



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Anexa nr. 6

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

TITLUL **Bio-NanoSisteme pe bază de Flavone implicate în Stresul Oxidativ**

Domeniul de abilitare: **Chimie**

Autor: **VOICESCU MARIANA**

Teza de abilitare intitulată „BioNanoSisteme pe bază de Flavone implicate în Stresul Oxidativ,, prezintă principalele rezultate științifice obținute după conferirea titlului de Doctor în Chimie, în 2004, la Universitatea Politehnica București și care au făcut obiectul unui grant de cercetare, PN-II-RU-TE-2012-3-0055, implementat în perioada 2013-2016, finanțat de Agenția Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, Cercetării, Dezvoltării și Inovării (UEFISCDI).

Teza de abilitare este structurată pe **trei secțiuni: (I) Cariera profesională - realizări științifice; (II) Realizări științifice postdoctorale; (III) Perspective – cercetări viitoare**, urmate de Bibliografie, Lista abrevierilor și Lista lucrărilor reprezentative incluse în prezenta teză.

SECȚIUNEA I, oferă o imagine de ansamblu asupra carierei profesionale și a activității științifice întreprinse **(I.1.)** și enumeră parametrii scientometrici ai activității științifice **(I.2.)**. Pe scurt, autorul este **cercetător principal** la Institutul de Chimie Fizică, Ilie Murgulescu, al Academiei Române, București. Doctor în Chimie în 2004 la Universitatea POLITEHNICA din București. **Marie Curie fellowship** în perioada Feb. 2002 - Ian. 2003, la CEA Saclay, Franța. **Cercetător post-doctoral CNRS**, în perioada Oct.2004 - Oct.2005, la Universitatea Paris-Sud, Orsay, Franța. **Cercetător CNRS** în perioada Dec.2007 - Dec 2010, la Universitatea Louis Pasteur, Strasbourg, Franța. Interesele de cercetare acoperă domeniul Spectroscopie și Chemiluminescență pe sisteme de interes biologic, cu accent pe Spectroscopia de Fluorescență în analiza proteinelor. **74 lucrări științifice ISI (33 - prim autor), H-index 18, 790 de citări** (Scopus). **Premiul Academiei Române „Ilie Murgulescu,, 2014**, pentru contribuția științifică pe tema „Flavone - sonde de fluorescență în analiza unor bio-nanosisteme,,. Director de proiect al unui Grant de Cercetare finanțat de Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică, CNCS-UEFISCDI, proiect nr.: PN-II-RU-TE-2012-3-0055, „Sisteme flavonă – proteină implicate în stresul oxidativ investigate prin metode spectroscopice avansate”, 2013-2016.



SECȚIUNEA II prezintă realizările științifice postdoctorale, iar contribuția prezentată în această secțiune este argumentată prin cele 10 lucrări (ISI) reprezentative, publicate ca autor principal. Secțiunea II este structurată după cum urmează:

CAPITOLUL I, (I.1) prezintă o scurtă introducere privind rolul compușilor de tip flavonoid și al nanoparticulelor de argint în combaterea stresului oxidativ, stadiul actual și impactul subiectului tezei iar **(I.2)** descrie pe scurt materialele utilizate și metodele experimentale.

CAPITOLUL II, prezintă un studiu amănunțit privind fluorescența flavonelor în diferite condiții de mediu. **(II.1)** prezintă proprietățile fotofizice și fotochimice ale hidroxiflavonelor (HFs) în medii omogene și heterogene (natura solventului, mediu micelar, efectul pH-ului, bistraturi lipidice). O atenție deosebită este acordată fenomenului de relaxare a stării excitate, important în studiile dedicate investigării micromediului sondelor de tip flavonă, într-un sistem biomimetic și mai ales într-un mediu caracteristic proteinelor. Un rol important îl prezintă reacția de foto-transfer de protoni, caracteristică HFs cu comportament de emisie duală, emisia formei normale/neutră (N^*) și transfer de proton intramolecular pe stare excitată (ESIPT), emisia formei tautomer, T^* . Din studiul întreprins, emisia HFs studiate este predominantă de la forma Tautomer ($\lambda_{em} \sim 530$ nm), sugerând utilizarea lor ca sonde de fluorescență intramoleculare, sensibile în medii biologice. Randamentul cuantic de fluorescență al HFs și timpii de viață ai speciilor emise depind de condițiile de mediu.

CAPITOLUL III este axat pe studiul influenței macromoleculor de tip glucidic și proteic asupra interacției flavonă-proteină. **(III.1)** prezintă influența ciclodextrinelor (CDs), α -, β -, γ -CD asupra interacției 3, 6-diHF - BSA. Cavitarea CDs influențează echilibrul protolitic între formele neutră (N^*) și anion (A^*) ale 3,6-diHF iar în prezența BSA, emisia formelor A^* și T^* . Prin urmare, eficiența transferului de proton intramolecular pe stare excitată depinde de cavitarea CDs și de adaosul de BSA. S-a observat că hidrofobicitatea mediului 3,6-diHF în prezența BSA și în cavitarea CDs crește, $3,6\text{-diHF}/\beta\text{-CD}/\text{BSA} > 3,6\text{-diHF}/\gamma\text{-CD}/\text{BSA} > 3,6\text{-diHF}/\alpha\text{-CD}/\text{BSA}$, iar afinitatea de legare a 3,6-diHF la BSA, este mare. De asemenea, stabilitatea termică a BSA este mai bună în sistemele 3,6-diHF/ α - și γ -CD decât în sistemul 3,6-diHF/ β -CD. **(III.2)** este dedicat studiului influenței macromoleculor de tip proteic (BSA/HSA) asupra interacției HFs-proteina. **(III.2.1)** evidențiază că activitatea antioxidantă a 3-HF este mai puternică decât cea a HFs cu multiple grupări -OH în poziții diferite. S-a observat că BSA și HSA îmbunătățesc activitatea antioxidantă a HFs și pot preveni leziuni cauzate de radicalii liberi, printr-un mecanism care implică eliminarea directă a speciilor reactive de oxigen. De asemenea, sistemele de nanoparticule de argint (SNPs) pe bază de BSA și HSA îmbunătățesc activitatea antioxidantă a HFs, iar efectul este mai pronunțat în cazul 7-HF, unde gruparea -OH este oxidată mai lent.



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Anexa nr. 6

(III.2.2) arată că toate sistemele 3-HF/BSA/SNPs testate nu au fost citotoxice. Cel mai înalt grad de biocompatibilitate a fost observat pentru doze mici, $< 10 \mu\text{L}$, la o dimensiune a SNPs de $\sim 7.79 \text{ nm}$, iar morfologia celulară este normală, asemănătoare cu celulele netratate, după 48 de ore de cultivare. **(III.2.3.)** evidențiază că imobilizarea BSA pe suprafața SNPs și ulterior încorporarea în bistraturi lipidice de lecitină (PC) duce la modificări atât în structura secundară a BSA cât și în conformația punților –S–S– disulfidice. Astfel, s-a observat că în sisteme 3-HF/BSA/PC/SNPs, 55,9 % din punțile disulfidice din BSA adoptă o conformație gauche-gauche-gauche (*ggg*). **(III.2.4.)** indică faptul că suprafața SNPs acoperite cu Myrj52 (stearat de polietilenglicol/PEG-40) reduce formarea agregatelor de SNPs atunci când 3, 6-diHF se leagă de BSA. De asemenea, Myrj52 îmbunătățește stabilitatea termică a BSA și are un efect de renaturare a acesteia atunci când proteina se adsoarbe pe suprafața SNPs. Mai mult, s-a observat că suprafața SNPs acoperite cu Tween20 generează domenii hidrofobice care intensifică interacția cu 3,6-diHF și, prin urmare, pot prelungi durata eliberării 3,6-diHF din SNPs acoperite cu Tween20.

CAPITOLUL IV se ocupă cu monitorizarea spectrală a interacției izoflavonă - proteină. **(IV.1)** evidențiază efectul protector (o bună activitate antioxidantă) al izoflavonelor de tip fitoestrogen, molecule libere și legate la proteine serice, în bistraturi lipidice de lecitină și în sisteme pe bază de SNPs. **(IV.1.1)** arată că daidzeina încorporată în bistraturile lipidice de lecitină are o structură bine ordonată, stabilizată prin legături de hidrogen intramoleculare.

CAPITOLUL V, prezintă în detaliu concluziile studiului întreprins.

În **SECȚIUNEA III**, este prezentat un plan de cercetare pe care intenționez să-l abordez în viitor în vederea dezvoltării domeniului meu de activitate.