

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/117



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

Šifra programa	P1-0002
Naslov programa	Računalniško modeliranje strukture in dinamike molekul COMPUTER SIMULATION OF MOLECULAR STRUCTURE AND DYNAMICS
Vodja programa	1661 Tomaž Šolmajer
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	29586
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	104 Kemijski inštitut
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.07 Računsko intenzivne metode in aplikacije
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.02 Računalništvo in informatika

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Računalniške simulacijske metode so postale nepogrešljive v raziskavah v molekularni kemiji, strukturni

biologiji, študijah strukture in dinamike raztopin itd. Da bi lahko kvantitativno opisali večje in čedalje bolj kompleksne molekularne sisteme, smo razvijali nove metodološke pristope, ki bodo omogočili daljše simulacije večjih molekularnih sistemov. To bo znatno povečalo učinkovitost za študij strukturnih dinamičnih in termodinamičnih lastnosti teh sistemov, mehke snovi in molekularnih tekočin. Naše rešitve, še posebno z uporabo paralelizacije v procesorskih gručah, ki so postale orodje izbire za simulacije molekularnih sistemov, bodo prispevale k povečanju računalniške učinkovitosti in/ali natančnosti. Na področju aplikacij smo raziskovali interakcije med proteinskimi receptorji in njihovimi ligandi, potencialno kancerogenost mikrovalovnega sevanja in načrtovali nove zdravilne učinkovine na protimikrobnem in protirakavem terapevtskem področju.

S hibridno metodo adaptivne resolucije AdResS ki sklaplja atomistično in mezoskopsko skalo molekularnega sistema, smo modelirali različne dele makromolekularnega sistema z različnimi nivoji podrobnosti. Naše večskalne modele topil smo uporabili za študij kompleksnih biomolekularnih sistemov, kot so lipidne membrane in vezave ligandov na encime, kjer samo aktivno mesto in okoliško topilo predstavimo atomistično. Zaradi pohitritve simulacij, ki jih omogoča naš večskalni pristop, smo lahko brez izgube natančnosti obravnavali te sisteme na naši gruči računalnikov Linux. Mehanika kontinuumov, ki opisuje dinamiko tekočin z NavierStokesovo enačbo dovoljuje modeliranje tekočinskih tokov na veliko večjih/daljših krajevnih in časovnih skalah. Naša metoda omogoča vstavljanje kompleksnih molekul v atomistično domeno preko grobozrnatega opisa in dovoljuje izvajanje molekularnih simulacij v velekanoničnem statističnem ansamblu oziroma pod neravnovesnimi pogoji.

ANG

Computer simulations have become indispensable in the research fields of molecular chemistry, structural biology, study of structure and dynamics of solutions etc. To be able to quantitatively describe larger and increasingly complex molecular systems we have developed novel approaches which enable longer simulations of larger molecular systems. This significantly increases the effectiveness of studying structural dynamic and thermodynamic properties of macromolecular systems, soft matter and molecular solvents. Our solutions in particular with use of parallelization in computer clusters which have advanced to the tool of choice for the simulations of molecular systems also contribute to increasing the computational efficiency and/or accuracy. In the area of applications we have studied the interactions between protein receptors and their ligands, potential tumourgenicity of microwave radiation and design novel chemical entities in the antimicrobial and anticancer therapeutic fields.

The hybrid AdResS method which couples the atomistic and mesoscopic scales of a molecular system was used for application to macromolecules, where we have modeled different macromolecular parts in various levels of detail. We applied our multiscale solvents to study complex biomolecular systems such as lipid bilayers and ligand binding to an enzyme where only the active site and surrounding solvent are treated in full atomic detail. Due to the simulation speedup, which is enabled by our new multiscale approach, we are able to study these complex systems without loss of accuracy using our Linux cluster. The computational fluid dynamics (CFD), which describes fluid dynamics using the NavierStokes equation, allows to model fluid flow on much larger/longer length and time scales. Our method facilitates the insertion of complex molecules into the atomistic domain via coarsegrained region and thus enables simulations in grandcanonical ensemble and under nonequilibrium conditions.

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)²

SLO

Naše delo v preteklem obdobju je bilo usmerjeno v razvoj metod in simulacije večjih molekularnih sistemov, uporabo teorije grafov za študij strukture in funkcije

proteinov in proteinskih interakcij, in raziskave novih zaviralcev encimov na protiinfektivnem in protirakovem terapevtskem področju.

Razvili smo vzporedno različico metode AdResS za računanje simulacij molekulske dinamike, ki omogoča izvajanje na več procesorjih, in jo v sodelovanju z Max Planck Institute for Polymer Research, Mainz, vgradili v programski paket ESPResSo++, da je dostopna širokemu krogu uporabnikov. Vzporedno metodo AdResS smo uporabili za simulacije raztopine soli. Novo razvita metodologija omogoča časovno daljše simulacije

večjih molekularnih sistemov, kar znatno poveča učinkovitost za študij strukturnih dinamičnih in termodinamičnih lastnosti mehke snovi in molekularnih tekočin. Izvedli smo tudi simulacijo s prilagodljivo ločljivostjo proteina v vodi, pri čemer smo sklopili atomistični model vode okrog proteina z mezoskopskim modelom vode. Iz izračunanih trajektorij znotraj naše napake nismo opazili razlik v strukturnih in dinamičnih lastnosti proteina med večskalnim pristopom in atomistično simulacijo. Razvili smo pristop za odprte simulacije mehke snovi in molekularnih tekočin. Ta večskalni pristop temelji na izmenjavi tokov gibalne količine med delčno (simulacija molekulske dinamike) in kontinuumsko (NavierStokes enačba) domeno. Naša metoda omogoča vstavljanje kompleksnih molekul v atomistično domeno preko grobozrnatega opisa in dovoljuje izvajanje molekularnih simulacij v velekanoničnem statističnem ansamblu oziroma pod neravnovesnimi pogoji.

S kombinacijo simulacij molekulske dinamike in doma razvite Split Integration Symplectic metode smo uspešno razklopili posamezne prostostne stopnje molekul vode ter jih povezali z odgovarjajočimi termostati. Na ta način smo omogočili razkritje strukturnih, dinamičnih, spektralnih in hidratacijskih lastnosti vode pri poljubni kombinaciji rotacijskih, translacijskih ter vibracijskih temperatur. Razvili smo ProBiS algoritem za napovedovanje vezavnih mest na proteinih s pomočjo lokalnega strukturnega prileganja proteinov. Algoritem preiskovano proteinsko strukturo primerja z bazo neredundančnih proteinskih struktur in na podlagi najdenih ujemanj v fizikalnokemijskih lastnostih njihovih površin izračuna stopnje strukturne podobnosti za površinske aminokislinske preiskovanega proteina. Na osnovi ProBiS algoritma smo razvili spletni strežnik ProBiS in podatkovno bazo ProBiSDatabase za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest v proteinski bazi. Hiter odzivni čas ProBiSa omogoča učinkovita paralelizacija ProBiS algoritma. Spletni strežnik ProBiS na naslovu <http://probis.cmm.ki.si> ima mesečno okoli 500 obiskovalcev iz vsega sveta, največ iz ZDA. Razvili smo tudi različico zgoraj omenjenega algoritma, ki za iskanje strukturnih podobnosti uporablja bazo vseh proteinskih struktur in na ta način izboljšali kakovost napovedi vezavnih mest in izboljšanje proteinskega sidranja. Nazadnje smo z uporabo ProBiSa predlagali funkcijo bakterijskega proteina, katerega funkcija je bila do sedaj neznana.

Odkrili smo več novih strukturnih razredov spojnin, ki delujejo kot zaviralci na bakterijske DNA giraze B in dosegli smo pomemben napredek pri napovedovanju aktivnosti 6fluorokinolonov, ki delujejo kot zaviralci bakterijske giraze A. Vezavo zaviralcev na encim smo preverjali z biofizikalnimi tehnikami: diferenčno dinamično fluorimetrijo, površinsko plazmonsko resonanco (SPR) in mikrotermoforezo (MST). Z metodo proteinske kristalografije smo pokazali tudi na odlično ujemanje med eksperimentalno določeno vezavno geometrijo inhibitorja in in silico postavljenim modelom vezave.

Peptidoglikanska biosintezna pot predstavlja vrsto potencialnih tarč za načrtovanje protibakterijskih učinkovin, ki so privlačne zaradi selektivne toksičnosti. Identificirali smo nov razred zaviralcev z dualno zaviralno aktivnostjo na ligazi MurD in MurE. Naše predhodne strukturne študije so omogočile tudi študij interakcij pri vezavi, kar daje informacijo za optimizacije spojine vodnice. Z metodo linearne interakcijske energije (LIE) smo izračunali vezavne proste energije, analize interakcijske energije pa so pokazale, da so nepolarne van der Waalove interakcije pomembne za vezavo teh zaviralcev, in odlično ujemanje z eksperimentalnimi prostimi energijami vezave. Spojina LK157 je triciklični karbapenem z zaviralnim učinkom v nanomolarnih koncentracijah na encime beta laktamaze razreda A in C, kar je >2,000krat bolj učinkovito kot klavulanska kislina in pribl. 28 krat bolj učinkovito kot tazobaktam. In

vitro aktivnost LK157 v kombinaciji z penicilini in cefalosporini smo ovrednotili v seriji bakterijskih sevov, in jih primerjali z zaviralci β laktamaz na tržišču (klavulansko kislino, tazobaktamom in sulbaktamom). LK157 se je pokazal kot učinkovit β laktamzni zaviralec, kar je zelo obetavno glede na naraščajoči trend bakterijskih sevov odpornih na β laktamske antibiotike. Te raziskave smo opravili v sodelovanju z mednarodnim konzorcijem v okviru FP7 programa EU in farmacevtsko industrijo Lek, d.d., član skupine Sandoz.

Na osnovi rotacijsko vročih reaktivnih zvrsti smo predlagali nov fizikalni mehanizem mikrovalovne katalize ter njegovo veljavnost preverili s kombinacijo analitičnega izraza in Monte Carlo simulacije na primeru realistične kemijske reakcije – nevtralne hidrolize estra. Princip vpliva mikrovalovnega segrevanja na kemijsko reaktivnost še ni bil poznan, kljub pomembnosti za razumevanje potencialno škodljivih učinkov mikrovalovnega sevanja in optimizacijo procesov kemijske sinteze.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Raziskovalni program je bil naravnani k razvoju in uporabi novih metod molekularnega modeliranja, simulacij bioloških makromolekul in načrtovanju encimskih zaviralcev kot potencialnih novih zdravilnih učinkovin. Naše raziskovalno delo smo predstavili v obliki vabljenih predavanj na mednarodnih konferencah in objavili preko 100 člankov v uveljavljenih mednarodnih revijah, pomembno pa je ugotoviti, da so bili podeljeni tudi

štirje mednarodni patenti in vložena patentna prijava. Z razvojem in uporabo metod za večskalne simulacije tekočinskih tokov sledimo zastavljenim ciljem programa.

Vgradili smo vzporedno metodo AdResS v programski paket ESPReSso++ in z njim izvedli simulacijo raztopine soli. Razvili smo nov večskalni model vode, s katerim premoščamo atomistično in mezoskopsko hidrodinamiko. Uporabili smo ga na simulaciji proteina v vodi. Izvajamo večskalne simulacije kompleksnih biomolekularnih sistemov. Predvidena stopnja realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev je bila v celoti dosežena.

V okviru dela na razvoju algoritmov za primerjavo proteinskih vezavnih mest, ProBiS algoritma, spletnega strežnika in podatkovne baze, ter povezanih problemih, kot sta razvoj graf teoretičnih algoritmov za iskanje maksimalne klike in iskanje zaviralcev bakterijskih encimov smo razvili več široko uporabljenih računalniških programov, na primer ProBiS algoritem za primerjavo in napovedovanje vezavnih mest na proteinih, ter MaxCliquePara, paralelni algoritem za iskanje maksimalne klike. Potrdili smo, da so vezavna mesta na proteinih pogosto ohranjena tudi v strukturah sicer nepodobnih proteinov. Pokazali smo možno uporabo pristopa za odkrivanje podobnosti med vezavnimi mesti na področju proteinskega sidranja in razvoju novih zdravil.

Z uporabo računalniških simulacij in analizo kolektivnih fluktuacij v vodnih gručah smo dosegli pomemben napredek pri razumevanju hidrofobnega efekta in pokazali na povsem novo interpretacijo, zasnovano na več delčnih korelacijah, ki vplivajo na preklap vodikovih vezi.

Delo na področju racionalnega načrtovanja novih zaviralcev encimov beta laktamaz, Mur ligaz in DNA topoizomeraz (DNA giraze A in B, DNA topoizomeraze IIA) kot potencialnih protimikrobnih in protirakavih učinkovin smo zastavili z uporabo metodologije strukturno podprtega načrtovanja, ki obsega načrtovanje zaviralcev s preiskovanjem knjižnic dostopnih spojin z metodologijo virtualnega rešetanja ob uporabi strukture aktivnega mesta in/ali farmakofornimi modeli, meritve biološke aktivnosti in karakterizacijo kompleksov spojin vodnic z njihovimi tarčami z biofizikalnimi metodami (proteinska kristalografija, površinska plazmonska resonanca, mikrotermoforeza itd). Ta pristop, ki je v zadnjem desetletju v ospredju tako v akademskih laboratorijih kot v velikih multinacionalnih farmacevtskih hišah, je v vseh naštetih primerih dal pričakovane rezultate, ki so potrdili našo izhodiščno raziskovalno hipotezo in predstavljajo odlično izhodišče za nadaljnjo optimizacijo.

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Ni bilo sprememb

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	4194586
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO CHARMM: program za biomolekularne simulacije
		ANG CHARMM; the biomolecular simulation program
	Opis	<p>SLO CHARMM (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics) je zmogljiv in razširjen programki paket za simulacije molekulskih sistemov. Razvoj programa poteka že več kot 30 let predvsem za simulacije bioloških procesov, kot so reakcije in struktura v proteinih, peptidih, lipidih, nukleinskih kislinah, ogljikovih hidratih, manjših molekulskih sistemov, ki se uporabljajo kot zdravilne učinkovine. Vse te simulacije lahko potekajo v tekočini, kristalih ali v lipidnem okolju. Za študij bioloških procesov je v programu na voljo veliko računskih orodij, s katerimi lahko simuliramo konformacijske spremembe in njihov potek, izračunamo prosto energijo vezave, ali minimalno strukturo sistema na potencialni energijski ploskvi in še mnogo drugih. Računi s programom CHARMM se lahko izvajajo z uporabo različnih energijskih funkcij in modelov od kvantnoklasičnih energijskih funkcij do čisto klasičnih energijskih funkcij z upoštevanjem vseh atomov topila, ali pa z implicitnimi metodami za topila. Program je bil prirejen za različne računalniške sisteme tako serijske kot paralelne, in ga je možno izvajati na trenutno vseh dosegljivih računalniških platformah, vključno z grafičnimi procesorji. Članek predstavlja pregled zmogljivosti CHARMM programa, ki so bile dodane od objave prvega članka iz leta 1983.</p> <p>Soavtor članka in soustvarjalec programa CHARMM (M. Hodoscek) želi posebej poudariti, da je bil ta članek in predvsem program CHARMM osnova za podelitev enemu izmed Nobelovih nagradencev za kemijo v letu 2013 Martinu Karplusu.</p>
		<p>ANG CHARMM (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics) is a highly versatile and widely used molecular simulation program. It has been developed over the last three decades with primary focus on molecules of biological interest, including proteins, peptides, lipids, nucleic acids, carbohydrates, and small molecule ligands, as they occur in solution, crystals, and membrane environments. For the study of such systems, the program provides a large suite of computational tools that include numerous conformational and path sampling methods, free energy estimators, molecular minimization, dynamics, and analysis techniques, and modelbuilding capabilities. The CHARMM program is applicable to problems involving a much broader class of manyparticle systems. Calculations with CHARMM can be performed using a number of different energy functions and models, from mixed quantum mechanicalmolecular mechanical force fields, to allatom classical potential energy functions with explicit solvent and various boundary conditions, to implicit solvent and membrane models. The program has been ported to numerous platforms in both serial and parallel architectures.</p> <p>Coauthor of the article and coauthor of the program package CHARRM (M. Hodoscek) would like to stress that the program CHARRM was one of the important reasons for Nobel prize awarded to Martin Karplus in 2013.</p>

	Objavljeno v	Wiley.; Journal of computational chemistry; 2009; Vol. 30, issue 10; str. 1545-1614; Impact Factor: 3.769; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.488; A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Brooks Bernard R., Brooks Charles L., MacKerell Alexander D., Nilsson Lennart, Petrella Robert, Roux Benoît, Won Youngdo, Archontis Georgios, Bartels Christoph, Boresch Stefan, Caflisch Amedeo, Caves Leo, Cui Qiang, Dinner Aaron, Feig Michael, Fischer Stefan, Gao Jiali, Hodošek Milan, Im Wonpil, Kuczera Krzysztof, Lazaridis Themis, Ma Jianhua, Ovchinnikov Victor, Paci Emanuele, Pastor Richard W., Post Carol Beth, Pu Jingzhi, Schaefer Marcus, Tidor Bruce, Venable Richard M., Woodcock H. Lee, Wu Xiongwu, Yang Wei, York Darrin M., Karplus Martin	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	5301530	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Simulacija adaptivne ločljivosti solnih raztopin
		ANG	Adaptive resolution simulation of salt solutions
	Opis	SLO	V članku predstavimo aplikacijo metode simulacije s prilagodljivo resolucijo AdResS za solne raztopine. Večskalna metoda AdResS omogoča dinamično spreminjanje molekularne ločljivosti preko sklopitve atomističnih in grobozrnatih modelov tekočin. V ta namen razvijemo grobozrnate modele soli za uporabo s klasičnimi polji sil in izpeljemo termodinamske sile, ki omogočajo termodinamično ravnovesje molekul čez simulacijsko škatlo.
		ANG	This paper reports the application of the adaptive resolution scheme (AdResS) for simulating aqueous salt solutions. The concurrent multiscale method AdResS allows for a dynamical change of molecular resolution by coupling atomistic and coarsegrained models of liquids. To this end, we have developed coarsegrained models of salt to be used with standard atomistic force fields and derive thermodynamic forces to ensure the thermodynamic equilibrium distribution of all molecular species across the simulation box.
	Objavljeno v	Institute of Physics Publishing; Deutsche Physikalische Gesellschaft; New journal of physics; 2013; Vol. 15, no. 10; str. 105007-1-105007-12; Impact Factor: 3.671; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.852; A': 1; WoS: UI; Avtorji / Authors: Bevc Staš, Junghans Christoph, Kremer Kurt, Praprotnik Matej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	4999450	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Strukturno podprto odkritje substituiranih 4,5` bitiazolov kot novih zaviralcev DNA giraze
		ANG	Structure-based discovery of substituted 4,5` -bithiazoles as novel DNA gyrase inhibitors
	Opis	SLO	S pomočjo dostopnih strukturnih informacij vezave naravnega inhibitorja klorobiocina smo s kombinacijo farmakofornih modelov in eksperimentov molekulskega sidranja odkrili serijo substituiranih 4,5` bitiazolov z aktivnostjo v nizkem mikromolarnem območju. Vezavo tega razreda zaviralcev smo preverjali tudi z večimi biofiziknimi tehnikami: diferenčno dinamično fluorimetrijo, površinsko plazmonsko resonanco (SPR) in mikrotermoforezo (MST). Vezavo najmočnejšega zaviralca na protein smo potrdili tudi z metodo proteinske kristalografije (xray) in pri tem pokazali tudi na odlično ujemanje med eksperimentalno določeno vezavno geometrijo inhibitorja in in silico postavljenim modelom vezave.

			the natural product inhibitor, clorobiocin, we identified a novel series of 4,5 bithiazols inhibitors of gyrase B with a low micromolar inhibitory activity, by implementing a twostep structurebased design procedure. This novel class of DNA gyrase inhibitors was extensively investigated by various techniques: Differential Scanning Fluorimetry (DSF), Surface Plasmon Resonance (SPR) and microscale thermophoresis (MST). The binding mode of the potent inhibitor was revealed by Xray crystallography,confirming our initial in silico binding model.
	Objavljeno v		American Chemical Society; Journal of medicinal chemistry; 2012; Vol. 55, issue 14; str. 6413-6426; Impact Factor: 5.614;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.567; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Brvar Matjaž, Perdih Andrej, Renko Miha, Anderluh Gregor, Turk Dušan, Šolmajer Tomaž
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	5014554	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Individualne prostostne stopnje in solvacijske lastnosti vode
		ANG	Individual degrees of freedom and the solvation properties of water
	Opis	SLO	S kombinacijo simulacij molekulske dinamike in doma razvite Split Integration Symplectic metode smo uspešno razklopili posamezne prostostne stopnje molekul vode ter jih povezali z odgovarjajočimi termostati. Na ta način smo omogočili razkritje strukturnih, dinamičnih, spektralnih in hidratacijskih lastnosti vode pri katerikoli poljubni kombinaciji rotacijskih, translacijskih ter vibracijskih temperatur.
		ANG	Using molecular dynamics simulations in conjunction with home developed Split Integration Symplectic Method we effectively decouple individual degrees of freedom of water molecules and connect them to corresponding thermostats. In this way, we facilitate elucidation of structural, dynamical, spectral, and hydration properties of bulk water at any given combination of rotational, translational, and vibrational temperatures.
	Objavljeno v		American Institute of physics; The Journal of chemical physics; 2012; Vol. 137, iss. 2; str. 024108-1-024108-11; Impact Factor: 3.164;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.348; A': 1; WoS: UH; Avtorji / Authors: Bren Urban, Janežič Dušanka
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	5094426	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Fizikalni izvor izgube entropije pri hidrofobni hidrataciji
		ANG	Physical origin underlying the entropy loss upon hydrophobic hydration
	Opis	SLO	Hidrofobni efekt(HE) se ponavadi povezuje z razmešanjem olja in vode pri pogojih okolja in igra vodilno vlogo pri določevanju strukture in stabilnosti biomolekularnih sistemov v vodni raztopini. Na molekularni skali je HE entropijskega izvora. Trenutno je v veljavi razlaga, da hidrofobni delci vnesejo red v vodo v okolju z zmanjšanjem volumna konfiguracijskega prostora, ki je dosegljiv vodikovim vezem. V tem članku pokažemo z rezultati računalniških simulacij, da ta tradicionalna slika, ki je zasnovana na povprečnih strukturnih lastnostih hidratacijske vode, konfiguracijskih lastnosti posameznih vodnih molekul in še do parskih korelacij, ni pravilna. Z analizo kolektivnih fluktuacij v vodnih gručah smo pokazali na povsem novo sliko HE, zasnovano na večdelčnih korelacijah, ki vplivajo na preklap vodikovih vezi med molekulami. Te korelacije nastanejo kot nelokalna kompenzacija zmanjšanih fluktuacij v lokalnih elektrostatskih poljih zaradi prisotnosti apolarnega topljenca. Predlagamo alternativno sliko, ki jo lahko formuliramo kot princip maksimizacije: eletrostatični šum, ki deluje na vodne molekule, je

		maksimiziran pri pogoju, da vsaka vodna molekula v povprečju ohranja toliko vodikovih vezi kot le lahko. V prisotnosti topljenca je maksimiziran elektrostatski šum rezultat nelokalnih fluktuacij v labilni mreži vodikovih vezi, kar povzroči močne korelacije med najmanj štirimi vodnimi molekulami
	ANG	The hydrophobic effect (HE) is commonly associated with the demixing of oil and water at ambient conditions and plays the leading role in determining the structure and stability of biomolecular assembly in aqueous solutions. On the molecular scale HE has an entropic origin. It is believed that hydrophobic particles induce order in the surrounding water by reducing the volume of configuration space available for hydrogen bonding. Here we show with computer simulation results that this traditional picture, based on average structural features of hydration water, configurational properties of single water molecules, and up to pairwise correlations, is not correct. Analyzing collective fluctuations in water clusters we are able to provide a fundamentally new picture of HE based on pronounced many-body correlations affecting the switching of hydrogen bonds (HBs) between molecules. These correlations emerge as a nonlocal compensation of reduced fluctuations of local electrostatic fields in the presence of an apolar solute. We propose an alternative view which may also be formulated as a maximization principle: The electrostatic noise acting on water molecules is maximized under the constraint that each water molecule on average maintains as many HBs as possible. In the presence of the solute the maximized electrostatic noise is a result of nonlocal fluctuations in the labile HB network giving rise to strong correlations among at least up to four water molecules.
Objavljeno v		American Chemical Society; Journal of the American Chemical Society; 2012; Vol. 134, issue 42; str. 17574-17581; Impact Factor: 10.677; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.175; A": 1; A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Godec Aljaž, Merzel Franci
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	2931482 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Etilidenski derivati tricikličnih karbapenemov
		ANG Ethylidene derivatives of tricyclic carbapenems
	Opis	SLO Izum ščiti nove etilidenske derivate tricikličnih karbapenemov v obliki čistih diastereoizomerov in v obliki čistih geometrijskih izomerov. Novi etilidenski inhibitorji tricikličnih karbapenemov se uporabljajo kot zaviralci aktivnosti encima beta laktamaze in/ali kot antibiotiki v medicini in veterini. Prav tako so zaščitene farmacevtske formulacije za delovanje na bakterijske infekcije človeških in živalskih organizmov, pri čemer je aktivna substanca terapevtsko učinkovita količina etilidenskega derivat tricikličnih karbapenemov v obliki kisline, farmacevtsko sprejemljive soli ali estra, in kot kombinacija z beta laktamskim antibiotikom, farmacevtsko sprejemljivim nosilcem in pomožnimi substancami. Prav tako je zaščitena postopek za pripravo novih etilidenskih derivatov tricikličnih karbapenemov
		Disclosed are novel ethylidene derivatives of tricyclic carbapenems, in the form of pure diastereoisomers and in the form of pure geometric isomers. Novel ethylidene derivatives of tricyclic carbapenems are used as inhibitors of the action of the enzyme beta lactamase

			and/or as antibiotics in human and veterinary medicine. Also disclosed are pharmaceutical formulations for the treatment of bacterial infections of human and animal organisms comprising as an active ingredient a therapeutically effective amount of an ethylidene derivative of tricyclic carbapenems in the form of an acid, a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof and optionally in a combination with a beta lactam antibiotic, and usual pharmaceutically acceptable carriers and auxiliary substances. Also disclosed is a process for the preparation of novel ethylidene derivatives of tricyclic carbapenems.
	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v	Japan Patent Office; 2009; 61 str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Čopar Anton, Šolmajer Tomaž, Anžič Borut, Kuzman Tadeja, Mesar Tomaž, Kocjan Darko	
	Tipologija	2.24	Patent
2.	COBISS ID	4976666	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	C.04 Uredništvo mednarodne revije
		ANG	C.04 Editorial board of an international journal
	Opis	SLO	Dr. Bren je član uredniškega odbora mednarodne znanstvene revije Journal of Chemistry, v ISI Web of Science s faktorjem vpliva.
		ANG	Dr. Bren is an Editorial Board Member of an International Scientific journal Journal of Chemistry listed in the ISI Web of Science and possessing an impact factor.
	Šifra	C.04	Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Journal of Chemistry (Hindawi) (Print). Cairo: Hindawi Publishing Corporation. ISSN 20909063.	
	Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
3.	COBISS ID	26533125	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	C.04 Uredništvo mednarodne revije
		ANG	C.04 Editorial board of an international journal
	Opis	SLO	Dr. Janežičeva je pridruženi urednik mednarodne znanstvene revije Journal of Chemical information and Modeling, v ISI Web of Science s faktorjem vpliva.
		ANG	Dr. Janežič is an Associate Editor of an International Scientific magazine Journal of Chemical Information and Modeling listed in the ISI Web of Science and possessing an impact factor.
	Šifra	C.04	Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Journal of Chemical Information and Modeling (Print Ed.) Washington: American Chemical Society ISSN 15499596	
	Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
4.	COBISS ID	4059418	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Antibakterijska kombinacija tricikličnega karbapenema in antibiotika
		ANG	Antibacterial combination of a tricyclic carbapenem and an antibiotic
	Opis	SLO	Izum se nanaša na farmacevtsko zmes iz etilenskih derivatov tricikličnih karbapenemov v obliki čistih diastereoizomerov in v obliki čistih geometrijskih izomerov ali kot sol , ester ali amidni derivat letih in antibiotika in uporabe te zmesi kot beta laktamaznega inhibitorja širokega spektra.
			The invention relates to a pharmaceutical composition comprising an ethylene derivatives of tricyclic carbapenems in the form of pure

		ANG	diastereoisomers and in the form of pure geometric isomers or a salt, ester or amide derivate thereof and an antibiotic and the use of this composition as a broad band spectrum betalactamase inhibitor
	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v	European Patent Office; 2012; 44 str.; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Preželj Andrej, Urleb Uroš, Šolmajer Tomaž	
	Tipologija	2.24	Patent
5.	COBISS ID	4404506	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	ProBiS (Protein Binding Sites) spletni strežnik
		ANG	ProBiS: A web server
	Opis	SLO	Razvili smo spletni strežnik ProBiS (Protein Binding Sites) in ga objavili v Nucleic Acids Research (IF= 7.479), visoko citirani reviji na področju biokemije in molekularne biologije. ProBiS strežnik je namenjen napovedovanju vezavnih mest na proteinih, ki jih najde prek iskanja lokalno strukturno proteinov v PDB (Protein Data Bank) bazi. Na povabilo RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) je bil naš spletni strežnik ProBiS uvrščen na listo orodij za analizo proteinskih struktur na RCSB Protein Data Bank strani. Tu so na enem mestu zbrani najbolj uporabljani programi, ki se uporabljajo za klasifikacijo novih, še neopredeljenih proteinov, predvsem tistih, iz projektov strukturne genomike. Zaradi izjemne odmevnosti RCSB spletne strani, smo čez nekaj dni prejeli povabilo tudi od CCL (Computational Chemistry List) spletne strano, kjer so nas prav tako uvrstili na seznam računalniških orodij za analizo proteinov.
		ANG	A web server, ProBis, freely available at http://probis.cmm.ki.si , is presented This provides access to the program ProBis (Protein Binding Sites), which detect protein binding sites based on local structural alignments. Detailed instructions and user guidelines for use ProBis are available at the server under 'Help' and selected examples are provided under 'Examples'.
	Šifra	F.06	Razvoj novega izdelka
	Objavljeno v	Oxford University Press; Nucleic acids research; 2010; vol. 38, iss. 2; str. W436-W440; Impact Factor: 7.836;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.787; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušanka	
	Tipologija	1.01	Izvorni znanstveni članek

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Učinkovita simulacija biomolekularnih sistemov je v veliki meri onemogočena zaradi velikega razpona krajevnih in časovnih velikostnih skal v teh sistemih. Dandanes simulacije takšnih sistemov izvajamo večinoma v posameznih velikostnih skalah z uporabo simulacijskih pristopov, kot je npr. simulacija molekulske dinamike. Znatni napredek računalniške tehnologije nam je omogočil izjemen fizikalni vpogled v dinamiko biomolekularnih sistemov. Kljub temu pa le napredek računalniške strojne opreme ni dovolj za doseg eksperimentalnih krajevnih in časovnih skal v teh sistemih. Zato je razvoj večskalnih simulacijskih metod, ki omogočajo

učinkovito obravnavo različnih velikostnih skal povezanih z dinamiko biomolekularnih sistemov, ključnega pomena. Pri tem je posebno pomembna sklopitev različnih simulacijskih modelov in algoritmov. Ta sklopitev je predmet raziskovalnih naporov številnih raziskovalnih skupin po svetu in velja za eno od najpomembnejših področij za napredek računske fizike in kemije. V sklopu predlaganega programa smo razvili vrsto večskalnih modelov vode in solnih raztopin, kot dveh najpomembnejših topil v biomolekularnih sistemih, kar omogoča pohitritev biomolekularnih simulacij do enega velikostnega reda. Naši večskalni pristopi so premostili hidrodinamske pristope od atomistične do makroskopske skale in tako omogočili študij biofizikalnih pojavov, ki jih je sicer nemogoče obravnavati tako z vseatomističnimi kot tudi makroskopskimi in mezoskopskimi simulacijami. Teoretični opis fluktuacij v neravnovesni dinamiki je velik raziskovalni izziv v svetovnem merilu. Izjemni pomen razumevanja omenjenih fluktuacij je sicer poznan, vendar pa je področje še novo in relativno neraziskano. Posebej pomembno je razumevanje povezave med detajli mikro oz mezoskopske dinamike, meddelčnimi interakcijami ter statistiko funkcionalov trajektorij, ki lahko vodi do številnih prebojev v razumevanju neravnovesnih pojavov na številnih področjih. To področje je izrazito interdisciplinarno in vpeto med teoretično in matematično fiziko ter teoretično fizikalno kemijo. Relevantnost ter aktualnost predlaganih raziskav potrjuje tudi tesno sodelovanje članov raziskovalne skupine z vodilnimi evropskimi ter svetovnimi znanstveniki na področju. Medsebojno oplajanje idej ter prepletanje med temi disciplinami pa bo tudi v bodoče vir novih prebojev in napredka bazične znanosti.

Razvoj na področju algoritmov za napovedovanje vezavnih mest na proteinih omogoča vpogled v način delovanja teh molekularnih strojev in je osnova za razumevanje načina vezave tako malih ligandov, na primer zdravilnih učinkovin, kot tudi bioloških makromolekul, to je proteinov in nukleinskih kislin. Novo izpeljane metode, ki omogočajo napovedovanje proteinskih vezavnih mest, so posebej obetavne, ker so raziskave interakcij med proteini zaradi napredka strukturne genomike v velikem razmahu. To delo je pomembno tudi za razvoj sodobnih metod systemske biologije, s pomočjo katerih bo mogoče pojasniti sodelovanje med doslej na videz nepovezanimi proteini. Rezultat raziskovalnega programa so nova orodja za modeliranje farmaceutsko zanimivih molekul, ki so prosto dostopna raziskovalcem prek našega spletnega strežnika ProBiS na naslovu <http://probis.cmm.ki.si>. Razviti pristopi omogočajo napovedovanje proteinskih ligandov in njihovo vrednotenje glede na energijo vezave z uporabo metod molekularnega modeliranja.

Rastoče število pacientov, obolelih od raka, kaže na nujno uvajanje novih zdravilnih učinkovin v terapijo. Prispevek k razvoju znanosti je študij DNA topoizomeraze IIa in proteina Mcl1 kot validirane tarče za razvoj novih protirakavih učinkovin. Še posebej, novo znanje splošnega pomena bo eksperimentalna določitev strukture kompleksov ligand-encim, ki je v teku, kar bo omogočilo spoznanja o molekularnem mehanizmu teh encimov.

ANG

The effective simulation of biomolecular systems is largely hampered by the disparity of length and time scales involved in these systems. Nowadays, simulations of such systems are mostly carried out in separate scales using simulation approaches such as molecular dynamics. Significant advances in computer hardware have provided unprecedented physical insight in the dynamics of biomolecular systems. However, advances in computer hardware alone are not sufficient to reach the experimental length and time scales in these systems. Therefore, it is essential to develop multiscale methods that can resolve the wide range of length and time scales associated with the dynamics of biomolecular systems. Of particular interest is the coupling of these models and algorithms. This coupling is the subject of intense research efforts by several groups around the world and is considered as one of the most important areas for the advancement of computational physics and chemistry. Within the scope of the programme we developed several multiscale models of water and salt solutions, as the most important solvents in biomolecular systems, that will speed up biomolecular simulations up to an order of magnitude. Our multiscale approaches bridge the hydrodynamics from the atomic to macroscopic scale and enable the study of biophysical phenomena that are beyond the scope of either atomistic, mesoscopic, or macroscopic simulations. A theoretical description of fluctuations in nonequilibrium dynamics is a big and important scientific challenge worldwide. While the critical importance of fluctuation out of equilibrium is meanwhile well recognized, the field is still in its infancy phase and thus relatively unexplored. Of highest importance is the understanding of the relationship between the details of micro and/or mesoscopic dynamics, interparticle interactions and the statistics of functionals over trajectories, which might lead to

numerous breakthroughs in the understanding of nonequilibrium phenomena in various fields. The research field is strongly interdisciplinary and spans over theoretical and mathematical physics all the way to theoretical physical (bio)chemistry. The highest relevance and timeliness of the proposed research is also reflected in the tight and intense collaboration of the members of the research program with leading scientists across Europe and world wide. The vivid crossfertilization and entanglement of ideas and disciplines enables further breakthroughs and advances in basic science in the future. The development of algorithms for binding sites detection on protein structures provides new insights into the mode of action of these molecular machines and is fundamental to our understanding of the processes that govern binding of small ligands and biomolecules such as proteins or nucleic acids. The result of the research program are new tools for pharmaceutical modeling, free to researchers worldwide, available from our web server ProBiS (Protein Binding Sites) at <http://probis.cmm.ki.si>, distinguished for its comprehensible graphical interface. The developed tools enable researchers to predict binding of molecules to proteins, and to evaluate their binding affinity using molecular modeling methods.

Growing number of cancer patients worldwide presents a pressing need in human medicine for introduction of novel drugs into therapy. The contribution to the development of science is the study of DNA topoisomerase IIa and protein Mcl1 as targets for the development of anticancer drugs. In particular, new knowledge of general interest will result from experimental determination of structure of the ligand-enzyme complexes which is currently under way and which will enable insights into underlying molecular mechanisms.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Uspešno delo naše programske skupine nam daje priložnost, da prenašamo naše znanje in izkušnje na druge uporabnike, iz raziskovalne sfere in iz industrije. Prav tako sodelujemo v pedagoškem procesu, z mentorstvom diplomskim in doktorskim študentom, in sodelujemo z uporabniki pri reševanju njihovih specifičnih problemov. Novo znanje, ki smo ga dobili pri izvajanju tega programa, bo prispevalo k nadaljnjemu razvoju farmacije, biotehnologije in biomedicine v Sloveniji. Posredno pa je program vplival na nacionalno identiteto kot posledica objav znanstvenih dosežkov v mednarodnih revijah in patentih. Večskalne simulacijske metode, ki smo jih razvili in uporabljali v okviru tega programa, so osnova za simulacijske študije farmacevtsko in medicinsko zanimivih biomolekularnih sistemov, uporabnih npr. pri ciljni dostavi zdravil. Ker člani programske skupine sodelujemo s slovensko farmacevtsko industrijo, t.j., z Lekom (Sandoz) in Krko, predvidevamo, da bodo rezultati naših raziskav potencialno zanimivi za farmacevtsko industrijo. V okviru programa smo razvijali metode in izvajali računalniške večskalne simulacije biomolekularnih sistemov s sklapljanjem različnih numeričnih pristopov, npr. fino in grobozrnate simulacije molekulske dinamike kot tudi metod računske dinamike tekočin. Razvite metode uporabljamo tudi v pedagoške namene in popularizacijo raziskovalnega in študijskega področja. Člani projektne skupine smo tudi mentorji/somentorji pri različnih doktorskih disertacijah s področij: fizika, računalništvo, farmacija in kemija in predavatelji na Fakulteti za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani. Rezultate raziskav smo objavili v najboljših mednarodnih znanstvenih revijah in jih predstavili na mednarodnih in domačih znanstvenih konferencah. S tem smo prispevali k razpoznavnosti Slovenije in povečanju ugleda slovenske znanosti. Program dela je usmerjen tudi v razvoj novih zdravilnih učinkovin do zaključka predklinične faze, kar je bilo v tem laboratoriju že uspešno izvedeno na različnih bioloških sistemih, pri katerih smo raziskovali encimske tarče in racionalno načrtovanje zaviralcev teh encimov iz različnih kemijskih strukturnih razredov. Sodelavci laboratorija sodelujejo pri pouku na Fakulteti za farmacijo in prenašajo aktualna znanja na študente. Prav tako v zadnjem času raste interes svetovnih farmacevtskih firm za intenzivno sodelovanje z inovativnimi raziskovalnimi skupinami iz akademskih laboratorijev. Tako sodelovanje je lahko osnova za ustanavljanje visokotehnoloških podjetij, kar je prioriteta v ekonomskem razvoju Republike Slovenije v 21. stoletju. Funkcionalna znanja, ki jih pridobijo in razvijajo mladi raziskovalci projektne skupine so osnova, na kateri se lahko taka biotehnološka podjetja razvijajo in organizirajo. Posredni pomen programa za utrjevanje nacionalne identitete se izraža predvsem kot posledica publiciranja znanstvenih rezultatov v mednarodnih revijah in patentiranja v svetu. Hkrati prizadevanja raziskovalne skupine, da bi uspeli z razvojem originalne zdravilne učinkovine v Sloveniji, prispevajo k mednarodnemu ugledu naših

raziskovalcev.

ANG

The successful work of our program group gives the opportunity to perform excellent research and transfer our knowledge and experience to other users, both from the research community and industry. We also participate in the educational process, by mentoring diploma and doctoral students, and collaborate with users to solve their given problems. Novel knowledge obtained by this project contributes to further development of the field of pharmacy, biotechnology and biomedicine in Slovenia. Indirectly, the programme influences the national identity as a consequence of publication of scientific achievements in international journals and patents. Within the programme we develop and carry out multiscale simulations of biomolecular systems combining various numerical approaches. e.g., allatom and coarse-grained molecular dynamics methods as well as computational fluid dynamics techniques. The developed methods we also employ in the pedagogical environment and use for popularization of the scientific field. The programme group members are mentors/comentors for several doctoral thesis in physics, computer science, pharmaceutical science, and chemistry. The project group members are also lecturers at the Faculty of Mathematics and Physics and Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana. The multiscale methods, which were develop and employed in this programme, should pave the way for simulation based studies of pharmaceutical and medical interest, e.g., targeted drug delivery. Since the programme group members collaborate with the Slovenian pharmaceutical industry, i.e., Lek (Sandoz) and Krka, we envisage that our biomolecular simulation results may be of interest for potential applications in the pharmaceutical industry. The research activity directed towards development of a novel chemical entities to the end of preclinical research has been completed successfully in this laboratory for a variety of biological systems in which enzymatic targets and rational design of inhibitor molecules of diversified chemical classes were performed. Members of the laboratory are involved in teaching at Faculty of Pharmacy at University of Ljubljana and transfer their knowledge to students. There is also a continuously growing interest of the world pharmaceutical industry to promote an intense collaboration with innovative groups in academia. Such collaboration is potentially a basis for formation of hightech biotechnological companies that has been a priority for the Slovenian economic development of the 21st century. Indirectly, the programme influences the national identity as a consequence of publication of scientific achievements in international journals and patents. Furthermore, the efforts of the research team to develop an original chemical entity into drug contributes to the international distinction of our research.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	3
bolonjski program - II. stopnja	2
univerzitetni (stari) program	2

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
25493	Andrej Perdih	<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"/>	
29677	Matjaž Brvar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31147	Staš Bevc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
37452	Samo Lešnik	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30286	Blaž Vehar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

26516	Jernej Zidar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28560	Nejc Carl	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33209	Kati Rozman	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij

Dr. - Doktorat znanosti

MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
25493	Andrej Perdih	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29497	Nikola Minovski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29677	Matjaž Brvar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
31147	Staš Bevc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
30286	Blaž Vehar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	B - Družbene dejavnosti	
26516	Jernej Zidar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
28560	Nejc Carl	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo	
33209	Kati Rozman	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	F - Drugo	

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	
0	Csaba Nagy	B - uveljavljeni raziskovalec	1	

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 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

COST 2010-2013 projekt CM0801 "New Drugs for Neglected Diseases" (vodja: T. Šolmajer)
 COST 2013-2015 projekt CM1307 "Targeted chemotherapy towards diseases caused by endoparasites" (vodja: T. Šolmajer)

Japonska - Slovenija 2006-2009, (RIKEN Yokohama (vodja M. Hodoscek)
 Hrvaška-Slovenija 2009-2010, Sanja Tomić, Institute Rugjer Bosković, Zagreb (vodja M. Hodoscek)
 Hrvaška-Slovenija 2009-2010, Sonja Nikolić, Institute Rugjer Bosković, Zagreb (vodja D. Janežič)
 Romunija -Slovenija 2009- 2010, Mircea Diudea, University of Cluj (vodja D. Janežič)
 Srbija-Slovenija, 2010-2011, Slavica Eric, Fakulteto za farmacijo, Univerza v Beogradu (vodja T. Šolmajer)
 ZDA-Slovenija 2011--2012, Bernard Brooks, NIH/NHLBI/Lab. Computational Biology, Bethesda (vodja D. Janežič)
 Madžarska -Slovenija 2011-2012, Istvan Simon, Institutue for Enzymology, Budapest (vodja D. Janežič)
 Danska -Slovenija 2011-2012 , Jens Honore Walther, Technical University of Denmark. Lyngby (vodja M. Praprotnik)
 Rusija- Slovenija, 2012-2013, Vladimir Poroikov Institute of Biomedical Chemistry of Rus. Acad. Med. Sci. ,Moscow (vodja D. Janežič)
 Romunija -Slovenija 2012-2013, Dan Florin Mihailescu , Univesity of Bucharest, Bucharest (vodja: F. Merzel)
 ZDA -Slovenija2013-2014, Bernard Brooks NIH/NHLBI/Lab Computational Biology, Bethesda (vodja D. Janežič)
 ZDA -Slovenija 2014-2015, Začeta NikolovskaColeska, Medical School, University of Michigan, Ann Arbor (vodja T. Šolmajer)

14.Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

2009 Lek, d.d član skupine Sandoz Uporaba računalniških kapacitet za obdelavo NMR spektrov (vodja M.Hodoscek)
 20112012 Lek, d.d član skupine Sandoz Modeliranje biofarmaceutskih molekul (vodja D. Janežič)
 2013 Lek. d.d, član skupine Sandoz Profiliranje biološkega zdravila z insilico metodami (vodja M. Hodoscek)
 20132015 Ljubljanske mlekarne , Prehranski lovilci kancerogenov (vodja U. Bren)
 2014 Lek. d.d, član skupine Sandoz Profiliranje biološkega zdravila z insilico metodami (vodja J. Konc)

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

SLO

--

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 ¹⁸	

17.Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

ZAVADLAV, Julija, NUNO MELO, Manuel, MARRINK, Siewert J., PRAPROTNİK, Matej. Adaptive resolution simulation of an atomistic protein in MARTINI water. Journal of chemical physics, ISSN 0021-9606, 2014, vol. 140, iss. 5, str. 054114-1-054114-4.

V članku je prikazana simulacija molekulske dinamike proteina G z adaptivno ločljivostjo in v večskalni vodi. Atomistična voda okoli proteina je sklopljena z mezoskopsko vodo v okolici. Tak večskalni pristop je kompatibilen s široko uporabljenim potencialnim poljem MARTINI in pomembno razširi območje biomolekularnih simulacij.

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

KONC, Janez. ProBiS-ligands : a web server for prediction of ligands by examination of protein binding sites : lecture at the Department of Chemistry and Chemical Biology, 15. 7. 2014, Harvard, Cambridge, MA, USA. [COBISS.SI-ID 5525786]

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

Tomaž Šolmajer

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

4.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/117

¹ 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](#)

² 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](#)

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

⁴ 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](#)

⁵ 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](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ 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](#)

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

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

¹¹ 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](#)

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

¹³ 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](#)

¹⁴ 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](#)

¹⁵ 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](#)

¹⁶ 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](#)

¹⁷ 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](#)

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

¹⁹ 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 priponko/-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/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

F2-F0-2A-C2-93-6E-F3-EC-9C-B9-5B-DA-E5-7F-75-85-AD-67-5A-50