

Contribuții teoretice publicate – cercetare fundamentală

Principalele contribuții teoretice ale prof. Gheorghe Maria includ următoarele domenii:

- a) *Modelare cinetică (matematică)* a proceselor (bio)chimice. Ingineria reacțiilor chimice și biochimice: modelare matematică și estimarea parametrilor cinetici ai proceselor chimice și biochimice pe baza datelor experimentale; investigarea și modelarea cineticii proceselor catalitice și biocatalitice (multi-enzimatic); modelarea cineticii proceselor biochimice metabolice celulare (sinteze metabolice, expresia genetică, rețele genetice de reglare celulară); modelarea proceselor biologice (dinamica culturilor celulare). Propunerea unui număr mare (peste 40) de modele cinetice complexe pentru procese catalitice, enzimatic și celulare.
- b) *Analiza de risc a reactoarelor chimice*. Propunerea de noi indicatori probabilistici de evaluare a riscului de escaladare a procesului/reactorului chimic precum și a limitelor de operare în siguranță, în vederea optimizării operării reactoarelor chimice în condiții de siguranță maximă. Analiza de risc tehnologic a proceselor chimice și de impact asupra mediului (scenarii de accident, condiții de escaladare a proceselor conduse în reactoare chimice, modelarea efectelor și consecințelor unui accident chimic (explozii, incendii, dispersie de poluanți/ noxe în diverse medii de propagare), evaluare procente de fatalități, efecte Domino etc. (primul manual din România 2007).
- c) *Analiza numerică* (simulare) a reactoarelor chimice, enzimatic și biologice cu scopul proiectării, și optimizării operării lor.
- d) *Bioinformatică*. Modelarea dinamicii diverselor procese metabolice celulare.
 - d.1) Modelarea reglării expresiei genetice individuale (GERM), a circuitelor genetice de reglare (GRC), simularea metabolismului central al carbonului (CCM) în celulele vi în scopul proiectării in-silico (bazată pe modele matematice) de GMO cu caracteristici dorite (cu aplicații industriale și în medicina).
 - d.2) Modelarea cineticii eliberării medicamentelor în fluide biologice în scopul proiectării in-silico de sisteme optimizate cu eliberare controlată. Contribuțiile sale în domeniul bioinformaticii sunt reunite în cărțile sale din SUA.
 - d.3) Propunerea de modele cinetice pentru simularea dinamicii unor procese celulare esențiale referitoare la CCM, GERM, GRC. Propunerea unui cadru nou, modular, de modelare matematică și o abordare holistică a dezvoltării de modele dinamice ale proceselor metabolice celulare, în special a celor legate de CCM și de simulare a GERM, GRC (cum ar fi comutatoarele genetice, expresia diverșilor operoni, reglarea expresiei genetice individuale) responsabile de sintezele metabolice celulare esențiale.
 - d.4) Introducerea de noi modele matematice (cinetice) celulare cu scopul proiectării in-silico (pe calculator) de noi micro-organisme GMO utilizate în biosinteze industriale sau în medicină. În aceste abordări, dr. Gheorghe Maria a introdus noi concepte de modelare și algoritmi inspirați din principiile de inginerie (bio)chimică și din teoria sistemelor neliniare. Dr. Gheorghe Maria a dezvoltat, în colaborare internațională, numeroase aplicații ale acestor simulatoare celulare privind proiectarea in-silico (pe bază de modele matematice) de GMO. De exemplu: i) proiectarea in-silico de *E.coli* modificate în vederea maximizării îndepărtării mercurului din apele uzate; ii) proiectarea in-silico de *E.coli*

- modificate în vederea maximizării producției de triptofan; iii) proiectarea in-silico de *E.coli* modificate în vederea maximizării producției de acid succinic; iv) proiectarea de bacterii cu comutatoare genetice folosite ca bio-senzori moleculari.
- e) Propunerea unor *sisteme expert* („inteligență artificială“) pentru modelarea matematică a *cineticii proceselor (bio)chimice*, prin utilizarea combinată a tehnicilor numerice statistice și a unor proceduri originale de transfer de informație din bănci de date cinetice (bio)chimice utilizând analiza de similaritate și de reducere a complexității modelului. Sistemul expert KINEXP include și o procedură originală pentru rezolvarea modelelor algebrice neliniare ale proceselor (bio)chimice. Propunerea unor teste statistice pentru detectarea invarianților de reacție în sisteme (modele cinetice) chimice complexe în vederea reducerii lor pentru facilitarea calculelor de inginerie chimică, prin identificarea părții redundante din model.
- f) Dezvoltarea de *algoritmi numerici* pentru *optimizarea* multi-obiectiv a diverselor tipuri de *reactoare chimice, biochimice (multi-enzimatice) sau biologice* (culturi celulare) în vederea proiectării și optimizării operării lor. Dezvoltarea unui sistem expert capabil ca, pentru un proces enzimatic cu model cinetic cunoscut, să selecteze dintr-o bancă de date, cel mai potrivit tip de reactor pentru procesul biochimic dat și să îi optimizeze regimul de operare.
- g) Dezvoltarea de *modele cinetice* pentru simularea *eliberării medicamentelor* de pe suporturi solizi poroși în fluide biologice, în vederea proiectării in-silico de medicamente cu eliberare controlată optimizată.