

CONSILIUL NATIONAL DE ATESTAREA A TITLURILOR, DIPLOMELOR SI  
CERTIFICATELOR UNIVERSITARE (CNATDCU)

RAPORTUL COMISIEI DE ABILITARE

Din data de 13 iulie 2017

**Numele si prenumele** candidatei: **Isvoran Adriana Vetuța**

**Titlul Tezei de abilitare:** CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA DOMENIULUI BIOLOGIEI  
COMPUTAȚIONALE

**Directiile principale de cercetare:**

- (i) evidențierea dinamicii neliniare a proteinelor; (ii) elucidarea aspectelor fractale ale structurii proteinelor; (iii) aspecte specifice difuziei și respectiv reacțiilor biochimice în medii aglomerate; (iv) modelarea moleculară a interacțiunilor proteine-liganzi; (v) analiza bioinformatică a aspectelor structurale ale unor proteine.

**Teza cuprinde aspecte privind:**

1. Conceptele specifice dinamicii neliniare au evidențiat corelații ale proprietăților fizico-chimice ale aminioacizilor aflați la distanță în secvența primară a proteinelor. Aplicarea dinamicii neliniare pentru diverse tipuri de proteine a demonstrat faptul că asamblarea structurilor spațiale și fluctuațiile proteinelor sunt procese dinamice neliniare.
2. Prin aplicarea teoriei fractalilor s-a ilustrat faptul că regulile care guvernează împachetarea locală a structurii proteinelor sunt distincte de cele ale împachetării globale. Aspectele fractale asociate masei proteinelor permit aprecierea gradului de compactitate al structurii proteice. Aspecte fractale ale suprafețelor proteinelor ilustrează gradul de compactitate și interacțiunile pe care le poate dezvolta proteina.
3. În domeniul difuziei și reacțiilor biochimice în medii aglomerate, s-a propus o nouă ecuație care descrie cinetica enzimatică de tip fractal. Prin adaptarea algoritmului de simulare a reacțiilor biochimice în rețele 2D și 3D cu obstacole, respectiv a simulărilor *off lattice* s-a arătat că particulele difuzante în medii

aglomerate au o dinamica fractală. Studii experimentale originale au evidențiat particularitățile cineticii enzimatică în medii aglomerate.

4. Modelarea moleculară a interacțiunilor proteine - liganzi: (i) interacțiuni proteine-lipide din membrana celulară cu sublinierea principalelor forțe care guvernează aceste interacțiuni; (ii) prezicerea interacțiunilor enzimelor prezente în sol cu pesticide; (iii) prezicerea interacțiunilor citocromilor P450 cu xenobiotice; (iv) ilustrarea avantajului utilizării ansamblurilor structurale obținute prin metode RMN pentru a ține cont de flexibilitatea proteinei în andocarea moleculară
5. Analiza bioinformatică a aspectelor structurale ale unor proteine: (i) prezicerea elementelor de structură secundară și a regiunilor dezordonate ale proteinelor care nu au structuri spațiale determinate; (ii) obținerea modelelor structurale omoloage pentru acestea; (iii) caracterizarea structurii și a suprafețelor diverselor clase de proteine cu identificarea cavităților și a proprietăților acestora cu aplicabilitate pentru interacțiunea cu diverși liganzi

#### **Domeniul de studii universitare de doctorat: BIOLOGIE**

(domeniu în care urmează să se confere calitatea de conducător de doctorat)

Denumirea **Institutiei Organizatoare de Studii Universitare de Doctorat (IOSUD)/ Institutiei Organizatoare de Doctorat (IOD)** unde are loc susținerea publică a Tezei de abilitare: **Universitatea din București/ Facultatea de Biologie**

#### **Punctele tari ale Tezei de abilitare:**

1. Contribuții la evidențierea dinamicii neliniare a proteinelor.

Aceste contribuții s-au concretizat în 15 articole publicate în reviste cotate ISI ca autor principal, dintre care 11 au fost publicate după finalizarea studiilor doctorale, 3 articole publicate în reviste cotate ISI ca și contributor, 10 articole (dintre care 2 de tip review invitat) publicate în jurnale BDI și 2 cărți publicate în edituri naționale în calitate de coautor

#### **Corelarea proprietăților fizico-chimice ale aminoacizilor din secvențele proteinelor**

Studiile efectuate au reliefat: (i) existența unei corelații la distanță în ceea ce privește dispunerea aminoacizilor în funcție de momentul lor dipolar și de caracterul hidrofob, respectiv anticorelare pentru dispunerea aminoacizilor încărcăți cu sarcină electrică

pentru 20 de proteine diferite care au secvențe de lungimi diverse și îndeplinesc roluri diferite în organismele vii; (ii) corelare la distanță în ceea ce privește caracterul hidrofob și flexibilitatea aminoacizilor în lungul lanțului proteic al proteinelor care leagă calciul, al hemoglobinei de la diverse specii, al hidrolazelor și respectiv al enzimelor implicate în ciclul glicolitic.

## 2. Dinamica neliniară a proteinelor

Pe plan național, doamna prof. dr. Adriana Isvoran este printre cei puțini care abordează studii de dinamică neliniară a sistemelor biologice și care studiază dinamica neliniară a proteinelor.

S-a studiat comportamentul neliniar al lizozimului de la diverse specii folosind ca serii temporale coordonatele spațiale, factorii de temperatură, respectiv factorii de flexibilitate ai atomilor. S-a continuat cu studiul mioglobinei, tripsinei, hemoglobinei umane, adenilat kinazei, HIV-1 proteazei și a unei proteine care leagă calciul. Rezultatele obținute corespund unui comportament haotic determinist al fiecărei proteine analizate.

## 3. Contribuții la evidențierea aspectelor fractale ale structurii proteinelor. Aspectele fractale ale structurii proteinelor au debutat cu un prim studiu asupra aspectelor fractale ale scheletului lizozimei, urmat de cel al adenilat kinazei, studii diseminate prin publicarea a 8 articole în reviste cotate ISI (6 în calitate de autor principal) și în 2 cărți publicate în calitate de coautor. Parte din rezultate au fost obținute în cadrul proiectului de colaborare bilaterală România-Franța de tip ERANET.

Exemple de evidențiere a aspectelor fractale ale scheletului proteic au făcut subiectul unui articol de tip *review*-invitat elaborat de grupul din care face parte doamna prof. dr. Adriana Isvoran. Studiile efectuate în această direcție au relevat faptul că regulile împachetării locale sunt aceleași pentru toate proteinele, spre deosebire de cele corespunzătoare împachetării globale, care sunt diferite.

### Aspecte fractale asociate masei proteinei

Folosind reprezentarea grafică a razei de girație în funcție de numărul aminoacizilor în coordonate dublu logaritmice s-a determinat, din panta fitării liniare, dimensiunea

fractală asociată împachetării globale a proteinei. Pentru un set de câte 20 de proteine care aparțin claselor structurale alfa, beta și respectiv alfa-beta s-au calculat dimensiunile fractale ale scheletelor proteice, respectiv dimensiunile fractale ale suprafețelor acestor proteine. Valorile medii pentru dimensiunea fractală a scheletului asociată împachetării locale obținute au fost:  $1.687 \pm 0.102$  pentru proteinele din clasa alfa,  $1.367 \pm 0.130$  pentru clasa beta și  $1.506 \pm 0.119$  pentru clasa alfa-beta.

S-a realizat o comparație între dimensiunile fractale care caracterizează structurile proteinelor obținute folosind date cristalografice sau date RMN. S-a comparat rugozitatea suprafeței pentru 15 proteine diferite, folosind atât date obținute prin metode cristalografice cât și prin metode RMN. Rezultatele obținute au relevat dimensiuni fractale ale suprafeței mai mari pentru structurile RMN, cu o valoare medie de  $2.36 \pm 0.02$  în comparație cu cele cristalografice, cu valoarea medie  $2.20 \pm 0.01$ . Această rugozitate mai mare este importantă pentru interacțiunile proteinei cu molecule mici (solvent, liganzi,...).

Pe plan național, echipa coordonată de doamna prof. dr. Adriana Isvoran este singura care abordează studii care presupun aplicarea conceptelor geometriei fractale pentru studiul aspectelor structurale și funcționale ale proteinelor.

#### 4. Contribuții la evidențierea aspectelor specifice difuziei și reacțiilor biochimice în medii aglomerate

În colaborare cu Universitatea Barcelona, rezultatele obținute în acest domeniu s-au concretizat în 6 articole publicate în reviste cotate ISI (dintre care 2 în calitate de autor principal), 8 articole publicate în reviste BDI (6 ca autor principal) și o carte în două volume publicată într-o editură națională în calitate de coautor

##### Simularea difuziei în medii aglomerate

Algoritmul utilizat în studiul difuziei particulelor în medii aglomerate bidimensionale reprezintă o adaptare a algoritmului propus de către Michael Saxton în 1987 (Saxton, 1987). S-au realizat atât simulări *on lattice* cât și *off lattice*. Simularea Monte Carlo a reacțiilor enzimatiche dependente de difuzie au arătat că ordinea în care sunt distribuite particulele reactante și obstacolele în rețele nu influențează rezultatele.

##### Simularea reacțiilor enzimatiche în medii aglomerate

În colaborare cu Universitatea Barcelona, s-au efectuat studii experimentale ale unor reacții în medii aglomerate. Aceste reacții au fost alese ca procese enzimatiche de model care au loc în medii aglomerate obținute prin introducerea

dextranilor de diverse dimensiuni în mai multe concentrații. Rezultatele indică faptul că volumul ocupat de agentul de aglomerare, dar nu și mărimea sa, influențează puternic viteza inițială a reacțiilor. De asemenea, dimensiunea enzimei este un factor important care influențează viteza reacțiilor.

Pe plan național, echipa coordonată de doamna Adriana Isvoran este singura care abordează studii computaționale cu privire la efectele aglomerării moleculare asupra proceselor biologice la nivel molecular.

#### 5. Contribuții la modelarea moleculară a interacțiunilor proteine-liganzi și analiza bioinformatică a aspectelor structurale ale unor proteine

Studii din acest domeniu s-au concretizat prin publicarea a 15 articole în reviste cotate ISI (dintre care 13 ca autor principal), 19 articole publicate în reviste BDI, 2 capitole de cărți în edituri internaționale ca unic autor și o carte ca unic autor în editură națională. Ele au fost realizate în cadrul a 4 proiecte de colaborare bilaterală România-Franța,

Utilizând metoda andocării moleculare s-a evidențiat faptul că unii steroizi anabolizanți sintetici și administrabili oral (oximetolon, oxandrolon, metandrostenolon și stanozolol) sunt capabili să se lege la receptorul uman androgen dar și la câțiva receptori hormonal nespecifici. A fost studiată și analiza legării unei serii de 32 liganzi anti-HIV pe bază de pirimidină la HIV1-RT.

S-a evaluat interacțiunea unor pesticide cu enzimele din familia 2C a citocromului P450 uman. Rezultatele furnizate de programul SwissDock arată că difenoconazolul aflat în centrul activ al enzimei se găsește într-o poziționare aproape analoagă cu a unui inhibitor cunoscut (montelukast).

#### 5, Analiza bioinformatică a aspectelor structurale ale unor proteine

Unul dintre aceste studii a avut ca scop ilustrarea factorilor care stau la baza adoptării structurii spațiale a calmodulinei. S-a efectuat de asemenea un studiu bioinformatic pentru a prezice și compara proprietățile structurale și funcționale ale caveolinelor umane.

Contribuții aduse în predarea noțiunilor de biologie computațională la nivel universitar

Experiența didactică a doamnei Adriana Isvoran a fost diseminată prin publicarea mai multor articole care au ca tematică predarea biologiei computaționale: 1 articol publicat într-o revistă cotate ISI, 1 articol publicat ca ISI *proceeding* și 4

articole publicate în reviste BDI. De asemenea, s-au ilustrat modalități de utilizare a resurselor web pentru scop didactic sau pentru cercetare în cadrul a două capitole de carte publicate în edituri internaționale.

### **Activitatea științifică**

Doamna prof. dr. Adriana Isvoran a publicat 48 articole în reviste cotate ISI (din care 36 ca autor principal) cu un factor AIS cumulat de 18.31 (11.209 pentru articolele la care este autor principal).

Domnia sa a coordonat 6 proiecte de cercetare obținute prin competiție națională (din care 4 au fost proiecte de colaborare bilaterală România Franța) și 2 proiecte POSDRU obținute prin competiție națională.

De asemenea, a fost manager adjunct la un proiect de cercetare obținut prin competiție națională și la un proiect POSDRU obținut prin competiție națională și a făcut parte din echipa altor 5 proiecte de cercetare.

### **Planul de evoluție și dezvoltare a carierei**

Obiectivele de cercetare propuse pentru viitor: "O1. Dobândirea de noi aptitudini, cunoștințe și competențe cu privire la activitatea de cercetare în domeniul biologiei computaționale. O2. Valorificarea rezultatelor cercetării prin publicații în reviste de prestigiu în domeniul personal de interes și asigurarea sporirii vizibilității grupului de cercetare din cadrul Universității de Vest din Timișoara și a cercetării românești în general. O3. Atragerea de fonduri pentru activitatea de cercetare prin participarea la competiții naționale și internaționale."

Obiective ale activității didactice: „O1. Adaptarea continuă a conținutului disciplinelor predate și a metodelor utilizate la schimbările care apar în domeniul de interes. O2. Utilizarea preponderentă a metodelor activ-participative în procesul educațional cu accent pe activitatea independentă a studenților. O3. Dezvoltarea unor programe de învățământ postuniversitar în domeniul bioinformaticii în care să fie studiate discipline proprii biologiei computaționale."

6. Puncte slabe ale tezei: Legătura cu partea experimentală este mai puțin abordată.

Recomandari: (i) Extinderea colaborarilor cu grupuri experimentale pentru confirmarea rezultatelor obtinute prin modelare; (ii) Trimiterea spre publicare la reviste „in zona rosie”; (iii) Tranferul de cunostiinte catre tineri pentru formarea unei scoli de specialitate in domeniul biologiei computationale.

Rezultatul votului/observatiile/concluziile comisiei de abilitare

Teza de abilitare a fost acceptata in unanimitate (3 voturi pentru)

#### COMISIA DE ABILITARE

1. Prof. Dr. Dan Florin Mihailescu

Universitatea din Bucuresti

2. Prof. Dr. Constanta Ganea

Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila" Bucuresti

3. CS. I Dr. ANTOHE Felicia - Institutul de Biologie și Patologie Celulară „Nicolae Simionescu”, București