

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/85



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P1-0017
<b>Naslov programa</b>	Modeliranje kemijskih procesov in lastnosti spojin Modelling of chemical processes and properties of compounds
<b>Vodja programa</b>	9775 Marjana Novič
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	56100
<b>Cenovni razred</b>	C
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	104 Kemijski inštitut 377 Zavod za zdravstveno varstvo Maribor 3334 NACIONALNI LABORATORIJ ZA ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	1 NARAVOSLOVJE 1.04 Kemija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	1 Naravoslovne vede 1.04 Kemija

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

Cilji raziskovalnega programa P1-017 so:

- (i) razviti alternativne računalniške metode za napovedovanje aktivnosti novih ali biološko še netestiranih spojin, ki škodljivo vplivajo na zdravje ljudi in živali (cenejše, hitreje, etično nesporne - brez testnih živali) ;
- (ii) razvijati algoritme za QSAR modele in deskriptorje kemijskih struktur za napovedovanje lastnosti spojin;
- (iii) predlagati potencialne aktivne substance kot možne učinkovine v načrtovanju zdravil;
- (iv) pojasniti nekatere mehanizme prehoda celičnih membran v procesu vnosa zdravil in naravnih zaščitnih spojin;
- (v) razvijati, uporabljati in vpeljevati kemometrijske metode v dodiplomski, podiplomski in vseživljenski študijski sistem;
- (vi) nuditi specializirane študije, temelječe na konkretnih podatkovnih nizih, za potrebe gospodarstva in družbe (npr. varovanje zdravja, kakovost hrane, varovanje okolja).

Na področju alternativnih računalniških metod (i) je naš cilj razvoj modelov za napovedovanje molekularnih lastnosti, ki škodljivo vplivajo na zdravje ljudi in živali. Naslednji cilj (ii) je razvoj algoritmov in strukturnih deskriptorjev, ki jih lahko uporabimo na različnih področjih, zato sem spada kar nekaj raziskav, ki se prekrivajo s cilji (iii) in (v). Vrsto inovativnih pristopov razvijamo na področju grafične reprezentacije proteinov, za napovedovanje strukturnih domen in funkcionalnih lastnosti proteinov, pa tudi za napovedovanje zaviralnih lastnosti majhnih molekul, ligandov v kompleksih protein (encim)-ligand (cilj (iii)). Na področju pojasnjevanja mehanizmov prehoda celičnih membran (cilj (iv)) smo osredotočeni na transmembranski protein bilitranslokazo, transmembranski protein za prenos bilirubina iz krvi v jetrne celice.

Prenos znanja kemometrije v slovenski študijski sistem (cilj (v)) izvajamo preko predmetov na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, UNI-LJ, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede in Fakultete za gradbeništvo, UNI-MB.

Med specializirane študije za potrebe gospodarstva in družbe (cilj (vi)) je velik izziv optimizacija asfaltnih mešaníc. Cilj je uporaba PMMA/ATH prahu, ki nastane kot odpadke pri proizvodnji PMMA/ATH kompozitnih materialov (Kerrock plošč), kot dodatek k polnilu v asfaltnih zmeseh, kar bi izboljšalo kakovost vgrajenih asfaltnih plasti. Naš cilj je vpeljati novo tehnologijo pri dodajanju PMMA/ATH prahu v polnilo, ali pri vmešavanju le-tega v bitumen. Eden od ciljev na področju specializiranih študij, ki je tudi v interesu širše družbene skupnosti, je ugotoviti, če je vsebnost bisfenola A (BPA) v urinu moških povezana s kakovostjo semenčic in razvojem ploda po oploditvi z biomedicinsko pomočjo. Te raziskave, poleg stalnega okoljskega monitoringa, vodijo sodelavci iz NLZOH MB (bivši ZZV MB), ki je partnerska organizacija Programa P1-0017.

ANG

The objectives of the research program P1-017 are:

- (i) developing alternative computing methods to predict the activity of new or biologically yet untested compounds that adversely affect human and animal health (cheaper, faster and avoid ethical issues associated with animal tests);
- (ii) developing algorithms for QSAR models and structural descriptors with the aim to predict the properties of compounds;
- (iii) finding potentially active substances as drug candidates – drug design;
- (iv) clarifying some mechanisms of the membrane transport essential for drug intake;
- (v) developing and introducing chemometric methods in undergraduate, graduate and lifelong study system;
- (vi) providing custom-designed studies for the purpose of industry and society (e.g. health and environmental protection, food quality).

In the field of alternative computational methods (objective (i)) the goal is to develop a series of models to predict the molecular properties with adverse effects to human and animals. Our next objective (ii) is the development of algorithms and structural

descriptors applicable to several fields of research, so it is overlapping with several studies performed under the objectives (iii) and (v). We are developing a range of innovative approaches for the graphic representation of proteins, for prediction of structural domains and functional properties of proteins, as well as for prediction of inhibition potency of small molecules, ligands in the protein(enzyme)-ligand complexes (objective (iii)). In the field of explaining the mechanisms of cell membrane transport (objective (iv)), we focus on the transmembrane protein bilitranslocase, functioning as a transporter of bilirubin from blood to liver cells.

Transfer of chemometrics knowledge into the Slovenian education system (objective (v)) is being implemented through lectures at the Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, UNI-LJ, Faculty of Agriculture and Life Sciences and Faculty of Civil Engineering, UNI-MB.

Among the case studies for the needs of the economy and society (objective (vi)) one of our major challenges is the optimization of asphalt mixtures. The goal is to use of PMMA/ATH dust generated as waste in the production of PMMA/ATH composite materials (Kerrock panels), as addition to the filler in asphalt mixtures, which may improve the quality of embedded layers of asphalt. The new technology of adding PMMA/ATH powder into the filler or into the bitumen will be proposed. Another goal, which is also in the interest of a wider community, is to find out whether the content of bisphenol A (BPA) in the urine of men is linked to the quality of sperm and the development of the fetus after assisted reproduction. This research, along with a permanent environmental monitoring, is proposed in the NLZOH MB (former ZZV MB), a partner organization of the Program P1-0017.

### **3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)<sup>2</sup>**

SLO

Cilji raziskovalnega programa P1-017 so:

- (i)** razviti alternativne računalniške metode za napovedovanje aktivnosti novih ali biološko še netestiranih spojin, ki škodljivo vplivajo na zdravje ljudi in živali (cenejše, hitrejše, etično nesporne - brez testnih živali) ;
- (ii)** razvijati algoritme za QSAR modele in deskriptorje kemijskih struktur za napovedovanje lastnosti spojin;
- (iii)** predlagati potencialne aktivne substance kot možne učinkovine v načrtovanju zdravil;
- (iv)** pojasniti nekatere mehanizme prehoda celičnih membran v procesu vnosa zdravil in naravnih zaščitnih spojin;
- (v)** razvijati, uporabljati in vpeljevati kemometrijske metode v dodiplomski, podiplomski in vseživljenski študijski sistem;
- (vi)** nuditi specializirane študije, temelječe na konkretnih podatkovnih nizih, za potrebe gospodarstva in družbe (npr. varovanje zdravja, kakovost hrane, varovanje okolja).

Rezultate raziskav (**i** – **vi**) smo v času od januarja 2009 do aprila 2014 objavili v 99 znanstvenih in preglednih člankih, 7 strokovnih in 4 poljudnih člankih ter o novih dognanjih poročali na številnih znanstvenih konferencah, vključno s številnimi vabljenimi predavanji.

Prijavili smo dva patenta, v Sloveniji sta oba odobrena, medtem ko je mednarodna prijava še v fazi ocenjevanja.

Na področju alternativnih računalniških metod **(i)** smo razvijali vrsto modelov za napovedovanje molekulskih lastnosti, ki škodljivo vplivajo na zdravje ljudi in živali. Posebej velja izpostaviti model za klasifikacijo spojin glede na njihovo karcinogenost, ki smo ga razvili v okviru CAESAR EU projekta in je javno dostopen na spletni strani VEGA platforme za napovedovanje toksičnosti: <http://www.vega-qsar.eu/index.php>. Kemijski inštitut je eden od razvijalcev sistema, vzdržujejo pa ga sodelavci iz Inštituta Mario Negri, Milano, Italija. Modele o toksičnosti spojin za alge in ribe smo razvijali skupaj s partnerji iz Turčije [npr. *J.Mol.Graph.& Model.*, 2012, 38, 90–100].

Naslednji **cilj (ii)** je razvoj algoritmov in strukturnih deskriptorjev, ki jih lahko uporabimo na različnih področjih, zato sem spada kar nekaj raziskav, ki se prekrivajo s cilji **(iii)** in **(v)**. Razvili smo algoritme za napovedovanje alfa in beta transmembranskih segmentov (PredaTM and PredβTM: Transmembrane Region Predictors; <http://www.ki.si/transmembrane-prediction/>), za napovedovanje retencijskih časov v ionski kromatografiji (SSPICY – Simulation of Separation Processes in Ionexchange Chromatography), program za protične nevronske mreže (<http://www.ki.si/vede-o-zivljenju/l03-laboratorij-za-kemometrijo/software/>), medtem ko smo na področju grafične reprezentacije proteinov razvili vrsto inovativnih pristopov in pregled predlaganih metod objavili v reviji *Chemical Reviews* s faktorjem vpliva preko 40 [*Chem.rev.* 2011, **111**, 790–862].

**Cilj (iii)** – odkrivanje biološko aktivnih substanc smo dosegli za zaviralce giraz [npr. *J. Comput. Chem.*, 2013, **34**, 790–801] in delno za bilitranslokazo [npr. *PloS one*, 2012, **7**, e389671e3896714], medtem ko je preučevanje katepsinov K [npr. *J. Chemom.*, 2014, 10.1002/cem.2617], avtolizinov in prionov [npr. *Mol. Divers.*, 2014, **18**, 133–148] še v teku in rezultati kažejo, da smo našli odlične nove spojine, ki smo jih nekatere tudi že sintetizirali in testirali *in vitro*. V sodelovanju z IJS je že rešena kristalna struktura kompleksa katepsina K z ligandom.

Na področju pojasnjevanja mehanizmov prehoda celičnih membran **(cilj (iv))** smo se osredotočili na transmembranski protein bilitranslokazo, transmembranski protein za prenos bilirubina iz krvi v jetrne celice. V sodelovanju z Inštitutom za življenjske vede Univerze v Trstu smo eksperimentalno testirali derivate purina in pirimidina ter razvili računalniški model za napoved afinitete bilitranslokaze do tovrstnih molekul. Iz eksperimentalnih podatkov smo odkrili, da poteka prenos številnih testnih spojin preko celične membrane s pomočjo bilitranslokaze, kar je pomemben rezultat, saj do sedaj membranski transporter nukleinskih baz, nukleotidov in nukleozidov še ni bil identificiran [*Anal.Chim.Acta* 2011, **705**, 322–333]. Pri reševanju 3D

strukture bilitranslokaze smo uspeli s pomočjo napovednega modela, razvitega v našem laboratoriju, identificirati štiri transmembranske (TM) segmente – alfa vijačnice [SQER 2009, **20**, 741–754]. V potrditev hipoteze smo simulirali stabilnost TM segmentov v lipidnem okolju z molekulsko dinamiko, strukturi dveh transmembranskih segmentov (TM2 in TM3) pa smo tudi potrdili z NMR spektroskopijo [PloS one, 2012, **7**, e389671e3896714, BBA Biomembr. 2013, **1828**, 2609–2619].

Prenos znanja kemometrije v slovenski študijski sistem (**cilj (v)**) je bil uspešno izveden preko predmetov na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, UNI-LJ, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede in Fakultete za gradbeništvo, UNI-MB.

Med specializirane študije za potrebe gospodarstva in družbe (**cilj (vi)**) prištevamo raziskave optimizacije asfaltnih mešanic. Predlagali smo uporabo PMMA/ATH prahu, ki nastane kot odpadke pri proizvodnji PMMA/ATH kompozitnih materialov (Kerrock plošč), kot dodatek k polnilu v asfaltnih zmesih, kar celo izboljša kakovost vgrajenih asfaltnih plasti. Prišli smo do rezultatov, ki vpeljujejo novo tehnologijo pri dodajanju PMMA/ATH prahu v polnilo, ali pri vmešavanju le-tega v bitumen. Novo tehnologijo smo zaščitili z dvema patentoma v Sloveniji, imamo pa vloženi tudi mednarodni patent. V naslednji raziskavi, ki je tudi v interesu širše družbene skupnosti, smo se spraševali, ali je vsebnost bisfenola A (BPA) v urinu moških povezana s kakovostjo semenčic in razvojem ploda po oploditvi z biomedicinsko pomočjo. Sodelavci iz NLZOH MB (bivši ZZV MB) so ugotovili, da zaradi izpostavljenosti BPA razvoj zarodka od očitne oploditve do stopnje blastocist ni bil prizadet. Koncentracija BPA v urinu moških s težavami s plodnostjo lahko vpliva na kakovost semenčic, vendar po oploditvi z biomedicinsko pomočjo ne vpliva na razvoj embrija do stopnje blastocist [Fertil Steril. 2014, **101**, 215-221.e5].

#### 4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

SLO

Ocenjujemo, da je program v obdobju 2009 do aprila 2014 v celoti (100%) realiziran glede na zastavljene **cilje**:

- (i) razviti alternativne računalniške metode za napovedovanje aktivnosti novih ali biološko še netestiranih spojin, ki škodljivo vplivajo na zdravje ljudi in živali (cenejše, hitrejše, etično nesporne - brez testnih živali) ;
- (ii) razvijati algoritme za QSAR modele in deskriptorje kemijskih struktur za napovedovanje lastnosti spojin;
- (iii) predlagati potencialne aktivne substance kot možne učinkovine v načrtovanju zdravil;
- (iv) pojasniti nekatere mehanizme prehoda celičnih membran v procesu vnosa zdravil in naravnih zaščitnih spojin;
- (v) razvijati, uporabljati in vpeljevati kemometrijske metode v dodiplomski, podiplomski in vseživljenski študijski sistem;
- (vi) nuditi specializirane študije, temelječe na konkretnih podatkovnih nizih, za potrebe gospodarstva in družbe (npr. varovanje zdravja, kakovost hrane, varovanje okolja).

Rezultate raziskav (i – vi) smo v času od januarja 2009 do aprila 2014 objavili v **99** znanstvenih in preglednih člankih, **7** strokovnih in **4** poljudnih člankih ter o novih dognanjih poročali na številnih znanstvenih konferencah, vključno s številnimi vabljenimi predavanji. Prijavili smo **dva patenta**, v Sloveniji sta oba odobrena, medtem ko je **mednarodna prijava** še v fazi ocenjevanja. Podrobnejši opis potrditve doseženih ciljev (**i-vi**) je v vsebinskem delu poročila.

#### 5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014<sup>4</sup>

SLO

Sprememb ni bilo.

#### 6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	5662490	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razvoj modelov za napoved antioksidativne aktivnosti derivatov naravnih spojin
		ANG	Development of models for prediction of the antioxidant activity of derivatives of natural compounds
	Opis	SLO	Antioksidanti so pomembni za vzdrževanje ravnotežja med oksidativnimi in reduktivnimi zvrstmi v telesu ter posledično za preprečevanje oksidativnega stresa. Dandanes se preverja antioksidativna aktivnost številnih naravnih spojin. Ugotovljeno je bilo, da ima gobji pigment norbadion A, ki je derivat pulvinske kisline, antioksidativno aktivnost; ta je bila potrjena tudi za druge derivate pulvinske kisline in strukturno sorodne kumarine. Na podlagi rezultatov in vitro študij, ki so bile na teh spojinah opravljene v sklopu tega raziskovalnega dela, so bili izgrajeni napovedni modeli kvantitativnih razmerij med strukturo in aktivnostjo (QSAR) z uporabo metod večkratne linearne regresije, protitočnih umetnih nevronske mreže ter regresijske metode podpornih vektorjev (SVR). Modeli so bili razviti v skladu s trenutnimi QSAR smernicami, vključno z oceno domene uporabnosti modelov. Predlagan je nov pristop za grafično oceno domene uporabnosti SVR modelov. Razviti modeli izkazujejo zadostno napovedno moč za reševanje virtualnih knjižnic v iskanju novih potencialnih antioksidantov.
		ANG	Antioxidants are important for maintaining the appropriate balance between oxidizing and reducing species in the body and thus preventing oxidative stress. Many natural compounds are being screened for their possible antioxidant activity. It was found that a mushroom pigment Norbadione A, which is a pulvinic acid derivative, shows an antioxidant activity; the same was found for other pulvinic acid derivatives and structurally related coumarines. Based on the results of in vitro studies performed on these compounds as a part of this study quantitative structure-activity relationship (QSAR) predictive models were constructed using multiple linear regression, counter-propagation artificial neural networks and support vector regression (SVR). The models have been developed in accordance with current QSAR guidelines, including the assessment of the models applicability domains. A new approach for the graphical evaluation of the applicability domain for SVR models is suggested. The developed models show sufficient predictive abilities for the screening of virtual libraries for new potential antioxidants.
			Elsevier; Analytica chimica acta; 2015; Str. 1-13; Impact Factor:

	Objavljeno v	4.517;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; A': 1; WoS: EA; Avtorji / Authors: Martinčič Rok, Kuzmanovski Igor, Wagner Alain, Novič Marjana	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	4616218	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Grafična predstavitev proteinov
		ANG	Graphical representation of proteins
	Opis	SLO	V obsežnem preglednem članku "Grafične predstavitve proteinov" je podan pregled sodobnih metod predstavitev proteinov. Navezuje pa se tudi na grafični prikaz DNK in sekundarne strukture RNK, o čemer je vključenih dovolj uvodnih razlag, da bralcu omogoča razumeti vlogo DNK in RNK pri študiju in razumevanju proteinov. V delu so obravnavane grafične, spektrompodobne, črkovne in numerične predstavitve na osnovi invariant grafov. Pri vseh diskutiranih metodah so predstavljeni tudi kratki primeri na različnih proteinih ali delih sekvenc DNK in RNK. Delo je od objave dobro opaženo, prejelo je že več kot 40 citacij.
		ANG	This review article is, in a way, different from traditional review articles in that, besides being informative and reporting on the past published work in the area of graphical representation of complex biological data, it has an additional purpose in being provocative with respect to potentials of novelty in the future, rather than dwelling excessively on the accomplishments of the past. The review is factual; it is introductory and trying to be comprehensive with respect to its central topic—the graphical representation of proteins. Because it covers a topic, which may be viewed to be out of the mainstream avenue of comparative protein studies and an outline of events along a path not frequently trodden, we included sufficient introductory material on closely related topics of graphical representations of DNA and the secondary structure of RNA. It is not possible to study and understand proteins without studying and understanding DNA and RNA, so inclusion of material on DNA and RNA has been almost mandatory.
	Objavljeno v	American Chemical Society Publications; Chemical reviews; 2011; Vol. 111, no. 2; str. 790-862; Impact Factor: 40.197;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.001; A'': 1;A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Randić Milan, Zupan Jure, Balaban Alexandru T., Vikić-Topić Dražen, Plavšič Dejan	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	4723994	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Transportna aktivnost bilitranslokaze, določena eksperimentalno in napovedana z modelom
		ANG	Experimental determination and prediction of bilitranslocase transport activity
	Opis	SLO	Transportno aktivnost membranskega proteina bilitranslokaze (TC # 2.A.65.1.1), ki ima vlogo prenašalca bilirubina iz krvi do jetrnih celic, smo eksperimentalno določili za različne endogene spojine, zdravila, purinske in pirimidinske derivate. Na osnovi eksperimentalnih podatkov smo na podlagi OECD pravil za QSAR modele zgradili modele, ki opisujejo povezavo med strukturo in aktivnostjo, ter ocenili njihovo napovedno zmogljivost za nove spojine. Domena uporabnosti modelov je bila ocenjena na osnovi evklidskih razdalj s pravili, ki se nanašajo na uporabljene metode modeliranja. Izbor vplivnih strukturnih spremenljivk je bil pomemben korak pri omenjeni metodologiji modeliranja. Interpretacijo izbranih spremenljivk smo naredili z namenom dobiti vpogled v mehanizem prenosa skozi celično membrano preko bilitranslokaze. Validacija modelov je bila izvedena s predhodno določenim napovednim nizom. Klasifikacijski model je bil zgrajen za

		ločevanje aktivnih od neaktivnih spojin. Doseženi statistični parametri kot so točnost, občutljivost in specifičnost so 0,73, 0,89 in 0,64. Samo aktivne spojine so bile uporabljene za izgradnjo modela za napoved inhibicijskih konstant bilitranslokaze. Dobljen model ima dobro napovedno zmogljivost; kvadratni koren povprečne kvadratne napake napovednega niza (RMSV) je 0,29 logaritmskih enot.
	ANG	The transport activity of a membrane protein, bilitranslocase (T.C. # 2.A.65.1.1), which acts as a transporter of bilirubin from blood to liver cells, was experimentally determined for a large set of various endogenous compounds, drugs, purine and pyrimidine derivatives. On these grounds, the structure-activity models were developed following the OECD principles of QSAR models and their predictive ability for new chemicals was evaluated. The applicability domain of the models was estimated by Euclidean distances criteria according to the applied modeling method. The selection of the most influential structural variables was an important stage in the adopted modeling methodology. The interpretation of selected variables was performed in order to get an insight into the mechanism of transport through the cell membrane via bilitranslocase. Validation of the optimized models was performed by a previously determined validation set. The classification model was build to separate active from inactive compounds. The resulting accuracy, sensitivity, and specificity were 0.73, 0.89, and 0.64, respectively. Only active compounds were used to develop a predictive model for bilitranslocase inhibition constants. The model showed good predictive ability; Root Mean Squared error of the validation set, RMSV = 0.29 log units.
	Objavljeno v	Elsevier; A selection of papers presented at the 12th International Conference on Chemometrics in Analytical Chemistry, Antwerp, Belgium, 18-21 October 2010; Analytica chimica acta; 2011; Vol. 705, iss. 1/2; Str. 322-333; Impact Factor: 4.555; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.215; A': 1; WoS: EA; Avtorji / Authors: Župerl Špela, Fornasaro Stefano, Novič Marjana, Passamonti Sabina
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	5132058 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Oцена domene uporabnosti napovednih modelov izdelanih na osnovi umetnih protitočnih nevronske mreže z analizo minimalne Evklidove razdalje: študija primera
		ANG Assessment of applicability domain for multivariate counter-propagation artificial neural network predictive models by minimum Euclidean distance space analysis
	Opis	SLO Predstavljena študija uvaja novo, preprosto in učinkovito metodo za razpoznavanje domene uporabnosti (AD) razvito na validiranih modelih umetne protitočne nevronske mreže (CP ANN) na osnovi metrike Evklidskih razdalj (ED). Uspešnost metode je ocenjena in pojasnjena na primeru že zgrajenega in validiranega CP ANN modela za napovedovanje transportne aktivnosti transmembranskega proteina bilitranslokaze. Metoda je bila preizkušena še na dveh dodatnih nizih, s katerima smo potrdili zmogljivost metode za razpoznavanje AD v CP ANN modelih. Za primerjavo smo naredili še oceno AD z metodo »vzvodnega« pristopa (leverage approach).
		Alongside the validation, the concept of applicability domain (AD) is probably one of the most important aspects which determine the quality as well as reliability of the established quantitative structure-activity relationship (QSAR) models. To date, a variety of approaches for AD estimation have been devised which can be applied to particular type of QSAR models and their practical utilization is extensively elaborated in the literature. The present study introduces a novel, simple, and effective distance-based method for estimation of the AD in case of developed and



		ANG	validated predictive counter-propagation artificial neural network (CP ANN) models through a proficient exploitation of the Euclidean distance (ED) metric in the structure-representation vector space. The performance of the method was evaluated and explained in a case study by using a pre-built and validated CP ANN model for prediction of the transport activity of the transmembrane protein bilitranslocase for a diverse set of compounds. The method was tested on two more datasets in order to confirm its performance for evaluation of the applicability domain in CP ANN models. The chemical compounds determined as potential outliers, i.e., outside of the CP ANN model AD, were confirmed in a comparative AD assessment by using the leverage approach. Moreover, the method offers a graphical depiction of the AD for fast and simple determination of the extreme points.
	Objavljeno v		Elsevier; Analytica chimica acta; 2013; Vol. 759; str. 28-42; Impact Factor: 4.517; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; A': 1; WoS: EA; Avtorji / Authors: Minovski Nikola, Župerl Špela, Drgan Viktor, Novič Marjana
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	4809023	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ali je vsebnost bisfenola A v urinu moških povezana s kakovostjo semenčic in razvojem ploda po oploditvi z biomedicinsko pomočjo
		ANG	Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction?
	Opis	SLO	BPA smo zaznali v 98% (n = 146) vzorcev z metodo GC/MS in z LOD 0,1 ng/ml. Geometrično povprečje koncentracije BPA je 1,55 ng/ml. Po prilagoditvi podatkov in izključitvi ubežnikov smo s pomočjo linearne regresije ob uporabi naravnega logaritma koncentracij BPA ugotovili korelacijo med koncentracijo BPA v urinu in manjšim številom spermijev (b = 0,241 95% interval zaupanja (CI) za 0,470 do 0,012 ), koncentracijo spermijev (b = 0,219, 95% IZ od 0,436 do 0,003) in vitalnostjo semenčic (b = 2,660, 95% IZ od 4,991 do 0,329). Zaradi izpostavljenosti BPA razvoj zarodka od očitne oploditve do stopnje blastocist ni bil prizadet. Koncentracija BPA v urinu moških s težavami s plodnostjo lahko vpliva na kakovost semenčic, vendar po oploditvi z biomedicinsko pomočjo ne vpliva na razvoj embrija do stopnje blastocist.
		ANG	BPA was detected in 98% (n=146) of the samples with 0.1 ng/mL limit of detection. The geometric mean BPA concentration was 1.55 ng/mL. After the adjustment for potential confounders using linear regression models, an increase of natural logarithm (ln) transformed urinary BPA concentration was associated with lower ln transformed sperm count (b=0.241 95% confidence interval (CI) of 0.470 to 0.012), ln transformed sperm concentration (b=0.219, 95% CI of 0.436 to 0.003) and sperm vitality (b=2.660, 95% CI of 4.991 to 0.329). The embryo development parameters from oocyte fertilization to blastocyst formation stage were not affected by BPA exposure. Urinary BPA concentrations in male partners of subfertile couples may influence semen quality parameters, but do not affect embryo development up to the blastocyst stage after medically assisted reproduction.
	Objavljeno v		American Fertility Society; Fertility and sterility; 2014; Vol. 101, no. 1; str. 215-221; Impact Factor: 4.295; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.993; A': 1; WoS: SD, WF; Avtorji / Authors: Knez Jure, Kranvogel Roman, Breznik Barbara, Vončina Ernest, Vlaisavljevič Veljko
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

		Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	4777754	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Organizacija mednarodne konference CMTPI 2011, predavanje: Spletni viri toksikoloških informacij v Sloveniji
		ANG	Organization of international conference CMTPI 2011, Lecture: Online information resources of toxicology in Slovenia
	Opis	SLO	V septembru 2011 smo organizirali mednarodno konferenco CMTPI ('Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources'), Računalniške metode v toksikologiji in farmakologiji vključno z internetnimi viri. Po Bordeauxu, Thessalonikih, Shanghaiu, Moskvi in Istanbulu je bila to šesta konferenca te vrste. Konferenca je obsegala tri tematske sklope: uporaba interneta kot vira kemijskih informacij, računalniško modeliranje (QSAR) pri razvoju zdravilnih učinkovin in računalniško modeliranje (QSAR) ekotoksikoloških lastnosti, ki so pomembne pri registraciji kemikalij (zakonodaja REACH). Predstavljeno je bilo šest plenarnih predavanj, 30 predavanj in 32 postrov. Sodelavci Laboratorija smo, skupaj s tujimi sodelavci, predstavili svoje raziskave v petih predavanj in osmih postrih. V enem od predavanj smo predstavili toksikološke podatke, dostopne v Sloveniji prek interneta. V prvem delu smo predstavili slovenske univerze in njihove študijske programe, ki se nanašajo na toksikologijo. V drugem delu smo predstavili vladne agencije, ki so odgovorne za nadzor trga, Urad za kemikalije R Slovenije in Fitosanitarno upravo R Slovenije.
		ANG	In September 2011 we organized international conference CMTPI (Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources), Maribor, September 30, 2011. It was the sixth CMTPI conference after Bordeaux, Thessaloniki, Shanghai, Moscow, and Istanbul. The Symposium covered the following fields: the Internet as a source of chemical information, (Q)SAR, QSPR modelling in drug discovery, computer modelling (QSAR) of ecotoxicological properties, which are important in the registration of chemicals (legislation REACH). Presented were: six plenary lectures, 30 oral presentations and 32 posters. The members of our laboratory presented, in collaboration with different partners, five oral presentations and eight posters. In one of the lectures we presented the toxicological information resources available on the Internet in Slovenia. In the first part we present Slovenian Universities and their curricula which are touching the toxicology. In the second part we present the Governmental Agencies, which are responsible to control the chemical market, the Chemical Office of R Slovenia and the Phytosanitary Administration of R Slovenia. We checked the availability of information about the chemical substances and about the regulatory status of chemicals. The web pages have links to European bodies responsible for regulation, ECHA, Biocides, EUSES, IUCLIO, ESIS, EINECS,HPVLPV, REACH,CLEEN and to Slovenian documentation, like Slovenian laws and bills, risk assessments, etc. The Phytosanitary Administration has links to the database with producers and traders of pesticides and database on pesticide toxicities. The third group represents the research institutes and public institutes. The basic task of the research institutes is the research and education and some projects are dedicated to environment and toxicity. From public institutes the Institute of public health plays the central role in toxicity issues. One of its departments is the Chemical safety department. It provides the basic information and basic lectures on toxicity and the links to web pages to European agencies like ECB, EFSA, to member state agencies like Bundesinstitut fuer Risikobewertung, food UK, to USA agencies like EPA, FDA, TOXNET and to Slovenian legislation pages. Another important department of the Institute is Drug safety department. It has a link to a database of all drugs registered for use in Slovenia.

	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	Kemijski inštitut = National Institute of Chemistry; Abstract book; 2011; Str. 55; Avtorji / Authors: Vračko Marjan	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
2.	COBISS ID	268364288	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razvoj napovednih algoritmov transmembranskih regij in pojasnjevanje strukture bilitranslokaze
		ANG	Development of transmembrane region prediction algorithms and structural elucidation of bilitranslocase
	Opis	SLO	V doktorski tezi Amrita Roy Choudhury najprej predstavi razvoj algoritmov za napovedovanje transmembranskih domen proteinov, kar je prvi korak na poti strukturnega pojasnjevanja transmembranskih proteinov. Algoritmi so zgrajeni na osnovi dvoplastne arhitekture. Prvo plast predstavlja program za razvrščanje objektov v razrede, zgrajen na osnovi metode podpornih vektorjev, upoštevajoč informacije iz javno odstopnih podatkov. Aminokislinski vzorci transmembranskih segmentov so matematično zapisani v obliki matrike sosednosti. V drugi plasti začetne napovedi izboljšamo s pomočjo statističnih podatkov o preferenčnih vzorcih amikokislin na robovih transmembranskih regij. Drugi del teze predstavlja strukturno pojasnjevanje bilitranslokaze, transporterja organskih anionov, katerega sekundarna struktura ni poznana. Za identifikacijo transmembranskih domen bilitranslokaze je uporabila napovedni algoritem, razvit v prvem delu doktorskega dela. Z molekulsko dinamiko je preverila stabilnost napovedanih segmentov v lipidnem okolju ter predvidela energetsko najugodnejšo razporeditev transmembranskih domen. Za potrditev 3D strukture transmembranskih segmentov, ki igrajo ključno vlogo pri transportnem mehanizmu, je pridobila podatke z NMR spektroskopijo.
		ANG	The transmembrane proteins are integral membrane proteins with one or more segments that span the entire biological membrane. They are essential in maintaining the normal cell physiology, playing vital roles in ligand transport, cell signaling, energy production, immunity etc. Besides, the transmembrane proteins are important drug targets and are responsible for their carriermediated active uptake. A rough estimate suggests around 25% of the sequenced genome to code for transmembrane proteins. Nevertheless, the present knowledge about the transmembrane protein sequences and their classification remains incomplete. Moreover, due to experimental difficulties, the structural and functional details of the known transmembrane proteins are vastly underexplored. Considering the biological and pharmaceutical interest, several in silico methods are developed and applied, in combination with experimental methods, towards elucidating the structural details and functional mechanisms of the transmembrane proteins. The research work presented in this thesis is focused on developing transmembrane prediction algorithms. Identifying the transmembrane regions is the preliminary step towards detailed structural understanding of a transmembrane protein. The next part of the thesis is directed towards the structural elucidation of bilitranslocase, an organic anion transporter protein. It is a 340 amino acids long transmembrane protein with no available structural information. To identify the transmembrane regions of bilitranslocase, the developed transmembrane region prediction algorithm is used. Later, the stability of the predicted transmembrane domains are assessed using molecular dynamics simulations. The probable arrangements of transmembrane domains are studied, which identifies the most populated and energetically favourable arrangement types. NMR studies are performed to obtain the 3D structures of the transmembrane domains playing central role in the

		transport mechanism. The work analyzes and discusses in details the possible functional importance of the bilitranslocase structural details obtained from the theoretical and NMR experiments.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[A. Roy Choudhury]; 2013; XIV, 112 str.; Avtorji / Authors: Roy Choudhury Amrita
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
3.	COBISS ID	14086149 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<i>SLO</i> Acta Chimica Slovenica 3. številka, volumen 57, letnik 2010
		<i>ANG</i> Acta Chimica Slovenica 3. issue, volume 57, 2010
	Opis	<i>SLO</i> Številka, posvečena profesorju Milanu Randiću ob njegovi 80letnici. MN, vodja programa P10017, je urejala številko (17 člankov, posvečenih prof. Milanu Randiću) in napisala uvodnik posebne številke ACSi.ta Chimica Slovenica 3rd issue, vol. 57, year 2010
		<i>ANG</i> Issue dedicated to Professor Milan Randić at his 80th anniversary. MN, program P10017 leader, edited the special issue (17 papers dedicated to Prof. Milan Randić) and wrote the preface.
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Acta Chimica Slovenica
	Tipologija	1.20 Predgovor, spremna beseda
4.	COBISS ID	36971781 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Strukturno načrtovanje katepsinskih inhibitorjev
		<i>ANG</i> Drug design of Cathepsin K inhibitors
	Opis	<i>SLO</i> Inhibicija katepsina K (Cat K), lizosomske cisteinske proteaze, je s terapevtskega vidika izredno zanimiva zaradi pomembne vloge katepsina pri razvoju številnih resnih boleznih. V predkliničnih in kliničnih preizkavah se bile številne spojine, vključno s balicatibom, ugotovljene kot potencialni katepsinski inhibitorji oz. zaviralci. Nadaljne raziskave balicatiba, ki se je izkazal kot močan katepsinski inhibitor, pa so se zaradi kopičenja zdravila v lizosomih človeških kožnih fibroblastov ustavile. Za iskanje povezav med molekulsko strukturo in biološko aktivnostjo (inhibicijo Cat K) ter napovedjo potencialnih novih aminonitrilskih benzamidnih inhibitorjev, ki bodo stuktarno podobni klinično testiranim spojinam ter povzročali manj stranskih učinkov, smo uvedli kombinacijo kemometrije in virtualne kombinatorne knjižnice (virtualnega rešetanja). QSAR model smo zgradili z metodo protitočne nevronske mreže (CPANN) naučeno na nizu različno substituiranih aminonitrilov s poznano eksperimentalno vrednostjo. Interpretacijo izbranih molekulskih deskriptorjev smo naredili z oceno prekrivanja kontur različnih nivojev Kohonenove mreže z odzivno površino protitočne nevronske mreže ter gručami objektov na Kohonenovi mreži (SOM).
		<i>ANG</i> The target of the presented research is Cathepsin K (Cat K), a lysosomal cysteine protease that plays an important role in many severe diseases, which makes inhibition of Cat K a potentially attractive therapeutic approach. Several compounds, including balicatib, passed preclinical studies and were tested in clinical trials as perspective Cat K inhibitors. Balicatib proved as a potent inhibitor, however, the side effects caused by the accumulation of drug candidate in the lysosomes of human skin fibroblast as a consequence of its basic nature prevented further drug development. We have introduced a combination of chemometrics and virtual combinatorial library approaches employed in order to better assess the correlation between molecular structure and biological activity (Cat K

		inhibition) of benzamidecontaining aminonitriles and predict potential new inhibitors with less side effects connected to basic nature of some clinically trailed drug candidates. A QSAR model was constructed based on the Counterpropagation artificial neural network (CPANN), which was trained with a set of diversely substituted aminonitriles of known experimentally determined activities. Interpretation of selected molecular descriptors was performed by evaluation of overlapping contours of the Kohonen levels with the CPANN response surface and with clusters of objects in the Kohonen topmap (SOM). The developed QSAR model is proposed to be used to design new nontoxic Cat K inhibitors. The synthesis of predicted most potent inhibitors is in progress and will be subjected to additional testing.	
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje	
	Objavljeno v	Hungarian Chemical Society; Conferentia chemometrica 2013; 2013; Str. L17; Avtorji / Authors: Borišek Jure, Drgan Viktor, Minovski Nikola, Novič Marjana	
	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeno predavanje)	
5.	COBISS ID	4621850	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Asfalt z dodanim PMMA/ATH (Mednarodna patentna prijava, ocenjena +)
		<i>ANG</i>	Asphalt with PMMA/ATH additive
	Opis	<i>SLO</i>	Predmet izuma je asfalt z dodanim PMMA /ATH kompozitnim prahom, ki zamenjuje polnilo v kameni zmesi ali pa je dodatek k polnilu. PMMA /ATH kompozitni prah je po tej inovaciji dodan polnilu, z namenom izboljšanja lastnosti asfaltnih mešanic. Inovacija spada v okvir asfalta. Polnilo je najmanjša frakcija peska s standardizirano presejalno krivuljo. Asfaltna mešanica po tej inovaciji vsebuje (v utežnih odstotkih): 3 do 8% veziva, 75 do 94% kamnitega agregata z velikostjo delcev večjo od velikosti zrn polnila, 0 do 17% polnila in 0.517% PMMA /ATH kompozitnega prahu.
		<i>ANG</i>	The subject of invention is the asphalt with the addition of PMMA / ATH composite powder, which replaces the filler or is a supplement to the filler. PMMA / ATH composite powder is added according to the invention to the filler to improve properties of asphalt mixtures. The invention falls within the scope of asphalt. The filler is the smallest sand fraction in the asphalt mixture with standardized sieving curve. Asphalt mixture according to the invention contains in weight percentage from 3% to 8% of binder, from 75% to 94% of stone aggregate with a particle size greater than the grain size of filler, from 0 % to 17% of filler, and from 0.5 to 17% of PMMA / ATH composite powder.
	Šifra	F.32 Mednarodni patent	
	Objavljeno v	Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino; 2012; 6 str.; Avtorji / Authors: Tušar Marjan, Beličič Andrej, Prešeren Marijan	
	Tipologija	2.24 Patent	

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>7</sup>

--

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

*SLO*

Raziskave v raziskovalnem programu »Modeliranje kemijskih procesov in lastnosti spojin«, so v
---

skladu z usmeritvami razvoja znanosti (genomika, osebno zdravstvo PHC, kakovost in varnost živil, trajnostni razvoj), kar so tudi prioritete evropske raziskovalne politike.

Del raziskav se navezuje na ocenjevanje vpliva kemikalij na okolje, zdravje ljudi in živali. Alternativne metode, ki jih razvijamo, prihranijo čas in denar v primerjavi z zahtevnimi biološkimi testi, poleg tega zmanjšujejo potrebo po žrtvovanju testnih živali. Predlagane QSAR metode v kombinaciji z molekulskim modeliranjem omogočajo pojasnjevanje mehanizma delovanja toksičnih kemikalij, kar ni pomembno le pri registraciji kemikalij, ampak predstavlja enega najzahtevnejših korakov pri načrtovanju novih zdravil, saj so stranski učinki nove učinkovine lahko razlog, da je zdravilo zavrnjeno v fazi biološkega testiranja.

Kemo-informacijske metode, ki jih ne le uporabljamo, ampak tudi razvijamo v okviru predlaganega programa, imajo pomembno vlogo pri premagovanju informacijskih vrzeli, tako na področju registracije kemikalij (pomanjkanje informacij o bioloških lastnostih spojin na osnovi in vitro ter in vivo testov), kot tudi na področju ugotavljanja 3D strukture proteinov. V zadnjem času je število proteinov, katerih 3D struktura je pojasnjena s pomočjo kristalografije ali NMR spektroskopije, zelo naraslo, še vedno pa je velik problem pojasnjevanje strukture membranskih proteinov. Zato je del predlaganih raziskav namenjen proučevanju membranskih proteinov. Napredek pri razvoju metodologij za gradnjo računskih modelov 3D struktur membranskih proteinov bi predstavljal velik korak k reševanju struktur tistih proteinov, ki jih zaradi objektivnih težav (topnost, kristalizacija, ekspresija/sinteza) ne moremo eksperimentalno strukturno okarakterizirati. Predlagan kombiniran pristop molekulskega in kemometrijskega modeliranja na osnovi ligandov (substratov) ob prisotnosti ali odsotnosti informacij o strukturi proteina omogoča premostitev težav pri začetnem predlogu hipotetične 3D strukture, kar je zlasti pomembno pri proteinih, ki v podatkovni bazi PDB nimajo homolognih struktur. S pomočji in silico metod bomo poskušali zapolniti vrzeli v poznavanju 3D struktur transmembranskih proteinov.

Membranski proteini, ki omogočajo prenos organskih molekul preko membrane v intra-celični prostor, so še posebej zanimivi zaradi povezave z nekaterimi vrstami rakavih tumorjev. Zato so ti proteini tarča številnih raziskav v razvoju in formulaciji zdravil med katere sodi bilitranslokaza, ki prenaša bilirubin iz krvi v jetrne celice. Da je bilitranslokaza potencialni transporter zdravilnih učinkovin, smo že ugotovili v preteklih raziskavah, v nadaljevanju pa želimo pokazati, kako bi v povezavi z rakavimi tumorji, v katerih se poveča izražanje (nivo) bilitranslokaze, lahko ustrezno zdravilo specifično usmerjali. S tem bi znižali potrebne doze in zato zmanjšali stranske učinke zdravil. Rezultat takih raziskav ima velik potencial za nadaljnje faze razvoja zdravil.

Del raziskav sodi v področje znanosti o materialih, kjer je uporaba kemometrijskih metod ravno tako zelo učinkovita kot na področju ved o življenju. Med raziskave asfalta uvrščamo preiskovanje lastnosti bitumnov in asfaltnih plasti, pri čemer pogosto ugotovimo pomanjkljivosti pri nekaterih standardiziranih metodah. Svoje ugotovitve preko članstva v Evropski komisiji za standardizacijo CEN (CEN/TC 227 za gradbene materiale / WG1 - delovna skupina za asfaltne zmesi) širimo v mednarodni prostor. Na asfaltno področje širimo uporabo kemometrijskih metod in s tem povezujemo raziskave dveh ločenih področij znanosti in tehnologije.

ANG

The research program is in accordance with the guidelines of the development of science in Slovenia and abroad (genomics, personalized health care PHC, quality and food safety, sustainable development).

Part of the research relates to the assessment of the impact of chemicals on the environment, human and animal health. Alternative methods that are being developed reduce the expenses in terms of costs, time, and laboratory animal sacrifices. The proposed QSAR methods in combination with molecular modelling allow elucidating the mechanism of action of toxic chemicals, which is important not only for the registration of chemicals, but is also one of the most difficult steps in the drug design, as the side effects of the new drug may be the reason that the product is rejected at the stage of biological testing.

Cheminformatics methods, which we do not only use, but also develop in the framework of proposed research, have an important role in filling the information gaps in the field of chemical registration for regulatory purposes (lack of data on biological properties from in vitro and in vivo tests) and in the field of protein 3D structure elucidation.

During the last years, the number of proteins with the resolved 3D structure, either by new crystallography or NMR spectroscopy data, has substantially increased. However, the structure elucidation of transmembrane proteins still remains a big issue. For that reason a part of the

proposed research is focused on the investigation of membrane proteins. Any progress in the methodology for prediction of 3D structures of membrane proteins would be a great step towards the secondary structure resolution of those proteins that are difficult to be experimentally characterized due to known problems with solubility, crystallisation, or synthesis/expression. The proposed combined approach of molecular and chemometrics modelling on the basis of ligands (substrates) with or without host protein information facilitates to overcome the problems with the initial hypothetical 3D structure, which is particularly important in case of protein without homologue structures in PDB database. We'll try to fill the information gap of transmembrane protein structures employing in silico methods combined with the constraints from the experimental data.

Membrane proteins that facilitate the transport of organic compounds through the cell membrane into intracellular space are particularly interesting for their association with some malignant tumours. These proteins are thus an important target in the research of drug formulation. Bilitranslocase is such target protein, basically involved in the transport of bilirubin from blood circulation to liver cells. We have already found out that bilitranslocase is a potential drug transporter; in future we will try to show how the anticancer drugs might be specifically delivered to certain tumours in which the bilitranslocase is upregulated. On this way lower doses of drugs would be needed and consequently the side effects would be diminished. The results would have a great potential for further drug development.

In the framework of the research on the asphalt mixtures where the properties of bitumen in the asphalt layers are explored deficiencies in some standardized methods are often found. Through the membership in the European standardization committee CEN ((CEN/TC 227 for road materials / WG1 – working group for asphalt mixtures) we spread our findings into the international arena. Introducing the chemometrics methods to the field of asphalt industry will enable the transfer of knowledge between research and technology.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Pristop programa predstavlja osnovo za uspešno optimizacijo zelenih lastnosti načrtovanih in novo sintetiziranih zdravilnih učinkovin. Čeprav naša farmacevtska industrija temelji pred vsem na razvoju in proizvodnji generičnih zdravil in ne razvija novih učinkovin, se na področju raziskav kažejo novi trendi. Nekateri zdravstveni problemi, kot npr. pojav mikrobov, odpornih na antibiotike, ali povečan pojav nevrodegenerativnih bolezni preraščajo v splošen zdravstveni problem. Zato Evropska komisija v programu HORIZON 2020 vzpodbuja farmacevtsko industrijo k raziskovanju in razvoju novih učinkovin na omenjenih področjih. Slovenijo želimo vključiti v te raziskave, saj se vsaka dodana vrednost produktov na področju zdravil pridobi predvsem z inovativnostjo - z odkritjem povsem novih učinkovin. Raziskave, ki jih predlagamo, so kompleksnejše, vendar realne v sklopu interdisciplinarnega pristopa, ki ga sofinancira EU. Razvoj in uporaba QSAR modelov (in silico metod) za ocenjevanje toksikoloških in ekotoksikoloških lastnosti spojin predstavlja pomemben delež predlaganih raziskav, saj skrb za okolje in posledično za zdravje ljudi in živali narašča v vseh razvitih državah. Evropska zakonodaja REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) posveča posebno pozornost alternativnim metodam za ocenjevanje toksičnosti, ki zmanjšujejo potrebo po testih na živalih, med katere sodi tudi QSAR modeliranje. Raziskave metod in iskanje novih relacij med kemijsko strukturo in biološko lastnostjo omogočajo ocenjevanje kemikalij, ki lahko prihrani veliko časa in denarja ter pomagajo pojasniti mehanizme delovanja toksikantov.

Raziskovalna skupina je trenutno vpeta v dva EU projekta, ki se ukvarjata s to tematiko, PROSIL in COSMOS. PROSIL (LIFE+ iniciativa) ima za cilj vpeljati uporabo alternativnih metod v industrijo barvil in rastlinskih zaščitnih sredstev za namen priprave dosjejev za kemikalije, ki jih proizvajajo, ter za iskanje novih, okoljsko bolj sprejemljivih nadomestnih kemikalij. COSMOS je projekt vključen v gručo projektov SEURAT, ki se ukvarjajo z razvojem alternativnih metod za testiranje kemikalij, ki se uporabljajo v kozmetični industriji. Polovico finančnih sredstev za projekt prispeva združenje evropske kozmetične industrije Cosmetics Europe. Širjenje znanja v slovensko industrijo preko delavnic skupaj z Gospodarsko zbornico in Uradom RS za kemikalije bo prispevalo k razvoju kadrov ter vključevanju gospodarstva v mednarodni razvojno raziskovalni prostor. V Sloveniji smo del neformalne skupine strokovnjakov o motilcih hormonskih sistemov, ki jo koordinira Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana. Skupina se

sestaja občasno in eventualno komentira poročila in dokumente o motilcih hormonskega sistema, ki jih dobimo od Evropske agencije za kemikalije (ECA), Organizacije za sodelovanje in razvoj (OECD) ali Skupnega raziskovalnega centra (JRC). Z delovanjem v Evropskih projektih smo vključeni v uveljavljanje evropske kemijske politike (REACH) in tem tudi v promocijo Slovenije. Naše izkušnje in znanje širimo tudi v slovenske strokovne kroge. Razvoj in uveljavljanje metode mapiranja z uprabo nevronske mreže (bottle-neck neural networks) za optimizacijo tehnoloških procesov v industriji prispeva k izboljšanju kvalitete izdelkov, povečanju produktivnosti, zmanjševanju stroškov v proizvodnji, zmanjševanju porabe elektroenergije in zmanjševanju količine odpadkov. Z uporabo teh metod (enostavne in časovno nezahtevne) lahko predlagamo proces, ki ima največjo produktivnost, najmanj stroškov ali porabe energije, izboljšanje kakovosti in podaljšanje roka porabe izdelkov.

ANG

The principles of the research program represent the basis for a successful optimisation of properties of designed and newly synthesized potential drugs. While the Slovenian pharmaceutical industry is focused mainly to the production and development of generic drugs the trends in Europe's research seems to be different. Some of the health problems like the occurrence of microbes resistant to antibiotic, or increase of neurodegenerative diseases become a general health concern. Therefore, the European Commission in the project HORIZON 2020 supports the pharmaceutical industry to the research and development of new drugs in these areas. Our ambition is to include Slovenia into this research, because the product's added value can be enlarged only by the innovativeness and with the discovery of completely new drugs. The proposed research field is complex, but feasible in the interdisciplinary approach if partially supported by the Europe.

The other contribution important for socioeconomic development of Slovenia resides in promotion, development and application of QSAR models (in silico methods) for evaluation of toxic and eco-toxic properties of compounds, which is connected with the growing care for environment. European chemical legislation REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) pays special attention to the using of alternative methods to animal experiments for estimation of toxicity and the QSAR is a part of this strategy. QSAR models not only help assessing toxicity of chemicals but also in explaining the mechanisms of toxicity. Currently, the research group is involved in two EU projects on this topic: PROSIL and COSMOS. PROSIL (LIFE+) stimulates a proactive approach of the industry to assess their products by in silico methods and at the same time search for a supplement of hazardous products with environmentally more acceptable ones. COSMOS is a project within the SEURAT cluster, which is dedicated to development of alternative methods for cosmetic ingredients and is a half financed from Cosmetics Europe. We will disseminate the knowledge to Slovenian industry through workshops organized together with the Chamber of Commerce and the Chemical Bureau of the Republic of Slovenia. In Slovenia we are partners of informal group on hormone disrupters, which is coordinated from Institute of public health, Ljubljana. The members meet occasionally and discuss the reports and documents issued from European Chemical Agency (ECA), Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), and Joint Research Centre (JRC). As partners in EU project we share the expertise and promote the European politics in regulation of chemicals (REACH) and thus also promote Slovenia. The knowledge and experiences from EU projects are also disseminated and promoted in Slovenia.

The development and implementation of the optimization methods using mapping technique based on feed forward bottle-neck neural network (simple in use, not time consuming) enables an increasing of the quality of products, reduction of energy consumption, reduction of waste, reduction of operation costs, increasing the productivity.

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>11</sup>

### 10.1. Diplome<sup>12</sup>

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	2
bolonjski program - II. stopnja	1
univerzitetni (stari) program	1



**10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
24451	Špela Župerl	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26508	Viktor Drgan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29497	Nikola Minovski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30840	Amrita Roy Choudhury	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33578	Rok Orel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27890	Maja Prevolnik Povše	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Marjetka Alfirević	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33207	Ema Šušteršič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30268	Dejan Hribar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

- Mag.** - Znanstveni magisterij  
**Dr.** - Doktorat znanosti  
**MR** - mladi raziskovalec

**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
24451	Špela Župerl	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
26508	Viktor Drgan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29497	Nikola Minovski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
30840	Amrita Roy Choudhury	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
33578	Rok Orel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
27890	Maja Prevolnik Povše	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
33207	Ema Šušteršič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
30268	Dejan Hribar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi  
**B** - gospodarstvo  
**C** - javna uprava  
**D** - družbene dejavnosti  
**E** - tujina  
**F** - drugo

**12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
15106	Milan Randić	B - uveljavljeni raziskovalec	18	
29036	Igor Zhukov	B - uveljavljeni raziskovalec	7	
0	Piir Geven C	C - študent – doktorand	4	

0	Igor Kuzmanovski	D - podoktorand	5	
0	Nikolay Zhukov	C - študent - doktorand	2	
0	Sisir Nandi	D - podoktorand	18	
0	Alessandro Monesi	D - podoktorand	16	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent - doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

### 13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>15</sup>

SLO

Raziskovalci programa P10017 smo bili v obdobju 2009 do 2014 vključeni v 8 evropskih projektov:

1. TRACE (20052008) (IP006942) – Traceability of Food se je zaključil leta 2009; bili smo del skupine za statistično ovrednotenje analiznih rezultatov vzorcev hrane. Nosilka: Marjana Novič <http://www.foodreg.com/index.php/sampleprojectsmenuitem/trace>
2. CAESAR (20062009) (ComputerAssisted Evaluation of industrial chemical Substances According to Regulations) SSPI022674. Nosilka: Marjana Novič. Projekt se je zaključil z delavnico o modelih, ki je bila namenjena končnim uporabnikom. Rezultati so na voljo na <http://www.caesarproject.eu/>. Vodili smo "workpackage" za izgradnjo modela za klasifikacijo karcinogenih spojin. Model je online na voljo na portalu VEGA: <http://www.vegaqsar.eu/index.php>
3. BioChemLig (20092013) (FP7PEOPLEITN2008, Project number 238434) BioOrthogonal ChemoSpecific Ligation). Nosilka: Marjana Novič
4. ReRoad (20072013) (SCP7GA2008218747) Strategije recikliranja afaltnih plasti (End of life strategies of asphalt pavements); Nosilec: Marjan Tušar
5. COSMOS (20112015) (Grant Agreement no. 266835) Integrated in silico Models for Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSMetics to Optimise Safety. Nosilec: Marjan Vračko
6. Trans2Care (20112014) evropski projekt v okviru transregionalnega omrežja za inovacijo in prenos tehnološkega znanja za izboljšanje zdravstva (CB 101). Nosilka: Marjana Novič
7. RMDGA (20112014) EUREKA projekt št. E!6779 (julij 2011 – julij 2014) Instrument for preparing reference material for dissolved gas analysis in transformer oils. Nosilec: Ernest Vončina.

8. PROSIL (20132016) (LIFE12 ENV/IT/154) Promoting the use of in silico methods in industry. Nosilka: Marjana Novič

Raziskovalci programa P10017

smo bili v obdobju 2009 do aprila

2014 vključeni v 9 bilateralnih projektov:

1. Bilateralni projekt v okviru znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Združenimi državami Amerike v letih 2008 – 2010 z naslovom Ocena QSAR modelov za poliaromatske ogljikovodike (PAH) v luči OECD principov za validacijo QSAR modelov in v luči nove evropske zakonodaje REACH. Nosilca sta dr. Marjan Vračko in dr. Sol Bobst;
2. Bilateralni projekt v okviru znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Turčijo v letih 2009 2011 z naslovom »QSAR modeliranje toksičnosti na osnovi izmerjene vodne toksičnosti za mikroalge *Dunaliella tertiolecta*«. Nosilca sta dr. Marjan Vračko in prof. dr. Melek Türker Saçan;
3. Bilateralni projekt v okviru znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Rusijo v letih 2008 – 2009 z naslovom “QSAR modeliranje karcinogenosti kemijskih spojin z vidika varstva okolja in varovanja zdravja ljudi”. Nosilca sta dr. Marjan Vračko in prof. dr. Pavel D'yachkov, ključna sodelavka je v okviru L03 dr. Natalja Fjodorova.
4. Bilateralni projekt v okviru znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Argentino v letih 2009 2011 z naslovom »Kemometrijski izračuni okoljskih problemov Aplikacija kemometrijskih metod v okoljsko problematiko. Primer študije kontrole kakovosti organizmov v površinskih vodah«. Nosilca sta dr. Marjana Novič in dr. Jorge Magallanes.
5. Bilateralni projekt v okviru znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Albanijo v letih 20082009 z naslovom »Določevanje kloriranih organskih polutantov v prehranskih in različnih ekoloških vzorcih«. Nosilca sta dr. Ernest Vončina in dr. Marko Elda
6. Bilateralni projekt v okviru znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Ukrajino v letih 2011 2012 z naslovom »Konformacijske zmožnosti 2'-deoxyribonucleozidov in 2'-ribonucleozidov: kvantnokemijska študija«. Nosilca sta dr. Marjana Novič (skupaj z Nataljo Fjodorovo) in prof. dr. Dmytro Hovorun.
7. Sporazum med Univerzo v Trstu in KIL03 Sporazum o dolgoročnem sodelovanju. Kot partnerja sodelujeta Inštitut za vede o življenju Univerze v Trstu (prof. Dr. Sabina Passamonti) in Laboratorij za kemometrijo Kemijskega inštituta (dr. Marjana Novič).
8. Sporazum med Inštitutom za biofiziko in biokemijo Poljske akademije znanosti v Varšavi in KI-L03 Sporazum o sodelovanju na projektu “Structural analysis of peptides being a transmembrane part of bilitranslocase protein and studies of membrane channel mechanism of action”. Nosilca: dr. Igor Zhukov in dr. Marjana Novič.

**14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

SLO

Raziskovalci programa P1-0017 smo v obdobju 2009 do 2014 vodili aplikativni projekt »Izboljševanje lastnosti in okolju prijazne proizvodnje asfaltov z optimizacijo dodajanja sekundarnih surovin v asfaltne zmesi« (L14020), v katerem smo sodelovali s tremi industrijskimi partnerji:

- Kolpa, d.d., Rosalnice 5, 8330 Metlika
- CGP, d.d., Ljubljanska cesta 36, 8000 Novo mesto
- IMS Invest d.o.o., Planjava 4, 1236 Trzin

V EU projektu COSMOS sodelujemo z industrijskimi partnerji na področju kozmetične industrije. V tem projektu polovico sredstev prispeva evropska kozmetična industrija.

**15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)<sup>17</sup>**

SLO

Tehnološka zrelost rezultatov je v večini primerov na osnovni TRL stopnji 3 (analitično in eksperimentalno potrjen koncept). Največjo tehnološko zrelost dosega izboljševanje asfalta, ki se delno sofinancira iz programa P10017; ocenjujemo, da je tehnološka zrelost na nivoju (7 – faza iskanja tržišča). Rezultati so delno opisani v vsebinskem delu poročila, podrobneje pa v poročilu projekta s to tematiko (L14240). Velik potencial za implementacijo v praksi ima načrtovanje inhibitorjev katepsina K in avtolizina – nov način zdravljenja osteoporoze in infekcij. Zaenkrat smo pri inhibitorjih katepsina K na tehnološki zrelosti rezultatov stopnje 4 (potrjen princip v laboratorijskem okolju), medtem ko so raziskave avtolizina na nižji TRL stopnji.

**16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali**

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	

**17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>**

**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Razvoj modelov za napoved antioksidativne aktivnosti derivatov naravnih spojin (1.01, Vir: ACA; 2015; DoI: 10.1016/j.aca.2015.01.050)

Antioksidanti so pomembni za vzdrževanje ravnotežja med oksidativnimi in redukcijskimi vrstami v telesu ter posledično za preprečevanje oksidativnega stresa. Dandanes se preverja antioksidativna aktivnost številnih naravnih spojin. Ugotovljeno je bilo, da ima gobji pigment norbadion A, ki je derivat pulvinske kisline, antioksidativno aktivnost; ta je bila potrjena tudi za druge derivate pulvinske kisline in strukturno sorodne kumarine. Na podlagi rezultatov in vitro študij, ki so bile na teh spojinah opravljene v sklopu tega raziskovalnega dela, so bili izgrajeni napovedni modeli kvantitativnih razmerij med strukturo in aktivnostjo (QSAR). Predlagan je nov pristop za grafično oceno domene uporabnosti SVR modelov. Razviti modeli izkazujejo zadostno

napovedno moč za reševanje virtualnih knjižnic v iskanju novih potencialnih antioksidantov.

## 17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Asfalt z dodanim PMMA/ATH (Mednarodna patentna prijava, ocenjena +)  
ter nov tržni produkt Kerovit@.

Predmet izuma je bitumen z dodanim PMMA/ATH kompozitnim prahom. PMMA/ATH kompozitni prah se po izumu dodaja k bitumnu, ki se ga uporabi v asfaltnih zmesih, za izboljšanje lastnosti asfaltnih zmesi. Izum sodi v področje asfalterstva.

Kolpa d.d. je v sodelovanju s Kemijskim inštitutom pričela tržiti proizvod z imenom Kerovit@, kar je v bistvu v vreče pakirani PMMA/ATH kompozitni prah. Kolpa d.d. je podpisala licenčno pogodbo s Kemijskim inštitutom o uporabi patentov za pripravo asfalta s Kerovit@-om. V letu 2014 je bila na Kemijskem inštitutu pripravljena potrebna dokumentacija za dodajanje Kerovita (PMMA/ATH prah) v bitumen in v polnilo. Nov produkt, ki je bil prej odpadek, sedaj na trgu Kolpa d.d. ponuja kot dodatek za izboljšanje asfalta.

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
matične RO (JRO in/ali RO s  
koncesijo):*

in

*vodja raziskovalnega programa:*

Kemijski inštitut

Marjana Novič

## ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

13.3.2015

### Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/85

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni

dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>17</sup> Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložitev/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b  
00-E9-32-E2-50-AC-56-D8-9D-E7-C6-43-74-33-3D-4C-A2-19-4F-57