



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Anexa nr.6

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

INTEGRAREA ABORDĂRILOR *IN SILICO* ÎN PROIECTAREA
MEDICAMENTELOR ȘI CHIMIA VERDE:
SOLUȚII SUSTENABILE PENTRU SĂNĂTATE ȘI MEDIU

Domeniul de abilitare: *CHIMIE*

Autor: Dr. CRIȘAN Elena-Luminița



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Prezenta teză de abilitare detaliază parcursul științific și profesional al candidatei, realizat după susținerea tezei de doctorat. Lucrarea de doctorat, intitulată „*Compararea diferitelor metode QSAR pentru același receptor biologic*”, a fost susținută la data de 20 mai 2011, la Academia Română, Institutul de Chimie din Timișoara, în domeniul Chimie, sub îndrumarea Prof. dr. Ludovic Kurunczi. Teza a fost validată prin Ordinul Ministrului nr. 6468 din 07.12.2011.

Lucrarea de față este structurată în trei capitole principale, capitolul dedicat contribuțiilor proprii fiind bazat pe 10 lucrări reprezentative dintr-un total de 55 de articole personale Web of Science, dintre care candidata este prim autor în 21, autor corespondență în 19 și co-autor în 15. *Capitolul I* oferă o prezentare detaliată a realizărilor științifice, profesionale și academice ale candidatei, cu accent pe contribuțiile originale în domeniul chimiei computaționale. Aceasta evidențiază cercetările candidatei privind aplicarea metodelor *in silico* în proiectarea de medicamente, dezvoltarea de materiale anticorozive ecologice și identificarea de erbicide non-toxice, concentrându-se pe optimizarea proprietăților moleculare, reducerea impactului asupra mediului și creșterea eficienței proceselor chimice. Capitolul include analiza stadiului actual al cunoșterii, prezentarea rezultatelor majore obținute în perioada 2020-2025 și activitățile complementare ale candidatei, cum ar fi coordonarea temelor de cercetare, managementul proiectelor și implicarea în evaluarea publicațiilor științifice. *Capitolul II* este dedicat prezentării direcțiilor de dezvoltare viitoare, atât din perspectivă științifică, cât și academică. Sunt conturate obiectivele de cercetare pe termen scurt, mediu și lung, în concordanță cu expertiza candidatei și cu tendințele emergente din domeniul chimiei computaționale, chimiei verzi și proiectării de medicamente. Se evidențiază intenția de consolidare a colaborărilor interdisciplinare, atragerea de finanțări pentru proiecte inovatoare și extinderea implicării în formarea resursei umane. *Capitolul III* reunește bibliografia utilizată pe parcursul lucrării, incluzând atât sursele relevante din literatura de specialitate, cât și lucrările științifice proprii ale candidatei, care fundamentează contribuțiile și direcțiile de cercetare prezentate în teză.

Prezenta teză de abilitare reflectă parcursul științific și academic al candidatei, punând în evidență contribuțiile sale originale în promovarea și aplicarea metodelor *in silico* în domenii de interes major, precum chimia verde și proiectarea de medicamente. Activitatea desfășurată urmărește dezvoltarea unor soluții sustenabile, cu impact pozitiv asupra sănătății umane și protecției mediului. Teza subliniază, totodată, caracterul interdisciplinar al cercetării, aflat la intersecția dintre chimia experimentală, chimia teoretică / computațională, biologie și știința mediului.



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Capitolul I al tezei este dedicat unei sinteze și caracterizări detaliate a metodelor *in silico* utilizate în activitatea de cercetare a candidatei, cu accent pe aplicabilitatea acestora în chimia verde și proiectarea rațională de medicamente. Sunt prezentate fundamentele teoretice și evoluția tehnologică a principalelor metode computaționale, simulările de farmacofor, andocarea moleculară, analizele QSAR, *virtual screening*, tehnicile de învățare automată, predicțiile farmacocinetice, precum și abordările de *multi-target modeling* și calculele cuantice, evidențiind avantajele și limitările fiecăreia în contextul cercetărilor interdisciplinare. Capitolul evidențiază modul în care aceste instrumente au fost integrate în studiile realizate de candidată, contribuind la identificarea și optimizarea compușilor cu potențial farmacologic și profil ecotoxicologic favorabil. Subcapitolele sunt organizate pe secțiuni corespunzătoare principalelor domenii de aplicare ale cercetării, fiecare evidențiind modul în care metodele *in silico* au fost utilizate pentru a răspunde unor întrebări specifice și pentru a optimiza proiectarea compușilor sau caracterizarea materialelor. Prima secțiune de contribuții proprii (*subcapitolul 1.3.2*), dedicată studiului inhibitorilor biologici cu potențial terapeutic, include cercetări privind molecule active în boli neurodegenerative, metabolice și oncologice, precum și în abordarea infecției cu virusul imunodeficienței umane, integrând tehnici precum andocarea moleculară, analize QSAR și predicții farmacocinetice, tehnici de *machine learning* și *deep learning*, etc pentru evaluarea activității și selectivității compușilor. Studiile au evidențiat relații între caracteristicile structurale ale moleculelor și activitatea lor biologică, oferind o înțelegere detaliată a interacțiunilor ligand-țintă pentru patru ținte principale: GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase-3), DPP-4 (Dipeptidil Peptidaza-4), MAO-B (Monoaminoxidaza B) și HIV-1 (Virusul imunodeficienței umane), precum și a mecanismelor moleculare implicate. Fluxurile de lucru hibride, care au combinat modelarea moleculară, studiile DFT și evaluările farmacocinetice și toxicologice (ADMETox), au permis nu doar selecția rațională a compușilor naturali și sintetici relevanți, ci și explorarea oportunităților de repoziționare a medicamentelor existente. Rezultatele obținute au arătat că metodele computaționale pot anticipa efectele farmacologice și selectivitatea inhibitorilor, reducând spațiul chimic necesar testării experimentale și accelerând identificarea candidaților promițători pentru validare experimentală și aplicabilitate clinică. În ansamblu, secțiunea subliniază impactul semnificativ al strategiilor *in silico* în proiectarea rațională de medicamente, demonstrând aplicabilitatea lor pentru multiple ținte terapeutice și consolidând baza teoretică pentru dezvoltarea de noi inhibitori cu eficiență și siguranță crescute. A doua secțiune (*subcapitolul 1.3.3*), se concentrează pe materialele anticorozive ecologice, prezentând caracterizarea structurală și electronică a fosfonaților metalici și a polimerilor cu nanoparticule de oxid de grafen, precum și corelarea acestor proprietăți cu performanța lor anticorozivă. În această parte, metodele computaționale permit analiza sinergică a structurilor și interacțiunilor la nivel



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

molecular, oferind informații utile pentru optimizarea proprietăților materialelor anticorozive prietenoase cu mediul. Rezultatele obținute evidențiază că fosfonații metalici CoPA și NiPA oferă protecție superioară împotriva coroziunii în soluții saline, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, prin formarea de straturi protectoare stabile și prin interacțiuni optime cu suprafața metalică. Analizele quantochimice ale PU-GON au arătat că formele reduse de oxid de grafen prezintă o capacitate ridicată de a dona și accepta electroni, iar distribuția potențialului electrostatic și funcțiile Fukui au permis identificarea centrelor reactive esențiale pentru adsorbția pe suprafața polimerică. Studiile computaționale au confirmat mecanismele moleculare implicate în inhibarea coroziunii, evidențiind legătura directă dintre proprietățile structurale și electronice și eficiența anticorozivă. În ansamblu, această secțiune subliniază aplicabilitatea combinată a metodelor experimentale și *in silico* în dezvoltarea de materiale anticorozive ecologice, demonstrând modul în care informațiile molecular-electronice pot ghida optimizarea proprietăților și performanței materialelor anticorozive. A treia secțiune (*subcapitolul 1.3.4*) tratează ierbicidele non-toxice și prietenoase cu mediul, incluzând predicția activității insecticide, identificarea compușilor naturali cu risc minim pentru sănătatea umană și pentru albine. Metodele *in silico* folosite combină abordările QSAR, virtual screening și homologie moleculară, andocare moleculară, calcule quatochimice, etc, pentru selecția rapidă și eficientă a compușilor siguri și eficienți. Rezultatele obținute au arătat că aceste abordări permit evaluarea simultană a eficacității biologice și a siguranței ecologice, facilitând identificarea compușilor care combină activitate ridicată cu un profil toxicologic favorabil. Studiile au evidențiat molecule cu potențial erbicid comparabil sau superior substanțelor de referință (imidacloprid și fluroxypyr), dar cu risc minim pentru albine și sănătatea umană, demonstrând că metodele computaționale integrate pot ghida selecția și prioritizarea candidaților promițători. În ansamblu, această secțiune subliniază valoarea strategiilor *in silico* ca instrumente rapide și eficiente pentru proiectarea de ierbicide mai sigure și sustenabile, contribuind astfel la protecția mediului și la dezvoltarea unor practici agricole responsabile.

Capitolul II explorează oportunitățile de dezvoltare profesională și științifică care s-au conturat pentru candidată, în contextul planurilor sale academice și științifice viitoare. Secțiunea evidențiază perspectivele de evoluție, precum și principalele etape și experiențe care i-au consolidat parcursul profesional în cadrul comunității științifice. Direcțiile de cercetare cu rezultate semnificative, deja consolidate, vor constitui baza pentru activitatea viitoare, alături de inițierea unor noi domenii menite să genereze rezultate inovatoare și relevante. Extinderea ariei de cercetare este planificată pentru a răspunde provocărilor emergente și pentru a întări contribuția candidatei la avansul științific.



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Capitolul III al tezei de abilitare este reprezentat de lista completă a celor 251 de referințe bibliografice consultate pe parcursul elaborării lucrării.

În concluzie, toate cercetările prezentate în această teză sunt orientate spre integrarea metodelor *in silico* în chimia verde și în proiectarea de medicamente, având ca scop dezvoltarea unor soluții sustenabile pentru mediu și sănătate. Această teză se aliniază astfel cu principiile dezvoltării durabile și cu eforturile globale de protejare a mediului, evidențiind rolul în care metodele *in silico* contribuie la proiectarea rațională de medicamente și la promovarea unei chimii responsabile și eficiente.