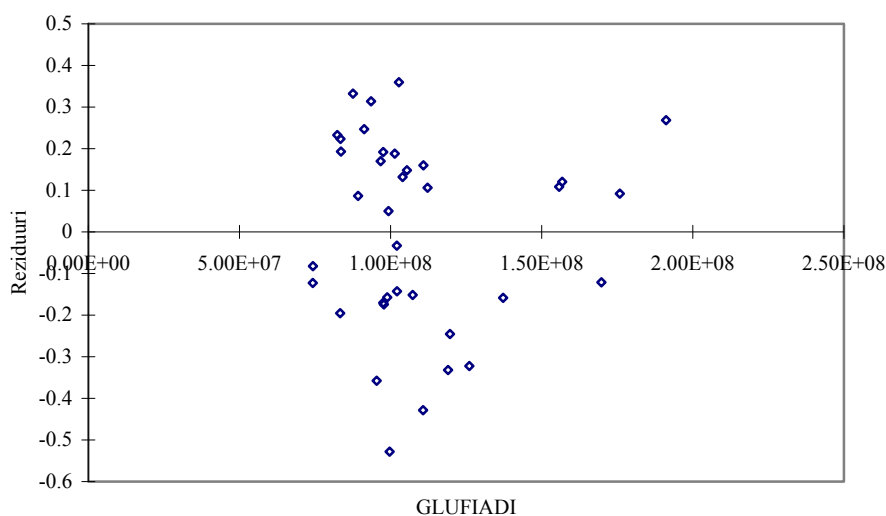


Figura 20. Reziduuri versus descriptorii: model cu 2 descriptor

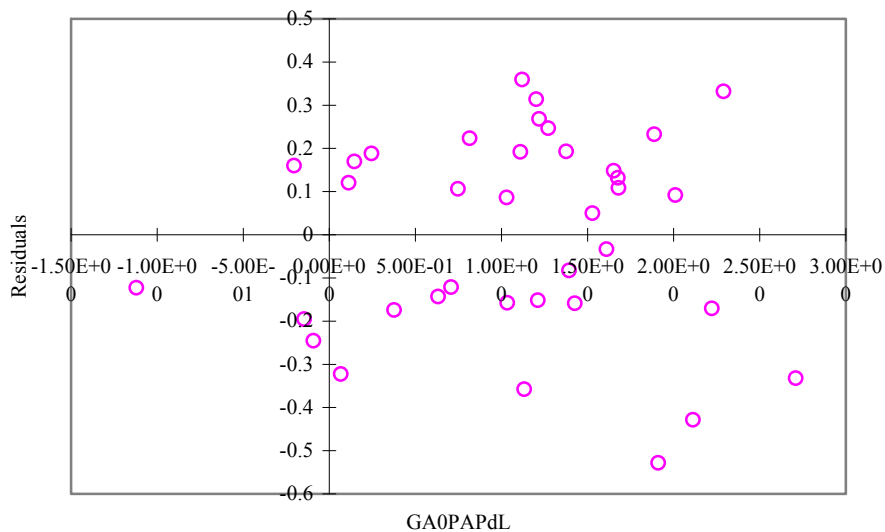


Figura 21. (continuare)

Activitatea măsurată versus activitatea estimată cu modelul cu 2 descriptor este redată în Figura 21.

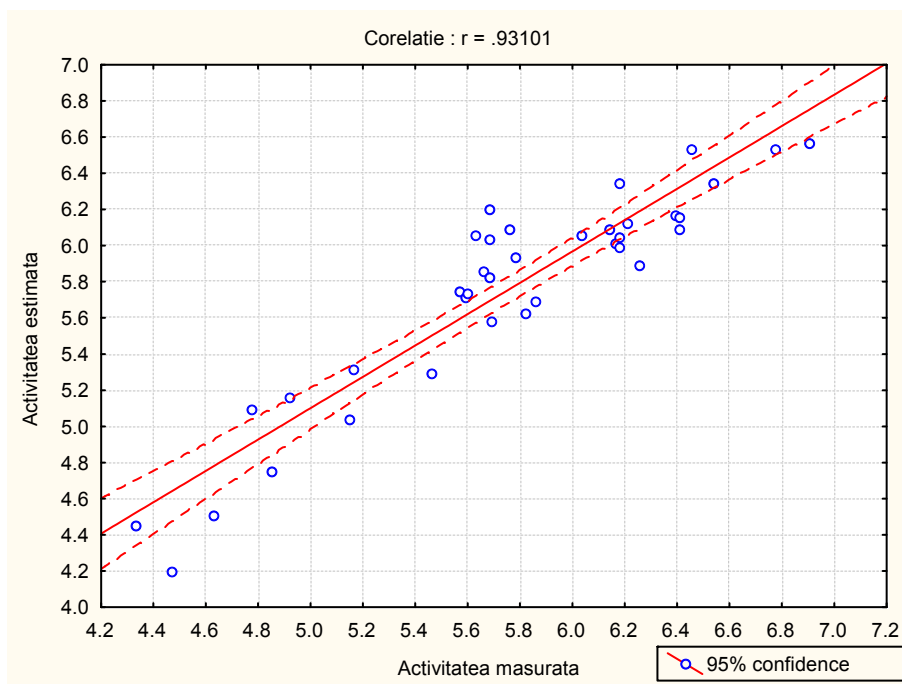


Figura 21. Măsurat vs estimat de ecuația cu 2 descriptor

- b. Analiza corelației activitate măsurată – activitate estimată de modelul QSAR (Tabelul 11):

Tabelul 11. Analiza corelației: modelul cu 2 descriptori

Denumire (simbol)	Coeficient de corelație	Parametrul testului	p	
Pearson (r)	0.9580	20	1.42E-20	✓
Spearman (ρ)	0.9277	15	1.51E-16	✓
Semi-cantitativ (r_{sQ})	0.9428	17	2.88E-18	✓
Kendall tau a (τ_a)	0.7733	7	1.63E-11	✓
Kendall tau b (τ_b)	0.7733	7	1.63E-11	✓
Kendall tau c (τ_c)	0.7524	7	5.62E-11	✓
Gamma (Γ)	0.7815	5	1.04E-7	✓

c. Analiza de corelație între descriptori și activitatea măsurată (Tabelul 12):

Tabelul 12. Analiza corelației activitate măsurată-descriptori: modelul cu 2 descriptori

$all_{r,p}(XX)$	GLUFIADI	GAOPAPdL
Prop (global)	NO	NO
r	-0.8290 ⁱ	0.3569
ρ	-0.7343	0.3659
r_{sQ}	0.7802	0.3614
τ_a	0.5751	0.2538
τ_b	0.5751	0.2538
τ_c	0.5595	0.2469
Γ	0.5812	0.2564

d. Analiza **leave-one-out** (Tabelul 13):

Tabelul 13. Analiza leave-one-out: modelul cu 2 descriptori

Parametrul	Estimat	Prezis
SSe	1.93	2.28
QSSe	0.24	0.26
r^2	$r_{est}^2 = 0.8668$	$r_{pre}^2 = 0.8427$
F	$F_{est} = 111$	$F_{pre} = 91$
p	$p_{est} = 1.33E-15$	$p_{pre} = 2.34E-14$

e. Analiza **leave many-out** (vezi Figura 22):

- i. Număr compuși în testul training: 25
- ii. Abreviere compuși în setul învățare: cqd09 cqd06 cqd08 cqd02 cqd22 cqd18 cqd16 cqd37 cqd10 cqd29 cqd28 cqd13 cqd05 cqd33 cqd21 cqd26 cqd36 cqd25 cqd24 cqd30 cqd20 cqd19 cqd35 cqd14 cqd15
- iii. Abreviere compuși în testul test: cqd01 cqd03 cqd04 cqd07 cqd11 cqd12 cqd17 cqd23 cqd27 cqd31 cqd32 cqd34
- iv. Parametrii statistici ai modelului învățare:

$$\div r^2 = 0.8117$$

ⁱ Valorile în albastru sunt semnificative statistic

÷ $F = 47.410$
 ÷ $p_F = 1.06E-08$

v. Parametrii statistici ai modelului din setul test:

÷ $r^2 = 0.9345$
 ÷ $F = 56.380$
 ÷ $p_F = 8.12E-06$

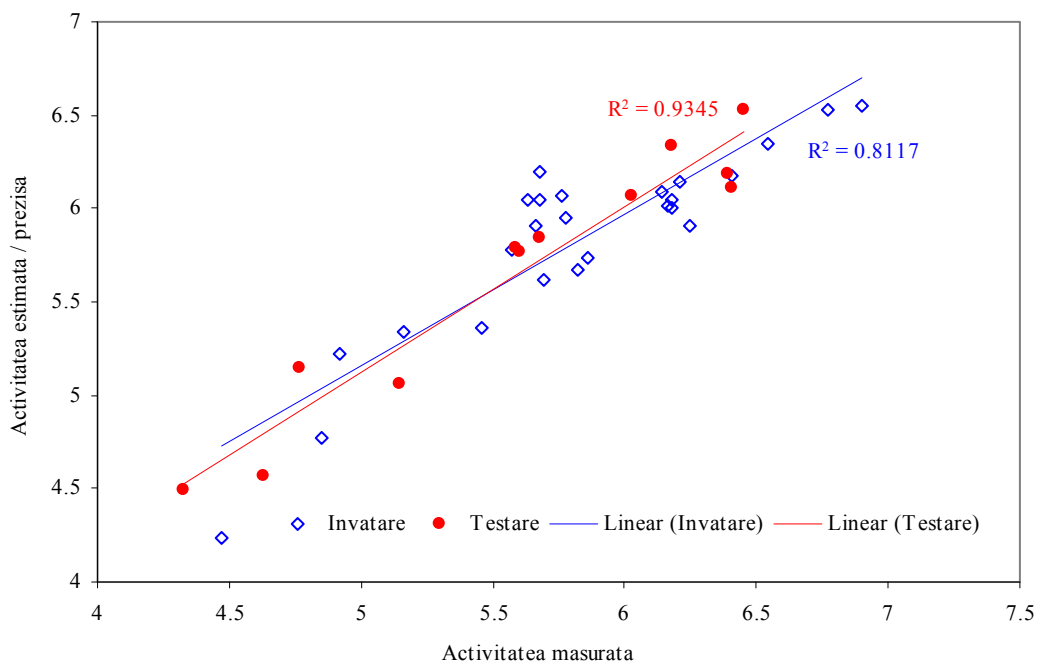


Figura 22. Reprezentarea grafică a performanțelor modelului cu 2 descriptori în seturi de învățare și testare

÷ Cel mai performant model cu 3 descriptori:

Descriptive						Structure-Activity Relationship	
Set Name	Molecules Number	Property Name	Molecules Number	Independent Variables	Determination Coefficient		
CQd	37	logMinEffDose	37	3	0.917852665562295	6.936366478963167E+000+TLVFIFdR* 6.629434219954754E+010+GAyPa&L*-4.824356914811301E-001+GA0PAP&L*4.433683191831346E-001	

a. Valoarea estimată a activității și diferența absolută dintre măsurat și estimate prin ecuația QSAR sunt redată în Tabelul 12.

Tabelul 14. Estimate versus măsurat: cel mai performant model cu 3 descriptor

No	Mol	Prop	Estimated	Diff%
1	cqd01	4.33	4.258	2
2	cqd02	4.47	4.706	5
3	cqd03	4.63	4.533	2
4	cqd04	4.77	4.769	0
5	cqd05	4.85	5.200	7
6	cqd06	4.92	5.018	2
7	cqd07	5.15	5.059	2
8	cqd08	5.16	4.897	5
9	cqd09	5.46	5.389	1
10	cqd10	5.57	5.675	2
11	cqd11	5.59	5.801	4
12	cqd12	5.6	5.486	2
13	cqd13	5.63	5.750	2
14	cqd14	5.66	5.952	5
15	cqd15	5.68	5.853	3
16	cqd16	5.68	5.923	4
17	cqd17	5.68	5.673	0
18	cqd18	5.69	5.453	4
19	cqd19	5.76	6.012	4
20	cqd20	5.78	5.667	2
21	cqd21	5.82	5.563	5
22	cqd22	5.86	5.787	1
23	cqd23	6.03	5.989	1
24	cqd24	6.14	6.267	2
25	cqd25	6.16	6.312	2
26	cqd26	6.18	6.192	0
27	cqd27	6.18	6.256	1
28	cqd28	6.18	6.189	0
29	cqd29	6.21	6.286	1
30	cqd30	6.25	6.068	3
31	cqd31	6.39	6.432	1
32	cqd32	6.41	6.203	3
33	cqd33	6.41	6.258	2
34	cqd34	6.45	6.431	0
35	cqd35	6.54	6.681	2
36	cqd36	6.77	6.487	4
37	cqd37	6.9	6.465	7

Media erorii exprimată ca medie a diferenței absolute dintre valoarea activității măsurate și valoare activității estimate de către modelul QSAR a fost de 2.51%.

Analiza modelului de regresie este redată în

Tabelul 15.

Tabelul 15. Analiza ANOVA: modelul cu 3 descriptor

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regresie	3	13.28	4.43	123	5.55E-18
Reziduuri	33	1.19	0.04		
Total	36	14.47			
	<i>Coeficient [CI_{95%}]</i>	<i>StdErr</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	
Intercept	6.94 [5.89 - 7.98]	0.51	13.54	4.99E-15	
TLVFIFdR	6.63E+10 [5.50E+10 – 7.76E+10]	5.56E+09	11.93	1.64E-13	
GAyPafDL	-0.48 [-0.64 - -0.32]	0.08	-6.20	5.42E-07	
GA0PAPdL	0.44 [0.36 - 0.53]	0.04	10.97	1.51E-12	

Reprezentarea grafică a reziduurilor este redată în Figura 23 și Figura 24.

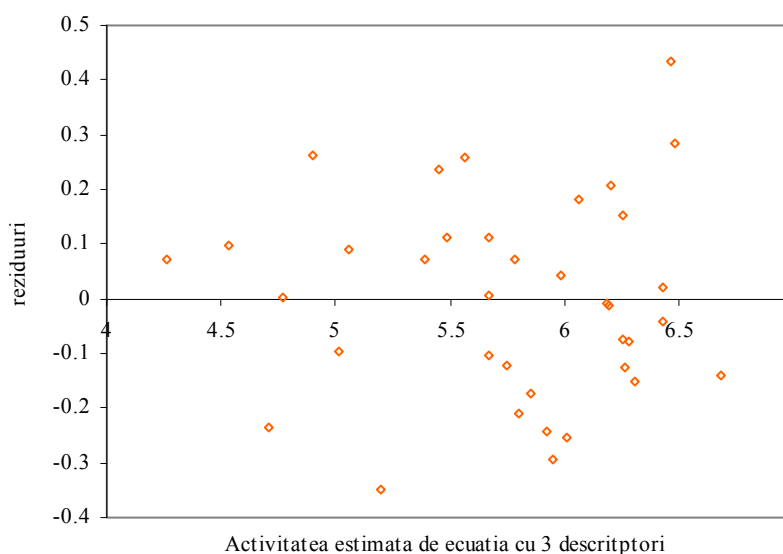


Figura 23. Reziduuri versus descriptor: model cu 3 descriptor

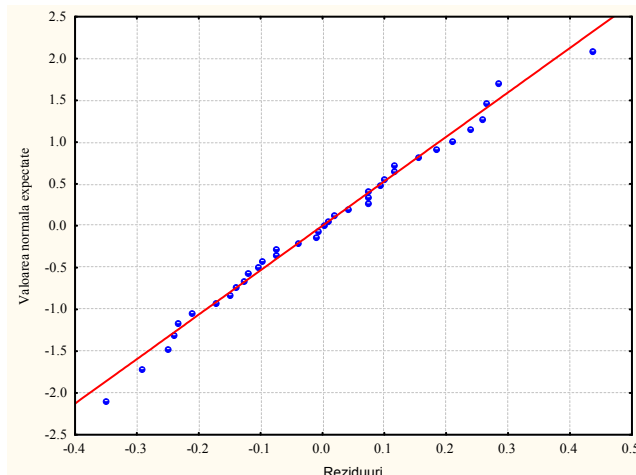
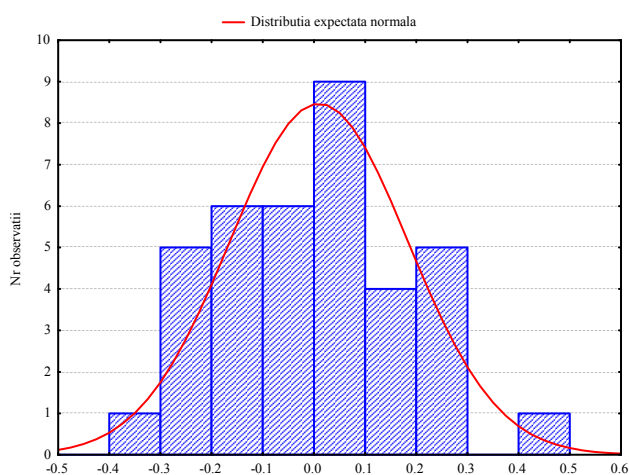


Figura 24. Distribuția reziduurilor: model cu 3 descriptor

Activitatea măsurată versus activitatea estimată cu modelul cu 3 descriptori este redată în Figura 25.

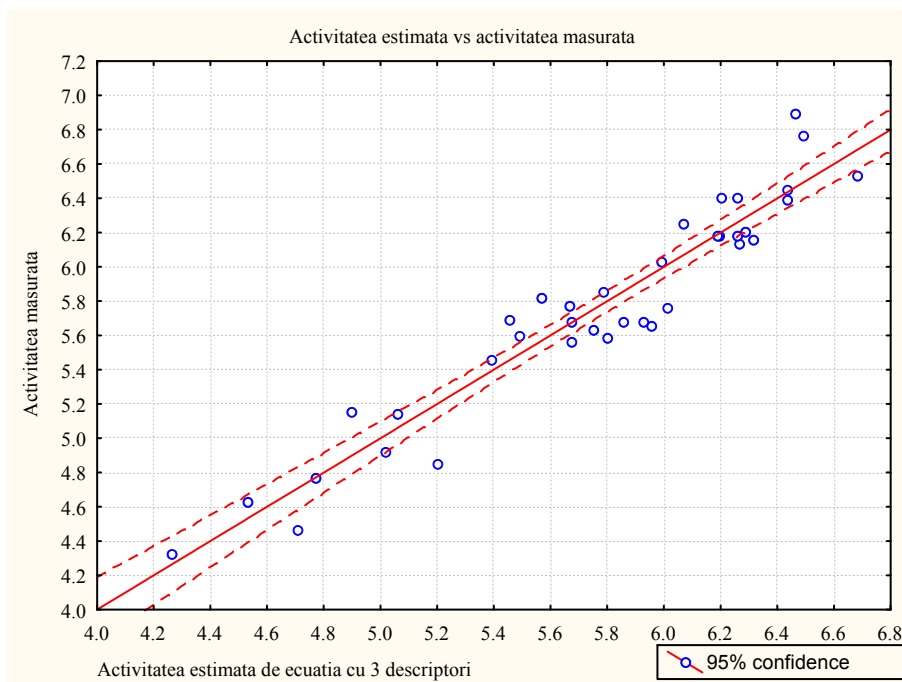


Figura 25. Măsurat vs estimat de ecuația cu 3 descriptori

b. Analiza corelației activitate măsurată – activitate estimată de modelul QSAR (Tabelul 16):

Tabelul 16. Analiza corelației: modelul cu 3 descriptori

Denumire (simbol)	Coeficient de corelație	Parametrul testului	p	
Pearson (r)	0.9580	20	1.42E-20	✓
Spearman (ρ)	0.9277	15	1.51E-16	✓
Semi-cantitativ (r_{sQ})	0.9428	17	2.88E-18	✓
Kendall tau a (τ_a)	0.7733	7	1.63E-11	✓
Kendall tau b (τ_b)	0.7733	7	1.63E-11	✓
Kendall tau c (τ_c)	0.7524	7	5.62E-11	✓
Gamma (Γ)	0.7815	5	1.04E-7	✓

c. Analiza de corelație între descriptor-activitate măsurată (Tabelul 17):

Tabelul 17. Analiza corelației: activitate măsurată valori ale descriptorilor (modelul cu 3 descriptori)

$all_{r,p}(XX)$	TLVFIFdR	GAyPafdL	GAOPAPdL
Prop (global)	NO	NO	NO
r	0.6901	-0.6482	0.3569
ρ	0.6135	-0.6551	0.3659
r_{sQ}	0.6507	0.6516	0.3614
τ_a	0.461	0.4685	0.2538
τ_b	0.461	0.4685	0.2538
Γ	0.4485	0.4558	0.2469

d. Analiza **leave-one-out** (Tabelul 18):

Tabelul 18. Rezultate ale analizei leave-one-out: modelul cu 3 descriptori

Parametrul	Estimat	Prezis
SSE	1.19	1.57
QSSE	0.19	0.22
r^2	$r_{est}^2 = 0.9176$	$r_{pre}^2 = 0.8921$
F	$F_{est} = 123$	$F_{pre} = 91$
p	$p_{est} = 5.98E-19$	$p_{pre} = 5.5E-16$

e. Analiza **leave many-out** (Figura 26):

- i. Număr compuși în setul training: 25
- ii. Abreviere compuși în setul învățare: cqd14 cqd10 cqd35 cqd19 cqd01 cqd24 cqd25 cqd17 cqd29 cqd30 cqd05 cqd02 cqd12 cqd34 cqd28 cqd07 cqd32 cqd20 cqd36 cqd13 cqd16 cqd33 cqd31 cqd15 cqd08
- iii. Abreviere compuși în setul testare: cqd03 cqd04 cqd06 cqd09 cqd11 cqd18 cqd21 cqd22 cqd23 cqd26 cqd27 cqd37
- iv. Parametrii statistici ai modelului învățare:
 - ÷ $r^2 = 0.9223$
 - ÷ $F = 83.036$
 - ÷ $p_F = 8.21E-12$
- v. Parametrii statistici ai modelului din setul test:
 - ÷ $r^2 = 0.9147$
 - ÷ $F = 21.923$
 - ÷ $p_F = 3.25E-04$

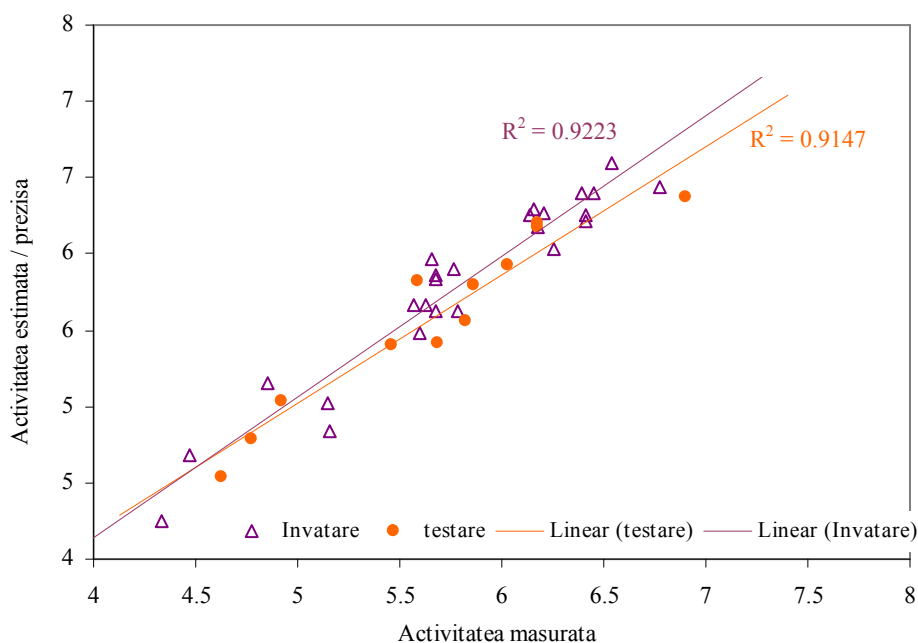


Figura 26. Reprezentarea grafică a performanțelor modelului cu 3 descriptori în seturi de învățare și testare

÷ Cel mai performant model cu 4 descriptori:

Descriptive						Structure-Activity Relationship	
Set Name	Molecules Number	Property Name	Molecules Number	Independent Variables	Determination Coefficient		
CQd	37	logMinEffDose	37	4	0.954762885788024	2.426229825357329E+001+TEaFFDL*-2.403758931989433E+000+GLClicd*-1.678134503564601E+001+TAkaFcDL*-6.529238564633141E-001+GLbIacDR*-2.449174207266286E-002	

- a. Valoarea estimată a activității și diferența dintre măsurat și estimate prin ecuația QSAR sunt redate în Tabelul 19.

Tabelul 19. Estimate versus măsurat: cel mai performant model cu 4 descriptor

No	Mol	Prop	Estimated	Diff%
1	cqd01	4.33	4.3040	1
2	cqd02	4.47	4.3430	3
3	cqd03	4.63	4.5130	3
4	cqd04	4.77	4.8940	3
5	cqd05	4.85	4.9110	1
6	cqd06	4.92	4.9000	0
7	cqd07	5.15	5.2810	3
8	cqd08	5.16	5.2960	3
9	cqd09	5.46	5.5160	1
10	cqd10	5.57	5.5880	0
11	cqd11	5.59	5.8360	4
12	cqd12	5.6	5.4840	2
13	cqd13	5.63	5.8640	4
14	cqd14	5.66	5.7940	2
15	cqd15	5.68	5.7880	2
16	cqd16	5.68	5.7350	1
17	cqd17	5.68	5.8550	3
18	cqd18	5.69	5.4310	5
19	cqd19	5.76	5.8700	2
20	cqd20	5.78	5.6730	2
21	cqd21	5.82	5.6450	3
22	cqd22	5.86	5.8020	1
23	cqd23	6.03	6.0270	0
24	cqd24	6.14	6.0540	1
25	cqd25	6.16	6.0700	1
26	cqd26	6.18	6.2310	1
27	cqd27	6.18	6.2560	1
28	cqd28	6.18	6.2380	1
29	cqd29	6.21	6.3100	2
30	cqd30	6.25	6.2080	1
31	cqd31	6.39	6.2930	2
32	cqd32	6.41	6.3500	1
33	cqd33	6.41	6.1620	4
34	cqd34	6.45	6.6710	3
35	cqd35	6.54	6.4890	1
36	cqd36	6.77	6.5410	3
37	cqd37	6.9	6.7220	3

Media erorii exprimată ca medie a diferenței dintre valoarea activității măsurate și valoare activității estimate de către modelul QSAR a fost de 2%.

Analiza modelului de regresie este redată în Tabelul 20.

Tabelul 20. Analiza ANOVA: modelul cu 4 descriptor

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regresie	4	13.82	3.45	169	5.01E-21
Reziduuri	32	0.65	0.02		
Total	36	14.47			
	<i>Coefficient [CI_{95%}]</i>	<i>StdErr</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	
Intercept	24.26 [19.94 - 28.59]	2.12	11.43	7.86E-13	
TEuIFFDL	-2.40 [-2.87 - -1.93]	0.23	-10.44	7.78E-12	
GLClicI	-16.78 [-21.16 - -12.41]	2.15	-7.81	6.53E-09	
TAkaFcDL	-0.65 [-0.76 - -0.54]	0.05	-11.94	2.52E-13	
	-0.02 [-0.03 - -0.02]	0.00	-8.68	6.5E-10	

Reprezentarea grafică a reziduurilor este redată în Tabelul 13.

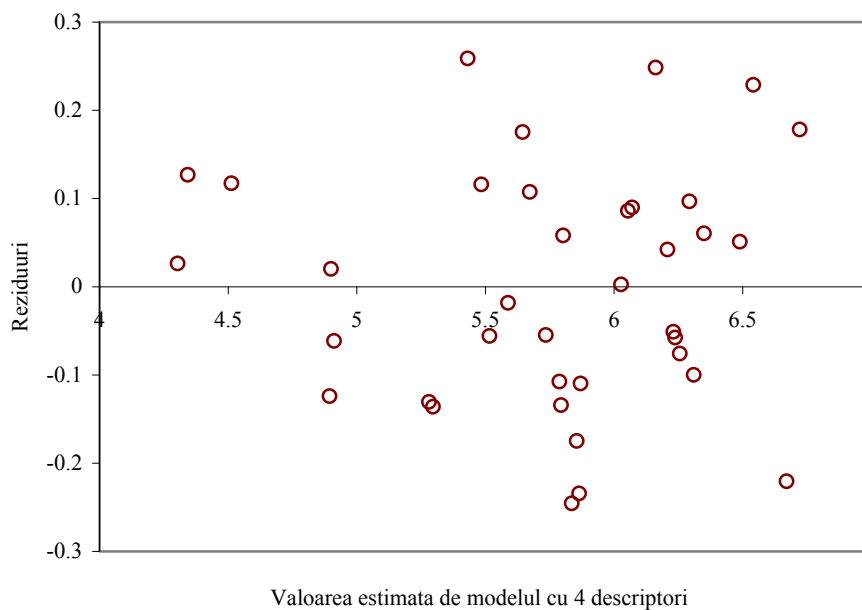


Figura 27. Reziduuri versus activitate estimată: model cu 4 descriptor

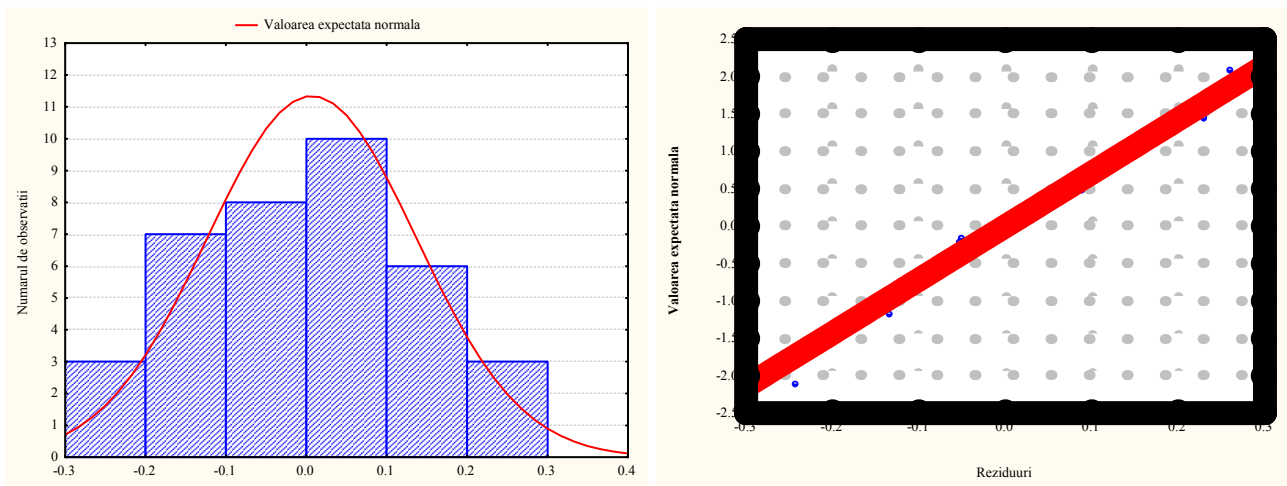


Figura 28. Distribuția reziduurilor: model cu 4 descriptor

Activitatea măsurată versus activitatea estimată cu modelul cu 4 descriptor este redată în Figura 29.

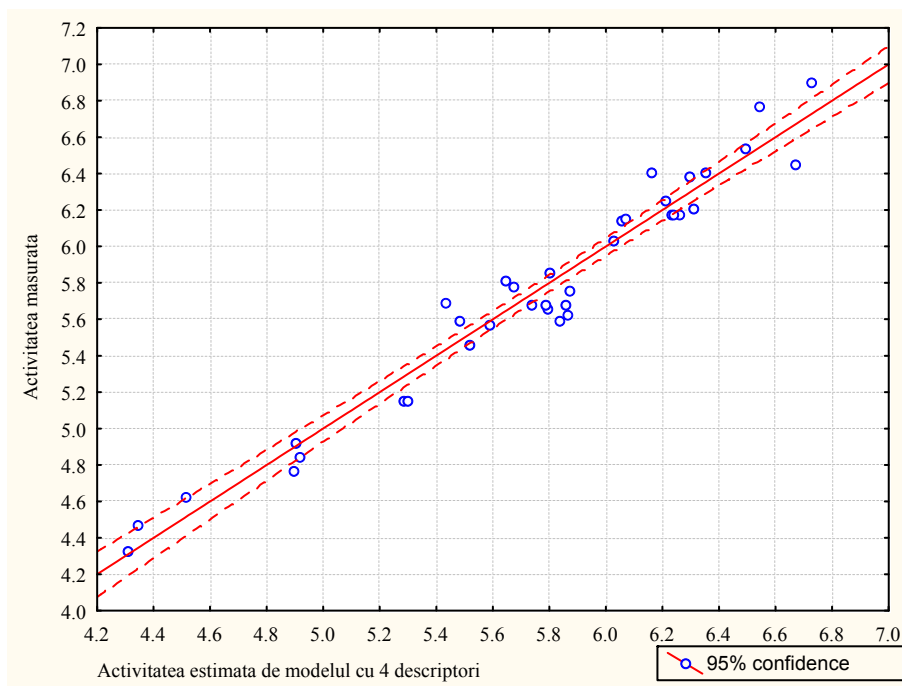


Figura 29. Măsurat vs estimat de ecuația cu 4 descriptor

b. Analiza corelației activitate măsurată – activitate estimată de modelul QSAR (

Tabelul 21):

Tabelul 21. Analiza corelației: modelul cu 4 descriptori

Denumire (simbol)	Coeficient de corelație	Parametrul testului	p	
Pearson (r)	0.9771	27	4.07E-25	✓
Spearman (ρ)	0.9461	17	1.03E-18	✓
Semi-cantitativ (r _{sQ})	0.9615	21	3.26E-21	✓
Kendall tau a (τ _a)	0.8273	7.2	5.74E-13	✓
Kendall tau b (τ _b)	0.8273	7.2	5.74E-13	✓
Kendall tau c (τ _c)	0.8050	7.01	2.35E-12	✓
Gamma (Γ)	0.8361	6.09	1.133e-9	✓

c. Analiza de corelație între descriptori și descriptor-activitate măsurată (Tabelul 22):

Tabelul 22. Analiza corelației activitate măsurată-descriptori: modelul cu 4 descriptori

all _{r,p} (XX)	TEuIFFDL	GLClcdI	TAkaFcDL	GLbIAcDR
Prop (global)	NO	NO	NO	NO
r	-0.8034	-0.5287	-0.5235	-0.3912
ρ	-0.7662	-0.5158	-0.3857	-0.3669
r _{sQ}	0.7846	0.5222	0.4494	0.3789
τ _a	0.5931	0.3453	0.2943	0.2132
τ _b	0.5931	0.3453	0.2943	0.2132
τ _c	0.5771	0.336	0.2863	0.2075
Γ	0.5994	0.3925	0.2979	0.2158

d. Analiza **leave-one-out** (Tabelul 23):

Tabelul 23. Analiza leave-one-out: modelul cu 4 descriptori

Parametrul	Estimat	Prezis
SSE	0.65	0.94
QSSE	0.14	0.17
r ²	r ² _{est} = 0.9548	r ² _{pre} = 0.9351
F	F _{est} = 169	F _{pre} = 115
p	p _{est} = 8.56E-23	p _{pre} = 5.42E-20

e. Analiza **leave many-out** (Figura 30):

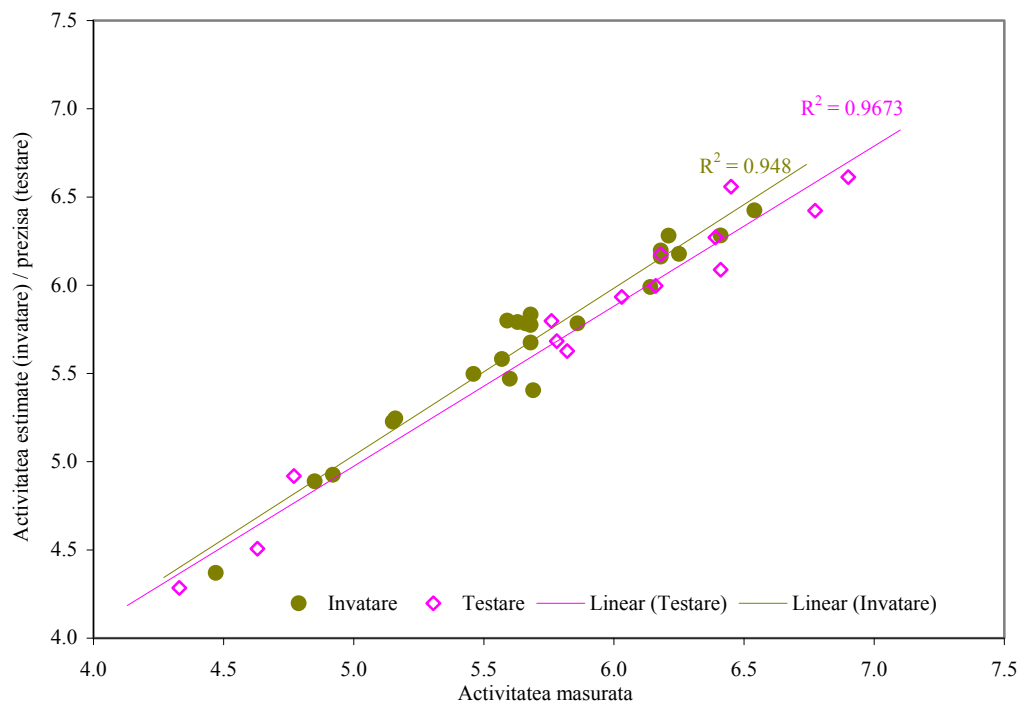


Figura 30. Reprezentarea grafică a performanțelor modelului cu 4 descriptori în seturi de învățare și testare

- i. Număr de compuși în setul învățare: 23
- ii. Abrevierea compușilor din setul învățare: cqd26 cqd32 cqd10 cqd05 cqd24 cqd17 cqd13 cqd15 cqd18 cqd08 cqd16 cqd35 cqd30 cqd12 cqd29 cqd14 cqd11 cqd22 cqd09 cqd07 cqd02 cqd28 cqd06
- iii. Abrevierea compușilor din setul test: cqd01 cqd03 cqd04 cqd19 cqd20 cqd21 cqd23 cqd25 cqd27 cqd31 cqd33 cqd34 cqd36 cqd37
- iv. Ecuația:

$$\hat{Y} = 21.582 + 2.4660 \cdot TEuIFFDL + 14.253 \cdot GLCIcdI + 6.2922e-1 \cdot TAkaFcDL + 0.0217 \cdot GLbIaCDR$$
- v. Parametrii statistici ai modelului învățare:
 - ÷ $r^2 = 0.9480$
 - ÷ $F = 81.969$
 - ÷ $p_F = 2.67E-11$
- vi. Parametrii statistici ai modelului din setul test:
 - ÷ $r^2 = 0.9675$
 - ÷ $F = 37.792$
 - ÷ $p_F = 1.24E-05$

÷ Compararea modelelor între ele (Est_1d, Est_2d, Est_3d, Est_4d) și cu modelul cu șase descriptori (Est_6d) [Kawakami J, Hoshi K, Ishiyama A, Miyagishima S, Sato K. Application of a self-Organizing Map to Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Carboquinone and Benzodiazepine. Chem. Pharm. Bull 2004;52(6):751-755.]. Rezultatele analizei descriptive a estimărilor date de modelele comparate sunt redată în Figura 31 și Tabelul 24.

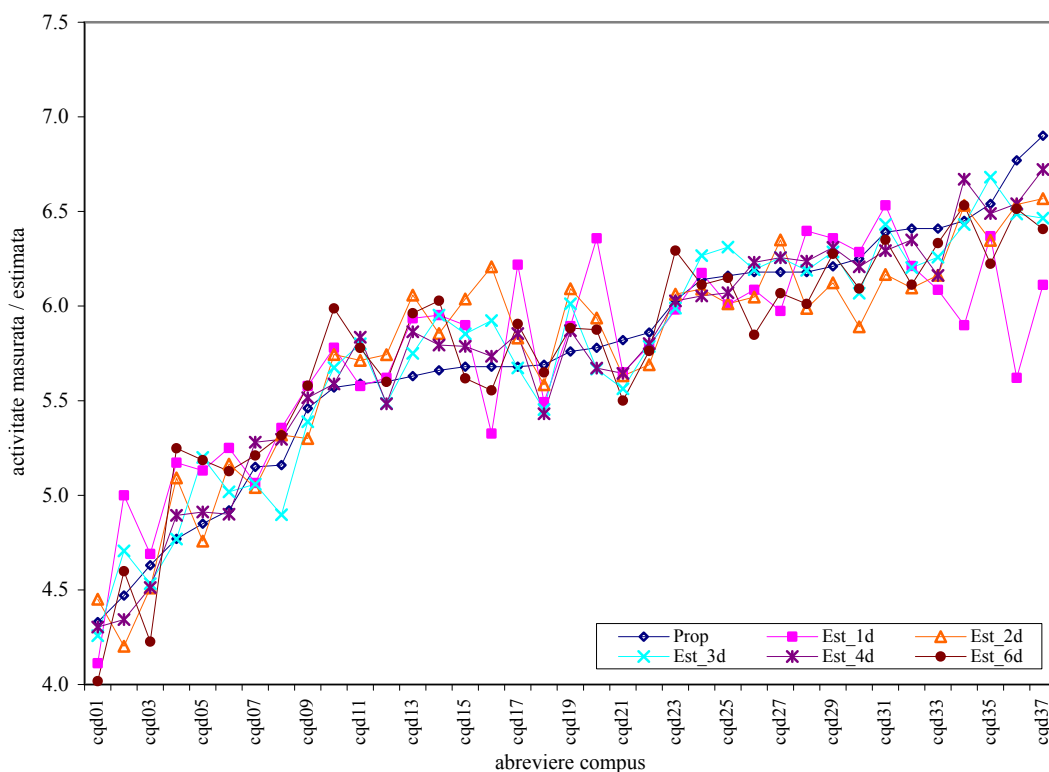


Figura 31. Reprezentarea grafică a performanțelor modelului cu 4 descriptori în seturi de învățare și testare

Analiza corelării coeficienților de corelație s-a realizat prin aplicarea testului Steiger și rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 25, Tabelul 26 și Tabelul 27.

Tabelul 24. Analiza reziduurilor în modelele de comparat

Mol	M-Est 1d	M-Est 2d	M-Est 3d	M-Est 4d	M-Est 6d
cqd01	0.217	-0.12	0.072	0.03	0.31
cqd02	-0.530	0.27	-0.236	0.13	-0.13
cqd03	-0.061	0.12	0.097	0.12	0.40
cqd04	-0.402	-0.32	0.001	-0.12	-0.48
cqd05	-0.281	0.09	-0.350	-0.06	-0.34
cqd06	-0.330	-0.25	-0.098	0.02	-0.21
cqd07	0.085	0.11	0.091	-0.13	-0.06
cqd08	-0.196	-0.16	0.263	-0.14	-0.16
cqd09	-0.118	0.16	0.071	-0.06	-0.12
cqd10	-0.210	-0.17	-0.105	-0.02	-0.42
cqd11	0.012	-0.12	-0.211	-0.25	-0.19
cqd12	-0.021	-0.14	0.114	0.12	0.00
cqd13	-0.306	-0.43	-0.120	-0.23	-0.33
cqd14	-0.292	-0.20	-0.292	-0.13	-0.37
cqd15	-0.219	-0.36	-0.173	-0.11	0.06
cqd16	0.354	-0.53	-0.243	-0.05	0.13
cqd17	-0.539	-0.15	0.007	-0.17	-0.23
cqd18	0.198	0.11	0.237	0.26	0.04
cqd19	-0.134	-0.33	-0.252	-0.11	-0.12
cqd20	-0.578	-0.16	0.113	0.11	-0.10
cqd21	0.171	0.19	0.257	0.18	0.32
cqd22	0.071	0.17	0.073	0.06	0.10
cqd23	0.049	-0.03	0.041	0.00	-0.26
cqd24	-0.035	0.05	-0.127	0.09	0.03
cqd25	0.152	0.15	-0.152	0.09	0.01
cqd26	0.094	0.13	-0.012	-0.05	0.33
cqd27	0.206	-0.17	-0.076	-0.08	0.11
cqd28	-0.217	0.19	-0.009	-0.06	0.17
cqd29	-0.148	0.09	-0.076	-0.10	-0.07
cqd30	-0.036	0.36	0.182	0.04	0.16
cqd31	-0.143	0.22	-0.042	0.10	0.04
cqd32	0.198	0.31	0.207	0.06	0.30
cqd33	0.324	0.25	0.152	0.25	0.08
cqd34	0.551	-0.08	0.019	-0.22	-0.08
cqd35	0.171	0.19	-0.141	0.05	0.32
cqd36	1.149	0.23	0.283	0.23	0.26
cqd37	0.788	0.33	0.435	0.18	0.49
Min	-0.5780	-0.5280	-0.3500	-0.2455	-0.4781
Max	1.1492	0.3600	0.4350	0.2588	0.4930
Media	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000
Media M-Est 0x	0.2590	0.2012	0.1468	0.1131	0.1972

M = activitatea măsurată;
 Est = Activitatea estimată;
 _01 = de modelul cu 1 descriptor

Tabelul 25. Analiza corelării coeficienților de corelație: modelul cu 4 descriptori vs restul modelelor

Parametrul	Model cu ...			
	6d	3d	2d	1d
r_{1-2}	0.9771	0.9771	0.9771	0.9771
r_{1-3}	0.9235	0.9580	0.9311	0.8326
r_{2-3}	0.9437	0.9647	0.9533	0.8512
Z	3.88	1.98	3.67	5.74
p_z	5.22E-05	2.39E-02	1.21E-04	4.75E-09
df (grade de libertate)	34	34	34	34

1 = activitatea măsurată; 2 = activitatea estimată de modelul cu 4 descriptori;
 3 = activitatea estimată de modelul din coloana; Z = parametrul testului Steiger;
 p_z = semnificația parametrului testului Steiger

Tabelul 26. Analiza corelării coeficienților de corelație: modelul cu 3 descriptori vs modele cu 6, 2 și respectiv 1 descriptor

Parametrul	Modelul cu ...		
	6d	2d	1d
r_{1-2}	0.9580	0.9580	0.9580
r_{1-3}	0.9235	0.9311	0.8326
r_{2-3}	0.9334	0.9340	0.8603
Z	1.94	1.57	4.18
p_z	2.62E-02	5.82E-02	1.46E-05
Df (grade de libertate)	34	34	34

1 = activitatea măsurată;

2 = activitatea estimată de modelul cu 3 descriptori;

3 = activitatea estimată de modelul din coloana;

Z = parametrul testului Steiger;

 p_z = semnificația parametrului testului Steiger**Tabelul 27. Analiza corelării coeficienților de corelație: modelul cu 2 descriptori vs modelul cu 6 și 1 descriptor**

Parametrul	Modelul cu ...	
	6d	1d
r_{1-2}	0.9311	0.9580
r_{1-3}	0.9235	0.8326
r_{2-3}	0.9233	0.8103
Z	0.35	2.56
p_z	3.63E-01	5.23E-03
Df	34	34

1 = activitatea măsurată;

2 = activitatea estimată de modelul cu 2 descriptori;

3 = activitatea estimată de modelul din coloana;

Z = parametrul testului Steiger;

 p_z = semnificația parametrului testului Steiger;

d = descriptor

Din analiza corelării coeficienților de corelație (vezi Tabelele 25-27) rezultă următoarele:

- Modelul cu 4 descriptori are abilități superioare în estimare oricărui din modelele cu care s-a comparat, inclusiv modelului cu 3 descriptori. Aceasta susține justificarea existenței modelului cu 4 descriptori în condițiile în care și performanțele modelului cu 3 descriptori sunt bune.
- Modelul cu 3 descriptori prezintă performanțe în estimare semnificativ statistic mai bune în comparație cu modelul cu 6 descriptori și respectiv cu 1 descriptor.
- Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic în estimare a modelelor cu 3 și respectiv 2 descriptori.
- Modelul cu 2 descriptori prezintă abilități de estimare la fel de bune ca și modelul cu 6 descriptori.
- Modelul cu 2 descriptori prezintă abilități semnificativ statistic mai bune în estimare în comparație cu modelul cu 1 descriptor.

÷ Concluzie: Abilitățile metodei de identificare a legăturii dintre structură și activitatea compușilor investigați sunt net superioare în comparație cu cele ale utilizării descriptorilor moleculari clasici

începând cu modelele cu 3 descriptori. Avantajele oferite de metodă: utilizarea unui număr mai mic de variabile dependente în realizarea modelului (abilități comparabile cu cele ale modelului identificat anterior cu reducerea numărului de descriptori de la 6 la 2).

Participări la manifestări științifice și dobândirea de competențe complementare

Participări la manifestări științifice (diseminare - conferințe, congrese, workshop-uri) și dobândirea de competențe complementare (stagii de documentare/cercetare în străinătate) s-a realizat prin participarea la:

Introduction to Practical Statistics for Medical Research (Obiectiv 1, Activitate 3)

În perioada 6-11 aprilie 2008 doi din membrii echipei proiectului au participat la acest curs organizat de University College London (UCL), Londra, UK. Cursul a fost organizat cu structură de teorie și activități practice pe următoarele teme cu mesajele cheie asociate:

- *Basics of Study Design* (Rumana OMAR):
 - Protocolul de studiu e cea mai importantă componentă dar este deseori neglijată;
 - Tipuri de studii medicale: studiul observațional (nu există intervenție; realizat pentru a studia prevalența unei patologii, direcții/orientări în timp, investiga relațiile dintre factori de risc și patologii de interes – *studiul evoluției naturale a unei patologii de interes & etiologia unei patologii*) vs trialuri clinice randomizate (există o intervenție planificată; există un grup caz și un grup martor independent de grupul caz; subiecții sunt alocați prin randomizare la grupul de intervenție – *testarea unui nou medicament & analiza intervențiilor de management & determinarea prognosticului unei patologii*);
 - Aspecte metodologice importante în protocolul de cercetare: (1) obiectivele cercetării (descrierea unui fenomen de sănătate & generarea și testarea de ipoteze & explicarea cauzalității patologiei de interes & evaluarea unei intervenții de sănătate); (2) specificarea populației țintă (eșantionul atât de reprezentativ pe cât posibil & definirea criteriilor de includere/excludere & specificarea rezultatului primar de interes & specificarea rezultatelor secundare de interes); (3) grupul martor (necesar atunci când se dorește realizarea de comparații); (4) volumul eșantionului (trebuie planificat pentru a pune în evaluare puterea (probabilitatea de identificare a efectului real atunci când el există – cu cât eșantionul e mai mare cu atât puterea studiului este mai mare) sau precizia rezultatelor studiului (precizia crește odată cu creșterea volumului eșantionului)); (5) factorii de confuzie (prezența unor factori de risc care nu sunt în mod direct de interes dar care dispoziționează rezultatul deoarece este asociat cu rezultatul urmărit; trebuie identificați și incluși în protocolul de studiu – *ex. fumatul în evaluarea cancerului pulmonar la lucrătorii în mediu cu azbest*) & erori de selecție (selecția subiecților; selecția grupului martor; volum mare de pacienți care renunță în timpul studiului sau număr mare de pierduți din vedere) & erori de răspuns (pacienții care timentul sau obiectivele studiului pot afecta variabilele subiective cum este de exemplu scala de durere) & eroarea de

observare (cunoștințele pot afecta observatorii) & eroarea de tip „recall” (reamintirea evenimentelor din trecut); (6) colectarea datelor (responsabilități & duplicarea datelor & organizarea datelor în baze de date & respectarea confidențialității); (7) planificarea analizei statistice.

- *Introduction to Data Analysis* (Caroline DORE, MRC Clinical Trial Unit):
 - Alegerea metodei statistice utilizate în explicarea asocierilor sau variațiilor în datele medicale de tipul de date și protocolul de studiu;
 - Unele metode necesită asumții cu privire la distribuția datelor;
 - Modelități de descriere a datelor în funcție de tipul acestora.
- *Observational Studies in Health Research* (Rumana OMAR):
 - Tipuri de studii observaționale (studiul de caz sau seriile de cazuri; studiul transversal; studiul de cohortă și studiul caz-martor);
 - Studii descriptive (studiul de caz) versus studii analitice (studiul de cohortă, studiu caz-martor);
 - Avantaje și limite: studii de caz (nu există grup martor – nu se pot studia legăturile/asocierile; problema generalizării rezultatelor; raportarea patologiei rare) & studii transversale (design simplu, posibilități de erori; identifică asocieri dar NU cauzalitate) & studii de cohortă (potrivit pentru studierea expunerilor rare; potrivit pentru studiul expunerilor variabile în timp – ex. poluare atmosferică; posibil de estimat rata de incidență; posibil de studiat mai multe rezultate de interes deodată; nu se recomandă studierea efectelor rare care necesită timp îndelungat de manifestare) & studii caz-martor (potrivite pentru studiul patologiei rare, ieftine, rapide, probabilitatea de apariție a erorilor mai mare decât la studiile de cohortă; nu se pretează la evaluarea mai multor factori de răspuns).
- *Randomised Controlled Trials* (Doug ALTMAN, Centre for Statistics in Medicine, Oxford):
 - Experiment cu participanți umani de comparare a mai multor forme ale unei intervenții de sănătate;
 - Aspecte cheie de respectat: alocarea randomizată; modalitatea de alocare trebuie ascunsă până la includerea pacienților în lorurile de studiu; cât mai „orb” posibil; analiza răspunsului la toți pacienții alocați prin randomizare; eșantion mare;
 - Modalități de generare a secvențelor randomizate (utilizarea calculatorului, tabele cu numere randomizate; etc.);
 - Protocolul de studiu (paralel; dîncruciat; factorial; clusteri);
 - Rezultate de urmărit (cât mai puține posibile; un răspuns trebuie ales ca primar pentru a putea calcula volumul eșantionului; rezultate secundare – efecte nedorite sau adverse)'
 - Protocolul de cercetare: stadiul actual al cunoașterii; specificarea obiectivelor; definirea criteriilor de selecție a pacienților; planificarea tratamentului; specificarea metodelor de evaluare a

rezultatelor urmărite; designul trialului; înregistrarea și randomizarea pacienților; obținerea consensului informat; calcularea volumului eșantionului necesar; monitorizarea desfășurării trialului; realizarea formularelor de colectare a datelor; planificarea metodelor de analiză statistică a datelor; responsabilități administrative.

- *Estimation and Hypothesis Testing* (Gareth AMBLER, Statistical Science, UCL; Biostatistics Group, UCLH):
 - Populație versus eșantion;
 - Estimarea unui parametru al populației (descriptiv: proporția & media; comparativ: riscul relativ & diferența a două medii);
 - Incertitudinea în estimare (măsuri: eroarea standard - *cu cât eroarea standard e mai mică cu atât precizia e mai mare & intervalul de confidență – intervalul de confidență îngust semnifică precizie mai mare*);
 - Ipoteze statistice și testarea lor (probabilitatea în interpretarea rezultatului unui test statistic).
- *Comparing Groups of Continuous Data* (Caroline DORE, MRC Clinical Trials Unit):
 - Structura datelor (eșantioane dependente sau independente; eșantioane perechi);
 - Metode parametrice (asumpția de normalitate) vs teste non-parametrice (nu se aplică asumpția de normalitate; se aplică cu precădere asupra variabilelor ordonate de tip categorii);
 - Teste statistice: Student; F; ANOVA; Bonferroni; Mann-Whitney; Wilcoxon; Kruskal-Wallis; Friedman.
- *Analysis of Categorical Data* (Pauline ROGERS, Joint UCL/H Biomedical Research Centre):
 - Date binare: tabelul de frecvență de 2 pe 2; diferența riscurilor; testul χ^2 ;
 - Mai mult de două categorii: testul Fisher;
 - Categorii ordonate: testul χ^2 pentru evaluarea tendințelor/direcțiilor;
 - Grupuri perechi de date primare: testul McNeman.
- *Sample Size Calculations* (Caroline DORE, MRC Clinical Trials Unit):
 - Importanța calculării volumului eșantionului: studiul trebuie să pună la dispoziție informații utile (estimatori preciși și teste care pot identifica efecte importante); studiu cu eșantion prea mic (precizie scăzută; se pot pierde efecte clinice importante; poate fi ne-etic – întrebuințarea greșită a pacienților și resurselor financiare) vs studiu cu eșantion prea mare (consumarea de resurse prețioase; potențial ne-etic);
 - Calcularea preciziei și puterii unui test;
 - Metode de bază: medii & proporții;
 - Studii de fezabilitate.
- *Correlation and Linear Regression* (Gareth AMBLER, Statistical Science, UCL):

- Asocierie (corelație sau regresie) vs predicție (regresie);
- Corelații: Pearson (măsură lineară a asocierii; $H_0: r=0$); Spearman (măsură a asocierii monotone);
- Intervalul de confidență al coeficientului de corelație;
- Valoarea ridicată a coeficientului de corelație sugerează o relație apropiată sau o valoare mică nu implică inexistența relației;
- Regresia: cuantificarea relației dintre două variabile (analiza reziduurilor; transformarea scalei de măsură; intervalul de confidență pentru coeficienții de regresie; predicția).
- *Further Regression Topics* (Gareth AMBLER, Statistical Science, UCL):
 - Regresia multiplă;
 - Predictorii categorici sau binari;
 - Interacții;
 - Selecția modelului.
- *Measures of Disease in Health Research* (Rumana OMAR):
 - Determinarea factorilor care contribuie la rezultatele studiilor;
 - Identificarea și explicarea tiparelor geografice;
 - Determinarea, descrierea și raportarea cursului evenimentelor de sănătate;
 - Determinarea măsurilor de prevenție;
 - Planificarea și dezvoltarea serviciilor de sănătate.
- *Logistic Regression* (Andrew COPAS):
 - Când și de ce se utilizează regresia logistică: când rezultatul de interes este o variabilă binară (0 = martor vs 1 = caz – prezintă rezultatul de interes); probabilitatea adevărată a rezultatului de interes;
 - Interpretare: rata șansei (modificarea relativă a șansei unui rezultat așteptat cum mărirea cu o unitate a variabilei independente);
 - Rata șansei/rata riscului/riscul relativ: rata riscului e mai ușor de interpretat, mai intuitivă decât rata șansei; valorile sunt similare dacă probabilitatea de succes este mică. Pentru rezultatele de interes raritatea șansei se poate interpreta ca rata riscului;
 - Factori de confuzie în regresia logistică: efecte neadevărate (ex. aparenta asocierie puternică dintre consumul unei cantități mari de alcool și cancerul pulmonar); ascund efecte adevărate; reduc sau amplifică efectele;
 - Regresia logistică multiplă: se poate utiliza pentru a ajusta potențialii factori de confuzie.
- *Analysis of Survival Data* (Andrew COPAS, UCL):
 - Definiția datelor de supraviețuire: dimensiunea în timp până la apariția unui eveniment prestabilit; se lucrează cu observații cenzurate (dacă evenimentul de interes nu a apărut până la încheierea

studiului observațiile se numesc cenzurate – ex. deces de alte cauze; renunțarea la studiu; pierduți din vedere);

- Tabele și curbe de supraviețuire; testarea diferenței de supraviețuire dintre grupuri: testul Logrank (test ne-parametric de comparare a curbelor de supraviețuire a două sau mai multe grupuri); regresia COX
- Greșeli frecvente: compararea tabelor de supraviețuire la un moment specific din timp este inefficientă; timpul mediu de supraviețuire poate să nu fie de încredere (cel puțin jumătate din componenții eșantionului trebuie să fi atins evenimentul de interes); compararea numărului deceselor poate să fie nesemnificativă; punctul de start trebuie foarte bine stabilit; dacă efectul intervenției nu este constant în timp nu se poate utiliza nici regresia Cocs și nici testul log-rank
- *Analysis of Clustered Data* (Rebeca TURNER, MRC Biostatistics Unit, Cambridge):
 - Date clusterizate: observațiile din eșantion nu sunt independente;
 - Metodele statistice standard nu sunt adecvate în analiza datelor clusterizate;
 - Protocolare de studiu care duc la date clusterizate: măsurători repetate (studii longitudinale); trialuri randomizate de tip cluster;
 - Metode utilizate: sumarizarea datelor; modele marginale bazate pe ecuații estimative generalizate; modele ierarhice.
- *Statistics in Medical Journals* (Doug ALTMAN, Centre for Statistics in Medicine, Oxford):
 - „Fenomene” frecvent întâlnite în cercetările medicale: utilizarea designului și a tipului de analiză a datelor necorespunzătoare; folosirea incorectă a tehnicilor corespunzătoare; interpretarea incorectă a rezultatelor; raportarea selectivă a rezultatelor; citarea selectivă a literaturii de specialitate; stipularea unor concluzii nejustificate;
 - Nu trebuie acceptate rezultatele și concluziile autorilor fără a citi articolul întreg;
 - E nevoie de evaluare critică a designului și metodelor de analiză a rezultatelor.
- Activitățile practice au însoțit în majoritatea cazurilor activitățile teoretice și s-au realizat în programul STATA și prezentarea modalităților de lucru STATA versus SPSS:

STATA	SPSS
Introducere în analiza datelor	
Data editor	SPSS Data Editor
Data browser	
Describe variables	Analyse – Descriptive Statistics – Descriptives sau
Describe data contents	
Summary statistics	Analyse – Descriptive Statistics – Explore
One-way tables	Analyse – Descriptive Statistics – Frequencies
Histogram	Graphs – Histogram
Scatter plot	Graphs – Scatter/Dot – Simple Scatter
Create new variable	Transform – Compute
Normal plot	Graphs – Q-Q
Calculator	(calculator)
Estimarea și testarea ipotezelor	
Hand calculator	(calculator)
Histogram	Graphs – Histogram
Normal plot	Graphs – Q-Q
Summary statistics	Analyse – Descriptive Statistics – Descriptives
Confidence interval for mean	Analyse – Descriptive Statistics – One-sample T-test
Two-sample t-test	Analyse – Descriptive Statistics – Two-sample T-test
Confidence interval for proportion	
Two-sample proportion calculator	
Variabile continue	
Data editor	SPSS Data Editor
Data browser	
Describe variable	Analyse – Descriptive Statistics – Descriptives
Dotplot	Graphs – Scatter/Dot – Simple Dot
Normal plot	Graphs – Q-Q
Calculator	(calculator)
Table of summary statistics	
Median with CI	
Paired t-test	Analyse – Compare means – Paired Samples T-test
Two-sample t-test	Analyse – Compare means – Two-samples T-test
Wilcoxon matched-pairs test	Analyse – Nonparametric Tests – 2 Related Samples
Mann-Whitney two-sample test	Analyse – Nonparametric Tests – 2 Independent Samples
Oneway ANOVA	Analyse – Compare Means – One-Way ANOVA
Variabile calitative	
Data browser	SPSS Data Editor
Hand calculator	(calculator)
Two-way tables	Analyse – Descriptive Statistics – Crosstabs
Cohort studies	
Dimensiunea eșantionului	
Sample size and power	
Calculator	(calculator)

Strasbourg Summer School on Chemoinformatics: CheminfoS3 (Obiectiv 2, Activitate 5)

Un membru al echipei de cercetare a participat în perioada 20-04 Iunie-Iulie 2008 la școala de vară organizată de Louis Pasteur University (ULP), Strasbourg, FR.

- *QSAR: discovery and first steps* (Toshio Fujita, Bioregulation and Pesticide Chemistry, Kyoto University, Japan): Scurt istoric al metodologiei QSAR.
- *History and challenges of chemoinformatics* (Johann Gasteiger, Computer-Chemie-Centrum, University of Erlangen-Nürnberg, Germany):
 - Scopul chemo-informaticii: obiectivul fundamental al sintezei nu este producția de noi compuși ci producția de proprietăți (George S. HAMMOND, 1968). Întrebări care necesită răspuns: Care e structura de care am nevoie pentru o anumită proprietate? (relații structură-activitate/prorietate); Cum realizez această structură? (designul sintezei); Care este produsul reacției? (predicția reacției & elucidarea structurii).
 - De la date la cunoștințe (date (măsurători/calcul) – informații (context) – cunoștințe (generalizare) prin metode de învățare deductive și inductive;
 - Arii de aplicare: designul de noi compuși; chimie analitică; inginerie chimică; chimie anorganică; biochimie; chimie organică; chimie-fizică; chimie teoretică.
 - Provocare științifică: baze de date (Chemical Abstract - 1975; DARC – 1980; Cambridge CSD – 1984; Inorganic Structure Database – 1985; Beilstein – 1990; Gmelin – 1990; ChemInformRX – 1991; SpecInfo - 1991)
 - Subiecte incluse în domeniu: reprezentarea structurii chimice; căutarea structurilor în baze de date; vizualizarea structurii chimice; reprezentarea reacțiilor chimice; metode de analiză a datelor.
- *Current trends in chemoinformatics* (Wendy A. Warr):
 - Analiza literaturii de specialitate: analiza bibliometrică [Willett P. A bibliometric bibliometric analysis analysis of the literature of of the literature of chemoinformatics chemoinformatics. *Aslib Proc.* 2008;60(1):4-17.]. Cea mai citată lucrare în domeniu: [Koradi et al. MOLMOL: a program for display and analysis of display and analysis of of macromolecular macromolecular structures. *J. Mol. Graphics Modell* 1996;14:51-55.] - 3298 citări;
 - Infrastructură și componente hardware: viteză de procesare 6 MHz, 20Mb memorie; 134 Mb hard disc; etc. ...100000 lire (prețuri din 1984) vs. Ciber & grid & web 2.0 & semantic web (2008)
 - Open data: ZINC (screening virtual); PubChem; DUD; CDD – Collaborative Drug Discovery; eMolecules
- *Fingerprint Design and Molecular Complexity Effects* (Jurge Bajorath, department of Life science Informatics, LIMES Program Unit Chemical Biology, University of Bonn):

- Căutarea de compuși chimici similari: istorie îndelungată în industria farmaceutică; una din cele mai populare metode de screening virtual; concept bazat pe similaritatea moleculară globală;
- Principiul similaritate-proprietate (Johnson & Maggioara, 1990): moleculele similare din punct de vedere structural tind să prezinte activități biologice similare;
- Amprenta moleculară: reprezentarea ca șiruri de biți a structurii și proprietăților moleculelor (metoda este eficientă computațional; eficace în identificarea compușilor activi);
- Metode de căutare și evaluare a similarității: căutarea similarității prin amprentele convenționale este frecvent eronată datorită complexității moleculare (cunoscut ca și efectul de mărime);
- PDR-FP (Property descriptor Value Range Derived FingerPrint).
 - *Diversity Analysis and Library Design* (Val Gillet, department of Information Studies, University of Sheffield, UK):
 - Analiza diversității: măsurarea diversității; selectarea diverselor subseturi; filtrarea computațională;
 - Desing cu librării combinatoriale: librării optimizate pe proprietăți multiple;
 - Grafuri reduse ca descriptori moleculari.
 - *De novo Design* (Gisbert Schneider, Chem- & Bioinformatics, Goethe-University Frankfurt, Germany):
 - Eșantionarea structurilor: Impelmentare (creștere, legătură, zăbrele, stohastic);
 - Metode de căutare și optimizare: depth-first search; breadth-first search; random search; evolutionary algorithm; Monte Carlo/Metropolis; exhaustive enumeration; (free energy perturbation);
 - Optim global vs optim local.
 - *Lessons learned from modelling bioactivity - what works and what doesn't* (Robert Glen, Centre for Molecular Informatics, University of Cambridge):
 - Introducere în designul liganților 5-HT_{1B};
 - Modelarea omologilor bazat pe structura cristalului beta-2;
 - Farmacofori dinamici;
 - Eficacitatea modelelor: parametrii unui model trebuie să reflecte fenomenul studiat; metodele „machine learning” au proprietatea de a identifica modele locale (foarte utile în evaluarea datelor SAR discontinue); combinarea recunoașterii de modele cu modelarea fenomenologică dă rezultate foarte bune:
 - *Exploring novel estrogen receptors and more...* (Tudor I. Oprea, UNM Division of Biocomputing);
 - *Molecular descriptors: an overview* (Roberto Todeschini, Milano Chemometrics and QSAR Research Group, www.moleculardescriptors.eu):
- Sinteza (produsul chimic rezultat) & compoziția chimică & structura moleculară;

- Descriptorul molecular: număr extras din reprezentarea moleculară printr-un algoritm bine definit;
- Descriptorii moleculari sunt frecvent inter-corelați astfel încât diferiți descriptori moleculari pot lua parte în model;
- Deoarece o moleculă este un sistem complex asociat acesteia vom avea un număr mare de descriptori moleculari;
- Înțelegerea modalității de comportare a unui sistem nu va coincide întotdeauna cu comportamentul acestuia în predicție.
- *The good, the bad and the ugly practices of QSAR modelling* (Alexander Tropsha, Laboratory for Molecular Modeling & Carolina Center for Exploratory Chemoinformatics Research, UNC-Chapel Hill):
 - Necesitatea de a dezvolta eșantione de validare externă a unui model: analiza abilităților predictive ale unui model;
 - Greșeli în modelare: ♦ inexistența unui set de validare externă; ♦ alegerea incorectă a setului test de validare externă; ♦ divizarea incorectă a datelor în setul învățare și testare; ♦ măsurarea incorectă a acurateței în predicție; ♦ neutilizarea tuturor criteriilor statistice în estimarea puterii de predicție a unui model; ♦ inexistența domeniului de aplicabilitate sau definierea incorectă a acestuia; ♦ neîndepărtarea compușilor cu activitate foarte diferită de a majorității compușilor; ♦ volumul setului învățare prea mic.
 - Pași în modelarea QSAR: ♦ Construirea modelului (combinație a diferitelor seturi de descriptori obținuți prin diferite metode de modelare – Combi-QSAR); ♦ validarea modelelor (randomizarea Y; set învățare, testare și evaluare; eșantionare și criterii de selecție; domeniul de aplicabilitate); ♦ predicția prin consens utilizând modele multiple.
- *Pharmacophore Approach in Drug Discovery* (Thierry Langer, Prestwich Chemical, France):
 - Non-HTS Hit Recognition;
 - SOSA: Selective Optimization of Side Activities;
 - Inte:Ligant's Pharmacophore Database.
- *Classification of chemical reactions* (Joao Aires-de-Sousa, Universidade Nova de Lisboa, Portugal):
 - Necesitatea clasificării reacțiilor: ♦ recuperarea reacțiilor din bazele de date; ♦ unirea informațiilor reacțiilor din diferite surse; ♦ construirea unei baze de cunoaștere pentru predicția reacțiilor și designul sintezei; ♦ proceduri automate de analiză și corelații în baze de date;
 - Reprezentarea reacțiilor; MOLMAP;
 - „Semnătura reacției”.
- *Machine learning methods in QSAR* (Igor Tetko):

- MLR (Multiple Linear Regression);
- PLS (Partial least Squares);
- SVR (Support Vector Regression);
- BPNN (Back-Propagation neural Network);
- kNN (k Nearest neighbours);
- DT (Decision Trees).
- *In silico target profiling* (Jordi Mestres, Chemogenomics Laboratory, Research Unit on Biomedical Informatics, Municipal Institute of Medical research, Biomedical Research Park, Barcelona): Traditional drug discovery vs high-throughput screening.
- *Docking and post-docking strategies* (Didier Rognan, Bioinformatics of the Drug, National Center for Scientific Research):
- Științific: ♦ creșterea numărului de macromoleculă țintă de interes; ♦ creșterea numărului de structuri 3D proteice (raze X, RMN); cunoștințe mai bune a interacțiunii proteină-ligant; ♦ dezvoltarea metodelor de chimie și bio-informatică; ♦ creșterea facilităților computaționale.
- Economic: ♦ costuri ridicate a HST (0.2 – 1 Euro per moleculă); ♦ creșterea ratei (moleculă active) / (moleculă testate).
- Aplicații: ♦ identificarea sau optimizarea liganților pentru o țintă specifică; ♦ identificarea țintei (țintelor) pentru un ligant dat.
- Etape: ♦ filtrarea / prepararea (bibliotecă 2D); ♦ andocarea; ♦ acordarea de scoruri; ♦ post-procesare.
- *What Crystal Structure Databases Tell us about Conformational Preferences of Drug-like Molecules* (Martin Stahl).
- *The Role of Cheminformatics in the Modern Drug Discovery Process* (Peter Ertl, Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel, Switzerland):
- Trendul de explozie a datelor în chimie
- Chemo-informatică: ♦ baze de date moleculare; ♦ chimie combinatorială; ♦ screening NTS; data mining; ♦ screening virtual; ♦ calcularea proprietăților; QSAR; ADME in silico; toxicitate; design bio-isosteric.
- Chemo-informatică în industria farmaceutică: ♦ descoperirea de noi compuși; ♦ procesarea unui set foarte mare de date; ♦ metodologia de validare; ♦ feedback direct prin experiment; ♦ număr mare de utilizatori, operații complexe; ♦ securitate și confidențialitate.

După terminarea școlii de vară un membru al echipei de cercetare a participat la un schimb de experiență cu Universitatea Louis Pasteur, Laboratorul de Chemoinformatică (Prof. Dr. Alexandre Varnek), Strasbourg, Franța. Activitățile desfășurate în această perioadă au fost: ♦ Cunoașterea echipei de cercetare și a temelor care se desfășoară în cadrul laboratorului; ♦ Familiarizarea cu tipurile de

software-uri utilizate de membrii laboratorului (Fragmentor – generarea fragmentelor ISIDA/SMF; EdChemS – reprezentarea moleculară 2D; EdiSDF – vizualizarea, managementul și editarea fișierelor moleculare SDF; ISIDA/QSPR – regresie liniară multiplă (selecția variabilelor, transformarea datelor, validarea, vizualizarea, etc.); SQS – program de realizarea a regresiei liniare multiple pe baza algoritmilor genetici); ♦ Familiarizarea cu programele online create de echipa laboratorului: SXD – bază de date cu valorile diferitelor constante ale metalelor; Predictor – căutarea de noi compuși pe baza modelelor QSAR publicate; Virtual screening – screening de compuși chimici similari. S-au identificat interese comune de cercetare: design-ul de noi compuși asistat de calculator; dezvoltarea instrumentelor de tip software pentru designul și analiza datelor "in silico"; căutarea compușilor chimici similari; managementul bazelor de date pentru compuși chimici; evaluarea și caracterizarea proprietăților diferiților compuși.

Summer School on Neural Networks in Classification, Regression and Data Mining

(Obiectiv 1, Activitate 3)

Un membru al echipei de cercetare (Carmen E. STOENOIU) a participat în perioada 6-12 Iulie 2008 la școala de vară organizată de (ISEP), Porto, Portugalia. Următoarele subiecte au fost dezbătute în sesiuni teoretice și/sau practice fiecare având un mesaj științific asociat:

- *Basic Notions. Why NN?* (Joaquim Marques de Sá, Universidade do Porto, Portugal): ♦ Definirea rețelei neuronale; ♦ Un neuron simplu: discriminantul liniar; ♦ Funcții de activare ale neuronului; ♦ Perceptronul; ♦ Tipuri; ♦ FFNN.
- *MLP and RBF algorithms* (Petia Georgieva, Department of Electronica, Telecommunications and Informatics, University of Aveiro, Portugal): ♦ perspective istorice (analogie biologică); ♦ algoritmi de învățare (propagarea înapoi; gradient conjugat; metoda Newton); ♦ arhitectura NN (MLP, RBF); ♦ exemple și aplicații.
- *MLP's with Entropic Criteria* (Jorge Santos, Instituto Superior de Engenharia do Porto, Math Department; Instituto de Engenharia Biomedica, Psi. Lab, Porto; Laboratorio de Engenharia Matematica, Porto, Portugal): ♦ entropia; ♦ estimarea entropiei; ♦ entropia și sistemele de învățare; ♦ entropic cost function; ♦ optimizări prin algoritmi.
- *Data Mining with MLPs* (Paulo Cortez, Departament of Information Systems, University of Minho, Portugal).
- *Functional Networks* (Noelia Sánchez Maroño, Universidade da Coruna): ♦ introducere în rețele funcționale; ♦ diferențe între rețelele funcționale și rețelele neuronale artificiale; ♦ ecuații funcționale; ♦ rețele funcționale; ♦ modele; ♦ aplicații.

- *Multi-class SVMs, Theory* (Yann Guermeur, Loria - CNRS): ♦ riscuri garantate pentru „large margin multi-category classifiers” (concepte teoretice; basic uniform convergence result; dimensiunea $\gamma - \psi$; lema Sauer-Shelah; natura și rata de convergență); ♦ SVM multi-clase (clasificarea cu categorii multiple cu SVM binar; clase de funcții implementate de M-SVM; formularea generală a algoritmilor de învățare; trei modele M-SVM; variații ale modelelor principale; margini și vectori suport).
- *SVMs application to protein secondary structure prediction* (Yann Guermeur, Loria - CNRS): ♦ predicția structurii secundare proteice (nivele de organizare structurală a proteinelor; o problemă de importanță centrală în biologia structurală; măsuri diferite de acuratețe a predicției); ♦ state of the art (alegerea predictorilor; construirea blocurilor și arhitecturii celor mai importante metode de predicție); ♦ implementarea multi-class SVM (metode; algoritmul de învățare; nucleul RBF dedicat; calcularea vectorului de greutate θ ; rezultate experimentale).
- *Multiple kernel learning and HM-SVM for bioinformatic applications* (Alexander Zien, Friedrich Miescher Laboratory, Germany): ♦ support vector machines (SVM, non-liniaritatea cu nuclee; SVM ca și perceptron); ♦ aplicații (predicting protein subsellular localization); Multiple Kernel learning (MKL, modelul MKL cu margini largi; optimizare pentru MKL; optimizarea nucleului; Multiclass Multiple Kernel Learning); ♦ aplicații (predicting protein subsellular localization).
- *Semi-Supervised Learning* (Alexander Zien, Friedrich Miescher Laboratory, Germany): ♦ de ce semi-supervised learning?; ♦ de ce și cum lucrează SSL-urile? (modele generative; semi-supervised SVM – S³VM; metoda bazată pe grafice; alte abordări).
- *Multi-Valued and UB Neurons – I* (Igor Aizenberg, Texas A&M University-Texarkana, Department of Computer Science).
- *Kernel PLS* (Mark Embrechts, Department of Decision Sciences & Engineering Systems, department of Information Technology, Rensselaer Polytechnic Institute, NY): ♦ introducere (variabile latente; paradoxul learning machine; în spatele regresiei - PCR); ♦ PCA - analiza componentelor principale (definiție; algoritmul NIPALS; PCR = Principal Component Regression; încărcarea factorilor și selecția variabilelor); ♦ PLS (Partial Least Square); ♦ PLS non-linear (nuclei; metodele nucleu-directe; K-PCA; K-PLS; pre-procesarea și centrarea nucleului; selecția variabilelor cu analiza sensibilității); ♦ Aplicații.
- *Multi-Valued and UB Neurons – II* (Igor Aizenberg, Texas A&M University-Texarkana, Department of Computer Science): ♦ memorii asociative; ♦ MLMVN (multilayer MVN-based neural network); ♦ învățarea codului genetic prin folosirea MLMVN; ♦ clasificarea în expresia genelor cu MLMVN; ♦ identificarea umbrelor cu MPMVN; ♦ rezolvarea problemelor de tipare de

clasificare în expresia genelor utilizând rețeaua neuronală bazată pe MVN; ♦ învățarea unei funcții Booleane fără prag utilizând un singur UBN.

- *Selecting Algorithms and Parameters with Meta-Learning* (Carlos Soares, Faculdade de Economia, Universidade do Porto; Nucleo de Inteligencia Artificial E Analise de Dados).
- *Text Mining* (Mark Embrechts, Department of Decision Sciences & Engineering Systems, department of Information Technology, Rensselaer Polytechnic Institute, NY): ♦ definiți „text mining”; ♦ procesul „text mining”; ♦ vizualizarea „text mining”; ♦ studii de caz (amprentarea textului; categorizarea textului; aplicarea metodelor „text mining” în bioinformatică; „consumer service center analysis”; „detecting ontologies”).

Fifth International Conference of Applied Mathematics and Computing (Obiectiv 3, Activitate 9)

În perioada 11-19 August 2008 s-a participat la cea de-a cincea conferință internațională „Applied Mathematics and Computing”, organizată la Plovdiv (Bulgaria) de către Universitatea Tehnică din Plovdiv și Universitatea de Metalurgie și Tehnologie Chimică din Sofia (Bulgaria). Un total de aproximativ 503 abstracte au fost acceptate spre prezentare (~ 300 participanți din ~ 50 țări) și publicate în 3 volume ca Proceedings al conferinței. Prezentările au fost organizate în următoarele secțiuni: ♦ Combinatorics; ♦ Graph theory; ♦ ODE, PDE, difference equations; ♦ Functional equations; ♦ Integral and differential inequalities and inclusions; ♦ Differential games; ♦ Control theory; ♦ Dynamical systems; ♦ Probability, statistics and stochastic processes; ♦ Statistical mechanics; ♦ Quantum theory; ♦ Relativity and gravitational theory; ♦ Integral and differential operators; ♦ Fractional calculus; ♦ Special functions; ♦ Generalized functions; ♦ Operator research and algebraic analysis; ♦ Fluid mechanics; ♦ Mechanics of particles and systems; ♦ Mathematical programming and optimization; ♦ Approximation theory; ♦ Numerical algebraic or transcendental equations; ♦ Numerical analysis for ordinary differential equations; ♦ Numerical analysis for partial differential equations; ♦ Numerical methods in complex analysis; ♦ Numerical methods in linear algebra; ♦ Numerical simulation; ♦ Acceleration of convergence; ♦ Interval arithmetic; ♦ Information systems; ♦ Software engineering; ♦ Software technology; ♦ System theory; ♦ Theory of data; ♦ Programming and image processing; ♦ Pattern recognition; ♦ Parallel and distributed algorithms; ♦ Communication systems; ♦ Computer aided design; ♦ Computer arithmetic and numerical analysis; ♦ Computer aspects of numerical algorithms; ♦ Computer networks; ♦ Concurrent and parallel computations; ♦ Data base; ♦ Discrete mathematics in relation to computer science; ♦ Manufacturing systems; ♦ Applications in mechanics, physics, chemistry, biology, technology, economics and industrial

problems. Așa cum reiese și din diseminarea rezultatelor, la această manifestare științifică s-a participat cu o lucrare invitată (30 minute) în domeniul proiectului de cercetare.

17th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships & Omics Technologies and Systems Biology (Obiectiv 3, Activitate 9)

Doi dintre membrii echipei de cercetare (Sorana D. BOLBOACĂ, Lorentz JÄNTSCHI) au participat la cea de-a 17 ediție a simpozionului European „*Quantitative Structure-Activity Relationships & Omics Technologies*” desfășurat în perioada 20-27 Septembrie 2008 în Uppsala, Suedia. Simpozionul a fost organizat de „Cheminformatics and QSAR Society (CI-QSAR)”. Activitățile simpozionului s-au desfășurat pe nouă secțiuni iar prezentările în cadrul acestora au fost după cum urmează:

÷ **QSAR in OMICS and Systems Biology (secțiunea 1)**

- *Jeremy K Nicholson* (Imperial College, London, UK): profilul metabolic și legătura dintre acesta și factorii de risc ai diferitelor patologii în scopul identificării celor mai bune medicamente pentru patologii de interes.
- *Elebeoba May* (Sandia Laboratories, USA): metodă asistată de calculator în predicția interacțiunii enzimă- reacție metabolică prin utilizarea secvențelor primare și a substructurilor acestora (metodă cu o acuratețe de > 80%). Colectarea datelor: WEGG – PubMed – BRENDA – WOMBAT – SciFinder – NC-IUBMB; simularea BIOXYCE; structura 3D – OMEGA.
- *Giuseppe Musumarra* (University of Catania, Italy): tehnici statistice utilizate în descoperirea biomarkerilor și elucidarea proceselor biologice (PLS = Partial Least Squares & PLS-DA = Partial Least Squares – Discriminant Analysis).
- *Christoph Steinbeck* (European Bioinformatics Institute, Cambridge): identificarea și elucidarea structurii unui metabolit necunoscut pe baza proprietăților spectroscopice prin „metabolome simulations”. NMRShiftDB este o bază de date web care conține spectre de rezonanță magnetică nucleară pentru structuri organice. Permite predicția spectrelor precum și căutare de spectre, structuri și alte proprietăți (<http://nmrshiftdb.ice.mpg.de/>). Bioclipse (<http://www.bioclipse.net/>): software online gratuit pentru chemo și bioinformatics.
- *Joannis Apostolakis* (LMU, Munich, Germany): concepte structural de metabolomi (molecule cu greutate moleculară foarte mică care pot fi luate, transformate și degradate de către celule).
- *Arthur M. Doweyko* (BMS, Princeton, USA): relații structură-activitate „moderne”. A prezentat problema corelației „nesincere”, corelație de tip șansă, corelația ireală, q^2 (corelația din analiza leave-one-out), paradoxul Kubinyi (o capacitate bună de predicție în evaluarea internă a unui model

poate avea o capacitate extrem de slabă de predicție în evaluarea pe un set extern de date și vice versa) [van Drie JH. Pharmacophore discovery - lessons learned. *Curr Pharm Des* 2003;9:1649-1664], „zgomotul” în modelele QSAR dat de erorile măsurărilor (efectul erorilor observaționale).

÷ **QSAR (secțiunea 2)**

- *Yvonne Martin* (Abbot Laboratories, USA): prezentarea aplicării neadecvate a tehnicii QSAR în designul de noi compuși activi plecând de la conceptul de ligant.
- *Pekka Tiikkainen* (University of Turku, Finland): relația dintre structura chimică și similaritatea biologică a moleculelor mici (Brutus, GRID, amprente în lumina zilei și amprente unitare).
- *Daniel Muthas* (Uppsala University, Sweden): prezentarea unei noi strategii de identificare a peptidelor active „Focused Hierarchical design of Experiments - FHDoe” care s-a dovedit a permite clasificarea corectă a >90% din peptidele investigate.
- *Anna Tsantili-Kakoulidou* (University of Athens, Athens, Greece): model SAR a unui set de compuși indolici obținut prin analiza componentelor principale (PCA = Principal Component Analysis) și proiectarea structurilor latente (PLS = Projection Latent Structures).
- *Alexander Golbraikh* (University of North Carolina, Chapel Hill, USA): problematica modelării QSAR pe eşantioane mici (valoarea p în testarea statistică a: ✖ modelelor QSAR clasificate; ✖ modelelor QSAR categorice; ✖ modelelor QSAR continue).
- *Taravat Ghafourian* (University of Kent, Chatham, UK): metodă computațională de estimare a volumului de distribuție a unui medicament prin folosirea tehnicii QSAR; modelul a fost evaluat pe un set de 327 medicamente.
- *Claire Gavaghan* (AstraZeneca, Mölndahl, Sweden): modele farmacofore de evaluare a canalelor ionice cardiace prin utilizarea metodei amprentelor TRUST.
- *Miklos Feher* (University Health Network, Toronto, Canada): modele QSAR globale (set de compuși cu diversitate înaltă) vs modele QSAR locale (set de compuși cu diversitate mică, frecvent o singură serie de compuși chimici).

÷ **QSAR and Natural Product Medicine (secțiunea 3)**

- *Svante Wold* (Umeå University & MKS Umetrics, Umeå, Sweden): utilizarea unei analize de clusteri ierarhice de tip „top down” rezultată într-o structură arborescentă a unui set de clusteri cu un număr limitat de noduri, numărul de noduri fiind ales de utilizator („PLS-Trees”).
- *Jon Gabrielsson* (AcureOmics AB, Umeå, Sweden): prin stadiul unui pacient, plecând de la normal – bolnav – boala tratată – pacient tratat și sănătos, se poate urmări și se poate identifica prin metode de clasificarea profilul metabolic ce caracterizează fiecare stadiu prin metode de regresie multivariată și Ortogonal Partial Least Squares Projections to Latent Structures (OPLS). Un studiu

funcțional al alimentației a fost realizat și s-a identificat o scădere a lactațiilor, colesterolului și trigliceridelor după consumarea de preapare din soia și a sucului de grep.

- *Heikki Käsänen* (University of Kuopio, Finland): bază de date cu produse utilizate în medicina tradițională chineză.

÷ ***Molecular Modeling and Chemical Properties (secțiunea 4)***

- *Gabriele Cruciani* (University of Perugia, Italy): metodă computațională de predicție a constantei acide de disociere (pK_a) cu ajutorul descriptorilor generați de programul GRID.
- *Gabriele Cruciani* (University of Perugia, Italy): CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) și CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis) în analiza citotoxicității alcaloizilor marini Lamellarins în cancerul de sân.
- *Vladimir A. Palyulin* (Moscow state University, Moscow, Russia): analiza receptorilor GABA (acidul gamma-acidobutiric) prin tehnici de modelare utilizând tehnicile MFTA (Molecular Field Topology Analysis) și CoMFA.
- *Jianxin Duan* (Schrödinger, USA): metodă de analiză a superpoziției și de realizare a scorurilor de suprapunere a moleculelor flexibile.
- *William A. Goddard III* (California Institute of Technology, USA): prezentarea progreselor în dezvoltarea metodelor de predicție a structurii 3D a receptorilor proteinei G (G protein Coupled Receptors).
- *Shashikant V Bhandari* (AISSMS College of Pharmacy, Pune, Maharashtra, India): tehnici 2D- și 3D-QSAR prin SW kNN-MFA (stepwise variable selection k-nearest Neighbour Molecular Field Analysis) și SA kNN-MFA (Simulated Annealing k-Nearest neighbour Molecular Field Analysis).
- *Michael P Mazanetz* (University of Nottingham, Nottingham, UK): metodă 3D-QSAR de investigare a flexibilității proteinelor în studiul inhibării chinazelor.
- *Orazio Nicolotti* (University of Bari, Bari, Italy): algoritm automat de generare a aliniamentului molecular.

÷ ***Combinatorial Chemistry and Virtual Screening (secțiunea 5)***

- *Rebecca Wade* (EMBL Research, Heidelberg, Germany; <http://projects.villa-bosch.de/mcm/>): proprietățile de afinitate ale unui set de proteine cu structuri asemănătoare (clasificare, determinarea similarității sau diferenței pentru realizarea de noi agenți selectivi, identificarea regiunilor similare sau diferite – PIPSA); corelarea proprietăților rezultat al structurii proteinei cu date de liant și cinetică - qPIPSA.
- *Knut Baumann* (Braunschweig University of Technology, Germany): validarea experimentelor de screening virtual prin minimizarea erorii în setul de date – Maximum Unbiased Validation (MUV),

- *Svava Ósk Jónsdóttir* (Technical University of Denmark, Denmark): folosirea tehnicilor de clusterizare și corelație în identificarea similarității între liniile celulare provenite din diferite țesuturi.
- ÷ **QSAR in Toxicology and Environmental Research (secțiunea 6)**
- *Martin van den Berg* (Utrecht University, Netherlands): factorii de echivalență a toxicității dioxinelor și compușilor de tip dioxinic inclusiv PCB-uriș noi valori bazate pe modele QSAR și potența relativă a efectului.
- *Alex Tropsha* (Division of Medicinal Chemistry & Natural Products, University of North Carolina, USA): testarea toxicității compușilor chimici existenți în mediu prin experimente in vivo și in vitro în contextul următoarelor date: (1) qHTS (quantitative High-Throughput Screenings <http://potency.berkeley.edu/>); (2) ZEBET (German Center for the Documentation and Validation of Alternative Methods; <http://www.bfr.bund.de/cd/1508>) – bază de date care conține toxicitatea IC50 obținută experimental in vitro pentru 347 compuși chimici și valorile LD50 obținute în experimentele in vivo.
- *Veronique Hamon* (Technologie SERVIER, Orléans, France): modelare in silico pentru activitatea citocromului P450 plecând de la descriptori moleculari (descriptorul de aliniament independent Volsurf - abilitățile moleculei ca întreg; modelul de fragmentare ISIDA; tripleți Fuzzy ai topologiei farmacoforilor) prin aplicarea diferitelor metode (PLS, algoritmi genetici, SQS – Stochastic QSAR Sampler, Support Vector Machine, MLR-based ISIDA-QSPR)
- ÷ **Case Studies in QSAR (secțiunea 7)**
- *Gerhard Klebe* (University of Marburg, Germany): discută problema estimării și predicției afinității față de receptor prin utilizarea energiei libere, compusă din contribuția entalpică și entropică.
- *Peter Kolb* (University of San Francisco, USA): design-ul identificării de noi compuși chimic activi asistat de calculator aplicat pentru receptorii beta-adrenergici.
- *Per Lek* (AcurePharma, Uppsala, Sweden): utilizarea tehnicilor QSAR în investigarea compușilor chimici cu activitate asupra receptorilor serotoninici. Ca și metode statistice s-au aplicat PLS și PCA.
- *Alfonso T. Garcia-Sosa* (University of Tartu, Tartu, Estonia): screening virtual pentru ținte virale prin tehnologia GRID (<http://www.chemomentum.org/c9m>).
- ÷ **QSAR in Chemical Risk Assessment (secțiunea 8)**
- *Ann Richard* (Environmental Protection Agency (EPA), USA): informatică – chimie – toxicologie (pesticide 3350; ingrediente cosmetice 3410; medicamente și excipineți 1815; aditivi alimentari 8627; compuși chimici > 1M lb/an 12860; compuși chimici < 1M lb/an 3911, compuși chimici

(necunoscut) 752). Pentru majoritatea compușilor chimici nu există informații cu privire la toxicitate. Viitorul în acest domeniu este integrarea și analiza unor seturi foarte mari de date. La ora actuală există mai multe baze de date de toxicologie cu conținuturi, arhitecturi și facilități diferite care fac integrarea tuturor informațiilor foarte dificilă (<http://www.epa.gov/ncct/dsstox/>; <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; <http://www.epa.gov/NCCT/dsstox/>).

- *Klaus Daginnus* (European Chemicals Bureau ECB, Ipsra, Italy): prezentarea proiectului DSSTox (Distributed Structure-Searchable Toxicity, <http://www.epa.gov/NCCT/dsstox/>) dezvoltat pentru screening-ul toxicologic și predicție cu generarea a noi date de screening (HTS = high-throughput).
- *Mark Cronin* (Liverpool John Moores University, Liverpool, UK):
- *Katrin Lundstedt-Enkel* (University of Uppsala, Uppsala, Sweden): o metodologie structurată a fost aplicată pentru a evalua contribuția metodelor non-experimentale în evaluarea riscurilor compușilor chimici. Pași metodologiei pentru screening-ul substanțelor cu concentrații foarte mari includ: colectarea de informații, aplicarea metodei relațiilor structură-activitate și a relațiilor cantitative structură-activitate. Programele utilizate în cercetare au fost: Toxtree (<http://ambit.acad.bg/toxTree/>, <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools/>) și sistemul expert DEREK [Marchant CA. Prediction of rodent carcinogenicity using the DEREK system for 30 chemicals currently being tested by the National Toxicology Program. The DEREK Collaborative Group. Environ Health Perspect 1996;104(Suppl 5):1065-1073] (<http://www.lhasalimited.org/>).
- *Mark TD Cronin* (School of Pharmacy and Chemistry, Liverpool John Moores University, UK): predicția toxicității compușilor pe date ne-testate prin utilizarea unor strategii integrate de testare (ITS = Integrated Testing Strategies). Metodologie e prezentată din perspectiva abilităților pe puncte de interes umane (sensibilitatea pielii) și efecte asupra mediului (toxicitatea acută la pești).
- *Catrin Hasselgren* (AstraZenca, Mölndal, Sweden): creșterea concentrației substanțelor toxice de la pradă la prădător, numită factor de amplificare biologică (BMF = biomagnification factor) a fost investigată printehnici QSBMR (quantitative Structure-Biomagnification Relationships) pentru un set de organoclorine și compuși brominați pe material biologic (heringi și Uria Aalge) din Marea Baltică.
- *P. Japertas* (Pharma Algorithms Inc., Villnius, Lithuania): prezentarea metodologiei unui model de determinare a similarității în setul de învățare și evaluare; evaluarea datelor experimentale pentru identificarea celor mai similari compuși cu calcularea indicelui de încredere (reliability index).
- *Catrin Hasselgren* (AstraZeneca, Sweden): evaluarea potențialului genotoxic în screening-ul in silico a noilor compuși chimici biologic activi (GWS = Genetox Warning System).

- *Byung Mu Lee* (Sungkyunkwan University, Korea): evaluarea monitorizării umane a riscului de intoxicație cu phthalați (DEHP, DBP și metaboliții acestora MEHP, MBP) pe un eșantion de 300 de probe colectate de la adulți împreună cu statutul de fumător și consumator de băuturi alcoolice.

÷ **Emerging Technologies (secțiunea 9)**

- *David Winkler* (CSIRO Molecular and Health Technologies, Australia): metode QSAR bazate pe metoda Bayes (un algoritm de maximizare împrăstierii prestabilite și o rețea neuronală) ilustrate prin exemple din domeniul științei sistemelor complexe (știință relativ nouă nonliniară care investighează comportamentul sistemelor complexe fizice, biologice sau sociale realizate din interacțiunea mai multor componente).
- *Jarl E.S. Wikberg* (Uppsala University, Uppsala, Sweden): definirea și prezentarea conceptului „proteochemometrics”; abilitățile și modalitățile de modelare QSAR prin exemplificare în screening-ul de substanțe chimice biologice active.
- *Lorentz Jäntschi* (Technical University of Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania): metodologie nouă de integrare a celor mai recente cunoștințe din chimie, matematică și medicină destinată îmbunătățirii calităților compușilor farmaceutici (creșterea abilităților biologice a compușilor chimici) prin utilizarea informațiilor obținute din structura compușilor.
- *Tudor Oprea* (University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico, USA): platforma GAUDINavigator de investigare a moleculelor mici (155907 molecule).

÷ **Prezentări poster:** 116 postere. Programe raportate a fi utilizate în cercetările acceptate ca prezentări poster:

- Openeye Scientific Software: <http://eyesopen.com>
- Multicase: <http://www.multicase.com/>
- SMARTS: <http://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smarts.html>
- TOXNET: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- Bioclipse: <http://www.bioclipse.net/>
- GenettaSoft: <http://www.genettasoft.com/>
- MOPAC: <http://www.scienceserve.com/Software/Fujitsu/Mopac.htm>
- OpenBABEL: <http://sourceforge.net/projects/openbabel/>
- RDKit: <http://sourceforge.net/projects/rdkit/>
- PyMol: <http://sourceforge.net/projects/pymol/>
- Jython: <http://sourceforge.net/projects/jython/>
- Python: <http://sourceforge.net/projects/python/>
- Chimera: <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>
- Visual Molecular Dynamics: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>

- C-lab: <http://www.theclab.com/>
- MOE (Molecular Operating Environment): <http://www.chemcomp.com/>
- Vaxijen: <http://www.jenner.ac.uk/VaxiJen/>
- Almond (GRid-Independent Descriptors): http://www.moldiscovery.com/soft_almond.php
- SIMCA-P+: http://www.umetrics.com/default.asp/pagename/software_simcappplus/c/4
- Ambit database: <http://ambit.acad.bg/ambit/php/index.html>
- BIOPET: http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index_en.php?PHPSESSID=77c080b8e855c032c457222e8119fc83
- Protein DataBase: <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>
- Ecological Structure Activity Relationships: <http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm>
- ChemAxon: <http://www.chemaxon.com/products.html>
- LedScope: <http://www.leadscope.com/>
- Molecular Networks: <http://www.molecular-networks.com/>
- Eclipse: <http://www.eclipse.org/org/documents/epl-v10.php>
- GVKBio: <http://www.gvkbio.com/>
- BioPrint: <http://www.cerep.fr/Cerep/Users/pages/ProductsServices/BioPrintServices.asp>
- Biding Database: <http://www.bindingdb.org/bind/chemsearch/marvin/index.jsp>
- DrugBank: <http://www.drugbank.ca/>

Diseminarea rezultatelor

Participări la Conferințe, Congrese, Workshop-uri, Școli de vară:

- ÷ **(poster)** Bolboacă SD, Jäntschi L. Biochemistry versus Biomathematics in Modelling of Biological Active Compounds. EuroQSAR-08 - 17th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships & Omics Technologies and Systems Biology, September 21-26, Uppsala, Sweden, 2008.
- ÷ **(invited lecture)** Bolboacă SD, Stoenoiu CE, Jäntschi L. Statistics for QSAR Models Validation. Fifth International Conference of Applied Mathematics and Computing, August 12-18, Plovdiv, Bulgaria, 2008, pp. 83.
- ÷ **(poster)** Bolboacă SD, Jäntschi L. Statistical Approach of Structure-Activity Relationships: A Case Study. Strasbourg Summer School on Chemoinformatics, 22-25 June, Strasbourg, France, 2008.

Articole:

- ÷ **(BDI: CABI, CAB Abstracts):** Bolboacă SD, Jäntschi L. Cyclicity Analysis of Amino-Acids on Type I Collagen Chains. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies 2008;65(1-2):404-409.
- ÷ **(BDI: CABI, CAB Abstracts, Thomson Reuters Zoological Record):** Bolboacă SD, Jäntschi L, Sestraș RE. Reporting Results and Associated Statistics in Quantitative Genetic Studies. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Horticulture 2008;65(1):71-79.
- ÷ **(ISI):** Bolboacă SD, Pică EM, Cimpoiu CV, Jäntschi L. Statistical Assessment of Solvent Mixtures Models Used for Separation of Biological Active Compounds. Molecules 2008;13(8):1617-1639.
- ÷ **(ISI):** Bolboacă SD, Jäntschi L. Modelling the property of compounds from structure: statistical methods for models validation. Environmental Chemistry Letters 2008;6(3):175-181.