

Institutul de Biochimie al Academiei Române - istorie, prezent și perspective (The Institute of Biochemistry of the Romanian Academy - past, present and prospects)

ȘTEFANA-MARIA PETRESCU

Institute of Biochemistry of the Romanian Academy, Splaiul Independentei 296, 006031 Bucharest 17, Romania

A brief history, the current status and prospects for future research in the Institute of Biochemistry of the Romanian Academy are discussed in this article with a focus on the key factors that led to success. Among these, the critical relation between research and education, the tight internal structure, the quest for finding the right balance between collaboration and competition, the accent on global impact as a measure of research quality – are emphasized. Finally, perspectives of the development of research and education in biochemistry are discussed.

Keywords: Romanian biochemical research, Research and education, Research quality

1. Scurt istoric al biochimiei românești în context internațional

Apărută la frontiera dintre biologie și chimie, la sfârșitul secolului al XIX-lea în Germania și Franța, biochimia și formele ei mai recente, biologia moleculară și biologia sistemică, au fost și rămân printre cele mai dinamice ramuri ale științei contemporane.

Înțelegerea funcționării sistemelor biologice la nivel molecular, ce face obiectul biochimiei, a fascinat unele dintre cele mai strălucite minți ale secolului al XX-lea. Începând cu *Emil Fischer* și *Eduard Buchner*, în anii 1900, peste o treime din premiile Nobel în chimie și medicină au fost acordate pentru descoperiri în domeniul biochimiei și biologiei moleculare. Tot începând cu anii 1900, au apărut și primele reviste, societăți, institute și departamente de biochimie, precum cel al Universității din Liverpool (1902) sau Toronto (1907), dar adevărata recunoaștere a domeniului vine, o dată cu înființarea marilor Departamente, din cadrul Universităților din Oxford (1923) și Cambridge (1924), în care au lucrat personalități precum *Hans Krebs*, *Frederic Sanger*, *Dorothy Hodgkin*, *John Kendrew*, *Max Perutz*, *Francis Crick*, *James Watson* sau *Rodney Porter*.

În prima jumătate a secolului al XX-lea, utilizarea metodelor chimiei biologice în medicină ia, de asemenea, amploare și în România, sub patronajul unor personalități importante din domeniul fizio-

logiei și endocrinologiei, precum *Nicolae Păulescu* sau *Constantin Parhon*, dar meritul constituirii primului nucleu specializat de biochimie din România revine lui *Eugen Macovschi* [1].

În 1940, după moartea prematură a regretatului *Aurel Crăițăleanu*, *Eugen Macovschi* preia șefia Catedrei de Chimie Biologică a Universității din București, pe care o transformă, apoi, în Catedra de Biochimie, iar în 1950, fondează Institutul de Biochimie în cadrul Academiei Române. Tot *Eugen Macovschi* fondează primele două reviste de Biochimie din România: *Studii și cercetări de biochimie*, în 1958 și *Revue Roumaine de Biochimie*, în 1964, precum și Comisia de Biochimie a Academiei Române pe care o afiliază în 1964 la Federația Europeană a Societăților de Biochimie – FEBS [2].

De la înființare, Institutul de Biochimie a avut o evoluție sinuoasă, supusă comandamentelor epocii atât din punct de vedere științific, cât și organizatoric. Principalele teme abordate în anii de început au fost în direcția biochimiei comparate, sub coordonarea lui *Mihai Șerban*, imunochimiei, sub coordonarea lui *Victor Gheție*, urmat de *Cecilia Motaș*, acizilor nucleici sub coordonarea lui *Sorin Vasu*, biochimiei animale, sub coordonarea lui *Horst Schell*, respectiv biochimiei plantelor sub coordonarea *Victoriei Alexandrescu*. Pe aceste direcții, echipele de cercetare ale Institutului de Biochimie au obținut rezultate publicate în jurnale de prestigiu ale epocii, multe din ele citate și astăzi [1].

În 1972, cercetarea științifică românească a suferit o reorganizare și centralizare masivă dublată de întărirea controlului politic și impunerea unei tente „aplicative” similare celor de azi. Acesta a fost momentul în care mulți cercetători de mare valoare au hotărât să își ia lumea în cap și începutul unei lungi agonii și declin instituțional al cercetării românești.

Centralizarea s-a reflectat și în domeniul științelor vieții, Institutul de Biochimie fiind dizolvat în cadrul unui mare conglomerat cunoscut sub numele de Institutul Central de Biologie (IC Biol). În urma reorganizării, din Institutul de Biochimie au supraviețuit în IC Biol doar două departamente – cel de enzimologie sub coordonarea lui *Horst Schell* și cel de imunochimie sub coordonarea *Ceciliei Motaș*. Un rol important în conservarea identității biochimistilor români în această perioadă l-au jucat cele două reviste ale Comisiei de Biochimie a Academiei și afilierea sa la FEBS. Acestea au fost esențiale în conservarea legăturilor și fluxului de informație cu mediul științific internațional și evitarea embargoului impus de autoritățile vremii. Biblioteca ce a crescut cu ajutorul FEBS și schimbul internațional organizat în jurul celor două reviste au fost, practic, sursa de supraviețuire a comunității biochimistilor români în acea perioadă, fapt greu de înțeles astăzi, în special, de către cercetătorii mai tineri obișnuiți să aibă la dispoziție instrumente bibliografice globale, on-line, precum Google Scholar, Medline, Scopus etc. și acces practic nelimitat la informație prin internet și e-mail.

În ciuda vicisitudinilor și restricțiilor aberante specifice vremii, spiritul întreprinzător, cultivat și tolerant al biochimistilor români, precum și cultul muncii și disciplina interioară, au rămas neatins și s-au transmis, în mod surprinzător, și tinerei generații de atunci. Selecția subtilă și atentă a tinerilor bazată în special pe intuiția *Ceciliei Motaș* a fost instrumentală, în acest sens.

Conservarea valorilor și spiritului de echipă datorate domnului *Schell* și doamnei *Motaș*, pe durata „tregerii prin deșert”, au constituit fundamentul pe care s-a putut reclădi Institutul de Biochimie după evenimentele din decembrie 1989.

În 1990, prin efortul dr. *Motaș*, Institutul de Biochimie a fost reînființat ca instituție publică independentă sub tutela Academiei Române și a activat de atunci, permanent, ca *Centru de Cercetare și Educație Avansată în Biosinteza și Funcțiile Proteinelor*.

În această arie de interes rămasă neschimbată până în prezent, structura internă a Institutului de Biochimie al Academiei Române (IBAR) a suferit, în ultimii 20 de ani, multiple modificări și optimizări

necesare adaptării instituției la peisajul în continuă evoluție al domeniului și al condițiilor de operare. Actualizarea programelor de cercetare și structurilor lor de execuție, în funcție de tendințele din domeniu pe plan internațional, modernizarea infrastructurii, alinierea la cerințele și normele Ariei Europene a Cercetării (ERA), optimizarea raportului dintre competiție și colaborare în condițiile creșterii libertății individuale a cercetătorilor, a liberalizării informației, precum și a eliminării treptate a sistemului de comandă ierarhic și paternalist după 1989, au fost tot atâtea provocări la care IBAR a trebuit să caute continuu soluții în ultimii 20 de ani.

Optimizarea metodelor de evaluare și luare a deciziilor prin introducerea de criterii obiective – în același timp incluzive, tolerante dar și stimulative – a fost, de asemenea, un element crucial în reconstrucția institutului. De exemplu, IBAR a fost prima instituție de cercetare din țară, care s-a supus benevol unui program internațional de evaluare științifică sub auspiciile Academiei Române și departamentului științific al NATO în 1998, cu revenire în anul 2000. Acest program a dus la o reorganizare profundă și creștere a calității actului de cercetare în domeniu, care a impus practic noi standarde cercetării biomedicale în România. Confirmarea acestor eforturi a venit în anul 2008 când, conform deciziei ANCS 9634/14.04.2008, IBAR se situează pe primul loc la criteriile primare de evaluare – lucrări & citări ISI etc, și locul 2 general, în procesul de acreditare al instituțiilor românești de cercetare condus de ANCS – poziție recunoscută prin distincția de Excelență în cercetarea românească acordată de ANCS.

2. Locul IBAR în cercetarea românească

Ținând cont de istorie, evoluție și rezultate, IBAR și-a definit ca misiune:

- a) să desfășoare cercetări novative în științele moleculare ale vieții;
- b) să educe studenți MSc, PhD. și tineri Post-doc în biochimie și bioștiințe aplicate;
- c) să promoveze în România știința proteinelor prin implementarea unor programe legate de biosinteza, transportul și funcțiile proteinelor cu impact ridicat în biomedicină, nano- și bio- tehnologie.

În acest cadru, Institutul de Biochimie desfășoară, în prezent, programul de cercetare prioritar al Academiei Române: "*Proteomica Structurală și Funcțională*", program structurat pe următoarele direcții:

- a) căi celulare ale sintezei și transportului intracelular al proteinelor;
- b) căi celulare ale infecției virale și strategii moleculare de prevenire și combatere;
- c) cascade de semnalizare celulară și structura enzimelor de semnalizare;
- d) biologie structurală in silico și experimentală;
- e) replierea proteinelor sub acțiunea moleculelor chaperon chimice și biologice;
- f) interacțiile proteinelor și bio- nano- tehnologii.

Pornind de la ideea că doar integrarea cercetării cu educația poate genera corpul de specialiști de care România are nevoie în noua paradigmă europeană a economiei bazate pe cunoaștere, IBAR a acordat o atenție specială programelor avansate de *educare prin cercetare* în domeniul biologiei moleculare și celulare, precum:

- a) Programul de Studii Masterale în *Chimie Biologică* al Școlii Naționale Superioare București, SNSB, coordonat de Ștefan Szedlacsek;
- b) Programul de Studii Doctorale în *Biochimie și Biologie Moleculară* al Școlii de Studii Avansate al Academiei Române SCOSAAR;
- c) Cursurile internaționale FEBS *Tehnologia ADN Recombinant*, coordonat de Norica Nichita. În același context, IBAR a câștigat, în 2010, un proiect din Fondul Social European pentru coordonarea unui Consorțiu Educațional în scopul derulării Programului Postdoctoral: "*Biotehnologii Celulare și Moleculare cu Aplicații în Medicină*" 2010-2013. Chiar dacă, încă în desfășurare, succesul acestui program reiese cu claritate din cele peste 100 de publicații cu un factor de impact însumat IF de peste 200 produse până în prezent de cei 41 de postdoctoranzi, fără a lua în seamă lucrările aflate în curs de publicare sau finalizare (Tabel 1).

TABEL 1. Rezultatele Programului:
 " *Biotehnologii Celulare și Moleculare cu Aplicații în Medicină* ".

	Instituții	Postdoc	Lucrări *	Σ FI *	Patente	Fonduri
<i>previzionate</i>	7	40	80	30	4	4 M€
<i>realizate</i>	7	41	106	205	6	4 M€

* la data de 30.04.2013 (publicațiile la zi: http://postdoc.biochim.ro/bcm/bcm_publicatii.php);

Integrarea cercetării cu educația a dus la un influx important de tineri cercetători în IBAR, care a făcut ca vârsta medie să scadă sub 40 ani.

Echilibrul ce s-a realizat, în acest fel, între tinerete și experiență s-a reflectat în creșterea, an de an, a performanțelor instituționale. Astfel, de exemplu, folosind metrica stabilită de ANCS prin HG 551 /

2007 pentru criteriile primare – lucrări și citări ISI – performanța IBAR în perioada 2008 - 2012 s-a dublat (>200%) comparativ cu perioada 2002-2006, datorită, în primul rând, îmbunătățirii calității publicațiilor măsurată prin factorul de impact și numărul de citări. Pentru exemplificare, în Fig.1 este prezentată evoluția citărilor în perioada 2002-2012.

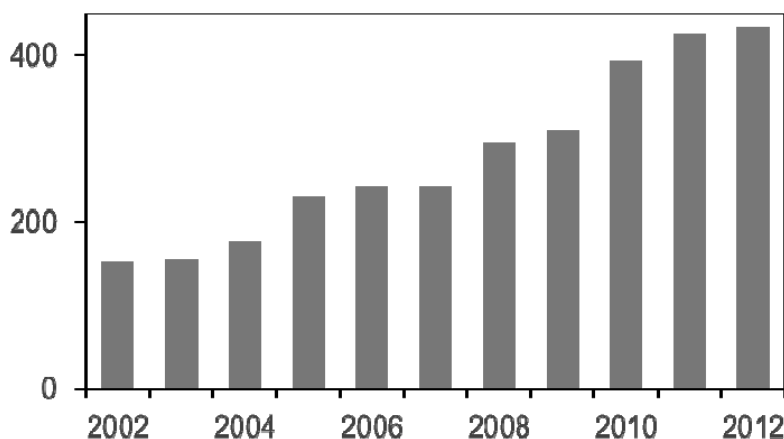


Fig. 1. Evoluția citărilor IBAR între 2002-2012.

Pe lângă citări, factorul de impact este un parametru scientometric ce merită a fi considerat și în evaluarea instituțiilor și cercetătorilor, nu doar în clasarea revistelor [3]. Motivul pentru care susținem acest parametru este acela că rata de rejecție și severitatea filtrului de verificare cresc extrem de rapid, *nelinier* cu factorul de impact. Cu alte cuvinte, lucrările publicate în reviste cu factor mare de impact sunt considerate mai relevante de către nucleul cel mai select de comitete de redacție și experți evaluatori în domeniu la nivel mondial, iar rezultatele sunt extrem de amănunțit cenzurate și demne de încredere. De asemenea, severitatea verificărilor și necesitatea revenirii cu noi dovezi experimentale, în repetatele etape de evaluare, se reflectă asupra timpului necesar publicării în reviste cu factor de impact ridicat. Astfel, pot trece 2, 3, chiar și mai mulți ani, până când o lucrare de valoare acceptată, în principiu, este în final publicată în reviste cu factor de impact mai mare de 6-7. De aceea, IBAR consideră că cei care câștigă confruntarea intelectuală cu evaluatorii extrem de exigenți ai revistelor de prim rang se bucură de o recunoaștere internațională mai importantă decât cei cu o rată mare de producție în reviste cu factor redus de impact, mult mai permissive.

Al doilea motiv pentru care considerăm că citările nu sunt singurul criteriu care trebuie luat în calcul este acela că ele pot fi la fel de bine consecința unor greșeli identificate în lucrările competitorilor, așa cum mărturisea uneori, cu umor, *Felix Bloch*, unul din părinții RMN, despre unul dintre cele mai citate articole ale sale. De aceea condițiile citării, proveniența acestora, calitatea celor care citează, precum și plasa de interconexiuni în care lucrarea este prinsă sunt factori chiar mai importanți decât „masa” citărilor și ar trebui luați în considerație într-o evaluare individuală aplicată.

Revenind la activitatea IBAR, un alt factor ce a contribuit constant la creșterea performanțelor a fost deschiderea spre colaborări internaționale pe teme științifice de interes major. Această deschidere a fost una dintre cele mai importante moșteniri lăsate de generațiile fondatoare ale Institutului, tradiție care a fost esențială în recuperarea rapidă a decalajului după 1989, prin transferul în IBAR de tehnologie și *know-how* de ultimă generație și sedimentarea în timp a unui

portofoliu larg de tehnici și expertiză unice în România, esențiale în extinderea continuă a plasei de colaborări și parteneriate. De exemplu, începând încă din 1993, IBAR are un parteneriat unic, special, cu Departamentul de Biochimie al Universității din Oxford inițiat prin intermediul Institutului de Glicobiologie condus de *Raymond Dwek*, devenit ulterior șeful Departamentului. Interesul comun în glicozilarea proteinelor și rezultatele științifice de excepție obținute împreună, încă din start, în investigarea sintezei glicoproteinelor au forțat o colaborare de durată, derulată prin proiecte succesive ce continuă practic și azi, după 20 de ani. În această perioadă, nu mai puțin de 7 foști sau actuali cercetători ai IBAR au fost asociați Universității din Oxford, 5 dintre aceștia conducând în prezent grupuri sau programe de cercetare în cadrul IBAR. Alți cercetători din IBAR s-au format sau au legături speciale cu Institute Max Plank, NIH Bethesda, CEA Saclay sau Universitățile Yale, Lausanne, Göteborg, Lille etc.

Această plasă de colaborări, menținută pe perioade de zeci de ani, atestă valoarea și aprecierea de care se bucură membrii IBAR în unele dintre cele mai importante centre de cercetare ale lumii și reflectă, pe de altă parte, dimensiunile fluxului de cunoaștere și finanțare de care IBAR beneficiază în prezent din străinătate. De exemplu, încă dinaintea anilor 2000, IBAR a beneficiat anual de cel puțin 2-3 granturi externe importante pe lângă burse și alte finanțări mai mici. Printre cele mai substanțiale dintre acestea se numără 4 granturi acordate de agenția de finanțare Wellcome Trust din Marea Britanie, 1 proiect EU-FP-5, 3 proiecte EU-FP-6, un program COST - FP-7 în derulare, precum și, începând din 2012, un grant colaborativ Elveția-România, alte aplicații fiind actualmente în curs de evaluare. Astfel, se poate spune, că din varii motive, Institutul este mai reputat în străinătate decât în țară.

Dimensiunile activităților de cercetare și educare desfășurate în IBAR în ultimii 5 ani, de către un colectiv format din numai 20 cercetători, un total de 46 angajați incluzând personalul ajutător și compartimentul administrativ, și un buget de numai ~4 MLei/an pot fi estimate din câțiva indicatori prezentați în Tabelul 2.

Tabel 2. Principalii indicatori sintetici ai activităților IBAR în ultimii 5 ani

IBAR		2008	2009	2010	2011	2012	Tot
Publicații †	Publicații ISI	8	14	23	19	13	77
	Factor de Impact însumat (ISI)	19	30	85	75	40	249
Vizibilitate	Total Citări ISI Thomson	294	310	393	425	433	1855
Evenimente*	Seminarii internaționale	5	10	7	4	5	31
	Conferințe internaționale	3	1	2	2	1	9
	Cursuri Avansate	0	1	0	0	0	1
Granturi	Internaționale	11	10	9	9	11	^{med} 10
	Interne	14	25	24	22	19	^{med} 21
Educație*	Programe Post Doc	-	-	7	15	17	
	Studenti PhD	17	24	20	23	25	^{med} 22
	Studenti MSc	4	3	3	4	6	^{med} 4

† Lista completă a publicațiilor IBAR: <http://www.biochim.ro/ib/publications.php>.

* Organizate de IBAR în colaborare cu Soc. Rom. de Biochimie și Biologie Moleculară.

3. Direcții actuale de cercetare în IBAR

Rezultatele de mai sus au fost obținute de Institut în condițiile în care acesta a fost organizat, în perioada respectivă, după o structură compusă din 6 departamente ce și-au desfășurat cercetările proprii pe direcțiile programului prioritar și care, în plus, au cooperat fie direct între ele, fie cu parteneri externi în proiectele de cercetare mai complexe care necesită asocieri de expertiză complementară.

Departamentul de Biologia Moleculară a Celulei, DBMC, condus de Ștefana Petrescu, directorul Institutului, și-a focalizat cercetările asupra investigării căilor celulare ale biosintezei și transportului proteinelor pe calea secretorie, pornind din reticulul endoplasmatic (RE). DBMC a adus, de-a lungul timpului, contribuții recunoscute pe plan internațional în domeniul glicozilării proteinelor și controlului celular al plierii și sortării lor în RE – procese ce au aplicații potențiale importante în medicina moleculară. DBMC este recunoscut pe plan internațional pentru introducerea unor tehnici complexe utilizate în biologia celulară și biochimia analitică ce permit analiza traseului și cuantificarea proteinelor biosintetizate în diferitele compartimente celulare și colaborează cu centre de prestigiu, precum Universitățile din Oxford și Lausanne.

Departamentul de Glicoproteine Virale, DGV, condus de Norica Nichita și-a concentrat activitatea pe o temă ce a derivat în timp din cea a căii secretorii; temă extrem de modernă, cu un potențial aplicativ remarcabil. În timpul infecțiilor virale, calea secretorie a celulelor infectate este preluată de virus și folosită

pentru multiplicare. În acest context, DBV studiază în parteneriat cu Universitățile din Oxford și Lille, precum și alte grupuri de prestigiu din lume, asamblarea virală în RE și strategii de blocare a acesteia, de exemplu, prin acțiunea unor compuși ce au capacitatea de a modula plierea corectă a glicoproteinelor în RE.

Departamentul de Plierea Proteinelor, DPP, condus de Elena Ganea, abordează procesul de pliere dintr-o perspectivă diferită de cea a DBMC sau DBV, concentrându-se asupra metodelor de prevenire a depierii *in vitro* a proteinelor, metode bazate pe compuși chimici numiți molecule „chaperon” artificiale care au proprietatea de a proteja structura proteică în starea nativă și de a preveni formarea agregatelor proteice. Studiile întreprinse de DPP în colaborare cu Departamentul de Oftalmologie al Universității din Oxford au primit o binemeritată recunoaștere internațională.

Departamentul de Enzimologie, DE, condus de Ștefan Szedlacsek, este cunoscut pentru rezultatele sale în investigarea cascadelor de semnalizare și relația structură – funcție, în cazul unor enzime de semnalizare, precum protein tirozin fosfatazele. DE are o expertiză internațională recunoscută și a obținut, în premieră, în România, rezultate remarcabile în cristalografia proteică și colaborează cu Institute de prestigiu din Germania, Franța și Marea Britanie.

Departamentul de Bioinformatică și Biologie Structurală, DBBS, condus de Andrei J. Petrescu, este recunoscut pe plan internațional pentru con-

tribuțiile sale la dezvoltarea de tehnici *in silico* – bioinformatică, de modelare și simulare moleculară și utilizarea acestora în coordonarea și asistarea cercetării experimentale în biologia moleculară. Folosirea tehnicilor informatice și computaționale ca parte integrantă a fluxului metodologic în cercetarea experimentală, introdusă în premieră în România de către DBBS, încă înainte de 2000, a condus la obținerea unor rezultate de mare impact, extrem de citate în varii domenii ale biochimiei și biologiei structurale obținute atât intern, cât și în cadrul unor colaborări cu grupuri de prestigiu de la Universitățile din Oxford, Yale, Wageningen, Haifa sau Institute precum NIH Bethesda, CEA Saclay, MPI Köln ori INRA.

Departamentul de Nanobiotehnologii și Interacții Proteină Ligand, DNIPL, condus de *Anca Roseanu*, a abordat, de-a lungul timpului, o serie de teme de cercetare cu înalt potențial aplicativ, cele mai cunoscute fiind în domeniul lactoferinei, o proteină cu un potențial imunomodulator și antiinflamator deosebit. Departamentul este recunoscut pe plan național și internațional și pentru expertiza în tehnologia vectorilor de eliberare controlată a substanțelor active și dezvoltarea și optimizarea unor formulări lipozomale eficiente. DNIPL colaborează cu grupuri de prestigiu ale Universităților din Lille și Göteborg.

4. Influența IBAR în cercetare și educație

Pe tematica de mai sus, IBAR a obținut rezultate cu vizibilitate internațională semnificativă. Merită, însă, aici subliniat faptul că prin tradiție cele mai importante dintre aceste rezultate s-au acumulat de-a lungul timpului în domeniul investigării glicozilării și mecanismelor de control și sortare a proteinelor destinate căii secretorii și a aplicațiilor lor în virusologie [4-28] - importanța contribuțiilor fiind reflectată și de numeroasele prezentări invitate la manifestări științifice internaționale de prestigiu, precum Conferințele Gordon [29], Conferințele FEBS-IUMB [30, 31], Jenner [32] sau alte conferințe internaționale pe tematici mai focusate [33-38].

Contribuțiile IBAR în domeniul căii secretorii și pe tematicile complementare au făcut ca 13 dintre cei 20 cercetători ai institutului, adică peste 60%, să îndeplinească criteriile CNDATCU de obținere a titlului de profesor universitar aflate acum în vigoare (Tabelul 3). În plus, 11 dintre aceștia au peste 100 de citări ISI Thomson ale lucrărilor la care au contribuit, iar 5 cercetători au un indice Hirsch mai mare de 10. Un alt aspect semnificativ este acela că 5 dintre cercetătorii cu vizibilitate internațională au sub 40 de ani, iar doi dintre aceștia – *Livia Sima* și *Laurențiu Spiridon* au atins un indice Hirsch de 6 și peste 100 de citări agregate în timpul sau imediat după terminarea doctoratului.

TABEL 3. Cercetători IBAR ce îndeplineau criteriile pentru titlul de Profesor Universitar la sfârșitul anului 2012.

	Grad	Lucrări ISI	Citări	Indice Hirsch
<i>Ștefana Petrescu</i>	CP1	48	> 1050	17
<i>Elena Ganea</i>	CP1	27	> 400	11
<i>Ștefan Szedlacsek</i>	CP1	23	> 370	9
<i>Andrei-J Petrescu</i>	CP1	37	> 1200	19
<i>Anca Roseanu</i>	CP1	17	> 470	8
<i>Norica Branza-Nichita</i>	CP2	31	> 520	12
<i>Gabriela Negroiu</i>	CP2	21	> 450	12
<i>Trif Mihaela</i>	CP2	12	> 340	6
<i>Adina Milac</i> (< 40 ani)	CS	16	> 300	7
<i>Lazăr Cătălin</i> (< 40 ani)	CS	8	> 60	5
<i>Ionuț-Costin Popescu</i> (< 35 ani)	CS	10	> 90	4
<i>Livia Sima</i> (<i>Zdrențu</i>) (< 35 ani)	CS	26	> 100	6
<i>Laurențiu Spiridon</i> (< 35 ani)	CS	11	> 120	6

Așa cum s-a discutat, pe lângă factorul de impact ce reflectă profesionalismul cercetătorului în confruntarea cu evaluatorii, citările reflectă, în mare măsură, valoarea și utilitatea publică a contribuțiilor științifice. În acest sens, merită menționat faptul că

12 dintre lucrările la care au contribuit cercetătorii IBAR, în ultimii ani, au peste 80 de citări, conform ISI Thomson, iar 5 dintre acestea au depășit deja 100 de citări, după cum rezultă din Tabelul 4.

TABEL 4. Articole cu peste 80 de citări publicate de cercetătorii IBAR în ultimii ani.

Articol	Citări
Wormald MR, <u>Petrescu A-J</u> , Pao YL, Glithero A, Elliott T, Dwek RA, "Conformational Studies of Oligosaccharides and Glycopeptides: Complementarity of NMR, X-Ray Crystallography and Molecular Modelling", Chemical Reviews , 102 , 371-386 (2002)	197
<u>Petrescu A-J</u> , <u>Milac AL</u> , <u>Petrescu SM</u> , Dwek RA, Wormald MR, "Statistical analysis of the protein environment of N-glycosylation sites: implications for occupancy, structure, and folding.", Glycobiology , 14 , 103-114 (2004)	175
Elass-Rochard E, <u>Roseanu A</u> , Legrand D, <u>Trif M</u> , Salmon V, <u>Motas C</u> , Montreuil J, Spik G, Biochemical Journal , 312 , 839-845 (1995)	174
Zapun A, <u>Petrescu SM</u> , Rudd PM, Dwek RA, Thomas DY, Bergeron JJM, "Conformation - independent binding of monoglucosylated ribonuclease B to calnexin", Cell , 88 , 29-38, (1997)	153
Saldova R, Royle L, Radcliffe CM, Harvey DJ, Antrobus R, <u>Petrescu SM</u> , Dwek RA, Rudd PM, "Ovarian Cancer is Associated With Changes in Glycosylation in Both Acute-Phase Proteins and IgG.", Glycobiology , 17 , 1344-1356 (2007)	106
Mattsby-Baltzer I, <u>Roseanu A</u> , <u>Motas C</u> , Elverfors J, Engberg I, Hanson LA, "Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin-induced interleukin-6 response in human monocytic cells", Pediatric Research , 40 , 257-262 (1996)	98
Elass-Rochard E, Legrand D, Salmon V, <u>Roseanu A</u> , <u>Trif M</u> , Tobias PS, Mazurier J, Spik G, "Lactoferrin inhibits the endotoxin interaction with CD14 by competition with the lipopolysaccharide-binding protein", Infection & Immunity , 66 , 486-491 (1998)	96
<u>Szedlacsek SE</u> , Duggleby RG, "Kinetics Of Slow and Tight-Binding Inhibitors", Enzyme Kin & Mech , 249 , 144-180 (1995)	91
Durantel D, <u>Branza-Nichita N</u> , Carrouee-Durantel S, Butters TD, Dwek RA, Zitzmann N., "Study of the Mechanism of Antiviral Action of Iminosugar Derivatives against Bovine Viral Diarrhea Virus", Journal of Virology , 75 , 8987-8998, (2001)	88
Hinsen K, <u>Petrescu A-J</u> , Dellerue S, Bellissent-Funel MC, Kneller GR, "Harmonicity in slow protein dynamics", Chemical Physics , 261 , 25-37 (2000)	88
Neeft M, Wieffer M, de Jong AS, <u>Negroiu G</u> , Metz CHG, van der Sluijs P, "Munc13-4 is an effector of Rab27a and controls secretion of lysosomes in hematopoietic cells", Molecular Biol. Cell , 16 , 731-741 (2005)	88
<u>Petrescu A-J</u> , <u>Petrescu SM</u> , Dwek R, Wormald M "A Statistical Analysis of N- and O-glycan linkage conformations from crystallographic data", Glycobiology , 9 , 343-352 (1999)	84

Accentul special pus de Institutul de Biochimie pe educația prin cercetare a marcat nu numai succesul instituțional, dar a avut un rol important și în consolidarea științei românești, în ansamblu. De-a lungul timpului, multe dintre figurile de marcă ale

biochimiei și biologiei moleculare românești s-au format în IBAR urmând apoi cariere solide în alte instituții din țară și străinătate. Academicieni, precum *Mihai Șerban* sau *Doina Popov*, profesori, precum *Victor Gheție* de la Universitatea din Texas, *Vasile*

Ostafe – prorectorul Universității de Vest Timișoara, *Aneta Pop* – prodecan al Facultății de Medicină Veterinară sau *Marieta Costache* – directorul Bazei de Cercetare în Biologie Moleculară al Universității București s-au format în anii mai de început în cadrul Institutului. Școala doctorală și masterală a IBAR a continuat și după 1990 să formeze cercetători de excepție. Dintre cei ajunși spre mijlocul carierei, în mari centre științifice ale lumii, amintim aici pe *Radu Aricescu*, șef de grup la Oxford Institute of Population Ageing, *Tudor Fulga*, cercetător la Oxford Weatherall Institute of Molecular Medicine, *Vlad Pena* șef de grup la MPI "Biophysical Chemistry" din Göttingen, *Lucian Moldovan*, Profesor Asistent la Pennsylvania State University USA, *Gertrude-Emilia Costin*, șef de grup la Institute of In-Vitro Science, Mariland USA sau *Valeriu Cișmașiu*, actualmente cercetător la Institutul V. Babeș din București. Dintre alumnii ultimilor 10 ani, aflați încă în stadii educaționale avansate în străinătate, cu mari șanse de realizări viitoare semnificative, amintim aici pe *Crina Păduraru*, Post Doc la Universitatea Yale, *Alexandru-Ștefan Deneș*, Post Doc la Centrul de Științele Moleculare al Universității din Basel, *George Mădălin Giambașu*, Post Doc în Departamentul de Chimie Biologică al Universității Rutgers sau *Robi Tacutu* – Post Doc la Institutul de Biologie Integrativă al Universității din Liverpool.

Influența Institutului de Biochimie s-a făcut resimțită și prin dedicația cu care membri ai IBAR și-au asumat responsabilități la nivelul comunității științifice naționale și internaționale. De exemplu, la nivel național, membri IBAR au fost fermentul constituirii Societății Române de Biochimie și Biologie Moleculară - SRBBM care a adunat comunitățile de biochimisti din București, Cluj, Craiova, Galați, Iași, Timișoara etc, împreună cu care, de peste 15 ani, organizează anual conferințe și cursuri naționale și internaționale, workshopuri, vizite și stagii de lucru. La rândul ei, SRBBM este asociată FEBS, în care IBAR a avut o participare activă în comisii și grupuri de lucru. Tot în colaborare cu FEBS și Uniunea Internațională de Biochimie și Biologie Moleculară, IUBMB, Institutul de Biochimie și SRBBM a organizat Conferința FEBS-IUBMB "*Protein Folding and Transport in Health and Disease*" și multe alte evenimente științifice internaționale de prestigiu.

În context, merită, de asemenea, menționat faptul că mulți dintre cercetătorii seniori ai Institutului sunt experți recunoscuți internațional și au acceptat să activeze ca revieweri la publicații de prestigiu, dar și în paneluri și comisii de strategie sau evaluare științifică la nivel național și european, în domenii, precum: biologia celulară, biochimie, bioinformatică, biologia sistemică sau nanotehnologii medicale.

5. Perspectivele cercetării biochimice românești

Perspectivele cercetării românești, în general, și a cercetării biochimice, în particular, sunt strict legate de modul în care România își propune să se poziționeze în cadrul arhitecturii europene.

Ținând cont de provocările la nivel mondial, printre cele mai importante responsabilități pe care România ar trebui, în principiu, să și le asume la nivel european sunt legate de edificarea ariei europene a cercetării (ERA), care este pilonul economiei bazate pe cunoaștere (KBE). Cum participăm noi, practic, la acest efort colectiv și cum putem noi conștientiza publicul larg românesc despre realitățile pe care termenii ERA și KBE le încrăpesc, sunt întrebări pe care ar trebui să ni le punem atât la nivel individual, cât și instituțional.

În cazul particular al științelor vieții, la nivel molecular, evoluțiile au devenit extrem de rapide, impulsionate de un avans tehnologic și informațional fără precedent. Se deschid mereu noi fronturi, derivă domenii noi, precum biologia sistemică sau biologia sintetică, iar competiția în domeniul aplicării rezultatelor în economie și biomedicină a devenit acerbă la nivel mondial. De aceea, extinderea comunității de experți în domeniu, capabili să înțeleagă și să contribuie activ la ERA, ar trebui să devină o prioritate și pentru România.

O astfel de comunitate nu poate crește sănătos decât prin investiții în resursă umană, direcționate spre acele centre de cercetare care și-au dovedit competitivitatea și conectivitatea pe plan internațional. Doar acest tip de centre poate asigura mediul propice formării tinerilor în spiritul și cultura cercetării și inovării, necesare conectării la ERA. De aceea, identificarea lor prin evaluări obiective, nepartizane, ar trebui să devină o prioritate națională. Formarea în astfel de centre se poate face, practic, eventual în parteneriat instituționalizat cu Universități interesate prin finanțarea unor *programe educaționale speciale dedicate cercetării* începând cât mai de timpuriu, de exemplu, chiar de la nivelul masteral, deoarece din experiența IBAR, tinerii absolvenți au nevoie de cel puțin 3-4 ani ca să înțeleagă complexitatea activității de cercetare și să dezvolte aptitudinile necesare prin tutorat și supervizare strictă a programului individual de lucru. În plus, tot din experiență, rata de eșec și inadaptare la cultura cercetării crește proporțional cu vârsta și nivelul de calificare obținut prin programe educaționale (MSc, PhD etc) convenționale, cu accent pe acumulare de informație, care par a inhiba creativitatea și aptitudinile individuale de lucru în laborator necesare formării unui cercetător.

În concluzie, doar un program de reorganizare și

concentrare a cercetării în jurul nucleelor de competență *recunoscute internațional* și dezvoltarea programatică, până la masa critică a unor centre zonale puternice în jurul acestor nuclee – prin investiții corelate în resursă umană și infrastructură, planificate și coordonate de experți cu viziune, recunoscuți internațional – pot asigura crearea comunității de specialiști de care România are nevoie în științele vieții la nivel molecular și al aplicațiilor lor formidabile în economie și sănătate. Doar transferul resurselor către factori de decizie dedicați, cu reală mentalitate occidentală și expertiză probată internațional, poate sincroniza România la realitățile societăților bazate pe cunoaștere ce prefigurează ierarhiile lumii de mâine.

Bibliografie

- [1] L.D. Popov, *Academicianul Eugen Macovschi. Omagiul unui discipol*, Academica, **XXIII**(2), 55 (2013).
- [2] C. Motaș, *Cumunicare personală*, 2013.
- [3] A.T. Balaban, *Rev.Pol.Șt&Sci.* **2**(2), *Proper use of citation counting: the impact factor was created as a metric only for journals*, 108 (2013).
- [4] A. Macovei, C. Petrareanu, C. Lazar, P. Florian, N. Branza-Nichita, *J.Virol.* **87**(11), *Regulation of hepatitis B virus infection by Rab5, Rab7, and the endolysosomal compartment*, 6415-27 (2013).
- [5] M.B. Marin, S. Ghenea, L.N. Spiridon, GN. Chiritoiu, A.J. Petrescu, S.M. Petrescu, *PLoS.One*, **7**(8), *Tyrosinase degradation is prevented when EDEM1 lacks the IDR*, e42998 (2012).
- [6] C. Lazar, A. Macovei, S.M. Petrescu, N. Branza-Nichita. *PLoS.One*, **7**(3), *Activation of ERAD pathway by human hepatitis B virus modulates viral and subviral particle production*, e34169 (2012).
- [7] D. Cioaca, S. Ghenea, L.N. Spiridon, M. Marin, A.J. Petrescu, S.M. Petrescu, *PLoS.One* **6**(5), *C-terminus glycans with critical functional role in the maturation of secretory glycoproteins*, e19979 (2011).
- [8] C.I. Popescu, N. Callens, D. Trinel, P. Roingard, D. Moradpour, V. Descamps, G. Duverlie, F. Penin, L. Heliot, Y. Rouille, J. Dubuisson, *PLoS.Pathogenes*, **7**(2), *NS2 Protein of hep C virus interacts with structural and non-structural proteins towards virus assembly*, (2011).
- [9] C.I. Popescu, Y. Rouille, J. Dubuisson, *Future Virol.*, **6**(8), *HCV replication and assembly: a play in 1 act*, 985 (2011).
- [10] C.I. Popescu, Y. Rouille, J. Dubuisson, *Viruses*, **3**, *Hepatitis C Virus assembly imaging*, 2238 (2011).
- [11] C. Dorobanțu, A. Macovei, C. Lazar, R.A. Dwek, N. Zitzmann, N. Branza-Nichita, *Cholesterol depletion of Hep cells impairs hepatitis B virus envelopment by altering the topology of the large envelope protein*, *J.Virol.*, **85**(24), 13373-83 (2011).
- [12] R.C. Mustață, A. Grigorescu, S.M. Petrescu, *J.Cell.Mol.Med.*, **13**, *Encapsulated cargo internalized by fusogenic liposomes partially overlaps the endoplasmic reticulum*, 3110 (2009).
- [13] C.I. Popescu, A. Mareș, L. Zdrentu, N. Zitzmann, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *J Biol Chem.* **281**, *Productive folding of tyrosinase ectodomain is controlled by the TM anchor*, 21682 (2006).
- [14] C. Păduraru, L.N. Spiridon, W Yuan, G. Bricard, X. Valencia, S. Porcelli, G. Besra, S.M. Petrescu, A.J. Petrescu, P. Cresswell, *J.Biol.Chem.*, **281**(52), *An N-linked glycan modulates the interaction between the CD1d heavy chain and beta 2-microglobulin*, 40369-78 (2006).
- [15] C.I. Popescu, C. Paduraru, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *J.Biol.Chem.*, **280**, *Soluble tyrosinase is an ER-associated degradation substrate retained in the ER by calreticulin and not calnexin*, 13833 (2005).
- [16] S.M. Petrescu, *Do calnexin have a role in melanin formation?*, *IUBMB Life.* **57**, 455 (2005).
- [17] G. Negroiu, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *Tyrosinase-related proteins are trafficked on distinct routes in B16 melanoma cells*, *BBRC*, **328**, 914 (2005).
- [18] S.M. Petrescu, C.I. Popescu, A.J. Petrescu, R.A. Dwek, *Adv.Exp.Med.Biol.*, **535**, *The glycosylation of tyrosinase in melanoma cells and the effect on antigen presentation*, 257 (2003).
- [19] G. Negroiu, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *J.Biol.Chem.* **278**, *The inhibition of early N-glycan processing targets TRP-2 to degradation in B16 melanoma cells*, 27035 (2003).
- [20] G.E. Costin, M. Trif, N. Branza-Nichita, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *BBRC*, **293**, *pH-sensitive liposomes are efficient carriers for endoplasmic reticulum-targeted drugs in mouse melanoma cells*, 918 (2002).
- [21] N. Branza-Nichita, G. Negroiu, A.J. Petrescu,

- EF Garman, FM Platt, M Wormald, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *Mutations at critical N-glycosylation sites reduce tyrosinase activity by altering folding and quality control*, J.Biol.Chem., **275**, 8169 (2000).
- [22] N. Branza-Nichita, A.J. Petrescu, G. Negroiu, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, Chem.Rev. **100**, *N-glycosylation processing and glycoprotein folding-lessons from the tyrosinase-related proteins*, 4697-712(2000).
- [23] G. Negroiu, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, J.Biol.Chem. **275**, *"Folding and maturation of TRP-1 are regulated by the post-translational formation of S-S. bonds and by N-glycan processing"*, 32200-7 (2000).
- [24] G. Negroiu, N. Branza-Nichita, A.J. Petrescu, R.A. Dwek, S.M. Petrescu, *Protein specific N-glycosylation of tyrosinase and TRP-1 in B16 melanoma cells*, Biochem J., **344**, 659 (1999).
- [25] N. Branza-Nichita, A.J. Petrescu, R.A. Dwek, M.R. Wormald, F.M. Platt, S.M. Petrescu, BBRC, **261**, *Tyrosinase folding and copper loading in vivo*, 720 (1999).
- [26] A. Zapun, S.M. Petrescu, PM Rudd, R.A. Dwek., DY Thomas, JJM Bergeron, Cell, **88**, *Conformation - independent binding of monoglucosylated ribonuclease B to calnexin*, 29 (1997).
- [27] S.M. Petrescu, A.J. Petrescu, R.A. Dwek, FM Platt, J.Biol.Chem., **272**, *Inhibition of N-glycan processing in B16 melanoma cells results in inactivation of tyrosinase but does not prevent its transport to the melanosome*, 15796 (1997).
- [28] S.M. Petrescu, N. Branza-Nichita, M Nita-Lazar, A.J. Petrescu, C. Motas, Anal Biochem. **229**(2), *Immunoaffinity chromatography on antibodies immobilized on nitrocellulose powder* 299 (1995).
- [29] S.M. Petrescu, *Folding of metalloenzyme tyrosinase is calnexin/calreticulin dependent*, Gordon Conference on Glycobiology, Ventura, USA, 1999.
- [30] S.M. Petrescu, *Folding of glycoenzymes in the endoplasmic reticulum* 18th IUBMB Congress, Beyond the Genome, Birmingham, 2000.
- [31] S.M. Petrescu, *Antimelanoma vaccine*, FEBS-IUBMB Conference "Protein Folding and Transport in Health and Disease", Bucharest, 2005.
- [32] S.M. Petrescu, *The glycosylation of tyrosinase in melanoma cells and the effect on Ag presentation* 6th Jenner conference Glycoimmunology, Seillac, France, (2002).
- [33] S.M. Petrescu "Glycoprotein folding in the ER" NATO Advanced Workshop "ER metabolism", Siena, Italy, 2003.
- [34] S.M. Petrescu, *Interaction of tyrosinase with calnexin prevents folding and is essential for activity*, European Research Conferences, Biology of Molecular Chaperones, Aquafredda di Maratea, Italy, 1999.
- [35] S.M. Petrescu, *New strategies for a melanoma vaccine*, GLYCO XVIII Florence, Italy, 2005.
- [36] S.M. Petrescu, *Molecular Mechanisms of the Abnormal Pigmentation Generated by Truncation of the C-terminal and Transmembrane Domain of Tyrosinase in Oculocutaneous Albinism*, IPCC Conference, Washington, 2005.
- [37] S.M. Petrescu, *C-terminus Glycans with Critical Role in the Maturation of a Secretory Glycoprotein*, GLYCO XXI, Viena, 2011.
- [38] S.M. Petrescu, *Calreticulin Regulates the ER Export of Truncated Albino Tyrosinases*, 9th Calreticulin Conference, Copenhaga (2011)