



Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013
Investește în oameni!

Proiect EXCELDOC - POSDRU/159/1.5/S/132397
Exelență în cercetare prin burse doctorale și postdoctorale



UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI
Facultatea Chimie Aplicată și Știința Materialelor
 Departamentul de Chimie Generală

Nr. Decizie Senat _____ din _____

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Materiale polimerice compatibile/mimetice cu substraturile biologice cu potențiale aplicații medicale

Compatible/mimetic polymeric materials with biologic substrates with potential medical applications

Autor: Ing. Anca DIBLĂ (ALDEA)

Conducător de doctorat: Prof. Habil. Dr. Ing. Ileana RĂU

COMISIA DE DOCTORAT

Președinte	Prof. Dr. Ing. Adelina IANCULESCU	de la	Universitatea POLITEHNICA București
Conducător de doctorat	Prof. Habil. Dr. Ing. Ileana RĂU	de la	Universitatea POLITEHNICA București
Referent	Acad. Bogdan SIMIONESCU	de la	Vicepreședinte Academia Română Universitatea Tehnică Gheorghe Asachi, Iași
Referent	Conf. Dr. Ing. Ana Maria ALBU	de la	Universitatea POLITEHNICA București
Referent	CS I Dr. Ionuț Marius ENCULESCU	de la	Institutul Național pentru Fizica Materialelor

București 2021

CUPRINS

Cuprins	5
Listă de abrevieri	11
Mulțumiri	15
INTRODUCERE.....	17
I. STUDIU DOCUMENTAR.....	19
CAPITOLUL 1. MATERIALE ORGANICE CU APLICAȚII ÎN OPTICĂ ȘI FOTONICĂ.....	21
1.1 Clasificarea materialelor organice	22
1.1.1 Sisteme multifoton	23
1.1.2 Biomolecule și derivați.....	24
1.1.3 Cristale Lichide și Cristale Fotonice	25
1.1.3.1 Cristale lichide.....	26
1.1.3.2 Cristale Fotonice	28
1.1.4 Polimeri conjugați	29
1.1.4.1. Polimeri cu structura de tip helix	31
1.2 Polimerizarea și principiile de conjugare ale polimerilor.....	33
1.2.1. Copolimeri și amestecuri polimerice.....	35
1.2.2. Polimerizarea radicalică	35
1.2.2.1. Reacțiile de polimerizare radicalică omogenă.....	37
1.2.2.2. Reacții de polimerizare radicalică heterogenă.....	37
1.2.3. Polimerizarea cu transfer de lanț reversibil adiție-fragmentare.....	39
CAPITOLUL 2. MATERIALE POLIMERICE ȘI APLICAȚIILE ACESTORA	43
2.1. Polimerii amidelor N-substituite	43
2.2. Biomateriale polimerice	45
2.3. Cromofori carbazolici.....	46
2.4. Aplicații ale polimerilor conjugați	48
2.4.1. Diode emițătoare de lumină (LED).....	48
2.4.2. Actuatori polimerici	49
2.4.3. Tranzistori cu efect de câmp (FET).....	50
CAPITOLUL 3. BIOSENZORI.....	53
II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	57
OBIECTIVELE CERCETĂRII	59
CAPITOLUL 4. MATERIALE ȘI DISPOZITIVE	61
4.1. Materiale și Reactivi.....	61
4.2. Dispozitive	63
4.2.1. Dispozitive utilizate în caracterizarea materialelor polimerice	63
4.2.2. Dispozitive utilizate în caracterizarea (bio)senzorilor.....	64
4.3. Tehnici de sinteză și caracterizare.....	64
4.3.1. Tehnica dilatometrică de sinteză a polimerilor	64
4.3.2 Spectroscopia	65
4.3.2.1. Spectrometria ultraviolet-vizibil.....	67
4.3.2.2. Spectroscopia în infraroșu	67
4.3.2.3. Spectroscopia Raman	69
4.3.2.4. Spectrometria de fluorescență	70
4.3.2.5. Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară	72
4.3.3. Rezonanță cu plasmoni de suprafață	74
4.3.4. Microscopie electronică de baleiaj	76
4.3.5. Spectrometria de raze X cu dispersie în energie	77
4.3.6. Analiză organică elementală	78
4.3.7. Calorimetria diferențială de baleiaj	78
4.3.7.1. Capacitate calorică la presiune constantă	79
4.3.7.2. Tranziția vitroasă.....	79
4.3.7.3. Cristalizarea.....	80
4.3.7.4. Topirea	80
4.3.8. Tehnici electrochimice	81
4.3.8.1. Voltametrie ciclică	81

4.3.8.2. Voltametrie în puls diferențial (DPV)	84
4.3.8.3. Cronoamperometria	85
4.3.8.4. Spectroscopie de Impedanță Electrochimică	86
4.3.9. Unghi de contact	88
CAPITOLUL 5. HOMOPOLIMERI AI AMIDELOR N-SUBSTITUITE	91
5.1. Sinteza homopolimerilor amidelor N-substituite	91
5.2. Studiu cinetic	93
5.3. Caracterizare structurală	97
5.4. Caracterizare termică	103
5.5. Concluzii parțiale	104
CAPITOLUL 6. COPOLIMERI AI N-ACRILIL MORFOLINEI	107
6.1. Sinteza copolimerilor N-acrilil morfolinei cu N-metil-N-vinil acetamidă și 3-cloro -2- hidroxipropil metacrilatul	107
6.2. Analiza compozițională	109
6.3. Studiu cinetic	113
6.4. Caracterizare stereo-structurală	123
6.5. Concluzii parțiale	125
CAPITOLUL 7. MONOMERI ȘI POLIMERI CARBAZOL-AZOBENZENICI	127
7.1. Sinteza cromoforilor carbazolici	127
7.2. Caracterizare structural-compozițională	129
7.2.1. Spectroscopie FT-IR	129
7.2.2. Investigații structurale prin rezonanță magnetică nucleară	130
7.3. Caracterizare spectrală UV-Vis	132
7.4. Sinteza (co)polimerilor cu monomeri carbazolici	135
7.5. Studiul dependenței conversie-timp în funcție de parametri de reacție	136
7.6. Caracterizare spectrală UV-Vis	139
7.7. Concluzii parțiale	141
CAPITOLUL 8. CARACTERIZAREA MATERIALELOR CU ADN ÎNCORPORAT	143
8.1. Sinteza ansamblurilor polimer-ADN	144
8.2. Studiu cinetic preliminar al ansamblurilor polimer-ADN	144
8.3. Caracterizare structural-compozițională	146
8.4. Caracterizare spectrală	151
8.5. Studiu viscozimetric	153
8.6. Concluzii parțiale	156
CAPITOLUL 9. CARACTERIZAREA ELECTROZILOR PLANARI ȘI FLEXIBILI	157
9.1. Tehnici utilizate în fabricarea electrozilor/ senzorilor	158
9.1.1. Obținerea fibrelor polimerice prin electrofilare	158
9.1.2. Pulverizare catodică asistată de magnetron (Sputtering)	159
9.1.3. Evaporare termică	162
9.1.4. Metalizări electrochimice-Electrodepunerea	162
9.2. Caracterizare morfologică	163
9.3. Caracterizare electrochimică prin voltametrie ciclică	164
9.3.1. Electrozi metalizați cu aur	164
9.3.2. Electrozi metalizați cu argint	167
9.3.3. Electrozi metalizați cu paladiu	169
9.4. Caracterizare prin spectroscopie de impedanță electrochimică	171
9.4.1. Caracterizarea electrozilor metalizați cu aur	171
9.4.2. Caracterizarea electrozilor metalizați cu argint	174
9.4.3. Caracterizarea electrozilor metalizați cu paladiu	175
9.5. Concluzii parțiale	176
CAPITOLUL 10. SENZORI CU IONOFORI PENTRU DETECȚIA IONILOR DIN FLUIDE BIOLOGICE	177
10.1. Obținerea senzorilor modificați cu ionofori	180
10.2. Caracterizarea senzorilor modificați cu ionofori	181
10.2.1. Microscopie electronica de baleiaj (SEM) cu spectroscopie de raze X cu dispersie în energie (EDX)	181
10.2.2. Spectroscopia de infraroșu	182

10.2.3. Caracterizare electrochimică	184
10.2.3.1. Voltametrie ciclică	184
10.2.3.2. Spectroscopia de impedanță electrochimică.....	185
10.2.4. Aplicații.....	186
10.3. Aplicații ale senzorilor flexibili în transpirație artificială	188
10.3.1. Microscopie electronica de baleiaj cu spectroscopie de raze X cu dispersie în energie.....	188
10.3.2. Senzori potențiometrici pentru determinarea Ca^{2+} în transpirație artificială.....	189
10.3.3. Senzori potențiometrici pentru determinarea NH_4^+ , Cl^- și H^+ în transpirație artificială.....	191
10.4. Concluzii parțiale	192
CAPITOLUL 11. BIOSENZORI PENTRU DETERMINAREA ACTIVITĂȚII ENZIMATICE	193
11.1. Detecția de peroxid de hidrogen.....	193
11.1.1. Electrozi metalizați cu aur	194
11.1.2. Electrozi metalizați cu argint.....	195
11.1.3. Electrozi metalizați cu paladiu	196
11.1.3.1 PdSP/PMMA/PET.....	196
11.1.3.2 PdEC/Au/PMMA/PET	197
11.1.4. Spectroscopie de impedanță electrochimică.....	198
11.2. Detecția de glucoză prin intermediul glucozoxidazei. Biosenzorul de glucoză	199
11.2.1. Obținerea senzorilor pentru determinarea activității enzimatică	199
11.2.2. Aplicații ale biosenzorului GOx/Au/PMMA/PET	199
11.3. Concluzii parțiale	201
CAPITOLUL 12. BIOSENZORI PENTRU DETECȚIA MUTAȚIILOR GENETICE.....	203
12.1. Obținerea biosenzorilor pentru detecția mutațiilor genetice.....	205
12.2. Genosenzor pentru detecția secvenței genei fuzionate BCR/ABL specifică formei b2a2 pe substrat Au/Ti/SiO ₂ /Si	206
12.2.1. Imobilizarea sondei pe suprafață.....	206
12.2.1.1. Caracterizarea morfologică	206
12.2.1.2. Spectroscopie RAMAN.....	207
12.2.1.3. Rezonanță cu plasmoni de suprafață	208
12.2.1.4. XPS.....	208
12.2.2. Hibridizarea cu secvență total, parțial și ne- complementară și transducția.....	209
12.3. Genosenzor pentru detecția secvenței genei fuzionate BCR/ABL specifică formei b3a2 pe substrat Au/PMMA/PET	211
12.3.1 Imobilizarea sondei pe suprafață.....	211
12.3.1.1. Caracterizarea morfologică	212
12.3.1.2. Spectroscopie RAMAN.....	213
12.3.1.3. Investigarea hidrofilicității prin unghi de contact	214
12.3.2. Hibridizarea cu secvență complementară și transducția.....	214
12.4. Concluzii parțiale	215
CONCLUZII	217
C.1. CONCLUZII GENERALE.....	217
C.2. CONTRIBUȚII ORIGINALE	221
C.3. PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE ULTERIOARĂ	222
LISTĂ DE LUCRĂRI.....	223
LISTĂ DE LUCRĂRI ÎN CURS DE PUBLICARE.....	224
CONFERINȚE	225
BIBLIOGRAFIE	227

LISTĂ DE ABREVIERI

2PA – procesul de absorbție a doi fotoni	dsDNA – ADN dublu catenar	LCD – ecran cu cristale lichide
ABVN – 2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitril)	EDC – N- (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă	LCST – cea mai mică temperatură critică de solubilizare
ACV – acid cianovalerianic	clorhidrat	LDPE – polietilenă de joasă densitate
ADN – acid dezoxiribonucleic	EDX – spectrometrie de raze X cu dispersie în energie	LEC – celule electrochimice emițătoare de lumină
Ag/AgCl – electrod de referință argint/clorură de argint	E_f – potențial final	LED – diode emițătoare de lumină
AIBN – 2,2'-azobis-izobutironitril	E_i – potențial inițial	LiCl – clorură de litiu
ARN – acid ribonucleic	EIS – spectroscopie de impedanță electrochimică	LPO – peroxid de lauroil
Au – aur	E_{pa} – potențialul maxim al anodului	MB – albastru de metilen
BPO – peroxid de benzoil	E_{pc} – potențialul maxim al catodului	Metal/PMMA/PET – electrod obținut din fibre de PMMA electrofilate metalizate și depuse pe folie PET
BSA – albumină serică bovină (BSA)	FET – tranzistor cu efect de câmp	Metal/Ti/SiO ₂ /Si – electrod obținut pe plachete de siliciu/oxid de siliciu metalizate
C _d – condensator	FID – cădere de inducție liberă	<i>mm</i> – fracție izotactică
CHNS – analiza carbon, hidrogen, azot și sulf	FILi – 9 fluorenillitiu	MPA – procese de absorbție multifoton
Ch-Ph – compuși chiral-fotocromici	FIR – infraroșu îndepărtat	<i>mr</i> – fracție atactică
CHPMA – 3-cloro -2-hidroxiopropil metacrilat	FRET – fluorescență de transfer de energie prin rezonanță	MUA – acid 11-mercaptoundodecanoic
CNF – nanofibre de carbon	FT-IR – infraroșu cu transformată Fourier	NAM – N-acriloil morfolină
CNT – nanotuburi de carbon	GA – glutaraldehidă	NHS – sarea de sodiu a N-hidroxisulfosuccinimidei
C _p – capacitatea termică	GC – cromatografie de gaze	NIPAM – N-izopropil-acrilamidă
CPE – element de fază constantă	GPC – cromatografie pe gel permeabil	NIR – infraroșu apropiat
CV – voltametrie ciclică	GOx – glucozoxidază	NLC – cristal lichid nematic
DMAP – 4-dimetilaminopiridină	HCSA – acid (+) - sau (-) - camforsulfonic	NMMAM – N-metil metacrilamidă
DMF – N,N-dimetilformamidă	HDPE – polietilenă de înaltă densitate	NMNVA – N-metil-N-vinil acetamidă
DMSO – dimetilsulfoxid	HPDB-R – 4 - [(4-hidroxifenil) diazenil] benzo-R	NPV – voltametrie în puls normal
DOP – dioctil ftalat	HTAB – bromură de hexadeciltrimetil amoniu	OCP – potențial de circuit deschis
DPE – difenileter	I _C – curent capacitiv	ODN – oligonucleotidă
DPEDA-Li – (N, N-difeniletilendiamină) monolitiu	I _f – curent faradic	ONL – optic neliniar
DPPC – 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolină	I _{pa} – curentul maximului anodic	
DPV – voltametrie în puls diferențial	I _{pc} – curentul maximului catodic	
DSC – calorimetrie diferențială de baleiaj	LC – cristal lichid	

PC – cristal fonic	lanț reversibil prin	tBDB – terțbutil
PC - polimeri conjugați	proces de adiție-	ditiobenzoat
PET – polietilen tereftalat	fragmentare	Tc – temperatura de
Ph3P - trifenil-fosfină	RF – radio frecvență	cristalizare
PMMA – poli(metacrilat	RMN – rezonanță	TEA – trietilamină
de metil)	magnetică nucleară	TEMED – tetrametil
PNIPAM – poli (N-	R _p – viteza de	etilen diamină
izopropil acrilamidă)	polimerizare	Tg – temperatura de
ppm – părți per milion	rr – fracție sindiotactică	tranziție vitroasă
PPV – poli(p-fenilen	RU – unități de rezonanță	THF – tetrahidrofuran
vinilen)	R _Ω – rezistența ohmică	Tm – temperatura de
PS-ODN –	SEM – microscopie	topire
oligonucleotidă	electronică de baleiaj	TrMA – metacrilat de
fosforotiolată	SPR – rezonanță cu	tritil
PVC – policlorură de	plasmoni de suprafață	UV-Vis –ultraviolet-
vinil	ssDNA – ADN	vizibil
PVK – Poli(N-vinil	monocatenar	Z _f – impedanța procesului
carbazol)	SSL – iluminare în stare	faradic
RAFT – polimerizare	solidă	Z _w – impedanța Warburg
radicalică cu transfer de		

MULȚUMIRI

Finalizarea tezei de doctorat reprezintă un moment important în pregătirea mea științifică și profesională. Atingerea acestui deziderat a fost posibilă cu sprijinul îndrumătorului meu științific **Prof. Habil. Dr. Ing. Ileana RĂU**, căreia doresc să îi mulțumesc atât pentru îndrumările și răbdarea acordate permanent pe durata realizării acestei teze de doctorat, cât și pentru oportunitatea primită de a aborda un subiect ce îmbină domeniile polimerilor, fotonicii și (bio)senzorilor.

Doresc să adresez o deosebită recunoștință doamnei **Conf. Dr. Ing. Ana-Maria ALBU** atât pentru profesionalismul cu care m-a ghidat pe drumul către formarea mea științifică începând cu studiile de licență, pentru sfaturi, discuțiile utile, încurajarea și critica constructivă acordate de-a lungul întregii perioade de formare ca cercetător, cât și pentru încrederea oferită de a devenii omul și cercetătorul de astăzi.

Adresez calde și respectuoase mulțumiri domnului **CS I Dr. Victor Diculescu** pentru contribuția la formarea mea profesională în domeniul (bio)senzorilor, pentru răbdarea cu care mi-a ghidat primii pași în domeniul electrochimiei, pentru sprijinul, îndrumarea, răbdarea și discuțiile constructive avute în vederea realizării studiilor electrochimice efectuate în cadrul tezei de doctorat și de-a lungul întregii perioade de formare ca cercetător, în cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, unde mi-am desfășurat activitatea în ultimii 3 ani.

Mulțumesc de asemenea doamnei **Prof. Dr. Natalia Kamanina** de la Institutului de Stat pentru Optică Vavilov, Sankt Petersburg - Rusia, pentru frumoasa colaborare și pentru disponibilitatea pe care mi le-a oferit pe parcursul stagiului de cercetare efectuat în cadrul laboratorului pentru Optică Vavilov. În egală măsură, doresc să îi mulțumesc și doamnei **Dr. Chantal Andraud** de la ENS Lyon – Franța, pentru oportunitatea de a efectua un stagiu de cercetare în cadrul laboratorului de chimie din ENS Lyon.

De asemenea, doresc să le mulțumesc și domnului **CS I Dr. Ionuț Enculescu**, doamnei **CS I Dr. Mădălina Bârsan** și domnului **CS I Dr. Adrian Enache** pentru toate discuțiile utile,

îndrumarea științifică și înțelegerea oferită pe perioada activității mele de cercetare în cadrul INCDFM.

Multe mulțumiri și doamnei **CS I Dr. Elena Matei** pentru ajutorul oferit în realizarea investigațiilor SEM și EDX, domnului **CS III Dr. Alexandru Evanghelidis** pentru disponibilitatea în a mă învăța obținerea de fibre polimerice electrofilate, domnișoarei **ACS Drd. Melania Onea** pentru sprijinul acordat în vederea familiarizării cu tehnicile de depunere și domnului **ACS Drd. Ricardo Leote** pentru discuțiile științifice.

Calde mulțumiri adresez și grupului de *Nanostructuri Funcționale* din cadrul laboratorului 10 al INCDFM (ACS Drd. Mariana Apostol, CS III Dr. Mihaela Beregoi, ACS Drd. Daciana Botta, ACS Drd. Mihaela Bunea, CS III Dr. Ing. Corina Ciobotaru, CS III Dr. Ing. Claudiu Ciobotaru, CS II Dr. Andreea Costas, CS III Dr. Daniel Crișan, CS I Dr. Monica Enculescu, ACS Andrei Nițescu, CS I Dr. Silviu Poloșan, CS I Dr. Ing. Nicoleta Preda, ACS Ariana Șerban, Tehnician Maria Rădulescu)

Doresc să îmi exprim gratitudinea față de membrii comisiei de evaluare a tezei de doctorat, domnului **Acad. Bogdan Simionescu**, doamnei **Conf. Dr. Ing. Ana-Maria Albu**, și domnului **CS I Dr. Ionuț Marius Enculescu**.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc familiei mele pentru sprijinul și iubirea neconținută care mi-au dat curaj în tot ce am întreprins. Mulțumesc soțului meu, **Alin Aldea**, pentru răbdare și înțelegere, fiului meu pentru dragostea, puterea și energia pe care mi le oferă, părinților pentru sprijin și încurajări. Mulțumesc prietenilor care au fost mereu alături de mine.

ACKNOWLEDGMENTS: Rezultatele prezentate în această teză de doctorat au fost obținute cu sprijinul Ministerului Fondurilor Europene prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, Contract nr. POSDRU/159/1.5/S/132397.

De asemenea, mulțumesc pentru sprijinul financiar Proiectelor:

- Program-Cadru FP7, Marie Curie International Researchers Exchange Proposal BIOMOLEC 247544 (2011–2015) – Director Prof. Habil. Dr. Ing. Ileana Rău.
- PN III-P4-ID-PCE-2016, Proiect EPIDERMESSENSE 141/2017 – Director CS I Dr. Victor C. Diculescu
- Programul Operațional-Competitiv 2014-2020, Proiect: NANOBIO SURF-SMIS 103528 – Director CS I Dr. Victor C. Diculescu

INTRODUCERE

Cele mai răspândite materiale ce se regăsesc atât în natură cât și ca produși de sinteză sunt compușii organici. Deși aplicabilitatea lor este vastă, materialele specializate pentru optică și fonică au câștigat interesul cercetătorilor în ultima perioadă.

În ultimele două decenii, studiul materialelor cu proprietăți neconvenționale a stimulat dezvoltarea cercetărilor în domeniul fabricării unor noi materiale cu structură/compoziție ce permit controlul proprietăților. Astfel, sunt deja consacrate structuri materiale ce permit controlul direct al proprietăților optice precum și materiale pentru domeniul senzorilor.

Deși până la mijlocul secolului trecut, pentru aplicații electrooptice, clasică era utilizarea materialelor anorganice, respectiv compozitele acestora, după 1960 odată cu noua revoluție industrială, materialele organice se impun în domeniul aplicațiilor specializate. Această orientare a fost consecința unor particularități structural/compoziționale care le conferă flexibilitate/versatilitate aplicativă. În plus, această perioadă este marcată și de accelerarea lansării industriale a unei noi clase de materiale organice-polimere. Ceea ce diferențiază clasa polimerilor în marea familie organică căreia îi aparține, este nivelul proprietăților termomecanice ce sunt o consecință imediată a dimensiunii moleculare. Mai mult, începutul decadelor '80-'90 întregeste studiile de relaționare compoziție-dimensiune-proprietate prin

fundamentarea unor particularități de comportament sub acțiunea unor stimuli de tip electromagnetic, pH, polaritate, etc.

Istoric vorbind, pentru știința polimerilor este apogeul evoluției, cu atât mai mult cu cât se conturează similitudini cu moleculele gigant naturale cum sunt acizii nucleici ceea ce a determinat utilizarea acestora în fabricarea unor dispozitive intruzive/neintruzive pentru diagnosticarea diverselor maladii.

Domeniul fotonicii ca și cel al senzorilor este practic “cucerit” de clasa polimerilor care oferă câteva avantaje comparativ cu materialele clasice anorganice, respectiv ansamblurilor anorganic/organic și acestea se referă la:

- flexibilitate din punct de vedere mecanic ce garantează durate de viață ridicată
- versatilitate structural/compozițională
- rezistențe termice relativ ridicate, aspect ce permite utilizarea acestora în dispozitive cu funcționare ciclică însoțită de efecte termice
- “memorie proprie”- înmagazinarea istoriei proprii, precum și a acțiunii stimulilor externi

-răspuns la acțiunea stimulilor, modulat atât la nivel temporar cât și la nivel de caracteristică de proprietate: amplitudine, intensitate, frecvență, direcție, timp de răspuns, etc.

-posibilitatea modulării nivelului proprietății prin modificări arhitecturale minime, etc.

Astfel, elucidarea structurii și acțiunii acizilor nucleici crează premiza dezvoltării unor materiale de sinteză care în ansambluri materiale cu ADN (ARN) să stimuleze/genereze proprietăți specifice, utile în domeniul biofotonicii și respectiv biosenzorilor.

Interesul pentru dezvoltarea senzorilor și biosenzorilor portabili a crescut în ultimele decenii datorită nevoii de a obține informații în timp real a modificării proceselor fiziologice a organismelor vii printr-o abordare non-invazivă. Una dintre provocările realizării acestor dispozitive portabile este cuantificarea biomarkerilor (incluzând electroliții) în transpirație. Un astfel de dispozitiv implică integrarea/imobilizarea unui element de recunoaștere sau a unor liganzi de complexare ionică la suprafața senzorului. Pe de altă parte, senzorii pentru detectarea electroliților în diagnosticul clinic necesită o selectivitate și o sensibilitate ridicată.

Plecând de la toate aceste aspecte evolutive generale în știința materialelor, teza de doctorat abordează sinteza (co)polimerilor amidelor N-substituie, a monomerilor și polimerilor pe bază de cromofori carbazolici, a ansamblurilor polimer-ADN, dezvoltarea de platforme polimerice și (bio)senzori portabili pentru cuantificarea electroliților și detecția mutațiilor genetice.

Structurarea tezei

Teza de doctorat intitulată „**Materiale polimerice compatibile/mimetice cu substraturile biologice cu potențiale aplicații medicale**”, este structurată în două părți însumând 12 capitole.

Partea întâi, care cuprinde primele trei capitole, este dedicată studiului documentar, care subliniază aspecte esențiale privind construcția, testarea și implementarea materialelor polimerice compatibile/mimetice cu substraturile biologice cu potențiale aplicații medicale.

Partea a II-a – este structurată în nouă capitole (Capitolele 4-12) și prezintă contribuțiile originale privind sinteza și caracterizarea unor noi materiale pe bază de ADN cu abilități biomimetice, precum și principiile de utilizare a lor în realizarea unor dispozitive de tip biosenzor.

Teza de doctorat cuprinde 147 figuri, 36 tabele și 320 referințe bibliografice, iar rezultatele obținute au fost valorificate prin publicarea a 6 articole din care 2 în Buletinul UPB și 4 în jurnale cotate ISI. Rezultatele au fost prezentate la 11 manifestări științifice dintre care 3 naționale și 8 internaționale (10 prezentări orale și 3 postere).

În continuare sunt prezentate pe scurt principalele rezultate obținute în timpul stagiului doctoral. În acest rezumat numerele capitolelor, subcapitolelor, figurilor, tabelelor și referințelor bibliografice sunt păstrate ca în teză.

CAPITOLUL 1. MATERIALE ORGANICE CU APLICAȚII ÎN OPTICĂ ȘI FOTONICĂ

În acest capitol sunt sumarizate informațiile de literatură ale momentului care subliniază particularități constitutive și de funcționare a materialele organice cu aplicații în optică și fonică, accentuând aspectele referitoare la sistemele multifoton; biomolecule și derivați; cristale lichide și fotonice; polimeri conjugați; tipuri și principii de conjugare în structura polimeră; tehnici de sinteză.

Domeniul aplicativ bazat pe exploatarea fenomenelor optice/fotonice a fost o lungă perioadă dominat exclusiv de materialele/ansamblurile anorganice, în principal datorită inerției acestora la acțiunea factorilor externi din mediul de funcționare.

Odată cu fundamentarea/generalizarea tehnicilor de sinteză/ caracterizare supramoleculară la nivelul materialelor organice, atenția cercetătorilor se îndreaptă către realizarea unor structuri cu proprietăți înalt specializate. Printre avantajele care le diferențiază de clasa materialelor anorganice se numără: transparența pe domeniul ultraviolet-vizibil (UV-Vis), obținerea prin sinteză controlată de structuri cu proprietăți specifice, solubilitatea într-o gamă largă de solvenți, compatibilitatea cu substraturi biologice (ADN, ARN, collagen), flexibilitate structurală, pierderi mici de proprietăți la îmbătrânire, proprietăți optice neliniare (ONL), timp de răspuns mare, filare, capacitatea de filmare, etc. [1]. Aplicațiile specializate impun existența unei anizotropii locale care să permită reglarea/ potențarea sensibilității materialului la acțiunea stimulilor de interes. Din punct de vedere constructiv, devine necesară inserția structurală a unor secvențe sensibile la stimul extern, care să nu afecteze proprietățile fundamentale ale materialului, dar care să asigure un răspuns adecvat. **Figura 1.1** prezintă principiul de funcționare generalizat al acestor materiale.

Cum proprietatea de asamblare indusă/ autoasamblarea s-a dovedit a fi esența funcționării structurilor vii în detectarea, izolarea și vindecarea prejudiciilor agresiunii factorilor externi, sinteza materialelor polimere stereoregulate devine o prioritate. Pe lângă această orientare constructivă, de importanță majoră s-a dovedit a fi și natura electrică a materialului ca modalitate de reglare a sensibilității. Astfel că zwitterionii polimerici – majoritar cationici/anionici – devin candidați ideali pentru eliberarea controlat - direcționată a principiilor active [3]. De asemenea, abilitatea acestor materiale de a se organiza în structuri complexe le recomandă pentru terapia genetică [4].

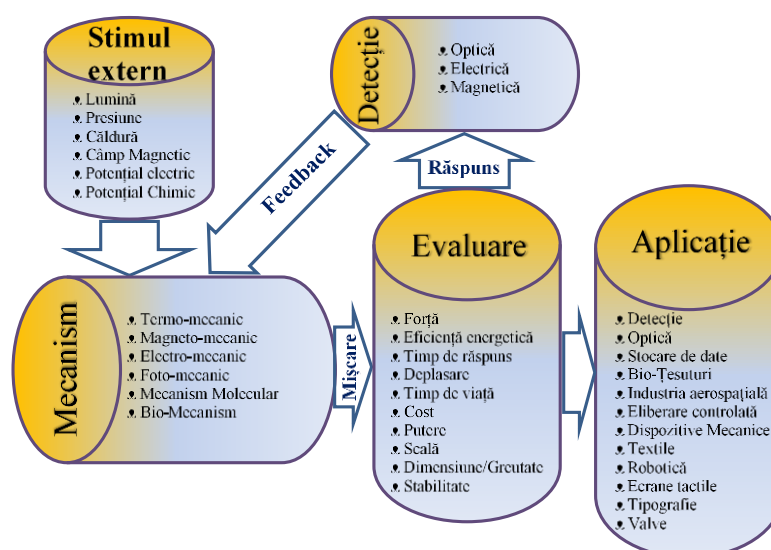


Figura 1.1: Principiile materialelor stimul-răspuns [5]

CAPITOLUL 2. MATERIALE POLIMERICE ȘI APLICAȚIILE ACESTORA

În acest capitol se particularizează informația prezentată în capitolul anterior prin analiza studiilor experimentale raportate în ultimele două decenii, direcțional către clase de materiale și aplicații ce urmează a fi dezvoltate în studiul experimental. Se regăsesc astfel referiri la particularități de structură a polimerilor amidelor N-substituite; biomaterialelor polimerice; cromofori derivați de carbazol cu extindere către domenii aplicative ca diode emițătoare de lumină; actuatori polimerici, tranzistori cu efect de câmp.

Se poate concluziona că proiectarea structurii polimerilor și a sintezei acestora poate conduce la materiale cu proprietăți specifice funcție de aplicațiile dispozitivelor avute în vedere.

CAPITOLUL 3. BIOSENZORI

Acest capitol, deși foarte scurt ca întindere, face conexiunea între știința materialelor și modalitatea de fabricare/funcționare a dispozitivelor de tip (bio)senzor, dezvoltate în capitolele 9-12 ale părții a doua.

Astfel, utilizând materiale polimerice se pot obține numeroase tipuri de senzori și biosenzori. Materialele polimerice utilizate în acest domeniu pot avea multiple roluri precum substrat/platforma, agent de imobilizare/modificare a suprafețelor sau, prin prelucrarea adecvată a unor tipuri de polimeri, aceștia din urmă transformându-se într-un senzor. Atât polimerii folosiți în construcția de (bio)senzori, cât și metodele de funcționalizare/modificare a acestora sunt determinate de aplicația propusă.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

Polimerii sunt materialele cu cele mai vaste proprietăți structural-compoziționale și prezintă o multitudine de posibilități de sinteză și prelucrare. Structurarea arhitecturală a acestor materiale continuă să evolueze, trecându-se de la compuși cu compoziție exclusiv sintetică la compoziții biologice precum polizaharide sau proteine [96]. Sinteza polimerilor stereoregulați cu capacitate de asamblare și/sau auto-asamblare reprezintă punctul de plecare pentru obținerea de materiale cu aplicații multiple și un nou tip de structurare poate fi bazat pe secvențe de ADN [189]. Structura ADN-ului permite diverse tipuri de funcționalizare de la reacții de hibridizare la cele de complexare sau chiar legarea de grupări cromofore. Aceste materiale pot fi utilizate în dezvoltarea de dispozitive fotonice sau de tip senzori pentru detecția de enzime, anticorpi, secvențe de ADN, etc [159,190].

În acest context, obiectivul principal al acestei teze de doctorat a constat în obținerea și caracterizarea unor materiale polimerice pe bază de amide N-substituite cu conținut de cromofori și/sau ADN ce pot fi utilizate pentru dezvoltarea unor dispozitive cu aplicații în senzori sau fonică.

Astfel, în prima etapă au fost sintetizate noi materiale polimerice adecvate utilizării în dispozitive senzoriale urmând următoarele obiective specifice:

- Sinteza homopolimerilor amidelor N-substituite și caracterizarea din punct de vedere cinetic și structural a acestora pentru determinarea condițiilor optime de sinteză în vederea obținerii izotacticității;

- Sinteza de copolimeri ai N-acrilolil morfolinei cu N-metil N-vinil acetamidă sau 3-clor 2-hidroxipropil metacrilat și caracterizarea din punct de vedere cinetic și structural-compozițional a acestora pentru determinarea parametrilor de copolimerizare și a tacticității materialelor obținute;

- Sinteza și caracterizarea unor noi monomeri cromoforici pe bază de inele carbazolice și derivați azo-benzenici;

- Polimerizarea monomerilor cromoforici sintetizați cu amide N-substituite și determinarea influenței parametrilor de reacție asupra materialelor obținute;

► Obținerea sistemelor polimer-ADN și caracterizarea din punct de vedere cinetic, structural-compozițional și dimensional a acestora;

Cea de-a doua etapă a avut drept obiectiv general dezvoltarea de senzori. În acest scop au fost urmate două direcții: dezvoltarea de materiale pentru noi tipuri de electrozi și modificarea suprafețelor acestor electrozi în vederea obținerii de senzori cu aplicații specifice.

Pentru îndeplinirea acestui obiectiv s-au avut în vedere următoarele obiective specifice:

► Dezvoltarea și caracterizarea electrochimică a fibrelor polimerice electrofilate aplicabile în obținerea de senzori și biosenzori și compararea acestora cu substraturi de siliciu;

► Funcționalizarea acestor noi platforme obținute din fibre polimerice electrofilate în vederea fabricării de senzori și biosenzori;

► Dezvoltarea de senzori pentru detecție și cuantificare de molecule mici ;

► Dezvoltarea de biosenzori pentru determinarea activității enzimatică;

► Dezvoltarea de biosenzori pentru detecția mutațiilor genetice.

În concordanță cu obiectivele declarate ale tezei, capitolele dedicate contribuțiilor originale se referă la aspectele prezentate în cele ce urmează.

CAPITOLUL 4. MATERIALE ȘI DISPOZITIVE

În acest capitol sunt prezentate materialele, reactivii, aparatura și tehnicile de caracterizare folosite pentru realizarea părții experimentale a acestei teze.

Deoarece polimerizarea este o reacție ce are loc cu contracție de volum cuantificabilă cu ajutorul dilatometriei, această tehnică a fost utilizată în vederea caracterizării cinetice a unor noi materiale pe bază de amide N-substituite și cromofori cu secvențe carbazol-azobenzen.

CAPITOLUL 5. HOMOPOLIMERI AI AMIDELOR N-SUBSTITUITE

Studiul dezvoltat în acest capitol contribuie la completarea informațiilor cinetic - structural-configuraționale ale polimerilor NAM și respectiv NMNVA.

Astfel se tratează din punct de vedere cinetic, compozițional și structural sinteza polimerilor amidelor N-substituite, potențiale materiale de asamblare cu structuri ADN sau secvențe oligoproteice, cu structură și configurație complementară.

Valorile $k_p/(k_t)^{0,5}$, determinate în acest studiu (**Tabel 5.1**), încadrează procesele de polimerizare a NAM și NMNVA din punct de vedere evolutiv-reacțional în intervalul specific derivaților de acrilamidă/metacrilamidă [225].

Tabel 5.1: Influența solventului asupra cineticii reacției de polimerizare

Probă	Polaritatea solventului	$10^2 K_D$	C_f (%)	R_p (mol/L s)	$k_p / \sqrt{k_t}$
Poli(NAM) în 1,4-dioxan	4,8	10,00	1,1	$7,000 \cdot 10^{-6}$	0,130
Poli(NAM) în THF	4,0	5,22	13,0	$3,440 \cdot 10^{-4}$	0,611
Poli(NAM) în toluen	2,4	2,00	3,4	$3,500 \cdot 10^{-5}$	0,064
Poli(NMNVA) în 1,4-dioxan	4,8	2,60	7,7	$1,033 \cdot 10^{-4}$	0,233
Poli(NMNVA) în toluen	2,4	2,20	5,9	$7,100 \cdot 10^{-5}$	0,150

în toate experimentele $[M]_0 = 2 \text{ mol/L}$; $[I]_0 = 5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$; $T = 60^\circ \text{C}$ unde: K_D factorul de contracție; C_f - conversia finală; R_p - viteza de polimerizare; $k_p / \sqrt{k_t}$ - raportul dintre constantele de propagare și întrerupere

Analiza compozițional-conformațională subliniază, prin investigații RMN de proton, în cazul NMNVA, regiuni distincte pentru cele două zone metil ale substituentului (regiunea α - pentru metilul legat la gruparea carbonil și regiunea β - pentru cel legat la atomul de azot) care probează conformații diferite în raport cu catena de bază (**Figura 5.10**).

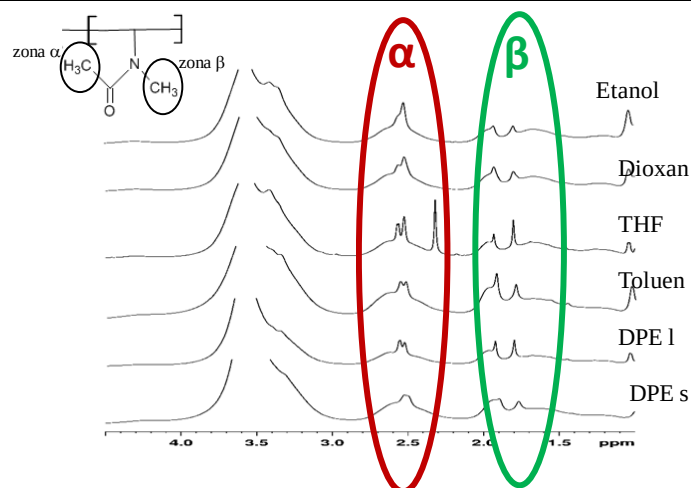


Figura 5.10: Spectre ^1H -RMN (solvent DMSO) înregistrate pentru poli (NMNVA) sintetizat în diferiți solvenți

CAPITOLUL 6. COPOLIMERI AI N-ACRILILOR MORFOLINEI

Succedând logic studiului de polimerizare, în acest capitol se dezvoltă și se tratează sinteza și caracterizarea copolimerilor de N-acrilil morfolină în încercarea optimizării compozițional-conformațională a structurii de material sintetic cu cea mai mare probabilitate de complementaritate cu secvențe naturale autoorganizate.

Studiul cinetic evidențiază, în aceleași condiții de polimerizare, atât reactivitatea ridicată a NAM, cât și un control mai riguros al stereostructurii comparativ cu cazul omologilor monosubstituiți. Acest comportament poate fi justificat prin modificarea încărcării energetice a radicalilor intermediari. Astfel, stabilitatea radicalilor intermediari este o consecință a efectului donor mai puternic, reactivitatea macroradicalului schimbându-se pe parcursul procesului de încatenare a unităților monomere.

Pentru evaluarea rapoartelor de reactivitate s-a recurs la tehnica PROCOP [232]. Această tehnică, bazată pe utilizarea de date experimentale exhaustive, folosește pentru optimizarea valorii rapoartelor de reactivitate, criteriul de discriminare F (ecuația 6.8).

$$F = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (m_1^{\text{exp}} - m_1^{\text{calc}})^2}{n - p}} \quad (6.8)$$

unde n reprezintă numărul de puncte de date și p reprezintă numărul de rapoarte de reactivitate din modelul cinetic dat, m_1^{exp} reprezintă compoziția copolimerului determinată experimental (FT-IR și RMN) iar m_1^{calc} reprezintă compoziția copolimerului determinată pe baza rapoartelor de reactivitate.

Valoarea F este un criteriu de discriminare între metodele de calcul și un indicator al calității datelor experimentale. Această optimizare prin criteriul F prioritizează ierarhia repartiției valorilor obținute prin metodele complementare consacrate Fineman-Ross (FR); Yezrielev- Brokhina- Roskin (YBR); Kelen-Tudos (KT); Tidwell-Mortimer (TM)) în forma integrală (**Tabelul 6.3**) [232–237].

Datele compoziționale determinate experimental au permis o analiză discriminatorie a celui mai probabil model cinetic evolutiv. Compararea modelului terminal cu modelul antepenultim validează evoluția cinetică pe model terminal. În consecință, valorile reale ale rapoartelor de reactivitate sunt: $r_{\text{NAM}} = 1,986$; $r_{\text{NMNVA}} = 0,572$ și, respectiv, $r_{\text{NAM}} = 1,119$; $r_{\text{CHPMA}} = 0,055$. Macroradicalul cu unitate terminală NAM va promova homoadiția.

Tabel 6.3: Valorile rapoartelor de reactivitate obținute prin aplicarea metodelor diferențiale pentru copolimerii obținuți din fracții molare de comonomeri egale

			<i>FR</i>	<i>YBR</i>	<i>KT</i>	<i>TM</i>	<i>PROCOP</i>
NAM (1) - NMNVA (2)	75°C	r_1	1,264	0,926	0,930	1,631	1,986
		r_2	0,523	0,330	0,248	0,591	0,572
		$10^3 F_0^*$	63,768	78,821	86,746	58,494	-
		$10^3 F_c$	67,79	77,24	79,26	55,74	4,222
	85°C	r_1	2,159	0,858	1,857	1,998	3,680
		r_2	0,047	0,018	-0,056	0,058	0,102
		$10^3 F_0^*$	73,60	123,91	-	71,42	-
		$10^3 F_c$	149,65	174,42	-	143,30	9,26
NAM (1)- CHPMA (2)	75°C	r_1	1,298	1,184	1,125	1,309	1,119
		r_2	0,077	0,042	-0,003	0,072	0,055
		$10^3 F_0^*$	43,543	44,938	-	43,435	-
		$10^3 F_c$	53,87	50,40	-	55,03	25,16
	85°C	r_1	1,214	0,853	0,974	1,307	3,112
		r_2	0,019	-0,079	-0,170	0,039	0,039
		$10^3 F_0^*$	44,401	-	-	44,404	-
		$10^3 F_c$	44,93	-	-	43,45	140,47

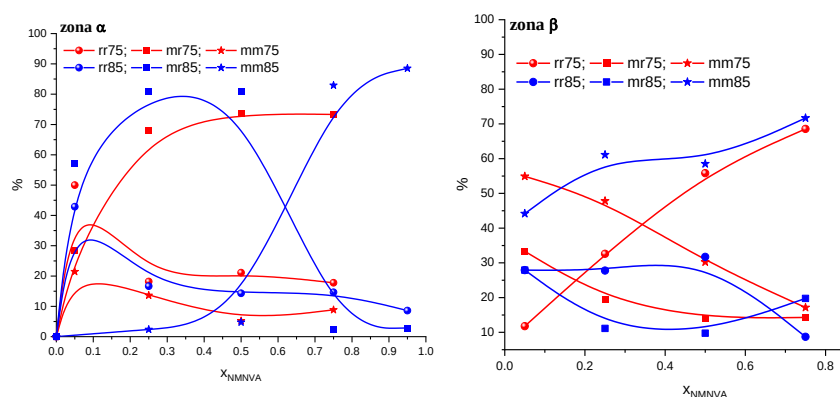
r_1 -raport de reactivitate a NAM, r_2 -raport de reactivitate a comonomerului, F_0^* -factorul de discriminare estimat, F_c -factorul de discriminare calculat

6.4. Caracterizare stereo-structurală

Dispunerea substituenților față de axa directoare a catenei de bază este puternic afectată de o serie de factori ca: polaritatea mediului de reacție, concentrația monomerilor; raportul comonomerilor, precum și temperatura de lucru. În general, diminuarea temperaturii de proces reduce libertatea de mișcare rotațional-translațională a secvențelor moleculare constitutive, favorizând orientarea sindiotactică (rr), relativ independent de natura electrică a solventului.

Spectrele RMN permit o evaluare cantitativă a dispunerii stereotactice la nivel de triadă, sub influența temperaturii. Ținând cont de compoziția substratului, se disting două zone de dispunere independentă a grupelor metil din structura amidică a NMNVA: α pentru substituentul metil la grupa carbonil, respectiv β pentru substituentul metil la atomul de azot amidic (**Figura 5.10**).

Corelând influența naturii substratului cu cea a temperaturii (**Figura 6.11**) se evidențiază o evoluție distinctă a tacticității la nivelul celor două regiuni α , respectiv β . La valori mici ale temperaturii, inserția sindiotactică (rr) este favorizată de creșterea fracției NMNVA în substrat, scăzând drastic la 85°C pentru $x_{\text{NMNVA}} > 0,5$ în substrat. Unica explicație este modificarea majoră a polarității mediului.

**Figura 6.11:** Variația stereostructurii polimerice: a) pentru regiunea alfa; b) pentru regiunea beta

6.5. Concluzii parțiale

Prođușii de copolimerizare ai NAM cu NMNVA și CHPMA în 1,4-dioxan au fost caracterizați folosind spectroscopia FT-IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN. Sintetizați din substraturi pe tot domeniul compozițional, produșii au fost caracterizați din punct de vedere constitutiv prin analiză elementală, spectroscopie FT-IR și ^1H -RMN. Rezultatele obținute sunt similare, ceea ce indică o bună concordanță între metodele analitice și validează valorile rapoartelor de reactivitate.

Procese de copolimerizare a NAM cu NMNVA și CHPMA au fost investigate atât compozițional, cât și cinetic. Tehnica de optimizare PROCOP a permis evaluarea exactă a rapoartelor de reactivitate, validând modelul cinetic terminal în cazul ambelor sisteme. Totodată s-a evidențiat reactivitatea mărită a radicalului terminat în NAM indiferent de partener (NMNVA/CHPMA), ceea ce permite asimilarea compozițională a produșilor cu bloc copolimeri în care secvențele comonomere sunt scurte. De altfel, aceasta este o caracteristică a acrilamelor N-substituite.

Analiza structural – conformațională a copolimerilor subliniază influența parametrilor de lucru, astfel că se pot prefigura, relativ simplu, metode de sinteză cu control al orientării configurației NMNVA la propagare, deoarece propagarea sindiotactică este favorizată entalpic când temperatura de lucru scade, în timp ce configurația izotactică este guvernată entropic în cazul în care temperatura de lucru crește.

CAPITOLUL 7. MONOMERI ȘI POLIMERI CARBAZOL-AZOBENZENICI

Pe baza informațiilor din literatură, de diversificare a structurilor materiale cu proprietăți ONL prin valorificarea proprietăților specifice biomoleculelor naturale ADN și ARN, și a particularităților compozițional-conformaționale ale azo-derivaților carbazolici, ca rezultat al compunerii proprietăților specifice secvențelor constitutive în acest capitol s-au realizat studii de influență a acestora în procesul de polymerizare radicalică a NAM și NMNVA.

Pornind de la secvența polymerizabilă de tip metacrilic au fost sintetizați, caracterizați și testați în polymerizare doi monomeri cu grupă azoică pendentă pe nucleul carbazolic și grupă polymerizabilă metacrilică (**Figura 7.2**).

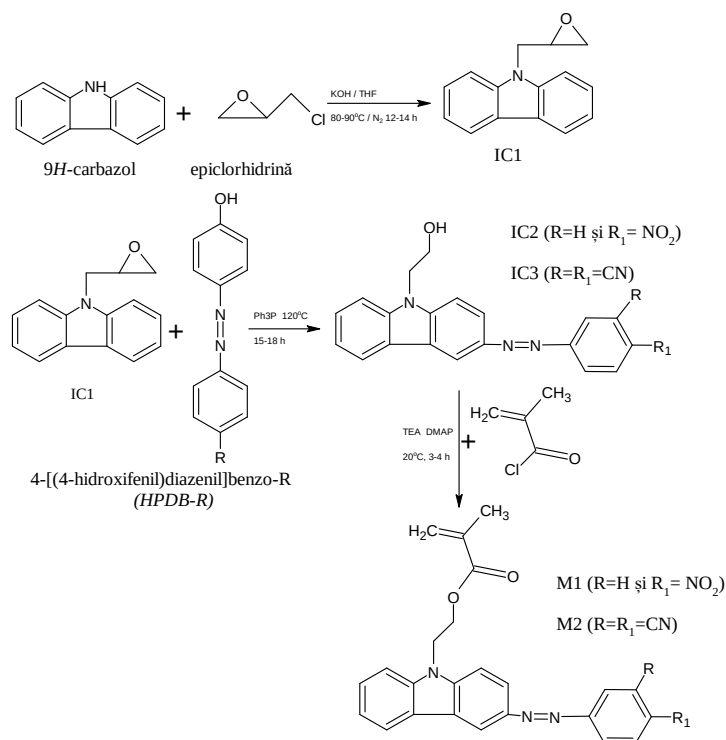


Figura 7.2: Reacțiile de sinteză a monomerilor

7.7. Concluzii parțiale

Urmărind sinteza monomerilor cromofori carbazolici, investigarea comportării cinetice în (co)polimerizare, precum și evidențierea particularităților de comportament la acțiunea radiațiilor selectate (UV-Vis), rezultatele acestei secvențe experimentale concluzionează:

Metoda de sinteză utilizată conduce la monomeri cu structura dorită. Avantajul acestei metode constă în faptul că monomerul rezultat are o structură precisă, chiar dacă sinteza acestuia implică mai mulți pași și condiții stricte ceea ce duce la un randament de reacție mic, iar polimerizarea acestuia decurge lent datorită substituenților voluminoși.

Pozițiile benzilor UV-Vis nu sunt puternic afectate de lungimea punții conjugate sau de natura electronică a grupărilor substituente. Polaritatea solventului afectează lățimea și intensitatea benzilor de absorbție și în același timp, acestea sunt deplasate spre lungimi de undă mai mari.

Comparând spectrele de absorbție ale materialelor sintetizate a fost observat în cazul monomerului M2 o creștere a absorbției cu creșterea polarității solventului, ceea ce sugerează o mobilitate mai mare și, astfel, o mai bună reorganizare a lanțului alchil în jurul inelului carbazolic.

Atât homopolimerii NAM cât și copolimerii acestuia cu monomerii carbazolici și amestecurile lor definesc două tipuri de comportament în reacțiile de polimerizare în funcție de natura substituentului.

Polimerizarea NAM cu comonomer carbazolic este mai rapidă, cu viteze de polimerizare doar cu un ordin de mărime mai mici decât în cazul homopolimerizării N-acrilolil morfolinei, iar viteza de reacție nu este influențată de concentrația comonomerului carbazolic. În schimb, la copolimerizarea monomerului M2 cu N-metil N-vinil acetamida se obțin viteze de copolimerizare foarte mici, sub vitezele de homopolimerizare ale monomerilor.

În ceea ce privește caracterizarea spectrală, în cazul în care substituentul este gruparea NO_2 toate tranzițiile sunt stimulate cu creșterea polarității solventului ca o consecință a interacțiunii solvent-material. Poziția și intensitatea semnalelor specifice sunt determinate de interacțiunile de transfer de sarcină. Aceste tipuri de interacțiuni pot modifica fotoizomerizarea trans/cis și, ca o consecință, răspunsul ONL este afectat. Pentru substituenții CN, polaritatea afectează numai intensitatea spectrului care scade odată cu creșterea polarității mediului.

Acest studiu poate fi util ca instrument pentru explicarea corelației proprietăți-structură pentru acești noi polimeri fiind un prim pas în caracterizarea optică a compușilor sintetizați.

Este de așteptat ca acești noi polimeri/copolimeri cromoforici să interacționeze cu ADN pentru a obține biomateriale pentru aplicații în fonică.

CAPITOLUL 8. CARACTERIZAREA MATERIALELOR CU ADN ÎNCORPORAT

Un studiu preliminar de sinteză a unor ansambluri materiale pe bază de ADN, destinate aplicațiilor în imagistica medicală și diferite ramuri ale biofotonicii este prezentat în acest capitol.

Fundamentat pe investigațiile cinetice și conformațional-constitutive, prezentul material argumentează la nivel semicantitativ o cale de realizare a ansamblurilor polimer-ADN plecând de la copolimerizarea NAM - NMNVA.

Fiind o investigație de ordin semicantitativ, atât pentru calculul compozițional cât și pentru procentul de legare al ADN-ului, s-au utilizat semnalele specifice furnizate de analiza FT-IR: cu referință semnalul de la 1109 cm^{-1} , considerând variația intensităților vibraționale specifice semnalului amidă I din unitățile monomere și s-a propus calculul compozițional pe baza relațiilor prezentate în **Tabelul 8.2**. Prin aceeași metodă a fost calculat procentul de legare a ADN-ului, de această dată folosind ca referință semnalele spectrului ADN.

Inserarea NAM în copolimer este stimulată de creșterea producției de polimer. Se remarcă devansarea inserției de NAM la inițierea cu ACV, atât în prezența cât și în absența stabilizatorului. Prezența ADN-ului susține formarea centrilor activi de reacție unde consumul

de monomeri este determinat doar de concentrația radicalilor liberi (**Figura 8.5a**). Acest lucru este susținut și de reprezentarea din **Figura 8.5b** în care compozițiile obținute în absența ADN-ului sunt reprezentate ca puncte unice și caracterizate de valori mici ale randamentelor. Se poate afirma că prezența ADN-ului susține crearea unor nuclee reacționale în care consumul de monomer este stimulat numai de concentrația de centrii activi inițiali. Totodată, această evaluare compozițională semicantitativă, susține diferența de reactivitate a celor doi monomeri, demonstrată în studiile noastre anterioare, atât în procese de homo cât și de copolimerizare. Se confirmă astfel existența unor zone reacționale în care consumul de monomeri este determinat numai de concentrația de radicali activi [85].

Tabel 8.2: Ecuatii utilizate pentru determinarea fracțiilor molare și a procentului de legare

Fracții molare	Procent de legare
$\frac{X_1}{X_2} = \frac{\Delta A_{m1}}{\Delta A_{m2}} \cdot \frac{M_2}{M_1}$	$\%legare = \frac{\Delta A_i^{3423} - \Delta A_i^{3493}}{\Delta A_i^{3423}}$
$\Delta A_{mi} = \frac{A_{mi}^i}{A_r}$	$\Delta A_i^{3423} = \frac{A_i^{3423}}{A_r}$
Unde M_1, M_2 sunt masele molare ale monomerilor	$\Delta A_i^{3493} = \frac{A_i^{3493}}{A_r}$
A_{mi}^i – intensitatea absorbției specifice monomerului i	A_i^{3423} este intensitatea absorbției din spectrul compusului la frecvența 3423 cm^{-1}
A_r – intensitatea absorbției de referință (1109 cm^{-1})	A_i^{3493} este intensitatea absorbției din spectrul compusului i din care a fost scăzut spectrul ADN-ului la frecvența 3493 cm^{-1}

Tabelul 8.3. și **Figura 8.5** sumarizează valorile și evoluția compozițională/gradului de complexare cu gradul de transformare/ compoziția copolimerului.

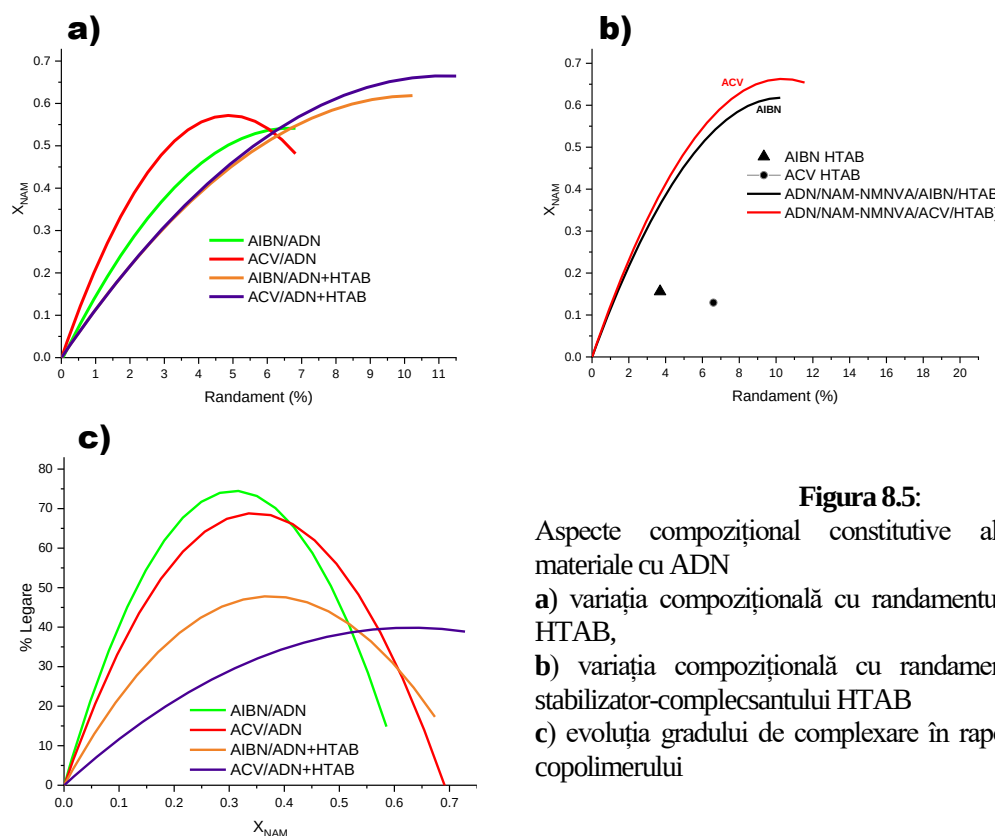


Figura 8.5:

Aspecte compozițional constitutive ale ansamblurilor materiale cu ADN

a) variația compozițională cu randamentul în/fără prezența HTAB,

b) variația compozițională cu randamentul la utilizarea stabilizator-complecsantului HTAB

c) evoluția gradului de complexare în raport cu compoziția copolimerului

Un ultim argument, dar nu în ultimul rând, în favoarea unui proces microeterogen îl constituie și evoluția procentului de complexat prin legare în raport cu fracția de NAM (**Figura 8.2c**): există un maxim mai larg (deși mai slab ca intensitate) în cazul utilizării HTAB. Conform acestei evoluții la fracții mici de NAM, numărul lanțurilor crescătoare este superior celor de la fracții de NAM > 0.5. Diminuarea “locurilor de creștere” este cu certitudine consecința proceselor de întrerupere bimoleculară generate de consumul rapid al monomerului în cuacervatele “inițiale”.

8.5. Studiu viscozimetric

Studiul viscozimetric efectuat pentru materialele sintetizate urmărește să evidențieze importanța dimensiunii moleculare în procesul de asamblare.

Fiind materiale neconvenționale, pentru care nu există date în literatură legate de dimensiune sau de dependența dimensiune-libertate de mișcare, s-a efectuat un studiu al comportamentului reologic prin monitorizarea evoluției viscozității reduse (η_{sp}/c) în raport cu concentrația soluției.

Extrapolarea viscozității reduse la concentrație zero nu a fost posibilă pentru a determina viscozitatea intrinsecă $[\eta]$, decât printr-o prelucrare empirică cu ajutorul ecuației Rao, utilă/aplicabilă pentru descrierea viscozității soluției diluate sau de concentrație moderată a soluțiilor neutre de polimer [257,258]. În toate cazurile analizate au fost liniarizate dependențele (η_{sp}/c - c) aplicând ecuația Rao pentru determinarea valorilor viscozității relative.

$$\frac{1}{2(\eta_r^{1/2}-1)} = \frac{1}{[\eta]c} \frac{a-1}{2,5} \quad (8.2)$$

unde η_r este viscozitatea relativă, $[\eta]$ este viscozitatea intrinsecă și a este o constantă specifică pentru fiecare sistem solvent-polimer

$$[\eta] = k_H (M_v)^a \quad (8.3)$$

Valoarea c^* ($1/[\eta]$) obținută atât din ecuația Rao (**Figura 8.9**) cât și din extrapolare susțin ideea că pentru materialele cu dimensiune mare (lanțuri polimerice lungi) (NAM-NMNVA // ADN // ACV) conținutul ionic este ridicat iar pentru materialele cu dimensiune mică (lanțuri polimerice scurte) (NAM-NMNVA // ADN // ACV // RAFT) conținutul ionic este scăzut. Valoarea mare în cazul NAM-NMNVA // ADN // ACV // RAFT // HTAB se datorează probabilității existenței unor cuacervate de tipul miceliilor specifice emulsiei.

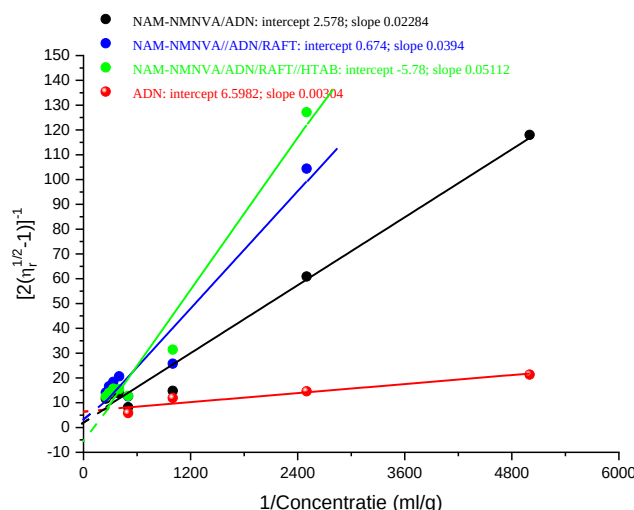


Figura 8.9: Reprezentarea grafică a liniarizării rezultate prin aplicarea ecuației Rao

Tabel 8.3: Valorile viscozităților calculate din extrapolare ^(a) și ecuația Rao ^(b)

Sistem	$[\eta]^a$ (mL/g)	Pantă	k_H	$[\eta]^b$ (mL/g)	$c^*=1/[\eta]$	
NAM-NMNVA/ADN/ACV	38,3/ 33,1	1,679/ -0,292	11,45/ -2,663	43,8	2,61 10^{-2} / 3,02 10^{-2}	2,28 10^{-2}
NAM-NMNVA/ ADN/ACV/RAFT	23,91/ 21,89	0,944/ -0,108	16,52/ -2,254	25,38	4,18 10^{-2} / 4,57 10^{-2}	3,94 10^{-2}
NAM-NMNVA/ ADN/ACV/RAFT/HTAB	16,74/ 34,16	1,223/ -0,365	43,62/ -3,127	19,6	5,97 10^{-2} / 2,93 10^{-2}	5,10 10^{-2}
ADN				329		3,04 10^{-3}

8.6. Concluzii parțiale

Atât cinetic cât și productiv, reacția de polimerizare este influențată de inițiator. Când se utilizează stabilizator, ambii inițiatori au același comportament, iar utilizarea HTAB favorizează introducerea de unități NAM și favorizează formarea complexilor stabilizator-ADN.

Interacțiunile intermoleculare, înțelese ca posibilitate de structurare supramoleculară, sunt favorizate de macromoleculele cu dimensiune redusă, care se generează la începutul procesului când numărul de specii moleculare este mare. Când aceste particule cresc, mobilitatea este redusă formând micro-structuri prin segregare iar interacțiunea ADN-polimer rămâne doar la nivel micro-structural.

Prezența ADN-ului susține formarea centrilor de reacție, iar consumul de monomeri este determinat doar de concentrația radicalilor activi, obținându-se un maxim al procentului de legare pentru fracții de NAM mai mici de 0,3.

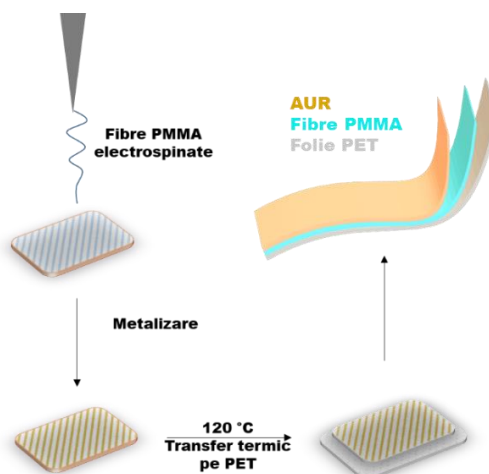
Studiul reologic al soluțiilor diluate a materialelor sintetizate arată că materialele au comportament de polielectrolit și că scăderea dimensiunii și prezența agenților tensioactivi duce la creșterea densității și intensității interacțiunilor electrostatice.

Prin urmare, se poate afirma că prin dezvoltarea polimerizărilor în medii cu ADN se pot obține materiale de tip complex stabil, al căror comportament este determinat de dimensiunea speciilor polimerice rezultate.

CAPITOLUL 9. CARACTERIZAREA ELECTROZILOR PLANARI ȘI FLEXIBILI

Acest capitol deschide aria investigațiilor de prefigurare a fabricării unor biosenzori cu secvențe de ADN, fie pe baza hibridizării lanțurilor complementare fie parțial complementare.

Pentru o mai bună înțelegere a întregului proces de fabricare a electrozilor, în **Figura 9.1** sunt reprezentate pașii necesari obținerii acestora.

**Figura 9.1:** Etapele fabricării electrozilor flexibili

De asemenea, în acest capitol sunt prezentate: tehnici de fabricare, de caracterizare morfologică, electrochimică, prin spectroscopia de impedanță electrochimică. Prin abordarea sistematică a principiilor generale specifice metodelor prezentate, sunt expuse rezultatele preliminare în realizarea biosenzorilor flexibili.

9.2. Caracterizare morfologică

Micromorfologia electrozilor flexibili a fost investigată prin microscopie electronică de baleiaj (SEM) și comparată cu cea a electrozilor planari Metal/Ti/SiO₂/Si (**Figura 9.9**).

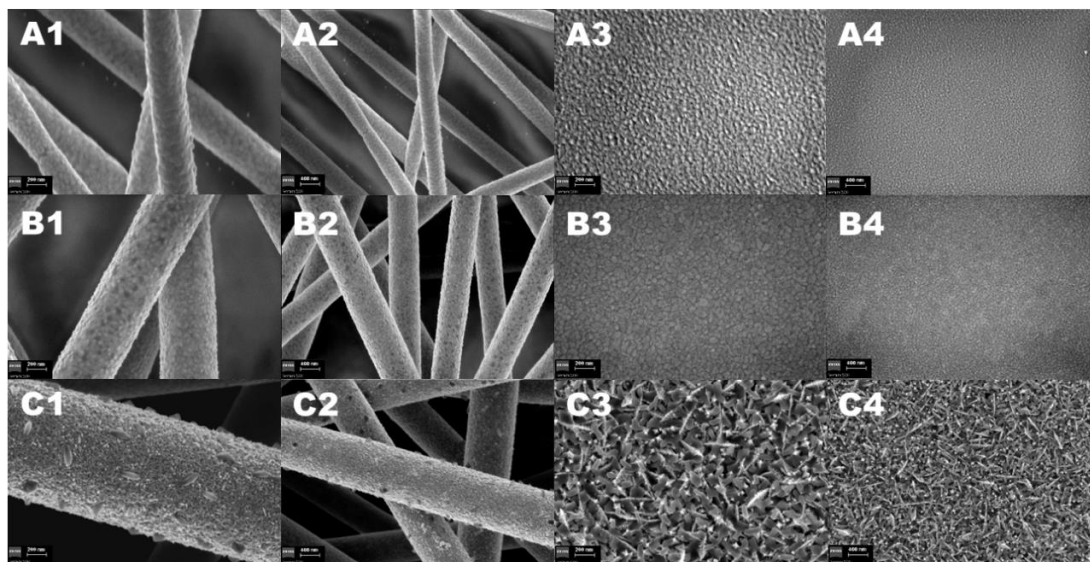


Figura 9.9: Imagini SEM la diferite mărimi (50000 și 100000) ale electrozilor Metal/PMMA/PET (1 și 2) și Metal/SiO₂/Si (3 și 4) metalizați cu argint (A), aur (B) și paladiu (C)

Din **Figura 9.9** se observă un comportament similar pentru electrozii acoperiți cu aur și argint, astfel, electrozii Metal/Ti/SiO₂/Si (**Figura 9.9 A3, A4, B3, B4**) prezintă o structură granulară cu dimensiunea granulei de aproximativ 50 nm, uniform distribuită pe întreaga suprafață. În cazul electrozilor Metal/PMMA/PET (**Figura 9.9 A1, A2, B1, B2**) s-au observat mai multe straturi de plase de fibre, cu fibre distribuite uniform pe întreaga suprafață. Structura fibrilară a polimerilor a fost constantă cu un diametru mediu de aproximativ 0,5 μm. Fibrele sunt acoperite uniform cu metal, care, la rândul său, a menținut structura granulară cu dimensiunea granulelor de aproximativ 20 nm. În cazul ambelor substraturi o diferență apare în cazul acoperirii cu paladiu (**Figura 9.9 C1-4**) unde morfologia metalului este sub formă de structuri aciculare cu dimensiuni mai mari decât în cazul utilizării aurului și argintului.

9.3. Caracterizare electrochimică prin voltametrie ciclică

9.3.1. Electrozi metalizați cu aur

Electrozii Au/PMMA/PET au fost caracterizați prin voltametrie ciclică în H₂SO₄ 0,1 M și comparați cu electrozii Au/Ti/SiO₂/Si caracterizați în aceleași condiții, **Figura 9.10**.

Voltamogramele înregistrate pentru ambele tipuri de electrozi au arătat comportamentul tipic al electrozilor din aur. Pe componenta anodică a voltamogramelor au fost observate două procese de oxidare. Primul proces observat la valori ale potențialului mai mari de +1,00 V, este datorat formării stratului de oxid/hidroxid. La valori de potențial mai mari de + 1,50 V, la limita superioară a voltamogramei, are loc oxidarea oxigenului. Pe componenta catodică, maximum de curent de la aproximativ + 0,80 V, se datorează reducerii stratului de oxid/hidroxid, în timp ce la o valoare a potențialului mai negativă are loc procesul de reducere a oxigenului dizolvat în soluție.

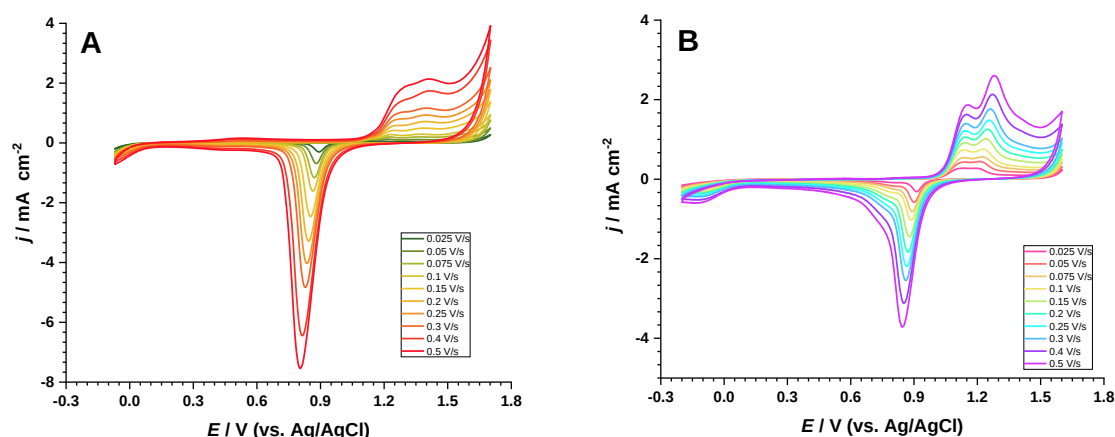


Figura 9.10: Voltametrie Ciclică la diferite viteze de scanare în 0,1M H₂SO₄ pentru A) Au/PMMA/PET și B) Au/Ti/SiO₂/Si.

Comportamentul electrochimic al electrozilor Au/PMMA/PET a fost mai departe caracterizat în hexacianoferat de potasiu (II) și comparat cu cel al Au/Ti/SiO₂/Si, caracteristicile de electrod fiind prezentate în **Tabelul 9.1** pentru fiecare electrod.

Diferența dintre valorile maximelor potențialului anodic și catodic $\Delta E = E_{pa} - E_{pc}$ este mai mare decât valoarea ideală de $57/n$ mV pentru cinetica rapidă a electrozilor și a crescut cu viteza de scanare pentru ambii electrozi. Variațiile potențialelor maximelor față de logaritmul zecimal al vitezei de scanare $dE_p / d(\log(v)) = 29,6 / an$ sunt prezentate în **Tabelul 9.1**, rezultând coeficientul de transfer de sarcină a de 0,5 pentru Au/PMMA/PET și de 0,9 pentru Au/Ti/SiO₂/Si. Constantele standard de viteză de transfer de electroni pentru ambii electrozi au fost, de asemenea, calculate și sumarizate în **Tabelul 9.1**.

Table 9.1. Aria electroactivă, factorul de rugozitate (definit ca raportul dintre aria electroactivă și aria geometrică), valoarea pantei din graficele j vs. $v^{1/2}$ (pentru procesul anodic- b_a și catodic- b_c), variația potențialului maximului anodic cu logaritmul zecimal al vitezei de scanare și constantele vitezelor de transfer de electroni.

Electrod	Arie electroactivă/ cm ²	Factor de rugozitate	$b_a /$ mA cm ⁻² (V s ⁻¹) ^{-1/2}	$b_c /$ mA cm ⁻² (V s ⁻¹) ^{-1/2}	$dE_{pa} / d(\log(v)) /$ mV decadă ⁻¹	$k_0 \times 10^3 /$ cm s ⁻¹
Au/PMMA/PET	0,59	2,5	7,93	-6,1	60	72,6
Au/Ti/SiO ₂ /Si	0,13	0,5	1,75	-1,60	34	37,6

9.5 Concluzii parțiale

În acest capitol au fost investigate proprietățile electrochimice ale electrozilor planari și flexibili. Electrozii flexibili au fost obținuți prin acoperirea cu metale a fibrelor polimerice electrofilate iar cei planari prin metalizarea plachetelor de Si/SiO₂.

Caracterizarea morfologică a arătat acoperirea uniformă cu metale a ambelor tipuri de suprafețe indiferent de metoda de depunere a metalelor.

În urma caracterizării electrochimice s-a concluzionat că electrozii flexibili obținuți prin metalizarea fibrelor polimerice electrofilate prezintă o arie electroactivă de aproximativ 5 ori mai mare decât cea a electrozilor planari.

Spectroscopia de impedență electrochimică a fost utilizată pentru investigarea proprietăților fizice și de interfață ale electrozilor în soluție de tampon fosfat și rezultatele au fost în concordanță cu cele obținute din voltametriile ciclice sugerând un proces controlat prin difuzie.

CAPITOLUL 10. SENZORI CU IONOFORI PENTRU DETECȚIA IONILOR DIN FLUIDE BIOLOGICE

Obiectivul acestui capitol a fost investigarea proprietăților electrochimice ale ionoforilor imobilizați pe suprafața electrozilor planari/flexibili pentru a dezvolta senzori pe bază de ionofori pentru cuantificarea electroliților din transpirație.

Etapele necesare fabricării acestor senzori sunt reprezentate schematic în **Figura 10.1**.

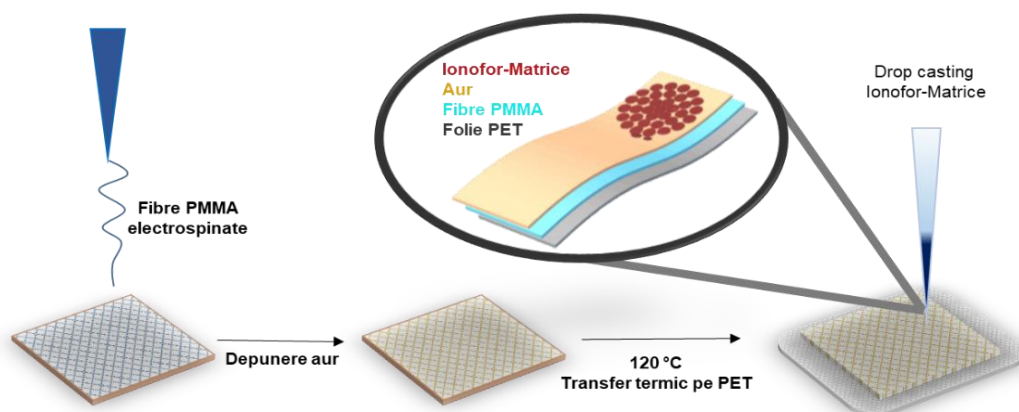


Figura 10.1: Reprezentarea schematică a etapelor necesare fabricării electrozilor Au/PMMA/PET și a senzorilor pe bază de ionofori

Astfel, acest studiu este dedicat obținerii senzorilor modificați cu ionofori a căror caracterizare a impus utilizarea unor tehnici de material specializate: SEM-EDX, spectroscopia de infraroșu precum și a tehnicilor specifice demonstrării funcționării acestora: voltametrie ciclică, potențiometrie și spectroscopie de impedanță electrochimică.

10.3. Aplicații ale senzorilor flexibili în transpirație artificială

10.3.2. Senzori potențiometrici pentru determinarea Ca^{2+} în transpirație artificială

Determinarea ionilor de Ca^{2+} utilizând ionoforul Ca^{2+} imobilizat într-o matrice de nafion la suprafața electrozilor Au/PMMA/PET a implicat măsurarea potențiometrică a valorii potențialului de circuitului deschis (OCP) într-o configurație de celule electrochimice.

Răspunsul tipic al ionoforului Ca^{2+} imobilizat în matrice nafion pe suprafața electrozilor Au/PMMA/PET măsurat în transpirația artificială (AS) este prezentat în **Figura 10.11**. În **Tabelul 10.5** sunt sumarizate sensibilitatea și limita de detecție pentru fiecare senzor modificat cu ionofor.

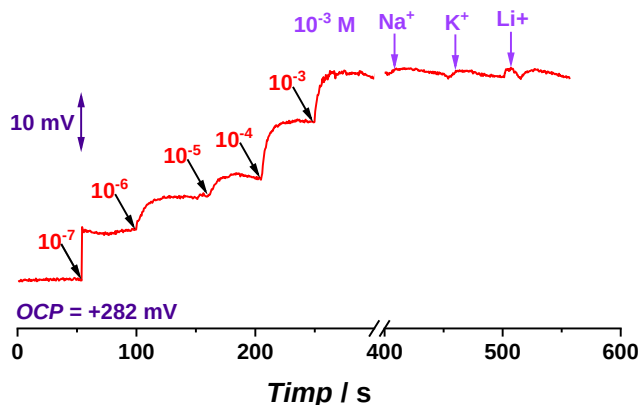


Figure 10.11. Răspunsul potențiometric al senzorului modificat cu ionofor Ca^{2+} imobilizat în matrice nafion pe suprafața electrodului Au/PMMA/PET în A.S. la injecții succesive de diferite concentrații de ioni Ca^{2+} și interferenți

Table 10.5. Sensibilitatea și limitele de detecție ale senzorilor cu ionofori Ca^{2+} , NH_4^+ , Cl^- și H^+ în transpirație artificială și alți electroliți

ionofor	mediu	sensibilitate / mV per decade	LOD / mol L ⁻¹
Ca^{2+}	0,1 M KCl	24,6	$4,7 \times 10^{-7}$
	A.S.	6,5	$1,4 \times 10^{-8}$
NH_4^+	A.S.	12,9	$1,1 \times 10^{-7}$
Cl^-	0,1 M K_2SO_4	-9,54	$1,5 \times 10^{-6}$
	A.S.	-8,12	$5,4 \times 10^{-6}$
H^+	A.S.	55,4	$7,6 \times 10^{-7}$

10.4. Concluzii parțiale

În acest capitol au fost investigate proprietățile electrochimice ale ionoforilor imobilizați pe suprafața electrozilor planari/flexibili pentru a dezvolta un senzor pe bază de ionofor pentru analiza electroliților din transpirație. Electrozii flexibili au fost obținuți prin acoperirea cu aur a fibrelor polimerice electrofilate. Ionoforii au fost imobilizați la suprafața acestor electrozi în diferite matrici.

Spectroscopia de infraroșu a arătat că ionoforul Ca^{2+} poate fi imobilizat în matricea nafion, păstrându-și conformația. Investigațiile SEM cuplat cu EDX au demonstrat că matricea de imobilizare și ionofor sunt orientate de-a lungul direcției fibrei, ceea ce deschide perspectiva pentru detecția ionului țintă folosind o configurație pe bază de ionofori imobilizați în matrice nafion. În același timp, voltametria ciclică și spectroscopia de impedanță electrochimică au demonstrat că ionoforul permite difuzarea ionilor țintă prin această membrană schimbând proprietățile electrice ale dispozitivului.

Pentru a demonstra conceptul de senzori flexibili pe bază de ionofor pentru analiza unor electroliți din transpirație, ionoforii pentru Ca^{2+} , NH_4^+ , Cl^- și H^+ au fost imobilizați într-o matrice nafion pe suprafața electrozilor flexibili Au/PMMA/PET. Determinarea ionilor țintă a fost efectuată prin potențiometrie în diferite medii, inclusiv transpirație artificială, cu valori adecvate de sensibilitate, limite de detecție, selectivitate și coeficienți de selectivitate.

CAPITOLUL 11. BIOSENZORI PENTRU DETERMINAREA ACTIVITĂȚII ENZIMATICE

În acest capitol este descrisă dezvoltarea și caracterizarea electrozilor flexibili obținuți din fibre polimerice conductoare acoperite cu metale și aplicațiile lor în biosensing. Acest tip de electrozi flexibili poate fi în continuare integrat în dispozitive portabile pentru monitorizarea continuă a analiților din fluidele biologice. În acest context, capitolul este împărțit în funcție de metodele de caracterizarea electrochimică a acestor electrozi, urmărind aplicațiile propuse pentru aceste platforme i) detectarea și cuantificarea peroxidului de hidrogen și ii) imobilizarea glucozoxidazei și detectarea glucozei.

11.2. Detecția de glucoză prin intermediul glucozoxidazei. Biosenzorul de glucoză

11.2.2. Aplicații ale biosenzorului GOx/Au/PMMA/PET

Biosenzorul GOx/Au/PMMA/PET a fost utilizat pentru detectarea glucozei în soluții de tampon fosfat 0,1 M pH = 7,0 efectuând injecții consecutive de concentrații diferite de glucoză, la un potențial aplicat de -0,20 V, valoarea optimă a potențialului pentru detectarea peroxidului de hidrogen, după cum s-a demonstrat anterior. În intervalul catodic apar interferențe mai mici

și din acest motiv, operațional sunt preferate valori negative ale potențialului pentru determinarea glicemiei.

Amperograma înregistrată, **Figura 11.6A**, a arătat o schimbare catodică a curentului după injecția de glucoză, sugerând că principiul de lucru al biosenzorului se bazează pe detecția peroxidului format la suprafața electrodului în timpul reacției enzimaticе. Curentul a crescut proporțional cu concentrația de glucoză și liniaritatea a fost observată până la aproximativ 8 mM. Sensibilitatea curbei de calibrare (**Figura 11.6A-insertie**) a fost de $3,10 \pm 0,06 \text{ mA cm}^{-2} \text{ mM}^{-1}$ (RSD = 8,3%, $n = 3$) cu o limită de detecție de $0,33 \pm 0,05 \text{ mM}$ (RSD = 6,8%, $n = 3$). Studiul de interferenți a fost realizat pentru biosenzorul GOx/Au/PMMA/PET, **Figura 11.6B**, și a arătat interferențe nesemnificative pentru compuși precum manoză, galactoză și xiloză.

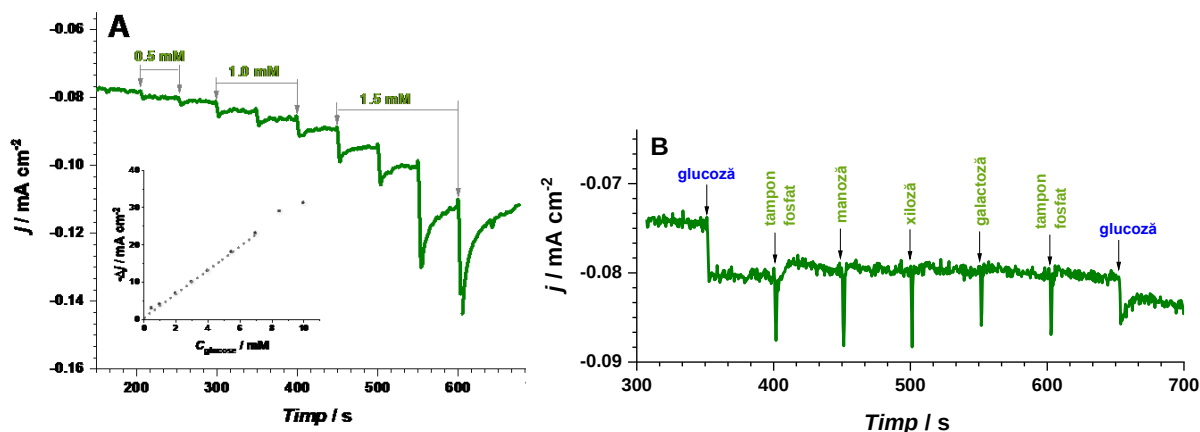


Figure 11.6. Răspunsul cronoamperometric al biosenzorului GOx/Au/PMMA/PET măsurat la $-0,20 \text{ V}$ în soluție de tampon fosfat pH=7 la injecții succesive de **A)** diferite concentrații de glucoză și **B)** 1,0 mM glucoză și interferenți.

11.3. Concluzii parțiale

Acest studiu descrie proprietățile electrochimice ale electrozilor obținuți din fibre polimerice electrofilate conductoare și aplicațiile lor pentru biosensing. Acești electrozi au fost obținuți prin electrofilarea unei soluții de poli (metacrilat de metil), conducând la fibre submicrometrice care au fost acoperite cu un strat de aur și atașate pe un substrat flexibil de polietilen tereftalat. Performanțele fibrelor polimerice submicronice electrofilate acoperite cu aur, ca o nouă platformă de electrozi pentru aplicații de biosensibilitate, au fost demonstrate prin amperometrie cu potențial fix la $-0,20 \text{ V}$ (vs. Ag/AgCl) și cuantificare a: i) peroxidului de hidrogen cu o sensibilitate de $6,14 \times 10^{-6} \text{ mA cm}^{-2} \text{ nM}^{-1}$ și o limită de detecție de 127 nM ; și a ii) glucozei, după imobilizarea glucozoxidazei, cu o sensibilitate de $3,10 \mu\text{A cm}^{-2} \text{ mM}^{-1}$, o limită de detecție de $0,33 \text{ mM}$ și interferențe reduse.

Tehnologia descrisă pentru obținerea de fibre polimerice conductoare și electrozi flexibili este importantă pentru obținerea dispozitivelor portabile pentru monitorizarea continuă a diferiților analiți pentru a oferi un profil în timp real al stării fiziologice a unui organism.

CAPITOLUL 12. BIOSENZORI PENTRU DETECȚIA MUTAȚIILOR GENETICE

Capitolul 12 este dedicat biosenzorilor pentru detecția mutațiilor genetice și pune în evidență aspecte particulare în modul de pregătire a suprafețelor și a tehnicii de fabricație. Pe lângă caracterizarea morfologică, s-au utilizat și tehnici analitice exploratorii de compoziție: spectroscopia RAMAN, rezonanță cu plasmoni de suprafață, respectiv tehnica XPS.

Strategia utilizată pentru investigarea reacțiilor de hibridizare în cazul biosenzorilor pe bază de ODN, include trei pași, aceștia fiind: i) imobilizarea sondei de oligonucleotidă pe suprafață, ii) hibridizarea cu lanțul complementar și în final iii) transducția (**Figura 12.1**).

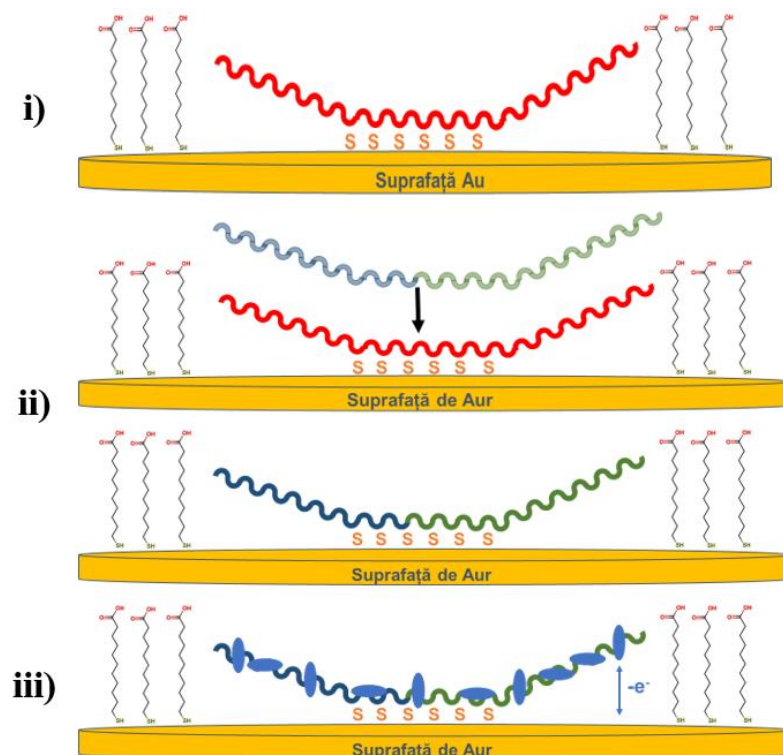


Figura 12.1. Etapele de fabricare ale biosenzorului cu ODN adsorbite pe suprafață: i) imobilizarea sondei, ii) hibridizare cu lanțul complementar și iii) transducția (interacție cu MB)

Obiectivele acestui studiu au fost obținerea a doi biosenzori: un biosenzor pentru detectarea secvenței fuzionate din genele BCR/ABL specifică formei b2a2 și un al doilea biosenzor pentru detectarea secvenței fuzionate din genele BCR/ABL specifică formei b3a2, ambele forme fiind biomarkeri BCR/ABL ai leucemiei mieloide cronice.

12.2.1.3. Rezonanță cu plasmoni de suprafață

Sensogramele obținute prin măsurătorile SPR sunt prezentate în **Figura 12.5**. Se poate observa atât dependența adsorbției de concentrația de PS-ODN utilizată cât și faptul că în cazul controlului nu are loc adsorbție pe suprafața de aur. Astfel, s-a demonstrat importanța grupărilor de sulf din structura oligo #2 în imobilizarea acestora pe suprafața de aur.

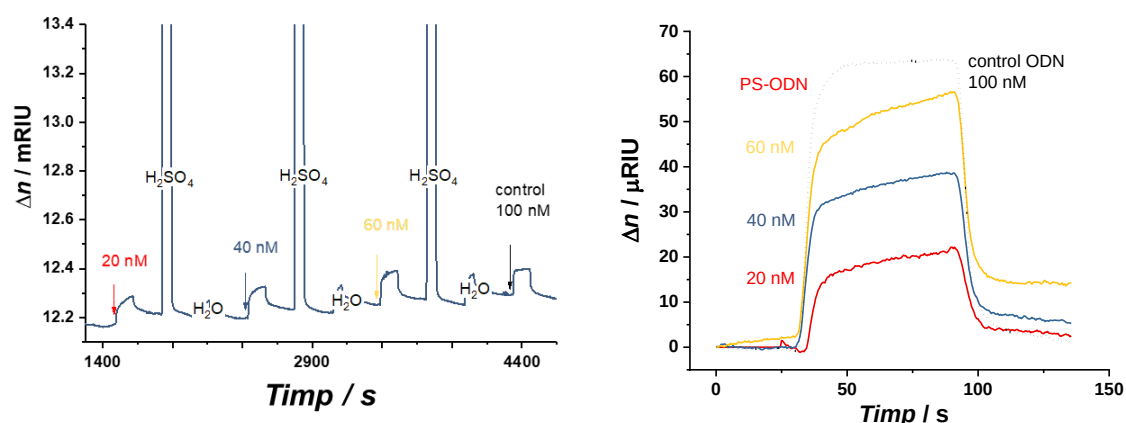


Figura 12.5. Sensogramele SPR obținute pentru adsorbția PS-ODN oligo #2 la diferite concentrații și controlul efectuat cu oligonucleotida nemodificată cu sulf (oligo #7)

Pentru evidențierea efectului complementarității secvențelor utilizate în etapa de hibridizare s-a efectuat comparația rezultatelor obținute pentru fiecare caz (**Figura 12.9**). Astfel

se poate observa o creștere a curentului o dată cu creșterea gradului de complementaritate a oligonucleotidei utilizate.

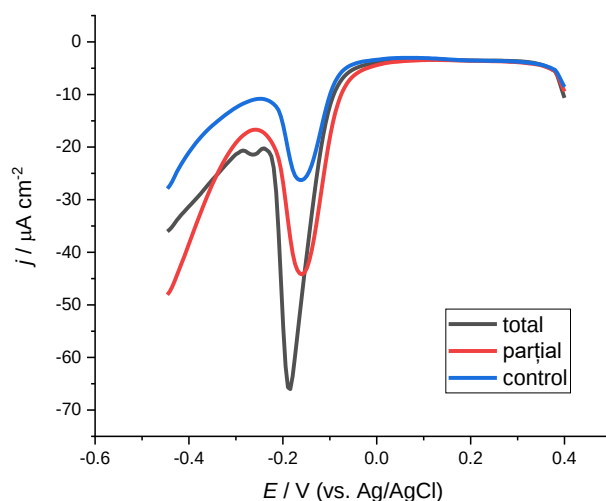


Figura 12.9: Comparația voltamogramelor obținute pe senzorul pasivat după hibridizare cu ODN **total complementară**, **parțial complementară** și **control**

12.3. Genosenzor pentru detecția secvenței genei fuzionate BCR/ABL specifică formei b3a2 pe substrat Au/PMMA/PET

12.3.1 Imobilizarea sondei pe suprafață

În **Tabelul 12.2** sunt prezentate secvențele de ADN necesare construcției și testării biosenzorului pentru sistemul sondă a3b2-secvență specifică formei b3a2.

Tabel 12.2: Secvențele de ADN necesare construcției și testării biosenzorului pentru detectarea biomarkerului BCR/ABL al leucemiei mieloide cronice

Denumire	Secvență
Oligo #1	5'-GCT GAA GGG C*T*T*T*T*G* AAC TCT GCT TA-3' Sonda ce va fi imobilizată pentru obținerea biosenzorului (sondă a3b2)
Oligo #3	5'-TAA GCA GAG TTC AAA AGC CCT TCA GC-3' Secvența genei fuzionate BCR/ABL specifică formei b3a2
Oligo #5	5'-TAA GCA GAG TTC AAA TCT GTA CTG CA-3' Secvența genei ABL
Oligo #7	5'-CTG TTA TCT GGA AGA TCT GTA CTG CA-3' Secvența de control necomplementară

12.3.1.1. Caracterizarea morfologică

Investigarea prin microscopie electronică de baleiaj (**Figura 12.10**) a senzorilor flexibili a dus la cu totul alte rezultate în comparație cu rezultatele obținute pentru electrozii Au/Ti/SiO₂/Si.

Astfel, insulele de PS-ODN observate în cazul Au/Ti/SiO₂/Si nu mai sunt vizibile dar prin obținerea hărților compoziționale prin spectrometrie de raze X cu dispersie în energie s-a observat că adsorbția de PS-ODN se realizează doar pe suprafața aurită, de-a lungul fibrelor (hărțile pentru componentele PS-ODN, fosfor, azot, sulf (**Figura 12.10.D-F**)).

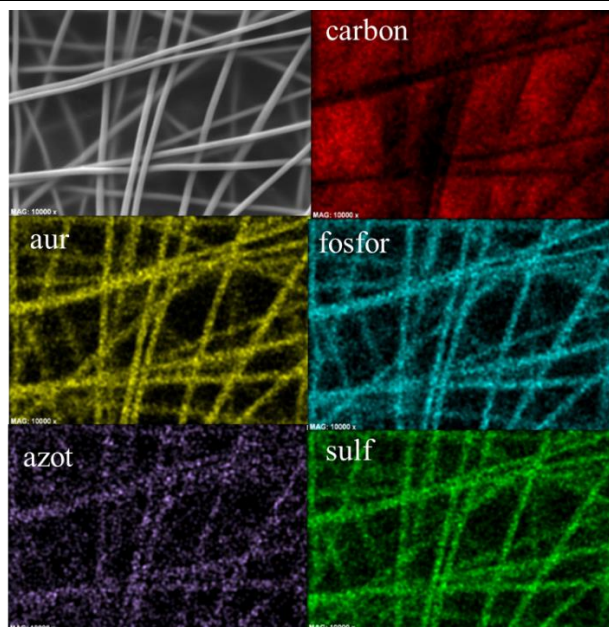


Figura 12.10. Imagini SEM și hărți compoziționale ale suprafeței Au/PMMA/PET funcționalizată cu PS-ODN A) aria analizată și harta B) carbonului, C) aurului, D) fosforului, E) azotului, F) sulfului

12.3.2. Hibridizarea cu secvență complementară și transducția

În cazul utilizării ca substrat a fibrelor polimerice electrofilate s-a observat că nu este necesară pasivarea suprafeței, PS-ODN fiind adsorbită pe lungimea fibrelor, acoperirea fiind uniformă. Măsurători de voltametrie în puls diferențial (DPV) au fost efectuate pe senzorii modificați cu PS-ODN oligo #1 supuși hibridizării cu ODN oligo #3 și interacțiilor cu albastru de metilen, rezultatele obținute fiind prezentate în **Figura 12.13**. De asemenea și în acest caz s-a efectuat liniarizarea curentului în funcție de concentrația ODN utilizată în etapa de hibridizare. Limita de detecție obținută pentru biosenzori fabricați pe suport flexibil PMMA/PET a fost de 0,09 pM, sub limita de detecție obținută în cazul utilizării substratului Au/Ti/Si/SiO₂ pasivat.

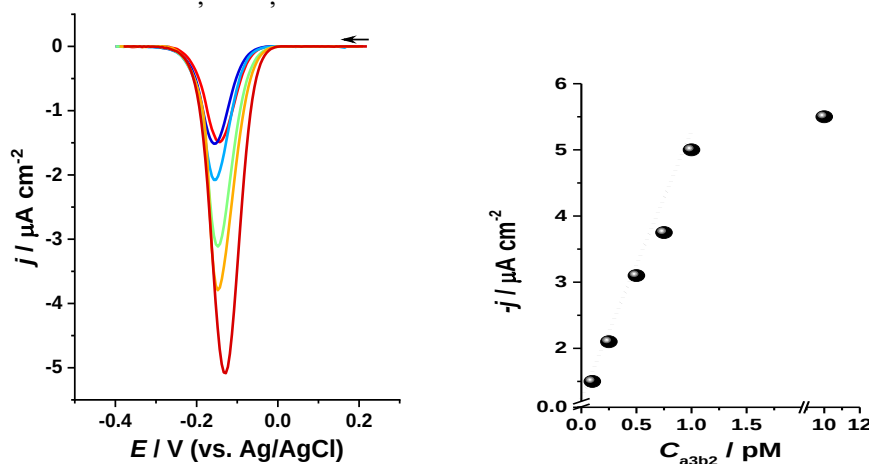


Figura 12.13: A) Voltamograme obținute pe biosenzorul Au/PMMA/PET și B) Variația curentului de pic cu concentrația de oligo #3

12.4. Concluzii parțiale

Acest capitol descrie obținerea de biosenzori pentru detecția mutațiilor genetice și se bazează pe funcționalizarea electrozilor cu diferite oligonucleotide modificate cu sulf.

Studiul a fost efectuat comparativ pentru cele două tipuri de substraturi Si/SiO₂ și fibre polimerice electrofilate, ambele metalizate cu aur. Cel mai important aspect demonstrat a fost că în cazul utilizării fibrelor de PMMA electrofilate nu a fost necesară pasivarea suprafeței.

Prin funcționalizarea suprafețelor cu oligonucleotide, indiferent de substratul utilizat, hidrofilicitatea suprafeței crește în urma modificării. În ceea ce privește performanțele biosenzorului fabricat s-a constatat că biosenzorul obținut pe substrat flexibil este mai ușor de fabricat în ceea ce privește etapele necesare și prezintă limite de detecție mai scăzute.

C.1. CONCLUZII GENERALE

Concluziile generale, în formulare generală și particularizată subliniază:

Domeniul materialelor este în continuă dezvoltare pentru obținerea de noi materiale cu proprietăți îmbunătățite și specifice pentru aplicații diferite, de la domeniul medical la cel alimentar, electronică, fonică și multe altele. Prin proiectarea de noi sinteze controlate în vederea inserării de grupe funcționale se pot induce materialelor proprietăți structurale ce pot conduce la compuși de tip stimul-răspuns acționați de anumiți factori externi. Două aspecte sunt importante: biocompatibilitatea și biodegradabilitatea. Un material adecvat în acest sens este ADN-ul, acesta provenind din resurse regenerabile care posedă o multitudine de proprietăți interesante pentru domeniul fotonicii și a senzorilor.

Această teză a avut ca prim scop sinteza și caracterizarea de noi materiale obținute prin sinteze controlate în vederea inducerii de proprietăți specifice. În acest sens principalele concluzii sunt:

- Au fost sintetizați polimeri ai amidelor N-substituite (N-acrilolil morfolină și N-metil N-vinil acetamidă) și s-au identificat condițiile optime de reacție pe baza înțelegerii influenței parametrilor de reacție (polaritatea solventului, inițiator, temperatură de reacție) asupra structurii polimerilor obținuți. S-a concluzionat că polaritatea solventului afectează polimerizarea monomerilor din punct de vedere cinetic, dimensional și structural.

- Cei doi monomeri au comportament cinetic diferit și vitezele de polimerizare ale acestora sunt influențate de natura solventului, deși în ambele cazuri conversiile cele mai mari au fost obținute când a fost utilizat ca solvent 1,4-dioxan.

- Un alt factor ce influențează stereostuctura este atomul de azot din grupul amidic al ambilor monomeri. Acesta conduce la formarea de legături de hidrogen cu gruparea carbonil având ca și consecință scăderea specificității sindiotactice. De asemenea și proprietățile termice sunt afectate de stereostuctură și s-a demonstrat că pentru fracții sindiotactice sub 50% nu se înregistrează modificări la trecerea din starea amorfă în stare cristalină.

- Pe baza informațiilor dobândite în urma homopolimerizării amidelor N-substituite s-au efectuat reacții de copolimerizare și au fost calculate reactivitățile perechilor de monomeri. Producții de copolimerizare ai NAM cu NMNVA și 3-cloro-2-hiroxipropil metacrilat au fost caracterizați atât structural cât și compozițional. Compoziția copolimerilor sintetizați într-o varietate de rapoarte a monomerilor în substrat a fost determinată prin analiză organică elementală, spectroscopie FT-IR și ^1H -RMN obținându-se rezultate similare, ceea ce indică o bună concordanță între metodele analitice și validează valorile rapoartelor de reactivitate.

- Din punct de vedere cinetic, determinarea rapoartelor de reactivitate indică faptul că macroradicalului terminat în unitate monomeră de NAM ($r_{\text{NAM}} = 1,986$ și, respectiv, $r_{\text{NAM}} = 1,119$) este mai reactiv decât cel terminat în unități NMNVA ($r_{\text{NMNVA}} = 0,572$) sau CHPMA ($r_{\text{CHPMA}} = 0,055$). Rapoartele de reactivitate au fost evaluate prin diferite metode diferențiale ce țin cont de mai mulți parametri de reacție, în cazul prezentat cea mai bună corelare s-a obținut prin metoda Tidwell-Mortimer iar ca model cinetic, mecanismul terminal este cel care se ajustează pe rezultatele obținute. Pentru ambele sisteme analizate, compoziția copolimerilor este de tip bloc copolimer cu secvențe scurte de comonomer.

- Caracterizarea copolimerilor a avut ca scop evidențierea particularităților structurale induse de temperatură și comonomeri utilizați ca pereche pentru NAM. Pentru sistemele NAM-NMNVA se poate vorbi despre stereochemie relativă a unităților NMNVA. Acest studiu a arătat că propagarea sindiotactică este favorizată de creșterea entalpiei.

Un alt obiectiv al acestei teze de doctorat a fost sinteza de noi monomeri cromofori cu grupări carbazolice și derivați de azobenzen. Un avantaj al metodei utilizate este faptul că monomerii rezultați au structura dorită, deși sinteza acestora implică reacții multiple și condiții stricte. Polimerizarea acestor monomeri decurge lent datorită substituenților voluminoși.

Din investigațiile spectrale s-a demonstrat că lungimea punții conjugate sau natura electronică a grupărilor substituente nu afectează pozițiile benzilor UV-Vis, acestea fiind

influențate în schimb de polaritatea solventului utilizat. Creșterea polarității solventului conduce la o creștere a absorbției, ceea ce sugerează o mobilitate mai mare și o mai bună reorganizare a lanțului alchil în jurul inelului carbazolic.

Monomerii cromofori au fost copolimerizați cu NAM și NMNVA observându-se două tipuri de comportament în reacțiile de polimerizare în funcție de natura substituentului monomerului carbazolic. Astfel prin copolimerizarea cu N-acrilolul morfolină se obțin viteze de polimerizare doar cu un ordin de mărime mai mici decât în cazul homopolimerizării N-acrilolul morfolinei, viteza de reacție nefiind influențată de concentrația comonomerului carbazolic. În schimb, la copolimerizarea monomerului M2 cu N-metil N-vinil acetamida se obțin viteze de copolimerizare foarte mici, sub vitezele de homopolimerizare ale monomerilor.

În urma caracterizării spectrale, pentru monomerul cu substituent NO_2 toate tranzițiile sunt stimulate de creșterea polarității solventului ca o consecință a interacțiunii solvent-material. Poziția și intensitatea semnalelor specifice sunt determinate de interacțiunile de transfer de sarcină. Aceste tipuri de interacțiuni pot modifica fotoizomerizarea trans/cis și, ca o consecință, răspunsul ONL este afectat. Pentru substituenții CN, polaritatea afectează numai intensitatea maximelor care scade odată cu creșterea polarității mediului.

Pentru a obține biomateriale pentru aplicații în fonică, noi polimeri/copolimeri cromoforici au fost testați pentru a evidenția tipurile de interacțiuni ce pot avea loc în prezența ADN-ului. Primul aspect investigat a fost influența inițiatorului asupra cineticii și a productivității. Deoarece comportamentul a fost diferit pentru cei doi inițiatori (ACV și AIBN) s-a utilizat ca stabilizator (surfactant) bromura de hexadeciltrimetil amoniu. Utilizarea stabilizatorului duce la comportamente similare pentru cei doi inițiatori, favorizând introducerea de unități NAM și conduce la formarea complexelor stabilizator-ADN-cromofor.

Deși prezența ADN-ului susține formarea centrilor de reacție și consumul de monomeri este determinat doar de concentrația radicalilor activi, un maxim al procentului de legare a fost obținut doar pentru fracții de NAM mai mici de 0,5 în substrat.

Pe baza studiului reologic al soluțiilor diluate ale materialelor sintetizate s-a demonstrat că materialele au comportament de polielectrolit și că scăderea dimensiunii și prezența agenților tensioactivi duce la creșterea densității și intensității interacțiunilor electrostatice. Sinteza copolimerilor ADN-NAM-NMNVA are ca rezultat formarea de combinații complexe stabile ale căror comportament este determinat de mărimea speciilor polimerice rezultate.

Acest studiu de sinteză al ansambluri materiale pe baza de ADN este un punct de plecare pentru obținerea materialelor destinate aplicațiilor în imagistică medicală și diferite ramuri ale biofotonicii.

Pentru obținerea de senzori cu secvențe de ADN ce se bazează pe hibridizarea lanțurilor complementare sau parțial complementare dintre secvențele ADN s-au efectuat mai multe studii pentru optimizarea suprafețelor și a modului de lucru.

Prima etapă a constat în caracterizarea morfologică a celor două tipuri de substraturi metalizate prin metode de depunere diferite demonstrându-se că indiferent de metoda de metalizare utilizată acoperirea este uniformă. A doua etapă a fost investigarea proprietăților electrochimice ale electrozilor planari obținuți prin metalizarea plachetelor de Si/SiO₂ și a electrozilor flexibili obținuți prin acoperirea cu metale a fibrelor polimerice electrofilate. Astfel, s-a concluzionat în urma studiilor de voltametrie ciclică și trasarea curbelor de calibrare că electrozii flexibili obținuți prin metalizarea fibrelor polimerice electrofilate prezintă o arie electroactivă de aproximativ 5 ori mai mare decât cea a electrozilor planari. Pentru investigarea proprietăților fizice și de interfață ale electrozilor a fost realizată spectroscopia de impedanță electrochimică și rezultatele au fost în concordanță cu cele obținute din experimentele de voltametrie ciclică pentru un proces controlat prin difuzie.

Un alt pas important a fost funcționalizarea electrozilor și ca punct de plecare a fost modificarea suprafeței în vederea detecției de molecule mici precum ioni. Astfel, au fost investigate proprietățile electrochimice ale ionoforilor imobilizați pe suprafața electrozilor planari/flexibili pentru a dezvolta un senzor pe bază de ionofor pentru analiza electroliților din

transpirație. Pentru acest studiu au fost utilizați electrozi cu suprafață de aur, iar ionoforii au fost imobilizați prin mai multe metode. Dintre toate metodele de imobilizare (până în momentul finalizării acestei teze de doctorat) doar imobilizarea cu matrice nafion și DPPC au avut rezultate satisfăcătoare. În urma caracterizării morfologice a fost observată o uniformitate ridicată în cazul imobilizării ionoforului în matricea de nafion, iar spectroscopia de infraroșu a arătat că ionoforul Ca^{2+} imobilizat în matricea nafion își păstrează conformația. Din acest motiv, doar acest dispozitiv a fost testat în transpirație artificială.

Prin investigații SEM cuplat cu EDX s-a observat că ionoforul este orientat de-a lungul direcției fibrei, iar voltametria ciclică și spectroscopia de impedanță electrochimică au demonstrat că ionoforul permite difuzarea ionilor țintă prin această membrană schimbând proprietățile electrice ale dispozitivului. Configurația pe bază de ionofori imobilizați în matrice nafion deschide o nouă perspectivă pentru detecția ionilor.

Pentru demonstrarea conceptului de senzori flexibili pe bază de ionofor pentru analiza unor electroliți din transpirație, pe suprafața electrozilor flexibili Au/PMMA/PET au fost imobilizați ionoforii pentru Ca^{2+} , NH_4^+ , Cl^- și H^+ într-o matrice nafion. Determinarea ionilor țintă a fost efectuată prin potențiometrie în diferite medii, inclusiv transpirație artificială, cu valori adecvate de sensibilitate, limite de detecție, selectivitate și coeficienți de selectivitate.

Un alt studiu efectuat a constatat în investigarea performanțelor fibrelor polimerice submicronice electrofilate acoperite cu aur, ca o nouă platformă de electrozi pentru aplicații de biosensibilitate. Astfel, s-a demonstrat aplicabilitatea acestora pentru cuantificarea prin amperometrie cu potențial fix la $-0,20 \text{ V}$ (vs. Ag/AgCl) a: i) peroxidului de hidrogen cu o sensibilitate de $6,14 \times 10^{-6} \text{ mA cm}^{-2} \text{ nM}^{-1}$ și o limită de detecție de 127 nM ; și a ii) glucozei, după imobilizarea glucozoxidazei, cu o sensibilitate de $3,10 \mu\text{A cm}^{-2} \text{ mM}^{-1}$, o limită de detecție de $0,33 \text{ mM}$ și interferențe reduse. Această tehnologie propusă pentru obținerea de fibre polimerice conductoare și electrozi flexibili este importantă pentru obținerea dispozitivelor purtabile pentru monitorizarea continuă a diferiților analiți și pentru a oferi un profil în timp real al stării fiziologice a unui organism.

Ultimul capitol descrie obținerea de biosenzori pentru detecția mutațiilor genetice și se bazează pe funcționalizarea electrozilor cu diferite oligonucleotide modificate cu sulf. Studiul a fost efectuat comparativ pentru cele două tipuri de substraturi Si/SiO_2 și fibre polimerice electrofilate, ambele metalizate cu aur. Cel mai important aspect demonstrat a fost că în cazul utilizării fibrelor de PMMA electrofilate nu a fost necesară pasivarea suprafeței. Oligonucleotidele se leagă covalent prin atomul de sulf de suprafața de aur a electrozilor și acest lucru se realizează exclusiv pe direcția fibrelor. Prin funcționalizarea suprafețelor cu oligonucleotide, indiferent de substratul utilizat, hidrofilicitatea suprafeței crește. În ceea ce privește performanțele biosenzorului fabricat s-a constatat că biosenzorul obținut pe substrat flexibil este mai ușor de fabricat și prezintă limite de detecție mai scăzute.

Acest ultim studiu demonstrează aplicabilitatea polimerilor și a secvențelor de ADN pentru fabricarea de biosenzori pentru detecția mutațiilor genetice.

În acest context, teza de doctorat a constatat în obținerea și caracterizarea unor materiale polimerice pe bază de amide N-substituite cu conținut de cromofori și/sau ADN ce pot fi utilizate pentru dezvoltarea unor dispozitive cu aplicații în senzori sau fonică. Derivat din obiectivul major al tezei au fost obținuți (bio)senzori din două perspective complementare: dezvoltarea de materiale pentru noi tipuri de electrozi și respectiv modificarea suprafețelor acestor electrozi în vederea obținerii de senzori cu aplicații specifice.

C.2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Teza de doctorat aduce contribuții originale majore în obținerea și caracterizarea unor materiale pe bază de amide N-substituite, cromofori și ADN ce pot fi utilizate pentru dezvoltarea unor dispozitive cu aplicații în fonică, precum și a noi senzori și biosenzori pentru cuantificarea electroliților, a biomarkerilor sau a mutațiilor genetice.

În cadrul acestei teze de doctorat se disting următoarele elemente de originalitate:

- ▶ Studiul cinetic al homopolimerizării amidelor N-substituite ce a condus la alegerea condițiilor optime de reacție în vederea stereo-controlului.
- ▶ În cazul homopolimerizării N-metil N-vinil acetamidei s-a demonstrat că se poate induce o modificare structurală prin polimerizarea radicalică în solvenți adecvați. Informațiile obținute în acest studiu sunt utile în elaborarea metodelor de control al stereoregularității pentru polimerizarea radicalică a amidelor N-substituite.
- ▶ Prin studiul de copolimerizare au fost obținute informații utile legate de cinetică, metode de estimare a reactivităților, modele cinetice pentru fiecare sistem investigat și influența reciprocă a monomerilor. Aceste informații sunt folositoare în elaborarea metodelor de stereocontrol pentru copolimerizarea radicală a acrilamidelor N-alchil substituite.
- ▶ Au fost sintetizați noi monomeri cromofori pe bază de grupări carbazolice și derivați de azobenzen. Metoda de sinteză conduce la structuri precise și astfel prin studiul polimerizării acestora sunt explicate corelațiile proprietăți-structură pentru aceste noi materiale în funcție de parametrii de reacție.
- ▶ S-au obținut noi sisteme polimer-ADN prin copolimerizare în mediu organic-apos și investigații legate de influența inițiatorului, a prezenței stabilizatorilor și a tipului de polimerizare asupra conversiilor și a procentelor de legare au fost efectuate.
- ▶ S-a demonstrat că noile sisteme polimer-ADN prezintă comportament de polielectroliți
- ▶ S-au obținut noi platforme pe bază de fibre polimerice electrofilate pentru fabricarea de biosenzori și s-a demonstrat aplicabilitatea în funcție de natura funcționalizării acestora în detecția de ioni, peroxid de hidrogen, glucoză și a mutațiilor secvențelor ADN.

C.3. PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE ULTERIOARĂ

- Rezultatele obținute cu privire la sinteza și aplicațiile materialelor polimerice ce fac subiectul acestei teze de doctorat confirmă că vor exista mereu noi aspecte de investigat, cercetarea în domeniul materialelor tinzând spre infinit. În plus, domeniile în care aceste noi tipuri de materiale își găsesc aplicabilitatea necesită în permanență dezvoltare și îmbunătățiri ale resurselor utilizate. Astfel, materialele polimerice sintetizate pot fi înglobate în diferite tipuri de senzori pentru obținerea de dispozitive sensibile la stimuli externi.
- De asemenea, este posibilă sintetizarea sistemelor polimer-ADN cu lanțuri ssADN în vederea obținerii de senzori ce funcționează pe interacțiuni de tip hibridizare, astfel obținându-se dispozitive pentru detecția oricărui tip de mutație.
- Se vor fabrica senzori amperometrici pe bază de fibre polimerice electrofilate metalizate funcționalizate cu materiale nanostructurate.
- Se vor obține și alți biosenzori bazați pe modelul celui deja fabricat cu glucozoxidază pentru determinarea activității altor enzime.
- În cazul senzorilor pentru detecția ionilor se va continua cercetarea în vederea optimizării metodei de fabricare dar și pentru utilizarea altor tipuri de imobilizare pe suprafață.
- Toți (bio)senzorii flexibili obținuți vor fi încorporați în dispozite purtabile pentru monitorizarea în timp real și continuă a electroliților și nu numai.
- Pornind de la rezultatele prezentate în acest studiu se va continua activitatea de cercetare în vederea dezvoltării de noi materiale pentru aplicații în *biosensing*.

LISTĂ DE LUCRĂRI PROPRII

- ✚ **Anca Aldea**, Elena Matei, Ricardo J. B. Leote, Ileana Rău, Ionuț Enculescu, Victor C. Diclescu, *Ionophore-nafion Modified Gold-coated Electrospun Polymeric Fibers as Flexible Sensors for Determination of Electrolytes in Sweat*, *Electrochimica Acta*, Volume 363, 2020, 137239 (**FI=6,215**)
- ✚ **Anca Aldea**, Ana Maria Albu, Ileana Rău *New carbazole based materials: synthesis and spectral characterization* UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science, **80**(4), 39-48, 2018 (CODEN: SBUPD, ISSN 1454-2331)
- ✚ **Anca Aldea**, Ana Maria Albu, Ileana Rău *Solvatochromic study of new carbazole based materials*, UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science, **80**(2), 149-158, 2018 (CODEN: SBUPD, ISSN 1454-2331)
- ✚ Natalia V. Kamanina, Svetlana V. Likhomanova, Vladislav I. Studeonov, Ileana Rău, **Anca Dîblă**, Agnieszka Pawlicka, *Rotation of the Polarization Plane of Light Via Use of the DNA-Based Structures for Innovative Medical Devices*, *Journal of Nanotechnology in Diagnosis and Treatment*, **4**, 1-4, 2016 (ISSN: 2311-8792/16)
- ✚ **Anca Aldea**, Ana Maria Albu, Ileana Rău *New polymeric materials for photonic applications: Preliminary investigations*, *Optical Materials*, **56**, 90-93, 2016 (<https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.01.032>) (**FI=2,779**)
- ✚ **Anca Aldea**, Ana-Maria Albu, Alina Nicolescu, Victorita Tecuceanu *Kinetics of Free Radical Polymerization of N-substituted Amides and Their Structural Implications*, *Advances in Materials Science and Engineering*, **2016**, 1-9, 2016, Article ID 6430416, (<https://doi.org/10.1155/2016/6430416>) (**FI=1,271**)

FI cumulat= 1,271+2,779+6,215=10,265

CONFERINȚE

- 1. Anca Aldea**, Victor C. Diclescu, Alexandru Evangelidis, Elena Matei, Ionuț Enculescu, *Flexible Electrodes Based on Electrospun Metallized Fibers for Biomarkers Detection in Sweat*, 70th Annual International Society of Electrochemistry Meeting, Durban, Africa de Sud, 2019 (Prezentare ORALĂ)
- 2. Anca Aldea**, Elena Matei, Victor C. Diclescu, *Ionophore-Based Sensors for Continuous Monitoring of Electrolytes* -XXV International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics, Limerick, Irlanda, 2019 (Prezentare ORALĂ)
- 3. Anca Aldea**, Victor C. Diclescu, Ionuț Enculescu, Nicoleta Preda, Mihaela Beregoi, Alexandru Evangelidis, Ileana Rău *High Surface Flexible Electrodes for Biomedical Applications* -69th Annual International Society of Electrochemistry Meeting, Bologna, Italia, 2018 (Prezentare ORALĂ)
- 4. Anca Aldea**, Mihalea Beregoi, Alexandru Evangelidis, Ileana Rău, Victor C. Diclescu, *New Flexible Materials for Wearable Biosensors* – 17th International Conference on Electroanalysis, Rodos, Grecia, 2018 (Prezentare ORALĂ)
- 5. Anca Dîblă**, Ana-Maria Albu, Ileana Rău, *Dimensional study of N-acryloyl morpholine copolymers with potential application in biophotonics* - 19th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE), Sibiu, România, 2015 (Prezentare ORALĂ)
- 6. Anca Dîblă**, Ana-Maria Albu, Ileana Rău, *Synthesis and characterization of N-substituted amides copolymers with DNA mimicking properties*- International Multidisciplinary Scientific GeoConferences & Expo SGEM 2015, Albena, Bulgaria, 2015 (POSTER)
- 7. Anca Dîblă**, Ana-Maria Albu, Ileana Rău, *DNA Based Biomimetic Materials* - Young Scientist Joining Forces For Excellence in Biomaterials Research Workshop, București, România, 2015 (POSTER)

8. Anca Diblă, Ana-Maria Albu, Ileana Rău, *DNA, amides and chromophores: new ONL architectures* - 13th International Conference on Frontiers of Polymers and Advanced Materials (13th ICFPAM), Marrakech, Maroc, 2015 (Prezentare ORALĂ)

9. Anca Diblă, Ana-Maria Albu, Ileana Rău, *Complex materials based on DNA – N – substituted amides copolymers-colored monomers* - Fourth International Workshop on Advanced, Nano- and Biomaterials and Their Applications, Iași, România, 2014 (Prezentare ORALĂ)

10. Ana-Maria Albu, **Anca Diblă**, *Carbazole Compunds-New Opportunities for Building Nonlinear Optical Polymer Architecture*- 12th International Conference on Frontiers of Polymers and Advanced Materials (12th ICFPAM), Auckland, Noua Zeelandă, 2013 (Prezentare ORALĂ)

11. Anca Diblă, Ana-Maria Albu, *Controlled Polymer Structures in Biomaterial Architecture* –12th International Conference on Frontiers of Polymers and Advanced Materials (12th ICFPAM), Auckland, Noua Zeelandă, 2013 (Prezentare ORALĂ)

12. Anca Diblă, Ana-Maria Albu, Alina Nicolescu, Victorita Tecuceanu, *Kinetic parameters effect on stereoregularity of N-substituted amides copolymers*”, 44th IUPAC World Chemistry Congress, Istanbul, Turcia, 2013 (POSTER)

13. Anca Diblă, Ana-Maria Albu, Alina Nicolescu, Victorita Tecuceanu, *DNA and N-substituted amides copolymers: Complexes or Bonding?*, 44th IUPAC World Chemistry Congress, Istanbul, Turcia, 2013 (Prezentare ORALĂ)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

[1] T. Klingstedt, K.P.R. Nilsson, Conjugated polymers for enhanced bioimaging, *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 1810 (2011) 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.05.003>.

[3] K. Yamada, M. Minoda, T. Fukuda, T. Miyamoto, Amphiphilic block and statistical copolymers with pendant glucose residues: Controlled synthesis by living cationic polymerization and the effect of copolymer architecture on their properties, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 39 (2001) 459–467. [https://doi.org/10.1002/1099-0518\(20010215\)39:4<459::AID-POLA1014>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1099-0518(20010215)39:4<459::AID-POLA1014>3.0.CO;2-E).

[4] G.G. Wallace, L.A.P. Kane-Maguire, L.A.P. Kane-Maguire, Manipulating and monitoring biomolecular interactions with conducting electroactive polymers (vol 14, pg 953, 2002), *Adv. Mater.* 14 (2002) 953–+.

[5] M.D. Manrique-Juárez, S. Rat, L. Salmon, G. Molnár, C.M. Quintero, L. Nicu, H.J. Shepherd, A. Bousseksou, Switchable molecule-based materials for micro- and nanoscale actuating applications: Achievements and prospects, *Coord. Chem. Rev.* 308 (2016) 395–408. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.04.005>.

[33] A. Kundu, S. Nandi, A.K. Nandi, Nucleic acid based polymer and nanoparticle conjugates: Synthesis, properties and applications, *Prog. Mater. Sci.* 88 (2017) 136–185. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.04.001>.

[38] N. V. Kamanina, S. V. Likhomanova, V. I. Studeonov, I. Rău, **A. Diblă**, A. Pawlicka, Rotation of the Polarization Plane of Light Via Use of the DNA-Based Structures for Innovative Medical Devices, *Journal of Nanotechnology in Diagnosis and Treatment*, 4 (2016) 1–4 (ISSN: 2311-8792/16)

[54] D. Tyler McQuade, A.E. Pullen, T.M. Swager, Conjugated polymer-based chemical sensors, *Chem. Rev.* 100 (2000) 2537–2574. <https://doi.org/10.1021/cr9801014>.

[55] J.H. Wosnick, T.M. Swager, Molecular photonic and electronic circuitry for ultra-sensitive chemical sensors, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4 (2000) 715–720. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00154-X](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00154-X).

[66] Z.M.O. Rzaev, S. Dinçer, E. Pişkin, Functional copolymers of N-isopropylacrylamide for bioengineering applications, *Prog. Polym. Sci.* 32 (2007) 534–595.

<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.01.006>.

[78] A. Luzio, E.V. Canesi, C. Bertarelli, M. Caironi, Electrospun polymer fibers for electronic applications, *Materials* (Basel). 7 (2014) 906–947. <https://doi.org/10.3390/ma7020906>.

[84] E. Monomer, F.D. Agosto, M. Charreyre, L. Veron, M. Llauro, C. Pichot, Kinetic Study of Free-Radical Solution Copoly- merization of N-Acryloylmorpholine with an Activated, *Pnas.* (2001) 1689–1699. [https://doi.org/10.1002/1521-3935\(20010601\)202:9<1689::AID-MACP1689>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-3935(20010601)202:9<1689::AID-MACP1689>3.0.CO;2-P).

[85] A. Aldea, A.-M. Albu, A. Nicolescu, V. Tecuceanu, Kinetics of Free Radical Polymerization of N-Substituted Amides and Their Structural Implications, *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2016 (2016). <https://doi.org/10.1155/2016/6430416>.

[96] H.A. Klok, Biological-synthetic hybrid block copolymers: Combining the best from two worlds, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 43 (2005) 1–17. <https://doi.org/10.1002/pola.20527>.

[98] Z. Guan, Supramolecular design in biopolymers and biomimetic polymers for advanced mechanical properties, *Polym. Int.* 56 (2007) 467–473. <https://doi.org/10.1002/pi.2245>.

[101] W. Jaeger, J. Bohrisch, A. Laschewsky, Synthetic polymers with quaternary nitrogen atoms-Synthesis and structure of the most used type of cationic polyelectrolytes, *Prog. Polym. Sci.* 35 (2010) 511–577. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.01.002>.

[102] F.D. Agosto, R. Hughes, C. Pichot, R.G. Gilbert, Molecular Weight and Functional End Group Control by RAFT Polymerization of a Bisubstituted Acrylamide Derivative, *Macromolecules.* 36 (2006) 621–629. <https://doi.org/10.1021/ma025646l>.

[103] C. Minard-Basquin, C. Chaix, F. D’Agosto, M.T. Charreyre, C. Pichot, Oligonucleotide synthesis onto poly(N-acryloylmorpholine-co-N- acryloxysuccinimide): Assessment of the resulting conjugates in a DNA sandwich hybridization test, *J. Appl. Polym. Sci.* 92 (2004) 3784–3795. <https://doi.org/10.1002/app.20380>.

[104] J.C. Cizravi, Free radical kinetics of N-methyl N-vinyl acetamide polymerization at low conversions in aqueous media, *J. Appl. Polym. Sci.* 79 (2001) 337–341. [https://doi.org/10.1002/1097-4628\(20010110\)79:2<337::AID-APP170>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-4628(20010110)79:2<337::AID-APP170>3.0.CO;2-W).

[105] H. Li, Y. Jiao, M. Xu, Z. Shi, B. He, Thermodynamics aspect of tannin sorption on polymeric adsorbents, *Polymer* (Guildf). 45 (2004) 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2003.11.013>.

[112] G. Vancuillie, D. Frank, R. Hoogenboom, Thermoresponsive poly(oligo ethylene glycol acrylates), *Prog. Polym. Sci.* 39 (2014) 1074–1095. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.02.005>.

[113] B.H. Lessard, X. Savelyeva, M. Marić, Smart morpholine-functional statistical copolymers synthesized by nitroxide mediated polymerization, *Polymer* (Guildf). 53 (2012) 5649–5656. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2012.10.020>.

[114] S.W. Kuo, R.S. Cheng, DNA-like interactions enhance the miscibility of supramolecular polymer blends, *Polymer* (Guildf). 50 (2009) 177–188. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.10.047>.

[115] I. Rau, J.G. Grote, F. Kajzar, A. Pawlicka, DNA - novel nanomaterial for applications in photonics and in electronics, *Comptes Rendus Phys.* 13 (2012) 853–864. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2012.09.005>.

[117] E. Juskelyte, R. Lygaitis, G. Buika, J. Ostrauskaite, D. Gudeika, J.V. Grazulevicius, V. Jankauskas, Glass-forming hole-transporting carbazole-based hydrazone monomers, polymers, and twin compounds, *React. Funct. Polym.* 70 (2010) 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2009.10.008>.

[118] R. Qin, J. Yang, P. Li, Q. Wu, Y. Zhou, H. Luo, F. Chang, Structure property relationship for carbazole and benzothiadiazole based conjugated polymers, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.* 145 (2016) 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2015.11.005>.

- [119] **A. Aldea**, A.-M. Albu, I. Rau, New polymeric materials for photonic applications: Preliminary investigations, *Opt. Mater. (Amst)*. 56 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.01.032>.
- [128] J. Royes, J. Rebolé, L. Custardoy, N. Gimeno, L. Oriol, R.M. Tejedor, M. Piñol, Preparation of side-chain liquid crystalline Azopolymers by CuAAC postfunctionalization using bifunctional azides: Induction of chirality using circularly polarized light, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 50 (2012) 1579–1590. <https://doi.org/10.1002/pola.25929>.
- [129] T. Klingstedt, K.P.R. Nilsson, Conjugated polymers for enhanced bioimaging, *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 1810 (2011) 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.05.003>.
- [130] J. ter Schiphorst, G.G. Melpignano, H.E. Amirabadi, M.H.J.M. Houben, S. Bakker, J.M.J. den Toonder, A.P.H.J. Schenning, Photoresponsive Passive Micromixers Based on Spiropyran Size-Tunable Hydrogels, *Macromol. Rapid Commun.* 39 (2018). <https://doi.org/10.1002/marc.201700086>.
- [131] R.H. Friend, Conjugated polymers. New materials for optoelectronic devices, *Pure Appl. Chem.* 73 (2007) 425–430. <https://doi.org/10.1351/pac200173030425>.
- [155] A. Darwish, A.E. Hassanien, Wearable and implantable wireless sensor network solutions for healthcare monitoring, *Sensors.* 11 (2011) 5561–5595. <https://doi.org/10.3390/s110605561>.
- [156] S. Geetha, C.R.K. Rao, M. Vijayan, D.C. Trivedi, Biosensing and drug delivery by polypyrrole, 568 (2006) 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.10.011>.
- [157] J.A. Beddow, I.R. Peterson, J. Heptinstall, D.J. Walton, Electrical monitoring of gel-protected bilayer lipid membranes using a bipotentiostat, *Int. Conf. Sens. Technol. (ISTC 2001)*. 4414 (2001) 62. <https://doi.org/10.1117/12.440153>.
- [158] M. Ates, A review study of (bio) sensor systems based on conducting polymers, *Mater. Sci. Eng. C.* 33 (2013) 1853–1859. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.035>.
- [159] S. Campuzano, P. Yáñez-Sedeño, J.M. Pingarrón, Electrochemical genosensing of circulating biomarkers, *Sensors (Switzerland)*. 17 (2017) 1–20. <https://doi.org/10.3390/s17040866>.
- [184] C.L. Manzanares-Palenzuela, N. de-los-Santos-Álvarez, M.J. Lobo-Castañón, B. López-Ruiz, Multiplex electrochemical DNA platform for femtomolar-level quantification of genetically modified soybean, *Biosens. Bioelectron.* 68 (2015) 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.01.007>.
- [185] D.P. Nikolelis, T. Hianik, U.J. Krull, Biosensors based on thin lipid films and liposomes, *Electroanalysis.* 11 (1999) 7–15. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4109\(199901\)11:1<7::AID-ELAN7>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4109(199901)11:1<7::AID-ELAN7>3.0.CO;2-F).
- [186] J.J. Li, W. Tan, A Single DNA Molecule Nanomotor, *Nano Lett.* 2 (2002) 315–318. <https://doi.org/10.1021/nl015713+>.
- [188] E. Bakker, M. Telting-Diaz, Electrochemical sensors, *Anal. Chem.* 74 (2002) 2781–2800. <https://doi.org/10.1021/ac0202278>.
- [189] J. Fu, M. Liu, Y. a N. Liu, H. a O. Yan, Organized by Nucleic Acid Nanostructures, *Acc. Chem. Res.* 45 (2012) 1215–1226. <https://doi.org/10.1021/Ar200295q>.
- [190] E. Katz, I. Willner, Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: Synthesis, properties, and applications, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 43 (2004) 6042–6108. <https://doi.org/10.1002/anie.200400651>.
- [191] L. Angiolini, T. Benelli, L. Giorgini, F. Mauriello, E. Salatelli, Synthesis of optically active photoresponsive multifunctional polymer containing the side-chain azocarbazole chromophore, *Macromol. Chem. Phys.* 207 (2006) 1805–1813. <https://doi.org/10.1002/macp.200600382>.
- [192] V.C. Diculescu, M. Beregoi, A. Evanghelidis, R.F. Negrea, N.G. Apostol, I. Enculescu, Palladium / palladium oxide coated electrospun fibers for wearable sweat pH-

sensors, (2019) 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45399-2>.

[239] **A. Aldea**, A.-M. Albu, I. Rau, Solvatochromic study of new carbazole based materials, UPB Sci. Bull. Ser. B Chem. Mater. Sci. 80 (2018).

[240] **A. Aldea**, A.-M. Albu, I. Rau, New carbazole based materials: synthesis and spectral characterization, UPB Sci. Bull. Ser. B Chem. Mater. Sci. 80 (2018).

[288] **A. Aldea**, E. Matei, R.J.B. Leote, I. Rau, I. Enculescu, V.C. Diculescu, Ionophore-NafionTM modified gold-coated electrospun polymeric fibers electrodes for determination of electrolytes, Electrochim. Acta. 363 (2020) 137239.