

DOMENIUL BIOFIZICA

16 Iunie 2011

Echipa de lucru:

- Prof. Dr. **Aurel Popescu** – Universitatea din București, Facultatea de Fizică
- Prof. Dr. **Laura Tugulea** – Universitatea din București, Facultatea de Fizică
- Dr. **Ioan Turcu**- INCDTIM Cluj, Președinte Societatea Română de Biofizică Pură și Aplicată (SRBPA)
- Prof. Dr. **Tudor Luchian**- Universitatea Al. I. Cuza, Facultatea de Fizică, Iași, Vicepreședinte SRBPA
- Prof. Dr. **Dan Mihăilescu** – Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Președinte filiala București SRBPA
- Conf. Dr. **Irina Băran**, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”

(SINTEZĂ)

Tema BP 1. Probleme moderne de biofizică moleculară și computațională

- BP 1.1 Mecanisme de interacție și asocieri moleculare specifice moleculelor de interes biologic
- BP 1.2 Studii informatice vizand structura unor macromolecule biologice și a unor procese fizico-chimice care decurg la nivel molecular
- BP 1.3 Modele teoretice și computaționale (*ab initio*, DFT si semiempirice) pentru studiul dinamicii macromoleculelor biologice și al unor structuri supramoleculare
- BP 1.4 Ingineria tisulară asistată de calculator

Tema BP 2. Cercetări avansate de biofizică celulară

- BP 2.1 Caracterizarea cuplajelor energetice, electrice și mecanice dintre structuri lipidice auto-organizate (membrane planare, lipozomi) cu proteine, peptide anti-microbiene, peptide anti-cancerigene, pigmenți, agenți farmaceutici, antioxidanți naturali
- BP 2.2 Semnalizarea celulară mediată de ioni și receptori membranari și transportul prin canale membranare naturale sau artificiale
- BP 2.3 Dinamica răspunsului celular la diferiți factori de stres

Tema BP 3. Metode și tehnici fizice utilizate în investigarea biosistemelor, biocompozitelor și biomaterialelor

- BP 3.1** Tranziții structurale și procese de relaxare moleculară în complecși biomoleculari cu rol în chemoterapie, investigate prin spectroscopie vibrațională, rezonanță magnetică nucleară și difracție de raze X pe monocristale
- BP 3.2** Metoda RES (capcane și marcări de spin) în studiul modificărilor conformaționale ale unor sisteme biologice și în detecția și caracterizarea radicalilor liberi în sisteme biologice, *in vivo* și *in vitro*
- BP 3.3** Metode neinvazive de determinare a statusului celular și de detecție și manipulare la nivelul unei singure molecule

Tema BP 4. Studiul structurilor și proceselor biofizice la scară nanometrică

- BP 4.1** Biocompozite nanometrice cu aplicații bio-medicale. Detecția nanoscopică și evaluarea interacțiilor unor biomolecule cu sisteme biomimetice
- BP 4.2** Dezvoltarea unor noi sisteme cu biosenzori, bazate pe nanostructuri sau nanomateriale
- BP 4.3** Obținerea și caracterizarea unor nanostructuri fotonice și plasmonice multifuncționale pentru utilizarea lor ca senzori optici în biologia moleculară, medicină și monitorizarea mediului
- BP 4.4** Studiul interacțiilor unor nano-obiecte și nano-structuri cu mediile celulare normale și tumorale

Tema BP 5. Interacția factorilor fizici cu materia vie

- BP 5.1** Interacția radiației laser cu nanoparticule, biomolecule și celule. Efectul radiațiilor și a agenților oxidanți asupra macromoleculilor și celulelor
- BP 5.2** Magnetosensibilitatea în raport cu nanoparticule magnetice, lichide magnetice și câmpuri electromagnetice
- BP 5.3** Interacția câmpurilor electromagnetice cum organismele vii-studii biofizice la nivel membranar, celular și tisular.

I. INTRODUCERE

Biofizica reprezintă, probabil, cel mai convingător exemplu de domeniu de cercetare interdisciplinară, în care sunt integrate, în mod coerent, conceptele și metodele folosite de către: fizică, matematică, biologie, biochimie, chimie coloidală, chimie fizică și fiziologie. Mult timp, biofizica a fost studiată și aplicată ca disciplină de cercetare, mai

ales, în facultățile de medicină și biologie. Cu mici excepții notabile (printre care amintim, România, care a demarat formarea în biofizică, încă din anul 1962, la Facultatea de Fizică a Universității din București) de abia acum, biofizica a început să fie recunoscută ca o știință integrată în departamentele de fizică și în programele de învățământ ale acestora.

O tendință accentuată, la care asistăm astăzi, pe plan mondial, este aceea de a se asocia cercetările de biofizică cu dezvoltarea unor tehnici fizice puternice, folosite nu numai de către fizicieni, pentru a investiga structurile și procesele biologice, dar și de către biochimisti și biologi, în cercetările lor asupra materiei vii. Progresele majore, înregistrate de către aparatura și tehnologia fonică, utilizate în studiul biosistemelor (constituite în ceea ce, deja, se cheamă biofonică) pot servi ca un excelent argument în acest sens.

După descifrarea Genomului Uman, explorarea și cercetarea Proteomului Uman constituie un obiectiv major al cercetărilor de perspectivă ale biofizicii. Structura 3D a proteinelor, de exemplu, este chiar mai importantă, pentru funcțiile lor, decât structura lor primară. Tocmai de aceea, biofizicienii pot contribui, în mod decisiv, la descifrarea structurii 3D a biomoleculelor implicate în funcțiile celulare normale sau patologice (e.g., când prioniir generează boli neurodegenerative).

Una din marile provocări ale biofizicii este înțelegerea modului în care macromoleculile “liniare” (1D) se împachetează în structuri 3D funcționale. Această cunoaștere va deschide calea conceperii și realizării de medicamente mult mai specifice și, prin urmare, mult mai eficiente, în tratarea maladiilor.

Menționăm trei domenii de biofizică deosebit de importante, în care abilitățile fizicienilor/biofizicienilor, pot fi folosite maximal, în viitorul apropiat și îndepărtat: 1) imaginarea unor tehnici fizice de determinare a proprietăților fizice și biochimice ale *unei singure molecule* (single molecule biophysics) sau ale *unui singur complex de macromolecule*; 2) interpretarea și înțelegerea datelor complexe și a multitudinii de procese implicate în *dezvoltarea și diferențierea celulară*, adică în *procesul de morfogeneză* (de ex., de ce și când unele celule evoluează spre celule musculare, în timp ce, alte celule identice cu primele la un moment dat, evoluează spre celule nervoase); 3) găsirea unei “explicații fizice radicale” (în sensul lui Delbrück, biofizician, laureat al Premiului Nobel) a funcțiilor celulare complexe.

Temele și subiectele, propuse mai jos, acoperă, în mare măsură, preocupările recente și tendințele de largă perspectivă, în domeniul cercetărilor de biofizică, pe plan național și internațional.

(DEZVOLTARE)

II. TEME SI SUBIECTE DE CERCETARE

Tema BP 1. Probleme moderne de biofizică moleculară și computațională

BP 1.1 Mecanisme de interacție și asocieri moleculare specifice moleculelor de interes biologic

Toate procesele vieții nu pot avea loc în afara interacțiilor biomoleculare multiple și corelate, care se desfășoară în permanență în orice celulă. În astfel de interacții, sunt angrenate toate componentele materiei vii, începând cu *ionii mici* și *micromoleculele*, trecând prin *mesomolecule* și ajungând la *macromolecule*.

Cele mai importante reacții biomoleculare pentru procesele vitale, sunt *interacțiile specifice*, adică acele interacții care conduc la *asocieri preferențiale* între parteneri. Aceste interacții specifice sunt rezultatul: a) *complementarității* de formă geometrică sau de sarcină electrică a “suprafețelor” partenerilor; b) formării unei *rețele extinse de legături de hidrogen*, în zona situs-ului de legare; c) existenței a numeroase *interacții van der Waals* sau *hidrofobe*; d) rigidizării unei *bucle flexibile* macromoleculare care închide, ca un capac, ligandul într-o cavitate a macromoleculei.

Exemple tipice și interesante de reacții specifice sunt acelea ale interacțiilor *enzimă-substrat* și *proteină-ligand*. Pentru enzime, liganzii naturali sunt substratele specifice care se leagă la *centrele active* ale enzimelor, înainte de a fi transformați chimic, în produși de către acestea. Pe de altă parte, *receptorii membranari* (care sunt proteine) leagă specific liganzii, fără ca aceștia să fie modificați chimic, liganzii inducând însă *modificări conformaționale (alosterice)* ale receptorilor, cu răsunet pentru întreaga celulă.

Interacțiile specifice sunt caracterizate, printre altele, de *constanta de afinitate*, la echilibru, K_A . În termeni cantitativi, o afinitate mare înseamnă o valoare mare a lui K_A . În funcție de proprietățile partenerilor, constanta de afinitate a interacțiilor specifice, poate varia pe mai multe ordine de mărime: de la $\sim 10^4$ la 10^{10} M^{-1} . De exemplu, proteina C din grupul *Xeroderma pigmentosum* leagă centrina umană 2, cu o constantă, K_A de $\sim 10^8 \text{ M}^{-1}$, în timp ce interacția, înalt specifică, dintre unii anticorpi de tip IgG și antigenele lor specifice este caracterizată de o constantă de afinitate de $\sim 10^9 \text{ M}^{-1}$. În cazul interacției, *streptavidină-biotină* (vitamina B7), constanta de afinitate este chiar mai mare, aceasta fiind una dintre *cele mai puternice interacții non covalente cunoscute în Natură*: $K_A = 10^{14} \text{ M}^{-1}$.

Obiective. Funcțiile celulare ale multor proteine sunt reglate de către molecule mai mici, numite *liganzi*, care se leagă reversibil de proteine și: fie *stimulează* (cazul *agoniștilor*), fie *inhibă* (cazul *antagoniștilor*) activitatea celulară a proteinelor. Din acest motiv, se vor studia un număr de interacții specifice folosind o paletă bogată de metode biofizice: spectrofotometrice, spectrofluorimetrice, microcalorimetrice etc.

BP 1.2 Studii informatice vizând structura unor macromolecule biologice și a unor procese fizico-chimice care decurg la nivel molecular

Conformația unei proteine este elementul determinant pentru realizarea funcției sale. Modificarea conformației unei proteine este necesară pentru atasarea liganzilor sau pentru a cataliza un proces. Multe procese care implică proteine receptoare sunt realizate prin modificarea conformației receptorului. Astfel, realizarea funcției biologice a unei proteine se află în strânsă legătură cu structura și dinamica sa. Modificarea conformației

unei proteine este favorizata de flexibilitatea sa interna; astfel costurile energetice pentru realizarea modificarilor sunt relativ scazute.

Obiective:

- construirea si validarea modelelor structurale pentru proteine cu structura necunoscuta,
 - calculul structurii si proprietatilor moleculare prin metode Ab Initio, DFT si semiempirice,
 - identificarea caracteristicilor fractale ale structurii si dinamicii moleculelor biologice,
 - legaturi de hidrogen intra si intermoleculare,
- modelarea tranzitiilor conformationale ale proteinelor.

BP 1.3 Modele teoretice și computaționale (*ab initio*, DFT si semiempirice) pentru studiul dinamicii macromoleculelor biologice și al unor structuri supramoleculare

Tematica de cercetare are in vedere elaborarea unui model teoretic pentru “crosslinking” intre bazele ADN si aminoacizii din proteine, prin studiul dinamicii starilor excitate ale acestor sisteme moleculare.

Concret, se identifica caracteristici fractale ale structurii si dinamicii moleculelor biologice, analizam interactiuni ale acestora cu diferiti liganzi (activtaori, inhibitori, etc) prin docare (docking) moleculară si simulare a dinamicii molecular si facem studii computationale asupra difuziei si reactiilor chimice in medii aglomerate.

Obiective. Se vor intreprinde studii bioinformaticice asupra macromoleculelor biologice si a unor procese fizico-chimice care decurg la nivel molecular.

Ecuatia fundamentală care determina proprietățile sistemelor atomice și moleculare este ecuația Schrödinger pentru care soluții analitice exista numai pentru câteva cazuri model simple. In scopul descrierii sistemelor reale au fost dezvoltate programe de calculul cuantic (QM) destinate sistemelor atomice și moleculare. Principele aproximatiilor utilizate se bazeaza pe metode *ab initio* și DFT (density functional theory) respectiv metode semiempirice. Calculele *ab initio* utilizeaza hamiltonianul complet și corect și nu foloseste alte date experimentale, cu exceptia constantele fizice fundamentale. Metoda DFT nu calculeaza functia de undă moleculară, ci doar densitatea de probabilitate a electronilor și energia moleculara electronica. Metodele semiempirice sunt mai putin costisitoare computational, folosesc un hamiltonian aproximativ simplificat dar necesita un set de parametri externi pentru obtinerea de rezultate adecvate.

Metodele bazate pe câmpuri de forte și potențiale interatomice sunt cele mai putin costisitoare computational. Ele nu sunt metode de mecanica cuantica și se bazeaza pe ajustarea unui set de parametri empirici. Moleculele sunt, de obicei, vizualizate ca un ansamblu de atomi legati prin legaturi covalente sau necovalente. Energia moleculara este exprimată ca o sumă de termeni care corespund legaturilor covalente sau de hidrogen, unghiurilor de torsiune, interactiunilor van der Waals și electrostatice etc. Forma matematică a termenilor de energie variaza de la câmp de forță la câmp de forță, funcția de potențial a sistemului depinzand de poziția relativă a atomilor și returnează valori energetice care variaza în funcție de conformație. Conformatia cea mai stabila a sistemelor atomice si moleculare investigate se obtine prin minimizarea energiei.

Obiective. Vor fi dezvoltate programe de calculul cuantic (QM) destinate sistemelor atomice și moleculare, folosind un hamiltonian aproximativ simplificat și un set de parametri externi, pentru obtinerea de rezultate adecvate.

BP 1.4 Ingineria tisulară asistată de calculator

Ingineria tisulară își propune realizarea unor structuri multicelulare prin care se pot înlocui, repara sau regenera țesuturile lezate. Domeniul se află la interfața dintre biologie, chimie, fizică și inginerie, iar prin obiectivele sale este înrudit cu medicina regenerativă. Abordarea tradițională a ingineriei tisulare, cunoscută sub numele de “top-down tissue engineering”, implică utilizarea unor biomatrice poroase, alcătuite din polimeri naturali sau artificiali, care servesc drept suport pentru celulele dependente de ancoraj și le asigură accesul la gazele și nutrienții dizolvați în mediul de cultură. Metoda tradițională a produs, până în prezent, cele mai multe structuri tisulare care au trecut testele clinice (ex. piele, cartilaj, vezică urinară). Metoda nu a permis, însă, realizarea unor module de organ voluminoase, vascularizate, motiv pentru care se lucrează intens la perfecționarea ei și la elaborarea unor metode alternative, cum ar fi cele de tip “bottom-up tissue engineering”, în care se construiesc subansamble de dimensiuni de ordinul 0.1 mm, iar structura tisulară se obține prin auto-organizarea (eventual dirijată) a acestora. Simulări pe calculator ale proceselor de reorganizare a celulelor au fost utilizate în contextul metodei tradiționale pentru a caracteriza distribuția celulelor în biomatrice, iar în contextul unor tehnologii alternative pentru testarea unor ipoteze de lucru, contribuind astfel la optimizarea experimentelor și la elucidarea unor mecanisme. Membrii colectivului Disciplinei de Biofizică de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara (UMFVBT) au contribuit la elaborarea unor programe originale de simulare a auto-organizării celulelor aderente în structuri tisulare. Aceste programe au dat naștere la colaborări cu alte instituții românești, precum Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București, Academia Română Filiala Timișoara, Universitatea de Vest din Timișoara și Universitatea “Politehnica” din Timișoara.

Obiective. Preocupările de viitor includ dezvoltarea unor programe de calcul mai eficiente și clarificarea legăturii dintre parametrii de model și mărimile măsurabile.

III. RESURSE EXISTENTE (Tema 1)

1) Resurse umane si educaționale

Universitatea din București, Facultatea de Fizică

Prof. Dr. Aurel Popescu
Prof. Dr. Doina Gazdaru
Prof. Dr. Laura Tugulea
Lect. Dr. Claudia Chilom
Lect. Dr. Marcela Barbinta
Drd. Claudia Mihai
Drd. Gabriel Baranga

Drd. Oana Popa

Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Iași (USAMV)

Prof. dr. Servilia OANCEA

Universitatea din București, Facultatea de Biologie

- Prof. Dr. Dan Florin Mihailescu
- Lect.Dr. Avram Speranta
- CS Dr. Istvan Svab
- AsC Drd. Octavian Calboren
- AsC Drd. Livia Petrescu
- AsC Drd. Maria Mernea
-

Institutul National de Cercetare-Dezvoltare pentru Științe Biologice

- Marian Buțu
- Manuela Sidoroff
- Stefan Popescu
- Alina Butu
- Diana Golea
- Carmen Manole

Universitatea de Vest, Timisoara Facultatea de Chimie-Biologie-Geografie

- Prof. Dr. Adriana Isvoran,
- Prof. Dr. Vasile Ostafe,
- Lector Dr. Pitulice Laura,
- Asist Dr. Craciun Dana,
- Drd. Ciorsac Alecu

Universitatea “Babes-Bolyai”Facultatea de Fizica, Cluj-Napoca

- Prof.dr. Vasile Chiș
- Prof.dr. Monica Culea
- Prof.dr. Viorica Simon
- Lect.dr. Nicolae Leopold
- Drd. Alexandra Falamas

INCDTIM Cluj-Napoca, Departamentul de fizica moleculara si biomoleculara

Dr. Attila Bende
Dr. Cristian Morari
Dr. Ioan Turcu,

Dr. Diana Bogdan

Universitatea A I Cuza Iasi, Facultatea de Stiinte

Prof. Dr. Dorina Creanga

UMF “Victor Babeş” (MFVBT) din Timișoara

Prof. Dr. Adrian Neagu

Pe moment, la UMFVBT sunt trei persoane implicate în acest domeniu de cercetare. Acest număr este mult sub cel necesar. Imposibilitatea angajării unor tineri și ineficiența finanțării pozițiilor de doctorat cu frecvență au făcut ca, în ultimii trei ani, grupul nostru să stagneze în privința resursei umane. La acest aspect se adaugă și supraîncărcarea cu sarcini didactice a personalului existent. Pentru derularea normală a cercetărilor ar fi necesare încă 3-5 poziții de doctorand cu frecvență și o poziție de administrator de rețea, respectiv cluster de calcul.

UMF “Carol Davila” Bucuresti

Prof. univ. Dr. Eugenia Kovacs

Conf. univ. Dr. Tudor Savopol

Sef Lucrari Dr. Octavian Doaga

Resurse educationale:

- Cursuri si laboratoare de biofizica si bioinformatica;
- Coordonarea de lucrari de licenta, dizertatie si doctorat care se inscriu in prezenta tema.

2. Infrastructura de cercetare

INCDTIM Cluj-Napoca.

Sistem de calcul distribuit integrat in infrastructura grid Internationala prin site-ul RO-14-ITIM;

Cluster MPI dedicat calculelor de modelare moleculară

Universitatea din București. Facultatea de Fizică.

Sistem de masurare fluorescenta Perkin Elmer, cu accesorii

Spectrofotometru UV-VIS, Perkin Elmer,

Termostat de precizie cu recirculator

Fluorimetru cu rezolvare temporala - Edinburgh Instruments

Spectrofotometru IR cu Transformata Fourier (FTIR)

Instalatie de deionizare si purificare a apei

Sistem de electroelutie si concentrare

Servere de calcul pe care ruleaza aplicatii software destinate modelarii molecular
Computere
Retea GRID

UMF Victor Babeș, Timișoara. dispune de un cluster de calcul ce include 10 calculatoare cu procesoare dual-core. Acesta rulează sub sistemul de operare Linux administrat sub platforma Rocks 5.3. Dotarea noastră este la nivelul minim la care se pot produce rezultate publicabile. Pentru simulări care necesită resurse de calcul serioase grupul nostru face apel la colaborări internaționale. Necesarul de echipamente pentru acest domeniu de cercetare se află cu un ordin de mărime peste resursele de care dispunem. În funcție de problema studiată și metoda aleasă, simulările de interes practic necesită calcul paralel pe sute de procesoare.

3. Cooperare (si internă internațională)

Associate Professor Dr. Valerică Raicu, Wisconsin University, Milwaukee, USA
Dr. Simona Miron, Unité de Biophysique Moléculaire, Institut Curie, Orsay, France
Associate Professor Dr. Liviu Movileanu, Syracuse University, New York, USA

- Freie Universität Berlin, Fachbereich Physik - Theoretical Molecular Biophysics (Junior Professor Dr. Dr. Ana-Nicoleta Bondar);
 - National Institute of Chemistry, Ljubljana, SLOVENIA - Lab. for Molecular Modeling and NMR (Dr. Franci Merzel);
 - Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, USA (Professor Jeremy C. Smith);
 - Syracuse University, New York, USA (Associate Professor Dr. Liviu Movileanu);
 - Materials and Engeneering Research Institute, Hallam University, Sheffield, UK (Professor Mauro F Pereira);
 - Departamentul de Chimie Fizica al Universitatii Barcelona (Prof. Dr. Francesc Mas, Prof. Dr. Eudald Vilaseca);
 - MTI Bioinformatique, Universitatea Paris Diderot (CP 1 Dr. Maria Miteva);
 - CEA Saclay Franta, Departamentul de Stiinte ale Vietii (Conf. Dr. Veronica Beswick, CP 1 Dr Nadege Jamin);
 - Institutul Curie Orsay (CP1. Dr. Liliane Mouawad).
 - Centrul de Biochimie Aplicata si Biotehnologie BIOTEHNOL
 - Institutul de Matematica "Simion Stoilow" al Academiei Romane
 - Department of Computer Science, Wayne State University
 - Université des Sciences et Technologies de Lille
 - Laval Institut Universitaire De Technologie
1. Departamentul de Chimie Fizica al Universitatii Barcelona (Prof. Dr. Francesc Mas, Prof. Dr. Eudald Vilaseca)
 2. MTI Bioinformatique, Universitatea Paris Diderot (CP 1 Dr. Maria Miteva),
 3. CEA Saclay Franta, Departamentul de Stiinte ale Vietii (Conf. Dr. Veronica Beswick, CP 1 Dr Nadege Jamin).
 4. Institutul Curie Orsay (CP1. Dr. Liliane Mouawad).

Prof. dr. Gabor Forgacs de la University of Missouri, Columbia, MO, U.S.A.
Prof. dr. Roger Markwald de la Medical University of South Carolina, Charleston, SC, U.S.A.
Prof. dr. Alexander Small de la California State University Pomona, CA, U.S.A.
Institutul de Biofizică (Dr. András Dér, Dr. György Váró și Dr. László Zimányi)
Biological Research Centre of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Ungaria.
Prof. Dr. Em. Janos J. Ladik, Chair for Theoretical Chemistry and Laboratory of the National Foundation for Cancer Research, Friedrich-Alexander-University-Erlangen-Nürnberg, Egerlandstr. 3, 91058 Erlangen, Germany, E-mail: Janos.Ladik@chemie.uni-erlangen.de
Dr. Ferenc Bogar, Supramolecular and Nanostructured Materials Research Group of the Hungarian Academy of Sciences, University of Szeged, Dóm tér 8., 6720 Szeged, Hungary, E-mail: bogar@sol.cc.u-szeged.hu

Referințe bibliografice

- Jensen, K.S., Johansson, E., Jensen, K.F., Structural and enzymatic investigation of the *Sulfolobus solfataricus* uridylyate kinase shows competitive UTP inhibition and the lack of GTP stimulation. *Biochemistry*, **46**, 2745-275., 2007
- Raicu, V., and Popescu, A., *Integrated Molecular and Cellular Biophysics*, Springer, 2008
- Schmidt, M., Pahl, R., Srajer, V., Anderson, S., Ren, Z., Ihee, H., Rajagopal, S., and Moffat, K. Protein kinetics: structure of intermediates and reaction mechanism from time-resolved X-ray Data. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 4799, 2004
- Serdyuk, I. N., Zaccai, N. R., Zaccai, J. *Methods in molecular biophysics. Structure, dynamics, function*, Cambridge University Press, Cambridge, New York, Melbourne, 2007
- Takeuchi, K. and Wagner, G. NMR studies of protein interactions, *Curr. Opinion Struct. Biol.*, **16**, 109, 2006
- Dechancie, J., Houk, K. N. The Origins of Femtomolar Protein-Ligand Binding: Hydrogen-Bond Cooperativity and Desolvation Energetics in the Biotin-(Strept)Avidin Binding Site, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 5419–29, 2007
- Firanesco, C. G., Craescu, C. T., and Popescu, A. I., Parameters of Interaction between Proteins and Their Specific Ligands, Deduced by Isothermal Titration Calorimetry, *Romanian J. Phys.*, **51**, 443-457, 2006
- Popescu A., Miron S., Blouquit Y., Duchambon P., Christova P., Craescu C. T., *Xeroderma pigmentosum* group C protein possesses a high affinity binding site to human centrin 2 and calmodulin, *J. Biol. Chem.*, **278**, 40252–40261, 2003
- Scanlon, S. and Aggeli, A., Self-assembling peptide nanotubes, *Nano Today*, **3**, 22-30, 2008
- A.I.Lerescu , S. Oancea, I. Grosu, Collection of mutually synchronized chaotic systems, *Physics Letters A*, 352, 2006, 222–226

S. Oancea, F. Grosu, A. Lazar, I. Grosu, Master-slave synchronization of Lorenz systems using a single controller, *Chaos, Solitons & Fractals*, 41, 2009, 2575-2580

1. Computer-Aided Drug Design Applied to Beta and Gamma Secretase Inhibitors- Perspectives for New Alzheimer Disease Therapy

Speranța Avram, Adina L. Milac, D. Mihăilescu, Aurelia Dabu & Maria L. Flonta
Current Enzyme Inhibition, 2, 311-328 (2006). IP 0, C 0

2. Common pharmacophoric footprint for AIDS vaccine design.

C. Pfisterer, D. Mihăilescu, J.C. Smith & J. Reed.
Journal of Medicinal Chemistry 47, 3723-3729 (2004). IP 4.820, C 3

3. Convergence in peptide folding simulation: multiple trajectories of a potential AIDS pharmacophore

D. Mihăilescu, Jennifer Reed & J. C. Smith
Biopolymers 70, 121-133 (2003) IP 2,733 C 2

4. Solution structure of a putative HIV1 immunogenic peptide: computer simulation of the principal CD4 binding domain of gp120

D. Mihăilescu, J. C. Smith & Jennifer Reed
Journal of Medicinal Chemistry 45, 1019-1025 (2002) IP 4,566 C 4

5. Comparative study of some energetic and steric parameters of the wild type and mutants HIV-1 protease: a way to explain the viral resistance

S. Avram, L. Movileanu, D. Mihăilescu & M.L. Flonta
J Cell Mol Med. 6, 251-260, 2002 IP 0 C 6

6. Atomic Detail Peptide-Membrane Interactions: Molecular Dynamics Simulation of Gramicidin S in a DMPC Bilayer.

D. Mihăilescu & J. C. Smith
Biophysical Journal 79, 1718-1730 (2000) IP 4,462 C 14

8. Influence of some local anesthetics and alcohols on membranes,

P. T. Frangopol & D. Mihăilescu
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 22, 3-22 (2001) IP 1,476 C 13

9. Spontaneous electrical potential oscillation on a filter impregnated with soybean

1. Marian BUTU, Alina BUTU, *CAP. III Metode de analiza a proteinelor*, capitol in *BIOINFORMATICA* vol II, 2008, Ed. Tehnica, pag. 20-38, ISBN 978-973-31-2290-6

2. Manuela SIDOROFF, Alina BUTU, Marian BUTU, *BIOINFORMATICA vol I -calcul molecular si metode de simulare-*, 2006, Ed. Tehnica, 150 pag., ISBN 978-973-31-2299-9

1. Marian BUTU, Alina BUTU, *Sistem bioinformatic pentru obtinerea traiectoriilor de dinamica moleculara a secventelor proteice*, A/01055 din 5.11.2010
2. Alina BUTU, Marian BUTU, *Metoda de analiza a conformatie secventelor proteice*, A/01054 din 5.11.2010

1. Marian BUȚU, Alina BUȚU, *Antimicrobial peptides – natural antibiotics*, Romanian Biotechnological Letter, ISSN 1224-5984, 2011
2. Marian BUȚU, Alina BUȚU, *Parallel molecular dynamics simulation for protein sequences on PC-cluster and server*, Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, ISSN 1454-4164, 2296-2300, 12(11), 2010
4. Marian BUȚU, Alina BUȚU, *Application of molecular dynamics simulations method for peptide IED3*, Banat's Journal of Biotechnology, ISSN 2068-4673 (Print), ISSN 2068-4738 (CDROM), vol 1(2), 21-26, 2010

1. A. Bende, F. Bogár, F. Beleznyay and J. Ladik: "*Model calculation of the specific hole conductivities of the three homopolynucleotides, poly(guanilic acid), poly(adenilic acid) and polythymidine in presence of water and Na⁺ ions*", Solid State Communications, **150**(9-10), 446 - 449 (**2010**).
2. J. Ladik, A. Bende and F. Bogár: "*Charge Transfer between DNA and Proteins in the Nucleosomes*", Theoretical Chemistry Accounts, **125**(3-6), 185 - 191 (**2010**).
3. A. Bende, F. Bogár and J. Ladik: "*A Simple Model for the Band Structure and D.C. Conductivity of an Infinite C=O...H-N Chain Perpendicular to the Protein Backbone*", International Journal of Quantum Chemistry, **109**(3), 612 - 617 (**2009**).
4. A. Bende, F. Bogár, F. Beleznyay and J. Ladik: "*Calculation of the hole mobilities of the three homopolynucleotides poly(guanilic acid), poly(adenilic acid), and polythymidine in the presence of water and Na⁺ ions*", Physics Review E, **78**(6), Article №: 061923 (**2008**).
5. A. Bende, F. Bogár and J. Ladik: "*The Role of Water and K⁺ Ion in the Charge Transfer between PO₄⁻ Grups of DNA and the Lysine⁺ and Arginine⁺ Side Chains of Histone Proteins*", Chemical Physics Letters, **463**(1-3), 211 (**2008**).
6. J. Ladik, A. Bende, and F. Bogár: "*The electronic structure of the four nucleotide bases in DNA, of their stacks and of their homopolynucleotides in the absence and presence of water*", Journal of Chemical Physics, **128**, 105101 (**2008**).
7. J. Ladik, A. Bende, and F. Bogár: "*Calculation of the band structure of polyguanilic acid in the presence of water and Na⁺ ions*", Journal of Chemical Physics, **127**, 055102 (**2007**).
8. A. Bende, F. Bogár and J. Ladik: "*Charge Transfer between the PO₄⁻ groups of DNA and the arginine⁺ and lysine⁺ side chains of proteins*", Chemical Physics Letters, **437**, 117 - 119, (**2007**).
9. A. Bende, F. Bogár and J. Ladik: "*Model calculations of the energy band structures of double stranded DNA in the presence of water and Na⁺ ions*", Solid State Communications, **151**(4), 301 - 305 (**2011**).

1. Isvoran A, E. Vilaseca, Unipan L, Garces J.L., F. Mas, Computational study of diffusion in cellular two dimensional crowded media modelled as a mixture of mobile and immobile obstacles, *Revue Roumaine de Chimie*, 53, 2008:415-419
2. Pitulice L., Isvoran A., Chiriac A., Structural features of proteins reflected by structural scaling laws, *Journal of Serbian Chemical Society*, 73, 2008: 805 - 813
3. Crăciun D., Isvoran A., Avram N.M., Statistical scaling laws reflecting structural properties of the hydrolases, *Rom. Jour.Phys.*, vol.54 (5-6): 449-457, 2009
4. D.Craciun, A.Isvoran, N.M.Avram, Does fractal characteristics of hemoglobin change from one organism to another?, *Romanian Journal of Physics*, 2009, 54 (5-6), 569-575
5. Pitulice L., Isvoran A., Craescu C.T., Chiriac A., Scaling properties of radius of gyration and surface area for EF hand calcium binding proteins, *Chaos Solitons and Fractals*, 40: 684-690, 2009
6. L. Mouawad., A. Isvoran, E. Quiniou., C. Craescu, What does determine the degree of compactness of a calcium binding protein?, *FEBS Journal*, 2009, 276, 1082-1093
7. D. Craciun, A. Isvoran, N. M. Avram, Long range correlation of hydrophobicity and flexibility along the calcium binding proteins chains, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 388 (2009) pp. 4609-4618
8. Crăciun D., Isvoran A., Avram N.M., Long-range correlation in atomic vibrations of chicken lysozyme backbone, *Acta Polonica A* 116 (4), 445-4447, 2009
9. Crăciun D., Isvoran A., Avram N.M., Distinct fractal characteristics of monomer and polymer proteins surfaces, *Fractals*, 2010, 18 (2), pg 1-8
- 10.

- Fleming PA, W. Argraves S, Gentile C, Neagu A, Forgacs G, Drake CJ. 2010. Fusion of uniluminal vascular spheroids: A model for assembly of blood vessels, *Dev. Dyn.* 239 (2) 398-406.
- Jakab K, Norotte C, Damon B, Marga F, Neagu A, Besch-Williford CL, Kachurin A, Church KH, Park H, Mironov V, Markwald RR, Vunjak-Novakovic G, Forgacs G. 2008. Tissue Engineering by Self-Assembly of Cells Printed into Topologically Defined Structures, *Tissue Engineering: Part A*, 14 (3):413-421.
- Neagu A, Jakab K, Jamison R, Forgacs G. 2005. Role of physical mechanisms in biological self-organization, *Phys. Rev. Lett.* 95:178104-1-4.
- Jakab K, Neagu A, Mironov V, Markwald RR, Forgacs G. 2004. Engineering biological structures of prescribed shape using self-assembling multicellular systems, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:2864-2869.

1. Doaga IO, Savopol T, Neagu M, Neagu A, Kovács E., The kinetics of cell adhesion to solid scaffolds: an experimental and theoretical approach, *J Biol Phys.* 2008 34(5):495-509
2. Jakab K, Damon B, Marga F, Doaga O, Mironov V, Kosztin I, Markwald R, Forgacs G, Relating cell and tissue mechanics: implications and applications, *Dev Dyn.* 2008 237(9):2438-49

3. Doaga IO, T. Savopol, A. Neagu, E. Kovacs, Study about cell adhesion kinetics on solid biomatrices, Rom. J. Biophys. 2007 17(3):177-183
1. Atala, A., Engineering organs, Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:575–592.
2. Catledge, S.A., Vohra, Y.K., Bellis, S.L., Sawyer, A.A., Mesenchymal stem cell adhesion and spreading on nanostructured biomaterials, J. Nanosci. Nanotechnol., 4, 986–989 (2004)
3. Fröhlich M, et all, Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance, Curr Stem Cell Res Ther. 2008 Dec;3(4):254-64.
4. Ma T, Grayson WL, Fröhlich M, Vunjak-Novakovic G., Hypoxia and stem cell-based engineering of mesenchymal tissues, Biotechnol Prog. 2009 Jan-Feb;25(1):32-42

IV. POTENTIAL APLICATIV SI IMPACT ECONOMIC (Tema 1)

Tema si subiectele vizează, mai ales, *cercetări cu caracter fundamental*. Aceste cercetari fundamentale își vor găsi aplicații în *domeniul bio-medical*, legate de noi metode terapeutice (genomice, proteomice), de concepere a noi medicamente (*intelligent drug design*) și de înțelegere a mecanismului de acțiune al acestora, la nivel molecular.

II. TEME SI SUBIECTE DE CERCETARE

BP 2. Cercetări avansate de biofizică celulară

BP 2.1 Caracterizarea cuplajelor energetice, electrice și mecanice dintre structuri lipidice auto-organizate (membrane planare, lipozomi) cu proteine, peptide anti-microbiene, peptide anti-cancerigene, pigmenți, agenți farmaceutici, antioxidanți naturali

Printr-o abordare multidisciplinară, studiile urmaresc să elucideze detaliile moleculare ale structurii, dinamicii, topologiei și a mecanismului de acțiune a unor peptide antimicrobiene, anticancerigene și proteine, antioxidanți naturali și agenți farmaceutici în condițiile inserării acestora în biomembrane sau modele ale acestora (lipozomi, bistraturi lipidice plane). Interesul social deosebit asimilat unor asemenea investigații științifice rezidă în necesitatea de a se dezvolta terapii novatoare, de exemplu datorita rezistenței fiziologice ce apare în cazul antibioticelor clasice, precum și a efectelor secundare ale terapiei convenționale. Rezultatele obținute au vizat analiza detaliată și înțelegerea unora din factorii chimici, biologici și fizici, ce guvernează potențialul litic precum și specificitatea unor peptide și predicția de novo a unor noi structuri moleculare polimerice cu potențial litic antimicrobial ridicat, mai mare decât al antimicrobienelor clasice. Studiarea cantitativă și calitativă a efectului unor peptide antimicrobiene asupra unor membrane microbiene și eucariote, prin tehnici de electrofiziologie la nivel de ,singură moleculă' și biologie moleculară, precum și analiza cantitativă a adsorbției membranare și a cineticii de inserție a acestora prin tehnici de

fluorescență și tehnici ‘voltage-clamp’, au permis evaluarea calitativă a energiilor de interacțiune dintre aceste peptide și membrane celulare, și evaluarea conductanței electrice a porilor formați de peptidele selectate.

Obiective. Rezultatele derivate din implementarea acestor studii ar putea permite ulterior dezvoltarea unor aplicații în industria farmaceutică creând oportunități pentru obținerea unor terapii inovante în domeniul tratamentelor infecțiilor microbiene.

În prezent, există o paradigmă interesantă care atribuie bistratului lipidic roluri majore în procesele de regularizare alosterică ale diferitelor proteine membranare, prin intermediul manifestării proprietăților fizice și chimice ale membranei. Una din paradigmele propuse în aceste studii, a fost cea referitoare la interacțiunile manifestate între câmpul electric dipolar membranar și peptide sau proteine inserate în membranele lipidice artificiale. Rezultatele preliminare au arătat faptul că procesele de adsorbție și inserție membranară a peptidei antimicrobiene *alameticina* induc alterarea potențialului de dipol membranar. Mai mult, alterarea profilului de potențial electric membranar – cauzat în principal de modificarea asimetrică a potențialului de dipol membranar – conduce la modificarea proprietăților de transport ionic al canalelor de *alameticină*. Studiind în continuare interdependența dintre activitatea membranară a unor peptide și proprietățile mecanice membranare, prin experimente de electrofiziologie realizate pe membrane artificiale reconstituite din fosfatidilcolină cu unul sau cu două lanțuri hidrocarbonate mono-nesaturate, am demonstrat faptul că gradul mai mic de împachetare al lanțurilor hidrocarbonate lipidice dat de prezența unui număr mai mare de nesaturări (cum este cazul lipidei DOPC), facilitează activitatea electrică a porilor peptidei *HPA3* inserați în membrana lipidică. În ceea ce privește studiarea influenței modificărilor proprietăților electrice ale membranei asupra fenomenelor de transport prin porinele din clasa *OmpF*, am abordat inițial problematica interesantă a posibilei interacțiuni electrostatice între biomembrana în care se găsește inserată porina și grupările ionizabile din zona sa de constricție, ce joacă un rol esențial în procesele de transport a antibioticelor beta-lactamice prin aceste porine. Valori mari și negative ale diferenței de potențial aplicate membranei, tăria ionică mai mică a mediului fiziologic precum și scăderea potențialului de dipol membranar prin adiția phloretinului, conduc la creșterea concentrației de $[H^+]$ la nivelul porului de *OmpF* și implicit a ratei de protonare a reziduurilor ionizabile ceea ce induce o accentuare a fluctuațiilor de curent ale canalului de *OmpF*.

Stadiul actual și obiective. Datele experimentale obținute, subliniază și evidențiază, o dată în plus, posibilitatea practică prin care, modificând controlabil profilul electric membranar, precum și condițiile fiziologice în care au loc procesele de inserție membranară, tăria ionică, compoziția bistratului lipidic, se pot obține detalii precise privind mecanismele moleculare ce determină efectul litic al unor peptide antimicrobiene și proteine.

Subiectul 2.2 Semnalizarea celulară mediată de ioni și receptori membranari și transportul prin canale membranare naturale sau artificiale

Ionii de calciu au un rol important în reglarea a numeroase procese fiziologice, incluzând fertilizarea, proliferarea celulară, contractia musculară, secreția și memoria. Ionii Ca^{2+} sunt eliberați din reticulul endo/sarcoplasmatic prin activarea receptorilor de

inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) sau de ryanodina (Ry), care funcționează ca și canale ionice de calciu. Grupul de cercetători de la UMF București a dezvoltat un formalism teoretic original al difuziei anizotrope a ionilor Ca^{2+} în citosol, în prezența unor bariere difuzive introduse de reticulul endo/sarcoplasmatic, care a contribuit la o perspectivă nouă în metodologia reconstrucției fluxului ionic din datele experimentale obținute prin microscopie confocală de fluorescență. Utilizând modele nou elaborate, au fost determinate, pentru prima dată, distribuțiile celulare ale cantității de calciu eliberate, ale duratei de eliberare și a dimensiunii clusterelor de IP3R. Au fost elaborate de asemenea modele care descriu activitatea receptorilor de tip IP3R și RyR și reglarea acestora de liganzi precum ATP, IP3, cafeina sau quercetina.

Obiective. Modelările și simulările numerice reprezintă obiective de perspectivă, vizând rolul ionilor și receptorilor membranari în semnalizarea celulară.

În ultimii ani se caută din ce în ce mai multe metode tot mai eficiente de transport ale antibioticelor către diferitele ținte din organism. De asemenea se studiază tot mai mult la nivel de singură moleculă interacțiunile care se manifestă între molecule cu importanță biologică și diferiți pori proteici, ce au ca scop atât determinarea efectelor produse de diferitele tipuri de interacțiuni care apar între aceste molecule și porul proteic (un model bun de înțelegere a interacțiunilor enzima-substrat), cât și implementarea unei metode eficiente de separare a unor compuși dintr-un amestec (un model de decelare a compușilor ce poate fi utilizat atât în ingineria mediului (determinarea urmelor de poluanți din mediu) cât și în industria farmaceutică (separarea enantiomerilor dintr-un racemic)). Scopul ingineriei canalelor ionice și a porilor membranari este de a mima și a îmbunătăți structurile ce se găsesc în natură având aplicații în multe domenii biotehnologice incluzând aici permeabilizarea celulelor, dezvoltarea agenților citotoxici dar și construcția de biosenzori. β -hemolizina, ce este o exotoxină secretată de bacteriile *Staphylococcus aureus*, constituie în particular o țintă atractivă în domeniul ingineriei proteice. Un alt aspect interesant se referă la modul în care anumite structuri peptidice pot interacționa fie cu biomembrane fie cu membrane lipidice artificiale și formează la nivelul membranei pori transmembranari (β -barrel, pori toroidali) sau printr-un mecanism de carpetare pot distruge membrana celulară.

Stadiul actual al cercetărilor arată că aceste peptide antimicrobiene prezintă un mare potențial pentru tratarea unor boli, cum ar fi: cancerul, infecțiile cu fungi, bacterii, virusi.

Obiective: Mimarea și îmbunătățirea structurilor din natură, cu aplicații în multe domenii biotehnologice, incluzând permeabilizarea membranelor celulare, dezvoltarea agenților citotoxici și creșterea de biosenzori sensibili și specifici.

Subiectul 2.3 Dinamica răspunsului celular la diferiți factori de stres

O serie de substanțe naturale, precum Menadiona (vitamina K_3), Quercetina (QC) și epigallocatehina galată (EGCG) pot avea atât efecte antioxidante cât și pro-oxidante, având capacitatea de a inhiba în mod specific proliferarea celulară și induce apoptoza în diferite tipuri de celule canceroase. În momentul de față, datele raportate în literatura privind efectele quercetinei și epigallocatehinei galate asupra apoptozei induse prin stres oxidativ în celulele T umane Jurkat sunt extrem de limitate. Studii recente au furnizat

informatii relevante privind optimizarea dozajului in tratamente combinate ale leucemiei, de tip flavonoid-menadiona.

Obiective:

- clarificari asupra mecanismelor celulare si moleculare implicate in raspunsul celular la stress oxidativ sau iradiere in sistemul celular Jurkat.
- determinarea unei serii de parametri celulari semnificativi si cinetica variatiilor acestora in urma actiunii unui agent oxidant, prin masuratori spectrofluorimetrice
- determinarea gradului de inducere a apoptozei si necrozei, precum si efectele asupra diferitelor faze ale ciclului celular, prin masuratori de citometrie in flux
- rolul protector al flavonoidelor in procesele de stres oxidativ.

III. RESURSE EXISTENTE (Tema 2)

1. Resurse umane si educative

Grupuri de cercetare la: **Universitatea Alexandru Ioan Cuza Iasi**, Facultatea de Fizica, **Universitatea din Bucuresti**, Facultatea de Biologie, IFIN HH, **Universitatea Babes-Bolyai Cluj**, Facultatea de Chimie si Inginerie Chimica

Resursele umane la Universitatea Alexandru Ioan Cuza Iasi, Facultatea de Fizica constau in: doi profesori universitari, un asistent universitar dr., un asistent cercetare dr.

Se adauga: 1 Post doc, 4 Doctoranzi, Masteranzi

Principalii cercetatori:

1. Prof. dr. Tudor Luchian, **Universitatea Alexandru Ioan Cuza Iasi**,
Facultatea de Fizica
2. Lect. Dr. Beatrice Radu (Macri), **Universitatea Bucuresti**,
Facultatea de Biologie
3. Dr. Mihai Radu, **IFIN HH**

Facultatea de Chimie si Inginerie Chimica, Cluj-Napoca

4. Prof. Dr. Maria Tomoaia-Cotisel
5. Prof. Dr. Ossi Horovitz

UMF "Carol Davila" Bucuresti

Prof. univ. Dr. Constanta Ganea

CS1 Dr. Eva Katona

Conf. univ. Dr. Irina Baran

Sef Lucrari Dr. Diana Ionescu

Asist. univ. Dr. Adrian Iftime

Asist. univ. Dr. Maria Magdalena Mocanu

Studenti la Medicina Generala: 6

Resursele educationale sint constituite din sali de laborator echipate si mobilate corespunzator, calculatoare conectate la internet, proiectoare video, imprimante si scanere.

2. Infrastructur de cercetare

Universitatea Alexandru Ioan Cuza Iasi Facultatea de Fizica:

Amplificatoare de curent și tensiune Axopatch 200B (Molecular Devices, USA), Amplificatoare 'patch-clamp' EPC8 (HEKA, Germany), Microscop inversat Axiovert 40 CFL, pentru examinare in lumina transmisa camp luminos, contrast de faza si epi-fluorescenta si camera video (Digital Microscopy Camera AxioCam ICc3), Spectrofluorimetru FluoroMax-4 (Horiba Jobin Yvon, USA), Electrometru Keithley 6517A, Spectrofotometru UV-VIS (Ocean Optics, USA), Osciloscop digital Hameg HM 1008 (Germany), Osciloscop Hameg analog HM 504-2 (Germany), Generator de functii programabil Hameg, HM 8131-2 (Germany), Sisteme integrate de achizitii date (cartele A/D - D/A + software LabView) (National Instruments, USA), Regulator temperatura Peltier pentru 'patch-clamp' si membrane lipidice artificiale (Harvard Apparatus, USA), Microscop inversat pentru instalatii 'patch-clamp' (Harvard Apparatus, USA), Tragator de pipete PIP 5 (HEKA, Germany), Micromanipulatoare mecanice Narishige, Micromanipulator motorizat, ultra-precis (Harvard Apparatus), Auto-nanoliter Injector Nanojet II (Harvard Apparatus), Electrometru intracelular IE-210 (Harvard Apparatus), Mese antivibratii (Harvard Apparatus), Amplificator biologic diferential, Mini-pompa peristaltica, Filtru 'trece-jos' activ LPF-8 (Harvard Apparatus), Purificator de apa, Custi Faraday, pH-metre, conductometre (Hanna), Sterilizator pentru culturi de celule, Incubator celule, Balante analitica digitale, Agitatoare solutii automate, pentru volume de ordinul micro- si mililitrilor.

Universitatea Bucuresti, Facultatea de Biologie: Sistem bistraturi lipidice plane, Instalatii Patch clam, Instrumentatie absorbtie UV-VIS, fluorescenta

La Catedra de Biofizica **UMF Carol Davila, Bucuresti**, sunt disponibile urmatoarele:

- ❑ **Laborator de culturi celulare**, incubator, hota cu flux laminar, ultracentrifuga, freezer -86°C, depozitor criobiologic cu N₂ lichid
- ❑ **Laborator spectrofluorimetrie**: spectrofluorimetru HORIBA Jobin Yvon Fluorolog 3-11 (FL3-11) cu 2 monocromatoare, dotat cu lampa de Xe, termostat Peltier Wavelength Electronics LFI-3751 si agitator magnetic; spectrofotometru UV-VIS CARY-17D
- ❑ **Laborator BLM (Black Lipid Membrane)**: subansamble sistem BLM: cusca Faraday, suport de proba, electrozi, *home-made* amplificator, filtru, generator de semnale, osciloscop digital, calculator achizitie date.
- ❑ **Laborator Patch-Clamp**: subansamble sistem patch-clamp: masa antivibranta, cusca Faraday, microscop inversat Nikon TE 2000-U, amplificator patch-clamp HEKA, micromanipulator electrozi Narishige hidraulic, sistem de aplicare a solutiilor, pompa de aspiratie, calculator achizitie date; tragator de pipete Narishige vertical, gravitational.

Infrastructura de tehnica de calcul disponibila (laboratoare proprii):

- ❑ Sistem de calcul pentru analiza datelor de patch-clamp

- Sistem de calcul simulare biofizica
- Sisteme de calcul complete de complexitate diferita cu periferice

Infrastructura de tehnica de calcul disponibila prin relatii de cooperare cu alte institutii:

Sisteme de simulare (Statii de calcul UNIX de mare putere) disponibile la INFN – LNS, Catania, Italia si la Facultatea de Fizica, Universitatea din Bucuresti.

3. Cooperare (internă și internațională)

Principalele cooperari internationale existente pentru toate subiectele de mai sus sint constituite de colective din urmatoarele institute/universitati/persoane:

- MIT Portugal
- Jacobs University Bremen, Germania
- Chosun University, Gwangju, Coreea de Sud
- University of California, Irvine
- Universitatea Oxford

Prof. dr. Hagan Bayley, Oxford University, UK

Prof. dr. Yoonkyung Park, Research Center for Proteineous Materials, Chosun University, Gwangju, South Korea

Prof. dr. Mathias Winterhalter, School of Engineering and Science, Jacobs University, Bremen, Germany

Prof. Dr. Veronique Rosilio, Universitatea din Paris Sud

Prof. Dr. P. J. Quinn, Universitatea din Londra, King's College

Prof. Dr. W. Mowald, Max Plank Institute

Prof. Dr. A. Avranas, Prof. Dr. Traianos Yupsanis Universitatea din Salonic (Thessaloniki)

Prof. D. A. Cadenhead, Universitatea Statului New York la Buffalo, SUNY la Buffalo,

Prof. E. Ruckenstein. SUNY la Buffalo, USA

Prof. R. Leblank, Universitatea din Miami, USA

- Institutul Max Planck de Biofizica din Frankfurt/Main, Germania - studiul proteinelor de transport membranar
- Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud, Catania, Italia - spectroscopie de luminescenta intarziata, iradiere cu protoni accelerati de ciclotronul supraconductor al LNS-INFN
- Institutul de Biochimie, Universitatea din Catania, Italia - studii biochimice si genetice de citotoxicitate

Referințe bibliografice

1. Alina Asandei, Aurelia Apetrei, Tudor Luchian, 'Uni-molecular detection and quantification of selected β -lactam antibiotics with a hybrid β -haemolysin protein pore', *Journal of Molecular Recognition*, 2011, 24 (2), 199-207
2. Alina Asandei, Aurelia Apetrei, Yoonkyung Park, Kyung-Soo Hahm, Tudor Luchian, 'Investigation of Single-Molecule Kinetics Mediated by Weak Hydrogen-Bonds Within a Biological Nanopore', *Langmuir*, 2011, 27 (1), 19-24
3. Loredana Mereuta, Tudor Luchian, Yoonkyung Park and Kyung-Soo Hahm, 'The modulatory role played by lipids unsaturation upon the membrane interaction and translocation of an analogue (HPA3) of the HP(2–20) antimicrobial peptide', *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2009, 41, 79-84
4. Aurelia Apetrei, Alina Asandei, Yoonkyung Park, Kyung-Soo Hahm, Mathias Winterhalter, Tudor Luchian, 'Unimolecular study of the interaction between the outer membrane protein OmpF from *E. coli* and an analogue of the HP(2–20) antimicrobial peptide', *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2010, 42(2), pp. 173-180
5. Loredana Mereuta, Tudor Luchian, Yoonkyung Park and Kyung-Soo Hahm, 'Single-molecule investigation of the interactions between reconstituted planar lipid membranes and an analogue of the HP(2–20) antimicrobial peptide', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 373(4), 467-472
6. Tudor Luchian, Loredana Mereuta, 'Phlorizin- and 6-Ketocholestanol-Mediated Antagonistic Modulation of Alamethicin Activity in Phospholipid Planar Membranes', *Langmuir*, 2006, 22, 8452-8457
7. Tudor Luchian, Seong Ho Shin, Hagan Bayley, '*Single-molecule chemistry with spatially separated reactants*', *ANGEW CHEM INT EDIT*, 42, 3766-3771, 2003
8. Radu BM, Bacalum M, Marin A, Chifiriuc CM, Lazar V & Radu M (2011) Mechanisms of ceftazidime and ciprofloxacin transport through porins in multidrug-resistance developed by extended-spectrum beta-lactamase *E.coli* strains, *J Fluoresc*, DOI: 10.1007/s10895-010-0826-7
9. Radu BM, Anuta V & Stoian G (2009) Gender-differences in mice hypericin plasma levels upon long-term *Hypericum* administration. *Open Nat Prod J* 2, 68-70.
10. Nae M, Gazdaru D, Acasandrei A, Georgescu R, Macri B & Radu M (2008) A fluorescence approach of the gamma radiations effects on gramicidin A channels inserted in liposomes. *J Pept Sci* 14(9), 1003-1009.
11. Macri B., Radu M., (2007), UV-VIS spectroscopy for natural polyphenolic derivatives: hypericin and coumarin, 12th European Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules, Paris, France.
12. Macri BM, Stoian G, Flonta ML. Active compounds from *Hyperici herba*: traditional versus modern knowledge. In: Govil JN, Singh VK, Arunachalam C, editors. *Recent progress in medicinal plants*, Vol.14. Houston: Studium Press; 2006. p 339–355 (ISBN 0-9761849-5-8)
13. Neagoe I, Macri B & Flonta ML (2004) *Hyperici herba* extract interaction with artificial lipid bilayers. *J Pharmac Pharmacol* 56(10), 1283-1289.
14. Marin A., Macri B.M., Stoian G., Flonta M. L., (2004), Hypericin potentates the effect of tricyclic antidepressants on artificial lipid bilayers, *International Workshop in Cell Physiology, Transport mechanisms across cell membranes: Channels and Pumps*, Saint-Petersburg, Russia

15. M. Tomoaia-Cotisel and P. J. Quinn, "Chapter 10: Biophysical properties of carotenoids" in "Subcellular Biochemistry, Vol. 30: Fat-Soluble Vitamins", Editors: P. J. Quinn and V. E. Kagan, Plenum Press, New York, 1998, pp. 219-242. ISBN: 0-306-45846-2.
16. P. Joos, A. Tomoaia-Cotisel, A. J. Sellers and M. Tomoaia-Cotisel, "Adsorption kinetics of some carotenoids at the oil/water interface", *Colloids and Surfaces. B. Biointerfaces*, 37, 83-91 (2004).
17. Gh. Tomoaia, A. Tomoaia-Cotisel, M. Tomoaia-Cotisel, and A. Mocanu, "Kinetic study of adsorption of some biocompounds at the oil/water interface", *Centr. Eur. J. Chem.*, 3(2), 347-360 (2005).
18. O. Cozar, N. Leopold, C. Jelic, V. Chis, L. David, A. Mocanu, and M. Tomoaia-Cotisel, "IR, Raman and surface-enhanced Raman study of desferrioxamine B and its Fe (III) complex, ferrioxamine B", *J. of Molecular Structure*, 788, 1-6 (2006).
19. I. Bratu, M. Tomoaia-Cotisel, G. Damian and A. Mocanu, "Secondary structure analysis of barley aleurone holoprotein by FTIR spectroscopy", *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, JOAM*, 9 (3), 672-674 (2007).
20. M. Tomoaia-Cotisel, C. Prejmerean, Gh. Tomoaia, A. Mocanu, M. Trif, A. Badanoiu, T. Buruiana, O. Horovitz and A. Hosu, "Characterization by atomic force microscopy of some composites based on surface active glasses and copolymers", *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, JOAM*, 10 (4), 937-941 (2008).
21. Gh. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, A. Mocanu, O. Horovitz, L.-D. Bobos, M. Crisan and I. Petean, "Supramolecular organization of collagen and anti-cancer drugs", *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, JOAM*, 10 (4), 961-964 (2008).
22. P. T. Frangopol, D. A. Cadenhead, M. Tomoaia-Cotisel and A. Mocanu, "Procaine effects on surface topography of spread dipalmitoylphosphatidylcholine monolayers", *Studia, Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, 54(1), 23-35 (2009).
23. A. Mocanu, I. Cernica, Gh. Tomoaia, L.-D. Bobos, O. Horovitz and M. Tomoaia-Cotisel, "Self-assembly characteristics of gold nanoparticles in the presence of cysteine", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, (Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects)*, 338, 93-101 (2009).

7. Tudor Luchian, Seong Ho Shin, Hagan Bayley, '*Single-molecule chemistry with spatially separated reactants*', *ANGEW CHEM INT EDIT*, 42, 3766-3771, 2003

1. **Baran, I.** 2007. Characterization of local calcium signals in tubular networks of endoplasmic reticulum. *CELL CALCIUM* 42: 245-260
2. **Baran I.,** Ganea C., Baran V. 2008. A two-gate model for the ryanodine receptor with allosteric modulation by caffeine and quercetin. *EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL* 37: 793-806.
3. **Baran I.,** Popescu A. 2009. A model-based method for estimating Ca²⁺ release fluxes from linescan images in *Xenopus* oocytes. *CHAOS* 19(3): 037106
4. **Baran I,** Iftime A, Popescu A (2010) Diffusion - convection effects on drug distribution at the cell membrane level in a patch-clamp setup. *BIOSYSTEMS* 102: 134-147

5. **Baran, I.** 2003. Integrated luminal and cytosolic aspects of the calcium release control. *BIOPHYSICAL JOURNAL* 84: 1470-1485
1. Bruno L, Solovey G, Ventura AC, Dargan S, Dawson SP (2010) Quantifying calcium fluxes underlying calcium puffs in *Xenopus laevis* oocytes. *Cell Calcium* 47: 273-286
 2. Taufiq-Ur-Rahman, Skupin A, Falcke M, Taylor CW (2009) Clustering of InsP₃ receptors by InsP₃ retunes their regulation by InsP₃ and Ca²⁺. *Nature* 458: 655-659
 3. Shuai J, Rose HJ, Parker I (2006) The number and spatial distribution of IP₃ receptors underlying calcium puffs in *Xenopus* oocytes. *Biophys. J.* 91: 4033-4044
 4. Smith IF, Parker I (2009) Imaging the quantal substructure of single IP₃R channel activity during Ca²⁺ puffs in intact mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 6404-6409
1. **Baran I**, Ganea C, Scordino A et al. (2010) Effects of menadione, hydrogen peroxide and quercetin on apoptosis and delayed luminescence of human leukemia Jurkat T-cells. *CELL BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS* 58: 169-179
 2. **Baran I**, Ganea C, I. Ursu, V. Baran, O. Calinescu, A. Iftime, R. Ungureanu, I.T. Tofolean (2011) Fluorescence properties of quercetin in human leukemia Jurkat T-cells, *ROMANIAN REPORTS IN PHYSICS*, in press
 3. D. Ionescu, R.A. Ionescu (2011) Analytical insights on ion behaviour at interfaces. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 650:205-208
1. De Marchi U, Biasutto L, Garbisa S, Toninello A, Zoratti M (2009) *Biochim. Biophys. Acta* 1787, 1425 – 1432.
 2. M. Fiorani, A. Guidarelli, M. Blasa, C. Azzolini, M. Candiracci, E. Piatti, O. Cantoni, *J. Nutr. Biochem.* **21**, 397 – 404 (2010)
 3. A.P. Nifli, P.A. Theodoropoulos, S. Munier, C. Castagnino, E. Roussakis, H.E. Katerinopoulos, J. Vercauteren, E. Castanas, *J. Agric. Food Chem.* **55**, 2873 –2878 (2007)
 4. Tarahovski, Y.S., E. N. Muzafarov, Y. A. Kim, *Rafts making and rafts breaking: how plant flavonoids may control membrane heterogeneity*, *Mol. Cell. Biochem.* 314:64-71 (2008)
 5. Lucio, A.D., Vequi-Suplicy C.C., *Laurdan Spectrum Decomposition as a Tool for the analysis of Surface Bilayer Structure and Polarity: a Study with DMPG, Peptides and Cholesterol*, *J. Fluoresc.* (2010) 20:473-482

IV. POTENTIAL APLICATIV SI IMPACT ECONOMIC (Tema 2)

Tema și subiectele vizează *cercetări cu caracter fundamental*. Subiectul 2.1 poate conduce la rezultate cu potential aplicativ in domeniul farmacologiei cu consecinte directe, de exemplu, in chimioterapia tumorilor. Subiectul 2.3 poate avea un impact

economic, mai ales, pentru ca poate aduce noi date privind starea de sanatate, la nivel celular si, prin extensie, la nivel tisular si de organism.

II. TEME SI SUBIECTE DE CERCETARE

Tema BP 3. Metode și tehnici fizice utilizate în investigarea biosistemelor, biocompozitelor și biomaterialelor

BP 3.1 Tranziții structurale și procese de relaxare moleculară în complecși biomoleculari cu rol în chemoterapie, investigate prin spectroscopie vibrațională, rezonanță magnetică nucleară și difracție de raze X pe monocristale

Ideea generala din spatele unui design modern de medicamente antivirale, antimicrobiene, cardiovasculare etc. este de a identifica proteinele, sau părți de proteine, a caror functionalitate poate fi influentata. Daca in cazul virusilor si bacteriilor "tintele" moleculare sunt, în general, proteine sau părți de proteine straine subiectului uman în toate celelalte cazuri tintele moleculare apartin subiectului asupra caruia se exercita tratamentul. Principalele probleme sunt legate de identificarea si caracterizarea unor molecule cu spectru de actiune cat mai larg in cazul medicamentelor antivirale respectiv antimicrobiene pe de o parte si asigurarea unei cat mai inalte specificitati in situatia actiunii asupra unor proteine umane. Si intr-un caz si in altul este extrem de important obiectivul reducerii riscului de efecte secundare.

Odată ce obiectivele sunt identificate, medicamentele candidat pot fi selectate, fie printre medicamentele cunoscute deja fie prin proiectarea unora noi cu utilizarea unor programe de proiectare ultraperformante asistate de calculator. Proteinele țintă pot fi fabricate în laborator prin introducerea genei care sintetizează proteine țintă în bacterii sau alte tipuri de celule. Caracterizarea structurii si a diferitelor forme polimorfe de cristalizare (care pot afecta extrem de mult eficacitatea acestora) sunt in general investigate cu metode moderne spectroscopice (RMN, spectroscopie vibrationala), calorimetrice, tehnici de investigare structurale (difracție de raze X pe monocristale) etc.

Obiective. Realizarea de culturi celulare pentru producția în masă de proteine, supuse, ulterior, unor teste de tip "rapid screening" si, in cazurile de reusita, intrarea in procedura de testare clinica și acreditare de produs.

BP 3.2 Metoda RES (capcane și markeri de spin) în studiul modificărilor conformaționale ale unor sisteme biologice și în detecția și caracterizarea radicalilor liberi în sisteme biologice, *in vivo* și *in vitro*

Radicalii liberi pot fi definiti ca atomi sau molecule ce contin in structura lor un electron neimperecheat. Energie ridicata a acestor electroni determina instabilitatea

sistemului atomic sau molecular. Starea de echilibru se realizeaza prin cuplarea electronilor neimperecheati cu grupari electrofile ale altor sisteme moleculare vecine.

Luind in considerare natura elementului care contine electroni neimperecheati, radicalii liberi pot fi clasificati in: radicali liberi ai oxigenului, ai azotului, compusi aromatici, compusi de tip chinonic acizi nucleici etc. Metoda directa cu cel mai mare potential de a monitoriza si caracteriza in timp real radicalii liberi aparuti in cursul unei reactii este *rezonanta electronica de spin* (RES). Din punctul de vedere al activitatii de cercetare implicate, abordarea are prin excelenta un caracter interdisciplinar cuprinzand o arie extinsa de domenii de interes: i) fizica biomaterialelor, ii) compusi biofarmaceutici, iii) fizico-chimia mediului, iv) reactii catalitice si de polimerizare, v) fiziopatologia umana, animala si vegetala, etc.

Obiective. Dintre directiile de cercetare cu rezultate notabile remarcam urmatoarele: a) analiza alimentelor sterilizate prin radiatii ionizante sau a medicamentelor supuse stresului farmaceutic; b) studiul proceselor metabolice, fiziologie si biochimice in vivo; c) studiul proceselor chimice si catalitice prin spectroscopie RES.

BP 3.3. Metode neinvazive de determinare a statusului celular si de detectie și manipulare la nivelul unei singure molecule

Luminiscenta intarziata („delayed luminescence”, DL) consta in emisia foarte slaba de lumina in urma unei scurte iluminari a sistemului. Caracteristicile sale principale sunt scala mare de timp si cinetica emisiei de lumina. Fenomenul DL, care este diferit de procesul de fluorescenta, este generat de excitarea, urmata de emisie radiativa, a unor stari colective, si dispare daca aceste stari sunt inhibitate. In sistemele biologice DL poate sa apara dintr-o multitudine de reactii si surse, cum ar fi emitatori directi precum flavinele, derivatii carbonil si compusii aromatici, oxigenul molecular si diversele specii de oxigen, ADN-ul, dar si interactii moleculare colective, de exemplu anihilari triplet-triplet, hidroliza colectiva, efecte ale campului electric in membrane, sau citoscheletul. In ultimul deceniu, *grupul italian din Catania* (INFN - Laboratori Nazionali del Sud) a dezvoltat un sistem de masura complex si performant, ARETUSA, dedicat studiului proprietatilor DL. Echipamentul ARETUSA (“Advanced Research Equipment for fast Ultraweak luminescence Analysis”) este capabil sa detecteze fotoni singulari, in conditiile in care asigura un semnal de fond foarte redus; mai mult, sistemul prezinta o eficienta foarte buna in colectarea fotonilor emisi de culturile celulare si o intarziere mica intre pulsul de iluminare (emis de o sursa laser cu azot) si inceputul achizitiei de semnal.. De mai multi ani exista o colaborare cu grupul italian, avand ca scop investigarea legaturii dintre luminiscenta intarziata si starea celulei in conditii normale si de stress, incluzand iradierea cu protoni si tratamente cu inhibitori mitotici (nocodazol), flavonoizi (quercetina, EGCG), inhibitori ai lantului respirator mitocondrial (rotenon) sau agenti oxidanti (menadiona, H₂O₂). O concluzie relevanta este ca luminiscenta intarziata in celulele Jurkat este determinata in mare parte de starile moleculare ale complexului I al lantului respirator mitocondrial, in care contributia transferului direct de electroni (in sensul NADH-FMN-clusteri Fe/S-ubiquinona) se manifesta pe scala de timp 10-100 μs, iar cea a transferului invers de electroni poate fi observata pe scala de timp 100 μs - 10 ms.

O alta metoda neinvaziva de investigare a statusului celular care este folosita in mod curent este spectrofluorimetria, cu ajutorul careia se determina concentratia intracelulara de Ca^{2+} si NADH, nivelul de radical liber superoxid acumulat la nivel mitocondrial, nivelul intracelular de radicali liberi $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^\bullet$, potentialul de membrana mitocondrial, statusul celular redox. In cazul tratamentelor cu quercetina, care prezinta proprietati fluorescente in mediul intracelular, se poate evidentia gradul de acumulare a flavonoidului la nivel mitocondrial sau in alte organite.

Obiective. O aplicatie posibila a acestor studii o reprezintă promovarea ideii ca spectroscopia de luminescenta intarziata poate fi utilizata ca o metoda rapida si precisa de a evalua capacitatea pro-apoptica a anumitor tratamente chimice pentru leucemia acuta.

Metodele de patch-clamp, penseta optica și microscopie confocală sunt utilizate pentru inregistrarea activitatii electrice a neuronilor senzitivi in cultura primara, pentru cuantificarea nivelului de expresie a receptorilor/canalelor ionice prin imunofluorescenta, si respectiv, pentru manipularea neuronilor si a prelungilor neuronale crescute prin ghidaj optic.

Obiective. Extinderea aplicarii acestor metode, de studiere a unei singure molecule sau a unui sigur complex macromolecular si la alte molecule/complexe macromoleculare de interes biofizic.

III. RESURSE EXISTENTE (Tema 3)

1. Resurse umane și educaționale

Universitatea Babeș-Bolyai , Cluj-Napoca

1. Prof. Dr. Onuc Cozar
2. Prof. Dr. Leontin David
3. Prof. Dr. Carmen Socaciu
4. Prof. Dr. Monica Culea
5. Prof. Dr. Vasile Chis
6. Dr. Gheorghe Borodi

- Dr. Cristina Muntean
- Dr. Attila Bende
- Dr. Cristian Morari
- Dr. Diana Bogdan
- Dr. Nicolae Leopold
- Dr. Adela Halmagyi
- Dr. Sergiu Valimareanu

Centrul de Cercetare a Radicalilor Liberi-Universitatea “Babes-Bolyai” Cluj-Napoca

Prof.dr.Grigore DAMIAN si colaboratorii

Facultatea de Fizică și de la Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca

Conf.univ. dr. Vasile MICLAUS
Conf.univ. dr. Claudia CIMPOIU
Conf.univ.dr. Radu SILAGHI-DUMITRESCU
Asist.univ.dr. Ana-Maria HOSU
Drd. Laura BOLOJAN
Drd. István Mihály TAKÁCS
Student masterand Liana SESERMAN
Student masterand Mihaela SANDRU
Student masterand Mihai DRAGOTA

UMF “Carol Davila” Bucuresti

Prof. univ. Dr. Constanta Ganea
CS1 Dr. Eva Katona
Conf. univ. Dr. Irina Baran
Sef Lucrari Dr. Diana Ionescu
Asist. univ. Dr. Adrian Iftime
Asist. univ. Dr. Maria Magdalena Mocanu
Studenti la Medicina Generala: 6

2. Infrastructura de cercetare

- Difractometru de raze X pentru monocristale - Oxford Diffraction
 - Microspectrometru Raman JASCO NRS 3300;
 - Spectrometru FTIR JASCO 6100;
 - Microscop JASCO IRT-3000 FT-IR;
 - Spectrometru - UV-VIS JASCO V-550;
 - Spectrometru TERS (Tip-Enhanced Raman Spectroscopy) (in curs de achizitie)
-
- Spectrometru de Rezonanță Electronică Paramagnetică Bruker EMX, banda X, unitate de temperatură variabilă (ER4141VT)
 - Spectrofotometru UV-vis T80
 - Lofilizator LABCONCO
 - Lampă UV, 30W, lungime de undă 254nm, Vilber Lourmat
 - Calculatoare, software de prelucrare, analiză, simulare a spectrelor (Origin7.5, Grams/AI, Winsim, Powfit, EPRSIM, Bruker EPR Simfonia, WinEPR)
 - Surse de radiații ionizante: gamma(Gamma chamber 900), neutroni Am-Be(5 Ci) și Pu-Be (33 Ci)

La Catedra de Biofizica UMF Carol Davila sunt disponibile urmatoarele:

- **Laborator de culturi celulare**, incubator, hota cu flux laminar, ultracentrifuga, freezer -86°C, depozitor criobiologic cu N₂ lichid

- ❑ **Laborator spectrofluorimetrie:** spectrofluorimetru HORIBA Jobin Yvon Fluorolog 3-11 (FL3-11) cu 2 monocromatoare, dotat cu lampa de Xe, termostat Peltier Wavelength Electronics LFI-3751 si agitator magnetic; spectrofotometru UV-VIS CARY-17D
- ❑ **Laborator BLM (Black Lipid Membrane):** subansamble sistem BLM: cusca Faraday, suport de proba, electrozi, *home-made* amplificator, filtru, generator de semnale, osciloscop digital, calculator achizitie date.
- ❑ **Laborator Patch-Clamp:** subansamble sistem patch-clamp: masa antivibranta, cusca Faraday, microscop inversat Nikon TE 2000-U, amplificator patch-clamp HEKA, micromanipulator electrozi Narishige hidraulic, sistem de aplicare a solutiilor, pompa de aspiratie, calculator achizitie date; tragator de pipete Narishige vertical, gravitational.

Infrastructura de tehnica de calcul disponibila (laboratoare proprii):

- ❑ Sistem de calcul pentru analiza datelor de patch-clamp
- ❑ Sistem de calcul simulare biofizica
- ❑ Sisteme de calcul complete de complexitate diferita cu periferice

Infrastructura de tehnica de calcul disponibila prin relatii de cooperare cu alte institutii:

Sisteme de simulare (Statii de calcul UNIX de mare putere) disponibile la INFN – LNS, Catania, Italia si la Facultatea de Fizica, Universitatea din Bucuresti.

Sistem patch-clamp (microscop inversat fluorescanta Motic, interfata Digidata 1440A, amplificator Axopatch 200B, sistem perfuzie 8 canale WPI, tragator vertical pipete Sutter P-30, microforja WPI montata pe microscop direct Motic)

Sistem penseta optica cuplat cu microscopie de fluorescanta (microscop inversat fluorescanta AxioObserver D1 motorizat Zeiss, penseta optica Zeiss)

3. Cooperare (internă și internațională)

- Department of Physics, University of Osnabrück, Germany
- ISAS-Institute for Analytical Sciences, Department of Proteomics, Dortmund, Germany
- Universitatea Osnabrück, Germania, prof. Heinz Jürgen Steinhoff
- metode avansate ale spectroscopiei RPE in studiul biomoleculelor (spin labeling și spin trapping)
- Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud, Catania, Italia - spectroscopie de luminescanta intarziata, iradiere cu protoni accelerati de ciclotronul supraconductor al LNS-INFN
- Institutul de Biochimie, Universitatea din Catania, Italia - studii biochimice si genetice de citotoxicitate

Referințe bibliografice

1. PinteA A, Varga A, Stepnowski P, Socaciu C, Culea M, Diehl HA., Chromatographic analysis of carotenol fatty acid esters in *Physalis alkekengi* and *Hippophae rhamnoides*. *Phytochem Anal.* 2005,16(3):188-95 S.
 2. Monica Culea, Onuc Cozar and Dumitru Ristoiu, Methods validation for THMs determination in drinking water, *Journal of Mass Spectrometry (JMS factor impact 3.56)*, 2006, 41,1594-1597
 3. Reliability of salivary theophylline in monitoring the treatment for apnoea of prematurity, P.Chereches-Panta, M.V.Nanulescu, M.Culea, N.Palibroda, *Journal of Perinatology*, ,27,709-712 (2007).
 4. Amino Acids Profiles In Biological Media, Andreea Iordache, Elena Horj, Alina Rodica Ani, Cornelia Mesaros, Simina Morar, O. Cozar, Monica Culea, *AIP vol.1262*,192-197 (2010).
 5. Cornelia Mesaros, Monica Culea, Andreea Iordache , Onuc Cozar, Constantin Cosma, A new caffeine test for diagnosis of cirrhosis by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry, *Asian J Chem*, vol.22.no.5,3608-3614(2010).
 6. .E. Horj, A. Iordache, A. Toma, O. Cozar, M. Culea, Fatty Acid Composition Of Two Carp Species By Gc-MS, Vol.23, Accepted 2011
 7. M. Culea, E. Horj, A. Iordache, O. Cozar, Determination Of Glycine In Biological Fluids By Isotopic Dilution Mass Spectrometry, Vol.23, Accepted 2011
 8. V.Chiş, A.Pârnau, T.Jurcă, M.Vasilescu, S.Simion, O Cozar, L. David, Experimental and DFT Study of Pyrazinamide, *Chem. Phys.* 316, 153-163(2005)
 9. A. Gritco, M. Moldovan, R. Grecu, V. Simon Thermal and IR analyses of aluminosilicate glass systems for dental implants, *JOAM*, 7, 6, 2845-2849 (2005)
 10. Cozar O., Chis V., David L., Baias M. , Experimental and density functional theory investigation of some biomedical compounds, 2006, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, (1) 164-171
 11. Iosin, M; Stephan, O; Astilean, S; Dupperay, A; Baldeck, PL, Microstructuration of protein matrices by laser-induced photochemistry, *J Optoelectron Adv Mater* 9 (2007) 716-720.
 12. Iosin, M; Toderas, F; Baldeck, P; Astilean, S, In Vitro biosynthesis of gold nanotriangles for Surface-Enhanced Raman spectroscopy, *J Optoelectron Adv Mater* 10 (2008) 2285-2288
 13. Pirnau, A., Chis, V., Oniga, O., Leopold, N., Szabo, L., Baias, M., Cozar, O. Vibrational and DFT study of 5-(3-pyridyl-methylidene)-thiazolidine-2-thione-4-one 2008, *Vibrational Spectroscopy*, 48 (2), pp. 289-296.
 14. N. Leopold, V. Chis, I. B. Cozar, L. Szabo, A. Pîrnău, O. Cozar, Raman, SERS and DFT investigations of two metalchelating compounds, *Optoelectronics and Advanced materials*, *Rapid Communications* 2(5), 2008, 278-283.
 15. Potara, M; Maniu, D; Astilean, S, The synthesis of biocompatible and SERS-active gold nanoparticles using chitosan, *Nanotechnology* 20 315602 (2009)
- C.Cimpoi, V. Miclaus, G. Damian and S.Hodisan “Separation and identification of some nitroxidic derivatives of nicotinic acid and isonicotinic acid by high performance thin layer chromatography(HTPLC)coupled with electronic paramagnetic resonance(EPR)”, *J. Liq. Chromatography & Related Technologies*, 25(2002)10-11, 1515-1520

- Cimpoi, C., Miclăuș, V., Damian, G., Puia, M., Casoni, D., Bele, C. and Hodișan, T. (2003): Identification of New Phtalazine Derivatives by HPTLC-FTIR and Characterization of Their Separation Using Some Molecular properties. *J. Liq. Chromatogr. Related Techn.* 26 (16), 2687-2696.
- G.Damian, EPR investigation of γ -irradiated anti-emetic drugs” *Talanta*, 60(2003) 923-927
- S.Cavalu, G.Damian, M.Dansoreanu “EPR study of noncovalent spin labelled serum albumin and haemoglobin”, *Biophysical Chemistry*, 99, 2 (2002) 181-188
- S.Cavalu, G.Damian “Rotational correlation times of 3-carbamoyl-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-1-yloxy spin label with respect to heme and nonheme proteins” *Biomacromolecules*, 4(2003)6, 1630-1635
- I. D. Postescu, C. Tatomir, G. Chereches, I. Brie, G. Damian, D. Petrisor, A-M. Hosu, V. Miclaus, A. Pop, Spectroscopic characterization of some grape extracts with potential role in tumor growth inhibition, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, vol.9.,nr.3, 2007, pp. 564-567
- Grigore Damian, Dina Petrisor, Vasile Miclaus, Free Radicals Detection by ESR PBN Spin-Trap Technique, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, vol.9.,nr.4, 2007, pp.1010-1013
- Cimpoi, C., Hosu, A., Briciu, R., Miclaus, V., (2007): Monitoring the origin of wine by reversed-phase thin-layer chromatography, *J. Planar Chromatogr.-Mod. TLC* 20 (6), 407-410
- Dina Petrisor, Grigore Damian, Simion Simon, Gamma-irradiated Extravit M nutritive supplement studied by Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy, *Radiation Physics and Chemistry*, 77(2008)4, pp.463–466
- Dina Petrisor, Grigore Damian, Simion Simon, Ana Maria Hosu, Vasile Miclaus, Antioxidant activity, of some types of white wines and juices investigated by EPR spectroscopy, *Modern Physics Letters B*, 22(27), 2689-2698, 2008
- Augustin-Catalin Mot, Grigore Damian, Costel Sarbu, Radu Silaghi-Dumitrescu, (2009) Redox reactivity in propolis: direct detection of free radicals in basic medium and interaction with hemoglobin, *Redox Report*, Vol 14 No 6, pp. 267-274(8), 2009
- Augustin Mot, Kis Zoltan, Dimitri A. Svistunenko, Grigore Damian, Radu Silaghi-Dumitrescu, Sergei V. Makarov,(2010) 'Super-reduced' iron under physiologically-relevant conditions, *Dalton Trans*, 39, pp.1464-1466
- L. I. Sabau, G. Damian, D. Daicoviciu, A. Muresan, D. Postescu, D. Mihiu, C. Mihiu, N.Costin, C. Alb, (2010) In vivo study regarding antioxidant effect of red grape polyphenol extract using biochemical and FT-IR methods, *Optoelectronics and Advanced Materials - Symposia*, vol.2, no.1, p.44-49,
- Anamaria Hosu, Claudia Cimpoi, Mihaela Sandru, Liana Seserman, (2010) Determination of the antioxidant activity of juices by thin-layer chromatography, *JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*, 23 1, 14-17
- V.Miclaus, C. Cimpoi, A-M. Hosu, L.I. Sabau, G. Damian, (2010), Synthesis and characterization of spin labeled nicotinic acid derivatives in some biological environments, *Optoelectronics and Advanced Materials - Symposia*, Vol. 2, No. 1, pp. 31 – 33

- Claudia Cimpoiu, Anamaria Hosu, Liana Seserman, Mihaela Sandru, Vasile Miclaus, (2010) Simultaneous determination of methylxanthines in different types of tea by a newly developed and validated TLC method, *Journal of Separation Science*, 33, 23-24, pp.3794–3799,
- Anamaria Hosu, Claudia Cimpoiu, Vasile MiclAuS, Grigore Damian, Irina Tarsiche, Nastasia Pop, (2010) Influence of Intermittent Heating during Maceration on the Antioxidant Capacity of some Grape Seeds and Skins, *Not. Bot. Hort. Agrobot. Cluj* 38 (1), 41-43
- Cristina Bischin, Florina Deac, Radu Silaghi-Dumitrescu, Jonathan A. R. Worrall, Badri S. Rajagopal, Grigore Damian & Chris E. Cooper,(2010) Ascorbate peroxidase activity of cytochrome c, *Free Radical Research*, (doi: 10.3109 /10715762.2010.540575)
- Deac Florina, Iacob Bianca, Eva Fischer-Fodor, Grigore Damian, Radu Silaghi-Dumitrescu,(2011), Derivatization of hemoglobin with periodate-generated reticulation agents: evaluation of oxidative reactivity for potential blood substitutes, *Journal of Biochemistry, J Biochem*, 149(1):75-82.

Cărți

- G.Damian, V.Miclăuș “Radicali Nitroxidici” (Nitroxide Radicals) Editura EFES , Cluj-Napoca 2001, ISBN 973-8254-18-3
- Hodișan, T., Cimpoiu, C. and Hodișan, S. (2001): Analiza calitativă a speciilor anorganice (Qualitative Analysis of Inorganic Species). Cluj-Napoca. Risoprint Press

1. **Baran I**, Ganea C, Scordino A et al. (2010) Effects of menadione, hydrogen peroxide and quercetin on apoptosis and delayed luminescence of human leukemia Jurkat T-cells. *CELL BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS* 58: 169-179
2. S. Tudisco, A. Scordino, G. Privitera, **I. Baran**, F. Musumeci. 2004. ARETUSA – advanced research equipment for fast ultraweak luminescence analysis: new developments. *NUCLEAR INSTRUMENTS AND METHODS IN PHYSICS RESEARCH A* 518: 463-464
3. **Baran I**, Ganea C, I. Ursu, V. Baran, O. Calinescu, A. Iftime, R. Ungureanu, I.T. Tofolean (2011) Fluorescence properties of quercetin in human leukemia Jurkat T-cells, *ROMANIAN REPORTS IN PHYSICS*, in press
4. **I. Baran**, C. Ganea, I. Ursu, F. Musumeci, A. Scordino, S. Tudisco, S. Privitera, L. Lanzano, E. Katona, V. Baran, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, L. Raffaele, L.M. Valastro. 2009. Effects of Nocodazole and Ionizing Radiation on Cell Proliferation and Delayed Luminescence. *ROMANIAN JOURNAL OF PHYSICS* vol. 54(5-6): 557-567

Referinte externe:

1. M. Fiorani, A. Guidarelli, M. Blasa, C. Azzolini, M. Candiracci, E. Piatti, O. Cantoni, *J. Nutr. Biochem.* **21**, 397 – 404 (2010)
2. A.P. Nifli, P.A. Theodoropoulos, S. Munier, C. Castagnino, E. Roussakis, H.E. Katerinopoulos, J. Vercauteren, E. Castanas, *J. Agric. Food Chem.* **55**, 2873 – 2878 (2007)
3. L.D. Gaspers, A.P. Thomas, *Methods* **46**, 224 – 232 (2008)

Banciu D.D., Radu B.M., Marin A., Radu M., Savopol T., 2010, New approaches in tissue engineering - manipulation of neurons by optical tweezers, 4th International Conference 'Biomaterials, Tissue Engineering & Medical Devices' BiomMedD'2010, Sinaia, Romania

- Loucif A.J., Bonnavion P., Macri B., Golmard J.L., Boni C., Melfort M., Leonard G., Lesch K.P., Adrien J., Jacquin T.D. (2006) Gender-dependent regulation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium current in dorsal raphe neurons in knock-out mice devoid of the 5-hydroxytryptamine transporter, *J Neurobiol*, 66(13): 1475-1488.
- Neaga E, Amuzescu B, Dinu C, Macri B, Pena F & Flonta ML (2005) Extracellular trypsin increases ASIC1a selectivity for monovalent versus divalent cations. *J Neurosci Methods* 144, 241-248.

IV. POTENTIAL APLICATIV SI IMPACT ECONOMIC (Tema 3)

Tema si subiectele vizeaza cercetari cu caracter fundamental, dar cu mare potentialul aplicativ, in diferite directii:

- a. Dezvoltarea si perfectionarea unor tehnici fizice (metode spectroscopice vibrationale, de rezonanta magnetica nucleara si electronica, de difractie a razelor X etc.).
- b. industria farmaceutica si aplicatii bio-medicale
- c. dezvoltarea de metode foarte sensibile si neinvazive de diagnostic medical

II. TEME SI SUBIECTE DE CERCETARE

BP 4. Studiul structurilor și proceselor biofizice la scară nanometrică

BP 4.1 Biocompozite nanometrice cu aplicatii bio-medicale. Detecția nanoscopică și evaluarea interacțiunilor unor biomolecule cu sisteme biomimetice

Porul de α -hemolizina este un heptamer cu subunitati identice formate din 293 aminoacizi. Moleculele globulare ce au masa moleculara de aproximativ 2000 de Da sau polimeri cu lanturi lungi cum ar fi un lant al acizilor nucleici poate sa strabata un canal ionic situat in centru unei structuri proteice. Studii recente au condus la determinarea stucturii cristaline a unul heptamer si s-a acordat o atentie deosebita manipularii proprietatilor intregului ansamblu. De exemplu, situsurile de legatura formate prin mutageneza au fost plasate in lumenul unor pori heteromerici pentru producerea componentelor unor biosenzori pentru ionii metalici; curentii ionici ce trec printr-un por astfel obtinut sunt modulasi de proba ce contine ionii metalici iar din semnalul obtinut se poate determina atat concentratia cat si identitatea ionilor. Recent, s-a urmarit

modificarea covalenta prin utilizarea polimerilor in lumenul porului, crescand astfel varietatea potentialelor elemente ale biosenzorilor. Deoarece se doreste caracterizarea interactiunilor dintre diferite molecule cu importanta farmacologica (cu dimensiuni mici si cu mase moleculare mai mici de 600 Da) si anumite canale ionice se utilizeaza un nou sistem format din α -hemolizina (α -HL) si un adaptor de ciclodextrina. Ciclodextrinele sunt bine cunoscute ca substante utilizate pentru incapsularea moleculelor organice in solutii apoase si este utilizat pe scara larga in industria alimentara si farmaceutica. Acestea sunt molecule ciclice cu o cavitate hidrofoba formate din 6, 7 sau 8 unitati de D glucopiranoza. Ciclodextrinele cu mai multe unitati au fost studiate pentru fenomenele de complexare la care participa. Una din cele mai importante proprietati a ciclodextrinelor este abilitatea acestora de a 'prinde' o molecula hidrofoba in cavitatea lor dintr-o faza apoasa. Forta principala ce duce la formarea complexului medicament-ciclodextrina este considerata a fi eliberarea entalpiei apei din cavitate datorita 'prinderii' moleculelor oaspete pentru ciclodextrine. Fortele Van der Waals slabe, legaturile de hidrogen si interactiunile hidrofobe pastreaza complexul intr-o stare stabila. Nu se formeaza si nu se distruge nici o legatura covalenta in timpul formarii complexului medicament CD. Din acest motiv se poate considera ca procesul de complexare este un proces de inlocuire a moleculelor de apa cu molecule de medicament. Cand aceste molecule ciclice sunt atasate in interiorul lumenului porului de α -HL, conductanta se altereaza, selectivitatea ionica se modifica si joaca rol de situs de legatura pentru blocantii canalului contribuind cu proprietati de gazda. Situsurile de blocare sunt utilizate pentru detectarea unei mari varietati de molecule organice.

Situatia actuală și obiective. Pana in prezent, s-a aratat ca interactiunea dintre ciclodextrine si α -HL depinde de ce parte a porului se adauga, de potentialul aplicat si, de asemenea, de pH-ul solutiei utilizate. Studiile suplimentare ale interactiunilor dintre ciclodextrine si porul de α -HL vor dezvolta ingineria canalelor ionice si vor ajuta la constructia unor biosenzori.

Utilizarea nanotuburilor de carbon (NTC) in domeniul biochimiei, biofizicii si medicinei a inceput sa se faca din anul 2006 cand a fost raportata si demonstrata prin studii *in vitro* biocompatibilitatea NTC.

NTC sunt utilizati in aplicatii din medicina cardio-vasculara, in realizarea unor biomateriale, biosenzori. NTC au fost functionalizate cu DNA si fosfolipide. Lipozomii sunt utilizati de mult in cercetarile bio-mediceale: a) transportul medicamentelor, b) sistemele de vaccinare si c) terapia genica. Prelungirea duratei de circulatie a lipozomilor in organism, marirea stabilitatii lipozomilor pana la aderarea la celulele-tinta se poate realiza fie prin atasarea unor invelisuri bazate pe compusi macromoleculari la suprafata lipozomilor (de exemplu: poli etilenglicolul), fie prin introducerea unor agenti anti-oxidanti cu activitate sinergetica de tipul vitaminelor, clorofilei sau a colesterolului. ***Obiective.*** Utilizarea micro si nano-particulelor in livrarea controlata a medicamentelor constituie o noua directie de cercetare argumentata de tendinta acestora de a se acumula in tesuturile inflamate din organism și in in tumori.

BP 4.2 Dezvoltarea unor noi sisteme cu biosenzori, bazate pe nanostructuri sau nanomateriale

Analiza dinamicii biointerfetelor pentru aplicatii biosenzoristice si investigarea biofizicii interactiei celula-mediu:

1. determinarea unor concentrații mici de analiți / contaminanți cu relevanță în controlul calității apei, a alimentelor, în industria farmaceutică și biotehnologii, utilizând platforme senzoristice inovatoare (bio-afine și celulare).

2. analiza cantitativă a efectelor produse de diferite tipuri de compuși (de la produse farmaceutice, la nanomateriale și agenți cu potențial nociv) asupra unor sisteme (platforme) bioafine, celulare și / sau biomimetice.

3. dezvoltarea inovativă de instrumentație de analiză și control dedicate pentru evaluări de mare sensibilitate, ex.: pentru detecția micro-organismelor țintă.

Obiective.

- dezvoltarea unor platforme de analiză a sistemelor biomimetice cu perfecționarea procedurilor analitice, monitorizarea și descrierea cantitativă a procesului nemonoton, multifazic al interacției dintre membrane lipidice și peptide antimicrobiene cu potențial în dezvoltarea de noi compuși antimicrobieni;
- dezvoltare platforme de analiză celulară, ex. pentru detecția de agetii nocivi și pentru aplicații farmaceutice (prin teste de cito-toxicitate și relevarea proceselor de interacțiune compuși-structuri celulare). Capabilități la standarde internaționale de monitorizare a culturilor de celule (aderente și în suspensie) prin analize electro-optice care permit obținerea unor informații relevante privind evoluția:
 - Aderenței la substrat;
 - Morfologiei și a stării joncțiunilor, dimensiunii clusterelor de celule interconectate;
 - Potențialului de membrană;
 - Transportului trans-membranar;
 - Eliberării de către celule (post stress) de mediatori, inclusiv a unor specii reactive ale oxigenului.
- modelare:
 - dezvoltarea de modele microscopice privind comportarea dielectrică (în impedanță) a nano-biointerfetelor și ansamblurilor de celule si particule interconectate
 - dezvoltarea de sisteme de ecuații cinetice aferente unor procese afine bazate pe analiza datelor SPR și/ sau EIS
 - analiza reflectivității unor structuri complexe alcătuite din mai multe straturi
- analiza datelor, inclusiv prin metode de analiză neliniară a seriilor temporale

BP 4.3 Obținerea și caracterizarea unor nanostructuri fotonice și plasmonice multifuncționale pentru utilizarea lor ca senzori optici în biologia moleculară, medicină și monitorizarea mediului

Una dintre caracteristicile fundamentala ale nanostructurilor fabricate pe baza de metale nobile consta in modul specific in care interactioneaza cu lumina. Interacțiunea lumina-nanoparticula, cunoscuta sub denumirea de *rezonanta plasmonica*, se manifesta printr-o absorbtie, imprastiere sau amplificare locala importanta a undei luminoase. Pe

linga alte efecte, rezonanțele plasmonice pot amplifica semnalul spectroscopic specific (fluorescența, luminescența, împrăștierea Raman, absorbția IR, etc.) al moleculelor dacă acestea sunt adsorbite pe nanoparticule sau plasate în imediata lor vecinătate. Detectia probelor biologice cum ar fi acizii nucleici, proteinele, lipidele impun câteva restricții cu privire la tehnicile spectroscopice tradiționale fiind necesar să se utilizeze tehnici speciale de analiză cum ar fi SERS (Surface Enhanced Raman Spectroscopy) sau SEIRA (Surface Enhanced Infrared Absorption Spectroscopy). Mecanismele responsabile de amplificarea semnalului Raman în SERS sunt mecanismul electromagnetic datorat excitației plasmonilor de suprafață ai metalului (factor de amplificare: 10^4 - 10^6) modificarea polarizabilității moleculei prin transfer de sarcină electrică între metal și molecula (factor de amplificare: 10^2).

Obiective. Utilizarea nanoparticulelor de metal nobil pentru optimizarea biodetecției și monitorizarea optică a agenților biologici, chimici, farmaceutici și din mediu. Totodată, rezonanțele plasmonice, generate la interacțiunea luminii cu sisteme ordonate de nanoparticule metalice, pot amplifica randamentul de emisie a surselor elementare de lumină, în nanofotonica și optoelectronică.

BP 4.4 Studiul interacțiilor unor nano-obiecte, nanostructuri cu mediile celulare normale și tumorale

Acest subiect vizează optimizarea procesului de transport specific al medicamentelor. Se studiază modificările forței de interacțiune dintre acești lipozomi și suprafața celulară în funcție de tipul de funcționalizare aplicat.

Principalele tehnici utilizate sunt:

- penseta optică (pentru măsurarea forțelor de interacțiune la nivelul unei singure celule)
- fluorescența (în suspensii celulare și/sau microscopie) pentru caracterizarea transferului de substanță între lipozomi (funcționalizați sau nu) și celula țintă.

Principalele obiective:

- Prepararea și identificarea modificărilor structurale ale nanostructurilor / biomaterialelor în contact cu mediul biologic, studiul regenerării țesuturilor utilizând modele animale
- Studiul proprietăților bio-fizico-chimice ale diferitelor suprafețe respectiv a diferitelor nanoobiecte.

Obiective: 1) studiul fenomenelor nanometrice de interfață care își au originea în interacțiunea diferitelor specii moleculare cu suprafețele pe care au fost depuse; 2) dezvoltarea unor noi tehnici ale microscopiei în câmp apropiat (STM și AFM) care să permită controlul materiei la scară moleculară și să contribuie la dezvoltarea unor noi tehnici, cum ar fi recunoașterea biomoleculare.

III. RESURSE EXISTENTE (Tema 4)

1. Resurse umane și educationale

Universitatea din Bucuresti- Facultatea de Fizica

6 cadre didactice universitare (din care 2 profesori conducatori doctorat in domeniul biofizicii), 5 doctoranzi, masteranzi

Principalii cercetători:

Prof. Dr. Laura Tugulea
Lector Dr. Marcela Barbinta
Lector Dr. Claudia Chilom

UMF Carol Davila, Catedra de Biofizica

5 Cercetători (3 cu experiență, 2 tineri)

- Eugenia Kovacs
- Tudor Savopol
- Mihaela Moiescu
- Octavian Doagă
- Tineri cercetători: 2
- Lavinia Săplăcan
- Minodora Iordache
- Doctoranzi: 3 (Iurie Paraico, Nicușor Iacob, Claudia Istrate)
- Studenți la cursul Masterat de Biofizică și Biotehnologie Celulară: 6

Facultatea de Medicina, Oradea

Prof. Dr. Simona Cavalu

- conf. Dr. Ratiu Cristian
- conf. dr. Hozan Calin
- sef lucrari dr. Oswald Ioan
- sef lucrari dr. Banica Florin
- asist. Diana Osvat

UMF Cluj-Napoca, Catedra de Biofizica Farmaceutica

Prof. Dr. CM Lucaciu – sef de catedra
Asist. Univ. Dr. Vedeanu Nicoleta
Asist. Univ. Dr. Rares Stiufiuc

Universitatea Al. I. Cuza, Iași. Facultatea de Fizică

Prof. Dr. Tudor Luchian și colaboratorii

Resursele umane constau in: doi profesori universitari, un asistent universitar dr., un asistent cercetare dr. si patru doctoranzi. Resursele educationale sint constituite din sali

de laborator echipate si mobilate corespunzator, calculatoare conectate la internet, proiectoare video, imprimante si scanere.

Universitatea din Bucuresti, Centrul International de Biodinamica (CIB)

7 PhD din care 2 CS I, 1 CS 2, 3 CS 3.

Principalii cercetători:

Dr. E. Gheorghiu

Dr. Mihaela Gheorghiu

Dr. Sorin David

UBB Cluj-Napoca. Catedra de Spectroscopie Moleculara

- Prof Dr. Simion Astilean
- Prof. dr. Traian Iliescu
- Conf. dr. Simona Panzaru
- Lect. dr Dana Maniu
- Lect. dr Monica Baia
- Drd. Felicia Toderas
- Masterand Tiberiu Dicu
- Stud. Cosmin Farcau,
- Stud. Zsolt Szekrenyes

Universitatea Transilvania din Brasov, Catedra de Fizica

Dr. Monica Florescu

Dr. Mihaela Badea

Masteranzi

2. Infrastructura de cercetare

FF UAIC. Amplificatoare de curent și tensiune Axopatch 200B (Molecular Devices, USA), Amplificatoare 'patch-clamp' EPC8 (HEKA, Germany), Microscop inversat Axiovert 40 CFL, pentru examinare in lumina transmisa camp luminos, contrast de faza si epi-fluorescenta si camera video (Digital Microscopy Camera AxioCam ICc3), Spectrofluorimetru FluoroMax-4 (Horiba Jobin Yvon, USA), Electrometru Keithley 6517A, Spectrofotometru UV-VIS (Ocean Optics, USA), Osciloscop digital Hameg HM 1008 (Germany), Osciloscop Hameg analog HM 504-2 (Germany), Generator de functii programabil Hameg, HM 8131-2 (Germany), Sisteme integrate de achizitii date (cartele A/D - D/A + software LabView) (National Instruments, USA), Regulator temperatura Peltier pentru 'patch-clamp' si membrane lipidice artificiale (Harvard Apparatus, USA), Microscop inversat pentru instalatii 'patch-clamp' (Harvard Apparatus, USA), Tragator de pipete PIP 5 (HEKA, Germany), Micromanipulatoare mecanice Narishige, Micromanipulator motorizat, ultra-precis (Harvard Apparatus), Auto-nanoliter Injector

Nanojet II (Harvard Apparatus), Electrometru intracelular IE-210 (Harvard Apparatus), Mese antivibratii (Harvard Apparatus), Amplificator biologic diferential, Mini-pompa peristaltica, Filtru ,trece-jos' activ LPF-8 (Harvard Apparatus), Purificator de apa, Custi Faraday, pH-metre, conductometre (Hanna), Sterilizator pentru culturi de celule, Incubator celule, Balante analitice digitale, Agitatoare solutii automate, pentru volume de ordinul micro- si mililitrilor

Infrastructura de cercetare la **CIB**:

Microscopie optică (de fluorescență/ TIRF) și de forță atomică, spectroscopie de impedanță, echipamente pentru analize electrochimice, electrofiziologice & Rezonanța Plasmonilor de Suprafață (SPR), sistem de depunere prin vapori (PVD). Astfel, CIB detine facilități pentru analize multiparametrice, ne-invazive (tehnici de măsură și instrumentația aferentă de vârf) ce reunesc metode și echipamente precum:

- optice: SPR (Biacore 3000, Spreeta), TIRFM (Zeiss AxioObserver Z1);
- electrochimice, inclusiv Spectroscopia de Impedanță (EIS) și utilizarea de micro/ nano senzori electrochimici;
- microscopie de forță atomică : Bio-AFM (JPK, NanoWizzard II) cu module integrate de analize optice și electrochimice.

Infrastructura de cercetare la **FF-UB**:

Spectrofotometru de absorbtie UV-VIS, Perkin Elmer

Spectrofotometru de fluorescanta, Perkin Elmer

Spectrofotometru FT-IR, Perkin Elmer

Centrifuga SIGMA

Evaporator, balanta analitica

HPLC, Analytica

La UMF Carol Davila, Catedra de Biofizica

Spectrofluorimetru Horiba – Jobin Yvon cu două canale

- Spectrofotometru de absorbtie UV-VIS Jasko
- Pensetă optică monopunct (cu diodă laser la 920 nm și sistem de măsurare a forței tip diodă quadrant)
- Microscop de fluorescență Zeiss Observer și Zeiss Axiovert
- Sursă de microunde (2,45 GHz, putere până la 100 W)
- Ultracentrifugă (Thermo Scientific)
- Numărător de celule Bekman-Coulter

Microscop confocal Raman Alpha 300 R

Microscop de Forta Atomica Alpha 300 A

Spectrofotometru Jasko V – 530

Centrifuga Hettich Mikro 22

3. Cooperare (internă și internațională)

Principalele cooperari internationale existente sunt constituite de colective din urmatoarele institute/universitati:

4. PC7 EU NMP3-SL-2008-214107 Nanomagma
www.phantomsnet.net/Nanomagma
5. PC6 CHARPAN (Charged Particle Nanotech-IP 515803)
6. EERSS Program de colaborare cu Universitatea Nationala din Singapore

7. Laboratory of Bioelectrochemistry, University of Coimbra , Portugal (Prof. Ana Maria Brett)

-MIT Portugal

- Jacobs University Bremen, Germania
- Chosun University, Gwangju, Coreea de Sud
- University of California, Irvine
- Universitatea Oxford

Joseph Fourier University Grenoble, France
Friedrich Schiller University, Jena, Germany

Referinte bibliografice

Alina Asandei, Aurelia Apetrei, **Tudor Luchian**, 'Uni-molecular detection and quantification of selected β -lactam antibiotics with a hybrid α -haemolysin protein pore', Journal of Molecular Recognition, 2011, 24 (2), 199-207

Alina Asandei, Aurelia Apetrei, Yoonkyung Park, Kyung-Soo Hahm, Tudor Luchian, 'Investigation of Single-Molecule Kinetics Mediated by Weak Hydrogen-Bonds Within a Biological Nanopore', Langmuir, 2011, 27 (1), 19-24

Loredana Mereuta, **Tudor Luchian**, Yoonkyung Park and Kyung-Soo Hahm, 'The modulatory role played by lipids unsaturation upon the membrane interaction and translocation of an analogue (HPA3) of the HP(2–20) antimicrobial peptide', Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2009, 41, 79-84

Aurelia Apetrei, Alina Asandei, Yoonkyung Park, Kyung-Soo Hahm, Mathias Winterhalter, **Tudor Luchian**, 'Unimolecular study of the interaction between the outer membrane protein OmpF from E. coli and an analogue of the HP(2–20) antimicrobial peptide', Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2010, 42(2), pp. 173-180

Loredana Mereuta, **Tudor Luchian**, Yoonkyung Park and Kyung-Soo Hahm, 'Single-molecule investigation of the interactions between reconstituted planar lipid membranes and an analogue of the HP(2–20) antimicrobial peptide', Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 373(4), 467-472

Tudor Luchian, Loredana Mereuta, 'Phlorizin- and 6-Ketocholestanol-Mediated Antagonistic Modulation of Alamethicin Activity in Phospholipid Planar Membranes', *Langmuir*, 2006, 22, 8452-8457

Tudor Luchian, Seong Ho Shin, Hagan Bayley, '*Single-molecule chemistry with spatially separated reactants*', *ANGEW CHEM INT EDIT*, 42, 3766-3771, 2003

1. Gheorghiu E., David S., Polonschii C., Bratu D, "Dispozitiv de determinare a concentrației unor micro-organisme prin aplicarea controlată a unui stimul periodic", *Cerere de Brevet*, A **2011** 00135
2. Gheorghiu E. "Metoda de determinare a concentrației unor analiti prin aplicarea controlată a unui stimul periodic", *Cerere de Brevet*, A **2011** 00136 .
3. Gheorghiu, M.; David, S.; Olaru, A.; Polonschii, C.; Gheorghiu E.; SPR Bioanalytical platform to appraise the interaction between antimicrobial peptides and lipid membranes in Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors - Optical Nano- and Microsystems for Bioanalytics, **2011** eds.: W. Fritzsche and J. Popp, Springer in press
4. Sandu, T.; Vranceanu, D.; Gheorghiu, E. "Surface plasmon resonances of clustered nanoparticles" , *Plasmonics* **2011**, in press, DOI: 10.1007/s11468-011-9218-3
5. Andreescu S.; Gheorghiu M.; Ozel R., E.; Wallace, K. Methodologies for Toxicity Monitoring and Nanotechnology Risk Assessment in Biotechnology and Nanotechnology Risk Assessment, ACS Symposium Series, **2011** ed. Ripp S., ACS in press
6. Sandu T., Vranceanu D., Gheorghiu E., *Phys. Rev E* **2010**, 81, 219131-219131
7. Gaspar, S.; Niculite, C.; Cucu, D.; Marcu, I, *Biosens Bioelectron.* **2010** 25(7), 1729-34.
8. Polonschii, C., Tombelli S., David S., Mascini M., Gheorghiu M.*, A novel low-cost and easy to develop functionalization platform. Case study: aptamer based detection of thrombin by surface plasmon resonance, *Talanta* 80 **2010** 2157–2164
9. A.Olaru, M. Gheorghiu, S. David, T. Wohland, E. Gheorghiu "Assessment of the multiphase interaction between a membrane disrupting peptide and a lipid membrane" *J. Phys Chem B* **2009**, 113, 14369–14380.
10. M. Gheorghiu, A. Olaru, A. Tar, C. Polonschii, E. Gheorghiu, "Sensing based on assessment of non-monotonous effect determined by target analyte: case study on pore forming compounds" *Biosens. Bioelectron.* 24 **2009** 3517–3523
11. E Gheorghiu*, M Gheorghiu, S David, C Polonschii, "Biodysensing: sensing through dynamics of hybrid affinity / cellular platforms; towards appraisal of Environmental and Biological Risks of Nanobiotechnology" in NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics , Magarshak, Yuri; Kozyrev, Sergey; Vaseashta, Ashok K. (Eds.) **2009**, ISBN: 978-90-481-2522-7
12. L Muresan, M Nistor, S Gáspár, IC Popescu, E. Csöregi*, "Multianalyte monitoring using enzyme microstructures and scanning electrochemical microscopy", *Bioelectrochemistry* **2009**, 76(1-2), 81.

1. Marcela Elisabeta Barbanta–Patrascu, **Laura Tugulea**, Aurelia Meghea, Aurel Popescu
“Oxidative stress on liposomes with chlorophyll a monitored by spectral studies”
Optoelectronics and Advanced Materials- Rapid communications, **2**, 113-116 (2008)
2. Barbinta-Patrascu, M. E., Badea, N., **Tugulea, L.**, Giurginca, M., Meghea, A.
“Oxidative stress simulation on artificial membranes- chemiluminescent studies”,
Revista de Chimie, **59**, No. 8, 834-837 (2008)
3. Victor C. Diculescu, Ana-Maria Chiorcea-Paquim, **Laura Tugulea**, Marilene Vivan and Ana-Maria Oliveira-Brett
“Interaction of imatinib with liposomes: Voltammetric and AFM characterization”
Bioelectrochemistry, **74**, Issue 2, 278-288 (2009)
4. Barbinta-Patrascu, M. E., **Tugulea, L.**, Meghea, A.
“Procaine effects on model membranes with Chlorophyll a”,
Revista de Chimie, **60**, nr.4, 337-341 (2009)
5. Bărbîntă-Pătrașcu, M. E., Badea, N., **Țugulea Laura**, Meghea *“Photo-oxidative stress on model membranes – studies by optical methods”* 16th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE XVI), Sinaia, Romania, 9-12 September, 2009
6. Dragusin M., **Tugulea L.**, C. Ganea *“The effects of the natural antioxidant quercetin and the anions of Hofmeister series on liposomes marked with chlorophyll a”*
General Physiology and Biophysics, Issue No. 1, **Vol. 29**, March 2010
7. Marcela Elisabeta Barbinta Patrascu, **Laura Tugulea**, Ioana Lacatusu, Aurelia Meghea
“Spectroscopic characterization of model systems with lipids and Chlorophyll” – **Mol. Cryst. Liq. Cryst** (2010), **522**, pp.148/[448]-158/[558]
8. Stefanescu, T., Manole, C., Parvu, C., Barbinta Patrascu, M.E., **Tugulea, L.**
“Chlorophyll supported lipid membranes for optoelectronic devices” **Optoelectronics and Advanced Materials- Rapid communications**, 2010
9. Barbinta Patrascu, M.E., Badea N.M., **Tugulea L.**, Meghea A
“Photo-oxidative stress on model membranes- studies by optical methods”
Key Engineering Materials **Vol. 415**, 29-32, 2009
10. Barbinta Patrascu, M.E., Dragusin M., **Tugulea Laura**, Meghea, A *“Effects of quercetin on artificial lipid membranes”*
UPB Sci. Bull. Series B, **vol.71**, iss.1, 41-50 (2009)
11. Laura Tugulea: *“ATR-FT-IR – a useful method in characterisation of guanine rich DNA strands”* Invited lecture at The annual meeting of The European Cooperation in Science and Technology Action MP0802, 15-17 September 2010, London, UK

Marcela Barbinta-Patrascu, **Laura Tugulea**,
“Lipozomii- modele de biomembrane” 128 pagini
Editura Universitatii din Bucuresti, 2010

A. Palla-Papavlu, I. Paraico, J. Shaw-Stewart, V. Dinca, T. Savopol, E. Kovacs, T. Lippert, A. Wokaun, M. Dinescu „Liposome micropatterning based on Laser-Induced Forward Transfer” J. Appl Phys A 2010, DOI 10.1007/s00339-010-6114-1

Kenaan M., Moisescu M.G., Savopol T., Martin D., Arnaud-Cormos D.; Leveque P. „Dosimetry of an in vitro exposure system for fluorescence measurements during 2.45 GHz microwave exposure” Int. J. Microwave and Wireless Technologies 2010, DOI:10.1017/S1759078710000784

MG Moisescu, P Leveque, MA Verjus, E Kovacs, LM Mir “900 MHz modulated electromagnetic fields accelerate the clathrin-mediated endocytosis pathway” Bioelectromagnetics 2009, 30(3):222-30

E. Papagiakoumou, D. Pietreanu, M. Makropoulou, E. Kovacs, A. Serafetinides „Evaluation of trapping efficiency of optical tweezers by dielectrophoresis” - J. Biomed. Optics 2006, 11(1):1-8

M. Radu, M.Ionescu, N. Irimescu, K.Iliescu, R. Pologea, E. Kovacs “Orientation behavior of rod photoreceptors in alternating electric field” - Biophysical J., 2005, 89:3548-3554

S. Cavalu, V. Simon, F. Banica, In vitro study of collagen coating by electrodeposition on acrylic bone cement with antimicrobial potential, Digest J. Nanomaterials and Biostructures, vol.6, nr.1 January-March, 87-97, 2010.

S. Cavalu, A. Pirte, Microscopic and spectroscopic analysis of interface formation in dental restoration using Zr/Si composite, Journal of Optoelectronics and Biomedical Materials ,Vol. 1, Issue 1, p. 5 – 11, March 2010.

Simon V., Cavalu S., Mocuta H., Vanea E., Prinz M., Neumann M., Surface functionalization of sol-gel derived aluminosilicates in simulated body fluids, Solid State Ionics, vol.180, issues 9-10, 764-769, 2009 ISSN: 0167-2738, doi:10.1016/j.ssi.2009.02.011

Simon V., Cavalu S., Prinz M., Vanea E., Neumann M., Simon S., Albumin adsorption on the surface of iron containing aluminosilicates, European Cells & Materials, ISSN 1473-2262, 16 (S1) 55, 2008.

Cavalu S., Simon V., Proteins adsorption to orthopedic biomaterials-vibrational spectroscopic evidence, J. Optoelectronics and Advanced Materials, ISSN 1454-4164, 9 (11) 3297-3302, 2007.

Cavalu S., Cîntă Pînzaru S., Peica N., Damian G., Kiefer W., Adsorption behavior of hyaluronidase onto silver nanoparticles and PMMA bone substitute, J. Optoelectronics and Advanced Materials, ISSN 1454-4164.,Vol. 9, No. 3, 689-693, 2007.

Cavalu S., Simon V., Albon C., Hozan C., Bioactivity evaluation of new silver doped bone cement for prosthetic surgery, J. Optoelectronics and Advanced Materials, ISSN 1454-4164. Vol. 9, No. 3, 693-697, 2007.

Cavalu S., Simon V., Banica F., Iron influence on structure and biocompatibility of aluminosilicate bioglasses, *European Biophys J.*, ISSN 0175-7571 , 36, Suppl 1, S 206, 2007.

1. The structural dual role of Fe₂O₃ in some lead-phosphate glasses
Magdas, DA; Cozar, O; Chis, V, Vedeanu N.
Journal of Vibrational Spectroscopy, 48, 2, 251, 2008
2. T. Soubiron, R. Stiufiuc, L. Patout, D. Deresmes, B. Grandidier, and D. Stiévenard
Transport limitations and Schottky barrier height in titanium silicide nanowires grown on the Si(111) surface, *Appl. Phys. Lett.* 90, 102112 (2007)
3. L. Jdira, K. Overgaag, R. Stiufiuc, B. Grandidier, C. Delerue and D. Vanmaekelbergh
Linewidth of the resonances in scanning tunneling spectroscopy, *Phys. Rev. B* 77, 205308 (2008)
4. M. Berthe, R. Stiufiuc, B. Grandidier, D. Deresmes, C. Delerue, D. Stievenard
Probing the carrier capture rate of a single quantum level, *Science* 318, 436 (2008)
5. V. Chis, G. Mile, R. Stiufiuc, N. Leopold, M. Oltean
Vibrational and electronic structures of PTCDI and melamine-PTCDI complexes, *J. Mol. Struct.*, 924-926 (2009), 47
6. R. Stiufiuc, B. Grandidier and G. Stiufiuc
STM/STS investigation of silicon adatoms
Journal of Optoelectronics and Advanced Materials – Rapid Communications 3, 10, 1005 (2009)
7. R. Stiufiuc, L. M. A. Perdigão, B. Grandidier, D. Deresmes, G. Allan, C. Delerue, D. Stiévenard, P. H. Beton, S. C. Erwin, M. Sassi, V. Oison, and J.-M. Debierre
Above-barrier surface electron resonances induced by a molecular network, *Phys. Rev. B* 81, 045421 (2010)
8. Enhanced laser thermal ablation for the in vitro treatment of liver cancer by specific delivery of multiwalled carbon nanotubes functionalized with human serum albumin
Iancu, Cornel / Mocan, Lucian / Bele, Constantin / Orza, Anamaria Ioana / Tabaran, Flaviu A / Catoi, Cornel / Stiufiuc, Rares / Mocan, Teodora ,
International Journal of Nanomedicine, 6, p.129-141, Jan 2011

Light at work: The use of optical forces for particle manipulation, sorting, and analysis
A. Jonas and P. Zemanek - *Electrophoresis* 2008, 29: 4813-4851

Dielectrophoresis: Status of the theory, technology, and applications
R. Pethig - *Biomicrofluidics* 2010, 4: 0228111-0228135

Bioelectromagnetics in morphogenesis
M. Levin – *Bioelectromagnetics* 2003, 24(5): 395-315

Title: Synergistic antibacterial activity of chitosan-silver nanocomposites on *Staphylococcus aureus*
Author(s): Potara M, Jakab E, Damert A, Popescu O, Canpean V, Astilean S.

Source: **NANOTECHNOLOGY** Volume: **22** Issue: **13** Article Number: **135101**
Published: **2011**
Times Cited: **0**

Title: Spectroscopic studies on pH- and thermally induced conformational changes of Bovine Serum Albumin adsorbed onto gold nanoparticles
Author(s): Iosin, M; Canpean, V; Astilean, S
Source: **JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY A-CHEMISTRY** Volume: **217** Issue: **2-3** Pages: **395-401** Published: **2011**
Times Cited: **0**

Title: Uptake and biological effects of chitosan-capped gold nanoparticles on Chinese Hamster Ovary cells
Author(s): Boca, SC; Potara, M; Toderas, F, Stephan O, Baldeck PL, Astilean S
Source: **MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C-MATERIALS FOR BIOLOGICAL APPLICATIONS** Volume: **31** Issue: **2** Pages: **184-189** Published: **2011**
Times Cited: **1**

Title: Laser microstructuring of three-dimensional enzyme reactors in microfluidic channels
Author(s): Iosin, M; Scheul, T; Nizak, C, Stephan O, Astilean S, Baldeck P
Source: **MICROFLUIDICS AND NANOFUIDICS** Volume: **10** Issue: **3** Pages: **685-690** Published: **2011**
Times Cited: **0**

Title: Flower-shaped gold nanoparticles: synthesis, characterization and their application as SERS-active tags inside living cells
Author(s): Boca, S; Rugina, D; Pintea, A, Barbu-Tudoran L, Astilean S.
Source: **NANOTECHNOLOGY** Volume: **22** Issue: **5** Article Number: **055702**
Published: **2011**
Times Cited: **0**

Title: Study of tryptophan assisted synthesis of gold nanoparticles by combining UV-Vis, fluorescence, and SERS spectroscopy
Author(s): Iosin, M; Baldeck, P; Astilean, S
Source: **JOURNAL OF NANOPARTICLE RESEARCH** Volume: **12** Issue: **8**
Pages: **2843-2849** Published: **2010**
Times Cited: **0**

Title: Disentangling SERS signals from two molecular species: A new evidence for the production of p,p'-dimercaptoazobenzene by catalytic coupling reaction of p-aminothiophenol on metallic nanostructures
Author(s): Canpean, V; Iosin, M; Astilean, S
Source: **CHEMICAL PHYSICS LETTERS** Volume: **500** Issue: **4-6** Pages: **277-282**
Published: **2010**

Times Cited: 2

Title: Study of the interaction between CdSe/ZnS core-shell quantum dots and bovine serum albumin by spectroscopic techniques

Author(s): Dzagli, MM; Canpean, V; Iosin, M, Mohou MA, Astilean S

Source: **JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY A-CHEMISTRY** Volume: **215** Issue: **1** Pages: **118-122** Published: **2010**

Times Cited: 0

Title: An ethylene-glycol decorated ruthenium(II) complex for two-photon photodynamic therapy

Author(s): Boca, SC; Four, M; Bonne, A, van der Sanden B, Astilean S, Baldeck PL, Lemercier G

Source: **CHEMICAL COMMUNICATIONS** Issue: **30** Pages: **4590-4592**

Published: **2009**

IV. POTENTIAL APLICATIV SI IMPACT ECONOMIC (Tema 4)

Tema si subiectele vizeaza *cercetari cu caracter* fundamental dar, mai ales, *aplicativ*, precum: detectia de compusi nocivi pentru biosisteme, testarea cito-toxicității și mecanismul de acțiune al unor compusi de interes pentru industria farmaceutică sau/și pentru medicină, cât și *evaluarea riscurilor biologice* (deocamdata necunoscute, dar bănuite) și de mediu ale unor compusi extensiv implicați in nanotehnologii (ex.: nanoparticule, nanomateriale).

II. TEME SI SUBIECTE DE CERCETARE

BP 5. Interacția factorilor fizici cu materia vie

BP 5.1 Interacția radiației laser cu nanoparticule, biomolecule și celule. Efectul radiațiilor și a agenților oxidanți asupra macromoleculor și celulelor

Succesul prezent și viitor al utilizării laserilor în medicină și biologie este bazat pe cunoașterea interacției dintre radiația laser și materia vie (biomolecule, celule, țesuturi).

Pentru a descrie interacția dintre radiația laser și materia vie trebuie, într-o primă aproximație, să se ia în considerare două clase de medii biologice:

a) *medii opace* cum sunt: pielea, pereții vaselor de sânge, sângele, limfa, ceierul și oasele;

b) *medii transparente* cum sunt: cornea, cristalinelul, umorile apoase și vitroase ale ochiului.

Interacția radiațiilor laser cu mediile opace poate fi analizată și descrisă prin *modelul împrăștierii multiple* a fotonilor în medii anizotrope, cum este cazul mediilor biologice (celule și țesuturi).

În schimb, în cazul mediilor transparente, interacția lor cu radiațiile laser poate fi abordată prin *modelul împrăștierii simple* sau, cel mult, *în câțiva pași, a fotonilor*.

Adâncimea de pătrundere a radiației laser în țesuturi este minimă, pentru radiațiile din domeniul infraroșu apropiat (IRA), datorită cromoforilor înalt absorbanți, în acest domeniu. Pe de altă parte, radiațiile din domeniul vizibil (VIS) pot penetra ușor mediile opace la IRA, pe distanțe de ordinul cm.

Adâncimea de penetrare a radiațiilor în țesuturi depinde, în consecință, de procesul de împrăștiere multiplă, caracterizat de *coeficientul mediu de împrăștiere*, μ_s , al țesutului și de procesul de absorbție fonică, caracterizat de *coeficientul mediu de absorbție*, μ_a .

Interacția radiațiilor laser cu moleculele și/sau biomoleculele din țesuturi conduce la următoarele efecte: a) non termice (mecanice): fotoablații și fotodisrupții; b) termice; c) (foto)chimice și d) combinate.

Efectele induse de către radiația laser sunt inițiate, în mare măsură, de procesele de *absorbție liniară* a radiației. Totuși, un câmp intens de radiații, creat de un laser puternic în pulsuri, poate induce *efecte optice neliniare*. De exemplu, se pot genera *armonici de ordin superior* ale radiației incidente la suprafața membranelor celulare.

Mai mult, poate avea loc *absorbția bifonică* a radiațiilor de către mulți cromofori biologici.

Efectele post iradiere pot fi, *grosso modo*, clasificate în două categorii: a) *efecte radiative* (e.g., fluorescența și fosforescența) și b) *non radiative* (*termice și non termice*).

Efectele non termice sunt mediate de către *stările excitate triplet* și constau în: foto-aditii (e.g., foto-dimerizări) creind legături (crosslinks) între proteine și ADN, foto-fragmentări, foto-oxidări, foto-hidratări, izomerizări, dimerizări, trimerizări etc.

Efectele termice, rezultat al relaxărilor vibraționale ale moleculelor excitate și ale conversiei interne, sunt de două tipuri: *localizate* și *delocalizate*.

Utilizarea radiației laser, în tratarea țesuturilor bolnave, este benefică numai dacă se reușește să se adapteze toți parametrii radiației laser (i.e., lungime de undă, intensitate, durata pulsului, frecvența de repetiție a pulsurilor) și numărul de sesiuni de iradiere, la cazul particular de țesut ai cărui parametri intrinseci trebuie cunoscuți/determinați *a priori* (i.e., coeficienții Rayleigh de reflexie, coeficienții de împrăștiere și absorbție, densitatea, căldura specifică și coeficienții de conductivitate termică).

Obiective:

Studiul complex multidiscplinar al trombocitului in sindroamele mieloproliferative si mielodisplazice;

Caracterizarea cantitativa a dinamicii agregarii celulare prin metoda imprastierii radiatiei laser la unghiuri mici;

Procese de transport si structurare la scara micro/nanometrica in biomedicina si stiinta materialelor;

Caracterizarea agregarii si/sau reagregarii celulelor si a atasarii acestora pe biomatrici poroase. Experimente de imprastiere coerenta a radiatiei laser din domeniul vizibil

Tratamentele combinate de interes clinic in radioterapie urmaresc scaderea capacitatii de supravietuire si proliferare si stimularea apoptozei in celulele canceroase, concomitent cu cresterea radiorezistentei celulelor sanatoase si scaderea dozei de radiatii administrate. Aceste obiective sunt in general greu de atins deoarece diversii compusi chimici utilizati pentru a stimula apoptoza indusa prin iradiere in celulele tumorale

afecteaza in mod egal si celulele normale. Studii de data recenta au aratat insa ca anumiti flavonoizi naturali precum quercetina pot sa actioneze selectiv ca agenti chimioterapeutici care maresc sensibilitatea celulelor canceroase la actiunea radicalilor liberi si in acelasi timp sa protejeze celulele normale fata de atacul radicalilor liberi produsi prin iradiere. Quercetina face parte din dieta umana zilnica, este intalnita cu precadere în fructe si legume, precum si in ceaiul verde, prezentand proprietati remarcabile. In general, aceste substante naturale pot avea atat efecte antioxidante cat si pro-oxidante, in functie de doza si durata tratamentului, si au capacitatea de a inhiba in mod specific proliferarea celulara si induce apoptoza in diferite tipuri de celule canceroase. Numeroase date au indicat de asemenea faptul ca celulele maligne sunt mai susceptibile la actiunea citotoxica a quercetinei decat celulele normale, si ca aceasta proprietate poate fi utilizata pentru a creste eficienta chimio- sau radioterapiei prin tratamente combinate cu quercetina.

In limfoblastii umani Jurkat, doze mari de radiatie X sau γ (≥ 10 Gy) pot induce semnificativ apoptoza intr-un mod dependent de timp si de doza. Cresterea ratei apoptotice este un factor important in radio- si chimioterapie deoarece in general incapacitatea de a elimina prin apoptoza celulele care au fost expuse la agenti mutageni este asociata atat cu aparitia cancerului dar si cu rezistenta la terapia cancerului. Prin masuratori spectrofluorimetrice ale suspensiilor celulare iradiate/neiradiate, determinam o serie de parametri celulari semnificativi, precum concentratia intracelulara de Ca^{2+} si NADH, nivelul de radical liber superoxid acumulat la nivel mitocondrial, nivelul intracelular de radicali liberi $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^\bullet$, potentialul de membrana mitocondrial, statusul celular redox. In cazul tratamentelor cu quercetina, care prezinta proprietati fluorescente in mediul intracelular, putem evidientia gradul de acumulare a flavonoidului la nivel mitocondrial sau in alte organite.

Situatia actuală. In prezent determinam, prin masuratori de spectrofluorimetrie, cinetica producerii de superoxid si variatiile nivelului de NADH in urma tratamentului cu rotenon, un inhibitor al complexului I al lantului respirator mitocondrial. In general, inhibarea respiratiei mitocondriale blocheaza transferul de electroni in lantul respirator si conduce la devierea acestora spre oxigenul molecular aflat in imediata vecinatate a membranei mitocondriale interioare, astfel incat se observa o crestere semnificativa a concentratiei de superoxid din compartimentul mitocondrial. In plus, prin masuratori de luminescenta intarziata am determinat ca exista o corelatie puternica intre luminescenta intarziata (DL) si statusul celular redox, in special intre DL si activitatea complexului I al lantului respirator mitocondrial. Masuratori de spectroscopie DL au indicat de asemenea ca activitatea complexului I nu este inhibata decat intr-o mica masura prin iradiere cu protoni accelerati a suspensiilor celulare Jurkat, chiar la doze mari, de 2 si 10 Gy.

Obiective. Dorim sa caracterizam potentialul pro-apoptotic al quercetinei in tratamente de iradiere cu protoni accelerati in suspensii celulare de limfoblasti umani T, linia celulara Jurkat, specifica leucemiei limfoblastice acute. Este cunoscut ca aceste celule prezinta o radiosensibilitate relativ ridicata, efectele radiatiilor X si γ fiind bine caracterizate, insa in prezent nu exista date cu privire la efectele iradierii cu protoni in acest sistem celular.

BP 5.2 Magnetosensibilitatea în raport cu nanoparticule magnetice, lichide magnetice și câmpuri electromagnetice

Magnetosensibilitatea organismelor vii reprezintă o tematică de actualitate impusă de *intensificarea poluării (electro)magnetice* și a *procesării materialelor magnetice prin nanotehnologii* (Binhi, 2007) - precum și de *necesitatea cunoașterii posibilelor efecte secundare* ale utilizării lichidelor magnetice și câmpurilor electromagnetice în diagnosticul și tratamentele medicale. Influența câmpurilor (electro)magnetice de mică intensitate asupra metabolismului microorganismelor și organismelor vegetale a fost descrisă în review-urile semnate de Galland et al., (2005), Pazur et al., (2007) și alți autori. Studiarea modificărilor induse asupra organismului model *Drosophila melanogaster* prin acțiunea câmpurilor electromagnetice - de frecvență ultraintensă sau extrem de joasă (ELF) pot oferi informații directe asupra genotoxicității acestor factori de stres (fragmentarea ADN-ului și cromosomilor etc.) precum și asupra bazelor moleculare ale magnetosensibilității (un criptocrom fotosensibil implicat în fotorecepție) cu extindere în explicarea hipersensibilității electromagnetice la nivelul organismului uman (Gegear et al., 2010). Rezultate obținute în țara noastră – inclusiv în laboratoarele de biofizică de la Univ. Al. I. Cuza Iași au fost raportate privind: (i)cercetări asupra vieții în câmp magnetic zero la INCDT Cluj-Napoca (Neamtu, S., Morariu et al.,2000, Ciorba, L., Morariu et al. 2001) precum și la Iași (Creanga, D., Morariu V. et al., 2002, 2004, Poiata, A., Creanga, D., et al., 2003, 2009) care au evidențiat modificări induse la nivelul metabolismului unor bacterii, fungi, organisme vegetale, precum și asupra sistemului vizual la *Drosophila*; (ii):cercetări asupra efectelor biologice ale nanoparticulelor din fluidele magnetice diluate realizate la Craiova - studii pe organisme vegetale (Corneanu et al., 1999, 2008) și Iași – studii pe bacterii, fungi și organisme vegetale, (Dunca S., Creanga, D. et. Al., 2005, 2009, Manoliu, Al. et al., 2002, 2005, 2006, Pavel, A. Creanga, D. et al., 1999, 2005).

Obiective: *studierea magnetosensibilității* prin administrare controlată de nanoparticule și fluide magnetice și expuneri electromagnetice la câmpuri de ELF (extremely low frequency) și MW (microwaves) cu investigarea *raspunsului diferitelor medii biologice și organisme vii* la nivelul unor parametri specifici (nivelul enzimelor de stres oxidativ, intensitatea hemolizei, eficiența sistemului LHC II din cloroplaste, incidența mitozelor aberante) pentru *identificarea mecanismelor celulare și moleculare* care generează modificarea acestor parametri; studiarea *efectelor câmpurilor electromagnetice asupra activității centrilor vizuali* din sistemul nervos central.

BP 5.3 Interacțiunea câmpurilor electromagnetice cu organismele vii - studii biofizice la nivel membranar, celular și tisular

Se studiază efectele câmpurilor electromagnetice din domeniul microundelor asupra organismului viu, la nivelul membranei celulare și al unor structuri superioare.

Se urmăresc în primul rând efectele acestor câmpuri asupra unor proprietăți ca:

Polarizarea generalizată a membranei;

Fluiditatea membranei (măsurată ca depolarizare a fluorescenței);

Modificarea potențialului transmembranar;

Stabilirea temperaturilor critice de tranziție de fază (pe modele membranare, tip lipozom).

Obiective: Studiul complex al efectele câmpurilor electromagnetice, din domeniul microundelor asupra organismelor vii.

III. RESURSE EXISTENTE (Tema 5)

1. Resurse umane și educaționale

INCDTIM Cluj-Napoca

Dr. Ioan Turcu
Dr. Silvia Neamtu
Dr. Cristian VL Pop
Dr. Radu Bratfalean
Dr. Iarinca Luiza Buimaga
Dr. Mihaela Mic

Spital Universitar de Urgenta Bucuresti, Clinica de Hematologie

Dr. Horea Bumbea
Conferentiar dr. Vladareanu Ana-Maria

Universitatea de Medicina si Farmacie “Victor Babes”, Timisoara

Prof. Dr. Adrian Neagu

UMF Carol Davila

Prof. univ. Dr. Constanta Ganea
CS1 Dr. Eva Katona
Conf. univ. Dr. Irina Baran
Sef Lucrari Dr. Diana Ionescu
Asist. univ. Dr. Adrian Iftime
Asist. univ. Dr. Maria Magdalena Mocanu
Studenti la Medicina Generala: 6

Universitatea “Al. I. Cuza” Iași

Prof. Dr. Dorina Creangă și colaboratorii

Colectivul cuprinde tineri cercetatori (2 doctoranzi, 1 post-doctorand, 2 masteranzi) care sunt sau vor fi cuprinși în proiecte naționale lansate de CNCSIS și vor finaliza în 1-2 ani teze de doctorat și dizertații axate pe *studiul experimental al efectelor citogenetice ale contaminării magnetice* la organismele vegetale - cu posibile extinderi în aplicatii în biotehnologia plantelor de cultură, precum și pe *investigarea unor efecte biologice ale câmpurilor electromagnetice de nivel non-termal* precum și al *dozelor mici de radiații ionizante* la bacterii, plantele în stadii ontogenetice timpurii și la organismul model *Drosophila*. Sunt antrenati și doi studenți la licență care vor continua cercetările începute acum în cadrul studiilor de masterat și doctorat.

INCDTIM Cluj-Napoca

Dr. Emanoil Surducan,
Dr. Camelia Neamțu,
Eng. Vasile Surducan,
Chem. Ildiko Bros, Phys.

UMF „Carol Davila” București

Cercetători cu experiență:

Prof. Dr. Eugenia Kovacs
Conf. Dr. Tudor Savopol
Mihaela Moisescu
Conf. Dr. Octavian Doagă

Tineri cercetători: 2

Lavinia Săplăcan
Minodora Iordache

Doctoranzi: 3

Iurie Paraico
Nicușor Iacob
Claudia Istrate

Studenți la cursul Masterat de Biofizică și Biotehnologie Celulară: 6

Academia Fortelor Terestre Sibiu « Nicolae Balcescu »,

Conf. dr. Simona Miclaus,
Conf.dr. ing. Paul Bechet

2) Infrastructura de cercetare

La Catedra de Biofizica UMF Carol Davila sunt disponibile urmatoarele:

- **Laborator de culturi celulare**, incubator, hota cu flux laminar, ultracentrifuga, freezer -86°C, depozitor criobiologic cu N₂ lichid
- **Laborator spectrofluorimetrie**: spectrofluorimetru HORIBA Jobin Yvon Fluorolog 3-11 (FL3-11) cu 2 monocromatoare, dotat cu lampa de Xe, termostat Peltier Wavelength Electronics LFI-3751 si agitator magnetic; spectrofotometru UV-VIS CARY-17D
- **Laborator BLM (Black Lipid Membrane)**: subansamble sistem BLM: cusca Faraday, suport de proba, electrozi, *home-made* amplificator, filtru, generator de semnale, osciloscop digital, calculator achizitie date.
- **Laborator Patch-Clamp**: subansamble sistem patch-clamp: masa antivibranta, cusca Faraday, microscop inversat Nikon TE 2000-U, amplificator patch-clamp HEKA, micromanipulator electrozi Narishige hidraulic, sistem de aplicare a solutiilor, pompa de aspiratie, calculator achizitie date; tragator de pipete Narishige vertical, gravitacional.

Infrastructura de tehnica de calcul disponibila (laboratoare proprii):

- Sistem de calcul pentru analiza datelor de patch-clamp
- Sistem de calcul simulare biofizica
- Sisteme de calcul complete de complexitate diferita cu periferice

Infrastructura de tehnica de calcul disponibila prin relatii de cooperare cu alte institutii:

Sisteme de simulare (Statii de calcul UNIX de mare putere) disponibile la INFN – LNS, Catania, Italia si la Facultatea de Fizica, Universitatea din Bucuresti.

FF UAIC. Iasi. Laboratorul dispune de hota cu flux laminar AQUARIA, incinta de termostatare INCUCCELL, incinta de sterilizare STERICELL, generator de MW de nivel non-termal, generator de camp electromagnetic ELF spectrofotometre UV-VIS, balante semi-analitice, ustensile pentru preparare nanoparticule si fluide magnetice prin co-precipitare chimica si macinare umeda, dispozitive pentru caracterizarea proprietatilor reologice la fluide, computere cu software de procesare a datelor numerice; acces la aparatura spectrala FTIR si fluorescenta, acces la laboratoare XRD si VSM pentru caracterizarea proprietatilor microstructurale si magnetice, laboratoare de microbiologie.

Există în dotare următoarea aparatură specifică:

Spectrofluorimetru Horiba – Jobin Yvon cu două canale

Spectrofotmetru de absorbtie UV-VIS Jasko

Penetă optică monopunct (cu diodă laser la 920 nm și sistem de măsurare a forței tip diodă quadrant)

Microscop de fluorescență Zeiss Observer și Zeiss Axiovert

Sursă de microunde (2,45 GHz, putere până la 100 W)

Ultracentrifugă (Thermo Scientific)

Numărător de celule Bekman-Coulter

Si Instrumentatie de monitorizare, dozare a radiatiei electromagnetice in domeniul radio, microundelor.

3. Cooperare (internă și internațională)

- Institutul Max Planck de Biofizica din Frankfurt/Main, Germania - studiul proteinelor de transport membranar
- Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud, Catania, Italia - spectroscopie de luminescenta intarziata, iradiere cu protoni accelerati de ciclotronul supraconductor al LNS-INFN
- Institutul de Biochimie, Universitatea din Catania, Italia - studii biochimice si genetice de citotoxicitate

FF UAIC Iasi. Colaborare existenta cu Research Institute for Solid State Physics and Optics Budapesta (Ungaria) si Laboratory for Neutron Scattering, PSI and ETH Zürich, si “Adolphe Merkle” Institute, University of Fribourg, Fribourg, Elvetia, Department of

Electronic&Electrical Engineering, Trinity College, Dublin, Irlanda (*caracterizarea proprietatilor microstructurale si magnetice ale nanopulberilor pentru fluide magnetice*).

Colaborare viitoare posibila cu National Research Center, Plant Biotechnology, Dokki, Giza, Egipt (*aplicarea nanoparticulelor magnetice din fluide magnetice diluate in biotehnologiile plantelor de cultura*) si cu EVALab - Department of Neurology & Neurosurgery and Behavioral Sciences, University of Siena, Italia (*efectele campurilor electromagnetice asupra activitatii centrilor vizuali* din sistemul nervos central).

Referințe bibliografice

I. Turcu, *Quasi-ballistic Light Scattering on Particulate Media*, in **Progress in Optics Research**, ed. Maximilian N. Schulz, **Nova Science Publishers, Inc. New York, ISBN: 978-1-60456-110-4** (April 15, 2009)

Ioan Turcu and Mikhail Kirillin, *Quasi-ballistic light scattering - analytical models versus Monte Carlo simulations*, **J. Phys.: Conf. Ser. 182** (2009) 012035 (5pp) doi: [10.1088/1742-6596/182/1/012035](https://doi.org/10.1088/1742-6596/182/1/012035)

I. Turcu, *Effective phase function of light scattered at small angles by polydisperse particulate media* **Proc. SPIE, Vol. 7022**, 70220A (2008); DOI:10.1117/12.803911

Ioan Turcu, Radu Bratfalean and Silvia Neamtu, *Narrowly peaked forward light scattering on particulate media II. Angular spreading of light scattered by polystyrene microspheres* **J. Opt. A: Pure Appl. Opt. 10** (2008) 075007 (7pp).

Ioan Turcu and Radu Bratfalean, *Narrowly peaked forward light scattering on particulate media I. Assessment of the multiple scattering contributions to the effective phase function* **J. Opt. A: Pure Appl. Opt. 10** (2008) 015002. (8pp).

D. Chicea and I. Turcu, *RWMCS – An alternative random walk Monte Carlo code to simulate light scattering in biological suspensions* **Optik 118, 5** (2007) 232-236

I. Turcu, C.V. L. Pop, Silvia Neamtu, *High-resolution angle-resolved measurements of light scattered at small angle by red blood cells in suspension*, **Appl. Opt., 45**, 9 (2006) 1964-1971

I. Turcu, *Effective phase function for light scattered by blood*, **Appl. Opt. 45**, 4 (2006) 639-647

C. V. L. Pop, C. Vamos, I. Turcu, *Fluctuations of light scattered on human erythrocytes – a statistical analysis*, **Rom. Journ. Phys., 50**, 9–10 (2005) 1207–1212.

Dan Chicea, Ioan Turcu, *A random walk Monte Carlo approach to simulate multiple light scattering on biological suspensions*, **Rom. Rep. Phys., 57**, 3 (2005) 418-425.

I. Turcu, *Effective phase function for light scattered by disperse systems - the small-angle approximation*, **J. Opt. A: Pure Appl. Opt. 6** (2004) 537–543

Calin M. A., Parasca S.V., Photodynamic therapy in oncology. *J. Optoelectronic. Adv. Material*, 8, 1173-1179, 2006

Mobley J., Vo-Dinh T., Optical Properties of Tissues, in: Biomedical Photonics Handbook, Editor-in-Chief Tuan Vo-Dinh, CRC Press, New York, 2003

Niemz M. H., Laser-Tissue Interactions. Fundamentals and Applications, Second Edition, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2002

Prasad N. P., Introduction to Biophotonics, Wiley-Interscience, Wiley A. J. and Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2003

Tuchin V. V., Light-Tissue Interactions, in: Biomedical Photonics Handbook, Editor-in-Chief Tuan Vo-Dinh, CRC Press, New York, 2003

Gegear, R. J., Foley, L. E., Casselman, A., Reppert, S.M., Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism. *Nature* 463, 804-807, 2010,

Pazur, Al., Schimek, C., Galland, P., Magnetoreception in microorganisms and fungi, *Central European Journal of Biology*, 2(4), 597-659, 2007

Galland, P., Pazur, Al., Magnetoreception in plants, *J Plant Res* (2005) 118:371–389

V. N. Binh, *A mathematical model of DNA degradation: Possible role of magnetic nanoparticles*, <http://en.scientificcommons.org/21953690>, 2007

Citric-acid-coated magnetite nanoparticles for biological applications, Racuciu, M., **Creanga, D.E.**, Airinei, A.; *European Physical Journal E*; 21(2); 117-121; 2006;

Magnetic nanoparticles for biosensor model based on bacteria fluorescence, Poiata, A., **Creanga, D.**, Airinei, A., Tupu, P., Goiceanu, C., Avadanei, O., *Journal of European Optical Society*, 4, 2009,

Dimensional analysis of aqueous magnetic fluids; Racuciu, M., **Creanga, D.E.**, Sulitanu, N., Badescu, V.; *Applied Physics A*; 89(2); 565-569; 2007;

Influence of water-based ferrofluid upon chlorophylls in cereals; Racuciu, M., **Creanga, D.E.**; *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*; 311(1); 291-294; 2007;

Cytogenetic changes induced by aqueous ferrofluids in agricultural plants; Racuciu, M., 1.7. **Creanga, D.E.**; *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*; 311(1); 288-291; 2007; Chromosomal aberrations in plants under magnetic fluid influence;

Microstructural investigation of some biocompatible ferrofluids; Racuciu, M., **Creanga, D.E.**, Badescu, V., Sulitanu, N.; *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*; 316(2); 772-775; 2007;

The influence of the electrostatic stress on cell proliferation in plants; Ichim, D., **Creanga, D.E.**, Rapa, A.; *Journal of Electrostatics*; 65(7); 408-413; 2007;

- 1) E.Surducan, V. Surducan, Adela Halmagyi, “ Stimularea dezvoltării plantelor în câmp de microunde”, Cerere de brevet RO- A00429/09.06.2008

- 2) E.Surducan, V. Surducan, "Metoda si traductor pentru masurarea temperaturii in procesarile efectuate in camp de microunde de putere" cerere de brevet RO – A00582/27.07.2009
- 3) Vasile Surducan, Emanoil Surducan, Medical and scientific apparatus with microwave thermal and non-thermal effect, Nonconventional Technology Review, nr.1, pag.42-49, 2010, <http://www.rectn.ro/no1-2010.html>
- 4) M.L.Soran, S.C.Cobzac, C.Varodi, I.Lung, E.Surducan, V.Surducan, Extraction and Chromatographic Determination of Essentials Oils from *Ocimum Basilicum* L. Leaves, Studia UBB, Chemia, LV, 3, pag.31-37, 2010
- 5) Emanoil Surducan, Vasile Surducan, Camelia Neamtu, Cristian D.Tudoran, Near-field Effect of the Microwaves Power Applicators Investigated for Liquid Processing Applications, Proceedings of IEEE International Conference on Automation, Quality and testing, Robotics - AQTR-2010, pp360-364, IEEE Cat. Nr.CFP10AQT-PRT, ISBN 978-1-4244-6722-B
- 6) Vasile Surducan, Emanoil Surducan, Radu Ciupa, Marius - Roma Embedded System Controlling Microwave Generators in Hyperthermia and Diathermy Medical Devices, Proceedings of IEEE International Conference on Automation, Quality and testing, Robotics - AQTR-2010, pp366-372, IEEE Cat. Nr.CFP10AQT-PRT, ISBN 978-1-4244-6722-B
- 7) V Surducan, Ildiko Lung, E Surducan, , "The effect of coloured light on *Ipomoea purpurea* growth", Journal of Physics: Conference Series 182 (2009) 012018 doi:10.1088/1742-6596/182/1/012018
- 8) E Surducan, C Neamtu and V Surducan, "Dielectric properties of Zea Mays kernels – studies for microwave power processing applications", Journal of Physics: Conference Series 182 (2009) 012017 doi:10.1088/1742-6596/182/1/012017
- 9) "The extraction and chromatographic determination of the essentials oils from *Ocimum basilicum* L. by different techniques" **Maria Loredana Soran, Simona Codruta Cobzac, Codruta Varodi, Ildiko Lung, Emanoil Surducan and Vasile Surducan**, Journal of Physics: Conference Series 182 (2009) 012016 doi:10.1088/1742-6596/182/1/012016
- 10) Miclaus S., Surducan E., Helbet R., Study of the propagation modes and of the leakage field of a multimode microwave cavity, Buletinul Stiintific al Academiei Fortelor Terestre, nr. 1/2008
- 11) Emanoil Surducan, Vasile Surducan, Adela Halmagyi, Daniel S. Iancu, "Microwaves Irradiation Experiments on Biological Samples Using a Wireless Unit", Book of proceedings -11th International Symposium on Microwave and Optical Technology (ISMOT-2007) pp. 397-400, ISBN 978-88-548-1476-9

IV. POTENTIAL APLICATIV SI IMPACT ECONOMIC (Tema 5)

Tema si subiectele vizeaza *cercetari cu caracter fundamental* dar, mai ales, *aplicativ*, unele cu impact economic, la nivel local si national:

a. dezvoltarea unor noi metode si tehnologii bazate pe interactia radiatiei laser de mare putere, cu biomoleculele si celulele;

b. protectia impotriva radiatiilor ionizante si neionizante, cu implicatii in igiena muncii si a mediului.

c. studierea efectelor campurilor electromagnetice asupra activitatii centrilor vizuali din sistemul nervos central

PENTRU TOT MATETRIALUL

V. ANALIZA SWOT

Puncte tari

- Existenta, in Romania, a unui *personal cu inalta calificare* (studii superioare in domeniul biofizicii, doctoranzi, doctori in stiinta, conducatori de doctorat in biofizica);
- In majoritatea cazurilor competenta este exclusiva, institutiile sau grupurile de cercetare posedand un numar mare de *experti recunoscuti*, pe plan national si mondial, in domenii particulare de biofizica;
- Activitati de cercetare stiintifica, la nivel mondial, valorificate prin numeroase lucrari stiintifice recunoscute international, *publicate in reviste cotate ISI*; lectii invitate si comunicari la conferinte nationale si internationale;
- Recunoasterea internationala a calitatii cercetarii reflectate in marele numar de *colaborari internationale*;
- Dotare cu *echipamente de cercetare*, la nivelul maxim pe plan national si, in anumite cazuri, apropiat de cel mondial;
- Activitati educationale, constand in: *programe de invatamant in domeniul Biofizicii* (Licenta, Masterat si Doctorat), scoli de vara, conferinte nationale;
- *Conducatori de doctorat* in domeniul Biofizicii
- Existenta unei asociatie profesionale de Biofizica: **Societatea Romana de Biofizica Pura si Aplicata (SRBPA)**, recunoscuta european de catre **European Biophysical Societies' Associations (EBSA)** la care este afiliata si international, de catre **International Union of Pure and Applied Biophysics (IUPAB)**, la care este afiliata cu drepturi depline.
- Existenta unei pagini WEB a SRBPA: www.biophysicsnet.ro
- Organizarea, de catre SRBPA, de *conferinte nationale cu caracter international* (la interval de doi ani) si de simpozioane ale filialelor regionale de biofizica (de ex., Bucuresti, Iasi, Cluj-Napoca).
- Existenta unei publicatii periodice in domeniu: **Romanian Journal of Biophysics**, recunoscuta CNCSIS, cu aparitie electronica, in curs de acreditare ISI.
- *Relatii extinse si active de cooperare internationala*: programe europene, acorduri interguvernamentale si colaborari bilaterale cu institute si universitati din Europa si din lume.

Puncte slabe

- Nu a existat un Plan national al cercetarii in domeniul Biofizicii. *Consecinta*: un numar relativ mare de teme si subiecte sunt abordate de grupuri mici, care au cooperari internationale *si mai putin nationale*;
- Publicatiile apar in reviste, pe un spectru foarte larg de titluri, avand in vedere caracterul interdisciplinar al biofizicii. *Consecinta*: analiza comparativa scientometrica este foarte dificila, multe contributii scapand interogarii, folosind mijloacele uzuale (ISI Web of Knowledge, domenii, teme, nume).

Riscuri

- Caracterul interdisciplinar al domeniului ar putea avea consecinte negative, datorita dificultatii de stabilire a unui limbaj comun intre specialistii din domenii diferite, care participa in cercetarile de biofizica.
- Pe plan educational, finantarea invatamantului *per capita*, si nu pe domeniu, va duce la scaderea calitatii exigentei educatiei in domeniul biofizicii (observatie valabila, de altfel, pentru orice domeniu stiintific) si, posibil, chiar la extincția treptata a educatiei universitare, la facultatile de fizica, in domeniul biofizicii.

VI. OBIECTIVE SI PRIORITATI STRATEGICE PE TERMEN SCURT (2012-2014) SI MEDIU (2015-2020)

Pe termen scurt

Realizarea *unui plan național de formare și cercetare în domeniul biofizicii*, prin care să se coreleze și concentreze eforturile colectivelor de biofizică, pe direcții mai puține, dar definatorii și de perspectivă, pe plan internațional, cu respectarea autonomiei instituționale (de ex., a autonomiei universitare) in ceea ce privește propria strategie.

Introducerea formării și educației în biofizică, pe *lista disciplinelor strategice* ale universităților și a MECTS, acolo unde această specializare este deja acreditată (la nivel de Licență și Masterat).

Intensificarea colaborărilor internaționale bilaterale, la nivel de instituții și prin implicarea în programe de cercetare finanțate european.

Creșterea vizibilității, pe plan internațional, a cercetărilor de biofizică, din Romania, prin *publicarea de lucrări*, în reviste cu Factor de Impact și cu Scor Relativ de Influență ridicate și prin *participarea la evenimente științifice internaționale*.

Pe termen lung

Crearea unor *centre de cercetare universitare* și consolidarea celor deja existente, în domeniul biofizicii, dotate cu aparatură specifică, de ultimă generație, care să atragă și doctoranzi și cercetători din străinătate.

Stimularea cercetarilor fundamentale *cu potențial aplicativ în chimioterapie*; de exemplu, studiul structurii 3D a proteinelor (ținte pentru medicamente) în vederea identificării potențialelor *situsuri de legare* a noi medicamente, ce urmează a fi concepute și sintetizate, adică stimularea cercetărilor ce pot fi încadrate în, ceea ce, în engleză se numește *intelligent drug design*.

Acordarea de facilități și stimulente cercetătorilor, în general și biofizicienilor, în particular, pentru a evita hemoragia (brain drain) de inteligențe românești spre țări care știu să aprecieze materia cenușie (cea mai scumpă materie din univers) formată și educată, cu eforturi umane și materiale considerabile ale României.

VII. RECOMANDARI

- Concentrarea eforturilor grupurilor de cercetare pe problemele strategice, de amploare, cu impact major asupra dezvoltării domeniului;
- Asigurarea unei bune coordonări, a cercetărilor în domeniul biofizicii, prin menținerea unei comunicări permanente, între membrii comunității de biofizică, prin întâlniri bilaterale, sedințe pe grupuri de lucru;
- Sporirea gradului de aplicabilitate a cercetărilor de biofizică;
- Îmbunătățirea condițiilor de acces la informațiile științifice mondiale, prin acces la baze de date și, nemijlocit, la reviste științifice;
- Dezvoltarea unor activități destinate diseminării informațiilor prin mass-media. Dezvoltarea relațiilor publice și de marketing științific, în domeniu;
- Reevaluarea și stimularea, de către MECS și universități, a programelor de formare, a viitorilor specialiști în biofizică, la nivel universitar și post universitar.