

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/919

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0012
Naslov programa	Molekulske simulacije in bioinformatika
Vodja programa	2286 Branimir Borštnik
Obseg raziskovalnih ur	27.200
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	104 Kemijski inštitut

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Študirali smo spektroskopske lastnosti številnih vodikovo vezanih sistemov, od izoliranih molekul do tekoče vode in sistemov v kristaliničnem stanju. Uporabljali smo vibracijsko in NMR spektroskopijo v povezavi z računalniškimi simulacijami. Vodikovo vezani sistemi so izrazito neharmonski. Za reprodukcijo vibracijskega spektra rabimo zanesljivo Born-Oppenheimerjevo (BO) površino, za katero rešujemo vibracijsko Schroedingerjevo enačbo. Za nekatere sisteme ni bilo potrebno kvantizirati gibanja jeder, medtem ko je za druge sisteme to nujen korak do dobrih rezultatov. Za konstrukcijo BO površine smo uporabljali kvantno-kemijske metode, medtem ko smo za časovno neodvisno Schroedingerjevo enačbo za vibracijska stanja uporabljali programski paket razvit v našem laboratoriju. Študirali smo vibracijske spektroskopske lastnosti fenola s poudarkom na vibracijskih gibanjih, povezanih z OH valenčno koordinato. Dobili smo odlično ujemanje z eksperimentom. Naravo močne vodikove vezi v N-oksidu pikolinske kisline smo preučevali z vibracijsko spektroskopijo, vključno z neelastičnimi nevtroni, in računskimi metodami. Poleg OH valenčnega gibanja smo kvantizirali tudi OO koordinato. Izračun kemijskih premikov pri devteriranju je bil prvi primer dvodimenzionalnega obravnavanja vodikove vezi pri izračunu NMR parametrov. Z uporabo klasične molekulske dinamike smo študirali temperaturno odvisnost vibracijskega spektra tekoče vode, še posebej HOH upogibnega nihanja. Vzrok za razmeroma slabo ujemanje izračunanega spektra z eksperimentalnim oženjem spektralnega traku pri dvigu temperature smo pripisali nenatančnemu empiričnemu potencialu. Uporabili smo Car-Parrinello *ab initio* molekulsko dinamiko za simulacijo konture traku valenčnega nihanja skupine OH v vodikovi vezi v Mannichovi bazi in N-oksidu pikolinske kisline. Konturo smo izračunali kot vsoto prehodov med osnovnim in prvim vzbujenim vibracijskim stanjem OH valenčnega nihanja, dobljenih iz konfiguracij, ki jih generira molekulska dinamika. Ujemanje izračunanih kontur z eksperimentalnimi je bilo zelo dobro.

Pri študijah vodikovo vezanih sistemov smo posebno pozornost namenili vplivu okolice na strukturo in dinamiko vodikove vezi. Pokazali smo, da polarna okolica (topilo, kristalno polje) v večini primerov znatno spremeni medatomske razdalje in vibracijske frekvence za nihanja, v

katerih je udeležen vodikovo vezani proton. Zaradi velike zahtevnosti kvantno kemijskega modeliranja kondenziranega stanja so naše objavljene študije vpliva okolice na vodikovo vez (N-oksidi pikolinske kisline, natrijev hidrogenbissulfat) med prvimi te vrste, med njimi posebej proučevanje vpliva periodičnega kristalnega polja. Uporaba periodičnih robnih pogojev pri modeliranju vodikovo vezanih sistemov ostaja izziv tudi za prihodnje programsko obdobje.

Direktna aplikacija kvantizacije nuklearnega gibanja je bil izračun tuneliranja in H/D kinetičnega izotopskega efekta v encimskih centrih. Kvantizirali smo nuklearno gibanje za reaktivni korak v lipoksigenazi s »path« integracijo, vibronsko formulo in numerično propagacijo valovne funkcije za proton. Z vsemi tremi metodami smo reproducirali eksperimentalno vrednost H/D kinetičnega izotopskega efekta 81. Pokazali smo, da je visok izotopski efekt posledica šibke sklopitve protonskega gibanja z ostalimi gibanji v encimu. Šibka sklopitev ima vzrok v majhnih spremembah porazdelitve naboja pri reaktivnem koraku. Študija najpočasnejšega koraka encimske katalize daje vpogled v strukturo prehodnega stanja.

Analogi prehodnega stanja so inhibitorji encimov in kandidati za nove učinkovine. (i) Mur ligaze igrajo pomembno vlogo v intercelularni biosintezi bakterijskega peptidoglikana, glavne komponente bakterijske celične stene, in predstavljajo privlačno tarčo za načrtovanje novih protimikrobnih učinkovin. MurD (UDP-*N*-acetilmuramoil-L-alanine:d-glutamat ligaza) katalizira adicijo d-glutamata na citoplazmatski intermediat UDP-*N*-acetilmuramoil-L-alanine (UMA), in je druga v vrsti Mur ligaz. Ligaza MurD je stereospecifična za substrat D-glutamat(D-Glu). Objavili smo kristalne strukture visoke ločljivosti MurD v kompleksu z dvema novima inhibitorjema, ki smo ju načrtovali, da oponašata prehodno stanje v reakciji, in vsebujeta D-Glu ali L-Glu. Za obe vezani stanji derivatov *N*-sulfonil-d-Glu in *N*-sulfonil-L-Glu smo tudi izmerili njuno kinetiko. Rezultati predstavljajo odlično izhodišče za nadaljnji razvoj novih inhibitorjev tega encima. (ii) Strukturne študije MurD iz *E.coli*, tridomenskega encima, ki prejema energijo iz hidrolize ATP, so identificirale dve neaktivni »odprti« konformaciji, glede na položaj domene C. Hipoteza avtorjev je bila, da se s togo rotacijo te domene encim zapre v »zaprto«, aktivno konformacijo, katere strukturo so prav tako določili eksperimentalno. S simulacijami ciljane molekulske dinamike (TMD) smo študirali vezavni proces za substrat in opazovali strukturne spremembe encima med prehodom iz neaktivne v aktivno konformacijo. Identificirali smo ključne interakcije, ki so potrebne za konformacijski prehod in vezavo substratov. Rezultati se dobro ujemajo z eksperimentalno določenim vrstnim redom vezave ligandov in pokazali smo, da je rotacija C-terminalne domene najpomembnejše gibanje pri tem prehodu. Rezultati te študije so pomemben korak k uporabi eksperimentalno določenih proteinskih struktur v strukturno-podprtem načrtovanju novih zaviralcev. (iii) Veliko patogenov je postalo rezistentnih na protimikrobna zdravila zaradi evolucijskega odgovora na čezmerno uporabo protibakterijskih učinkovin. Beta laktami so eden najbolj razširjenih strukturnih razredov antibiotikov, pri katerih je najbolj pogost in najbolj učinkovit mehanizem rezistence sinteza beta-laktamaz. Beta laktamaze razreda C so predvsem cefalosporinaze, v glavnem kromosomsko kodirane, so inducibilne na prisotnost nekaterih beta-laktamov in rezistentne na beta-laktamske inhibitorje na tržišču. Da bi se spopadli s tem problemom, smo načrtali in sintetizirali serijo novih 4-substituiranih trinemov. Pomembno *in vitro* učinkovitost smo izmerili proti beta laktamazam razreda C in dodatno proti beta laktamazam razreda A. Za spojina vodnico LK-157 smo pokazali, da je na mehanizmu zasnovan inaktivator. V kristalnih strukturah dve kompleksov inhibitor-AmpC encim iz *E. cloacae* smo opazili acilacijo amino kisline Ser 64 iz aktivnega mesta te beta-laktamaze razreda C. Relacije struktura-aktivnost v tej seriji kažejo na ključni pomen trinemskega skeleta za zaviralno aktivnost in zanimiv potencial te serije za nadaljnji razvoj.

Razvijali in uporabljali smo metode za izračun proste energije. Razvili smo metodo za razčlenbo proste energije na osnovi Thielejevih kumulantov, ki je direktno uporabna pri načrtovanju zdravil, saj daje aditivne prispevke atomskih skupin k vezavi. Kot prvi smo simulirali kemijske reakcije med končnimi karcinogeni in DNA. Alkilacija tipično poteče na N7 atomu gvanina. Končne karcinogene in DNA smo modelirali s prvih principov, pri čemer smo molekulo DNA aproksimirali z gvaninom. Efekti topila so bili vključeni skozi modela Langevinovih dipolov in reakcijskega polja topila. Obravnavali smo endogene karcinogene kinonskega tipa ter številne eksogene karcinogene vključno z visoko reaktivnima epoksidoma aflatoksina in vinil klorida. Dobili smo odlično ujemanje z eksperimentalnimi konstantami reakcijske hitrosti. Naše študije kažejo, da je karcinogenost neposredno povezana s kemijsko reaktivnostjo. V nadaljevanju smo študirali reakcijo med končnim karcinogenom in elagično kislino. Izračunana konstanta reakcijske hitrosti se je odlično ujemala z eksperimentom. Ta reakcija je vzporedna alkilaciji DNA, zato njen pomen leži v preprečevanju raka s skrbnim načrtovanjem polifenolnih lovilcev končnih karcinogenov. Nenazadnje smo predlagali nov fizikalni mehanizem povečanja hitrosti kemijskih reakcij, kadar je reakcijska zmes

izpostavljena zunanjemu elektromagnetnemu polju mikrovalovnih frekvenc. Potrdili smo ga skozi računalniško simulacijo realistične organske reakcije - nevtralne hidrolize estra. Znatno povečanje kemijske reaktivnosti je bilo posledica rotacijsko vzbujenih reaktivnih zvrsti. Ta rezultat ima lahko resne posledice za interakcijo mikrovalovnega sevanja z živimi organizmi, ki je zaradi vseprisotne mobilne telefonije predmet številnih špekulacij.

Na področju bioinformatike so bile raziskave usmerjene pretežno v analizo genomskih zaporedij primatov in v pojasnitev mutacijskih mehanizmov. Z računalniškimi programi, ki smo jih sami pripravili, smo obdelovali nukleotidna zaporedja genoma človeka, šimpanza in makaka rezus. Primerjave teh treh genomov nam omogočajo vpogled v zadnjih dvajset milijonov let evolucijskih dogajanj. Primerjava treh sorodnih nukleotidnih zaporedij omogoča določitev predniškega zaporedja in tako tudi smer nukleotidnih sprememb. V genomih primatov se spremeni približno en odstotek nukleotidov v desetih milijonih let. Z največjo gotovostjo so določene zamenjave posameznih nukleotidov na področjih, kjer so kodirani proteini. V manjši meri pa so raziskane ostale mutacijske spremembe. Danes je zelo malo znanega o spremenljivosti števila kopij posameznih genov, katerih zapisi se pojavljajo v sorodnih vrstah in v osebkih iste vrste običajno v tandemske razporeditvah. Predmet naših raziskav so tandemske ponovitve na ravni posameznih nukleotidov, dinukleotidov in trinukleotidov. V letošnjem letu in nekaj preteklih letih smo osvetlili nekatere mehanizme, ki vodijo do tandemske ponovitve. Pokazali smo, da je najbolj verjeten mehanizem zdrs polimeraze v procesu replikacije. Z raziskavami na omenjenem področju smo vključeni tudi v mednarodno sodelovanje, saj smo člani Mednarodnega konzorcija za tandemske ponovitve in sodelujemo v SSA akciji QLK-019-106, ki jo vodijo raziskovalci Kings Collegea v Londonu in je financirana v okviru 6. OP.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Predlagani raziskovalni cilji so bili v celoti doseženi.

Preučevali smo kemijsko reakcijo med končnimi karcinogeni in DNA (gvanin na poziciji N7). Kvantno kemijski izračuni skupaj z različnimi solvatacijskimi modeli dajo aktivacijske proste energije, ki so v skladu z eksperimentom. To so prvi izračuni kemijske reaktivnosti DNA s končnimi karcinogeni epoksidnega tipa na planetu. Preučevali smo dinamiko prenosa protona v vodikovo vezanih sistemih in encimskih centrih. Zanesljive simulacije dinamike protona zahtevajo kvantno dinamsko obravnavo zaradi kvantne narave gibanja jeder. Razvijali smo računsko metodologijo za tovrstne simulacije. Metodologijo smo uporabili za študij vibracijske dinamike vodikovo vezanih sistemov, ki se odražajo v vibracijskih spektrih. Delo je potekalo v sodelovanju s prof. Hadžijem, ki je vodil eksperimentalni del raziskav. Razvito metodologijo smo uporabili za simulacijo prenosa vodika v encimu lipoksigenaza skupaj z dr. Warshelom, ki smo jih objavili v seriji člankov. Delali smo na razvoju metodologije izračunov proste energije v bioloških sistemih in aplikacijah metodologije na DNA polimerazi.

Delali smo na razvoju novih trombinskih, beta laktamaznih, DNA giraznih in Mur ligaznih inhibitorjev. Delo je vključevalo sintezo, molekularno modeliranje in strukturne študije. Nekaj spojin vodnic je izredno obetavnih in pričakujemo, da bo vsaj ena od njih vstopila v eno od kasnejših faz razvoja.

Raziskovalno delo povezano z reaktivnostjo karcinogenov bo v prihodnosti privedlo do klinične uporabe lovilcev končnih karcinogenov, kar bo prispevalo k preprečevanju rakavih obolenj.

Raziskovalni program je relevanten za družbo, ker je razvita metodologija biomolekularnih simulacij direktno uporabna pri načrtovanju zdravilnih učinkovin, ki zanimajo domačo farmacevtsko industrijo. Raziskave s področja mikrovalovne katalize odpirajo nov pogled na interakcijo elektromagnetnega polja z biološkimi molekulami v kontekstu karcinogeneze (radarji, mobilni telefoni, mikrovalovne pečice). Prihodnost programa bo prinesla sintezo med molekularnimi simulacijami in bioinformatiko in nadaljevanje raziskav encimov in DNA s tesno povezavo z eksperimentalnim delom. Vsi študirani sistemi bodo medicinsko relevantni.

Na področju bioinformatike smo raziskali mehanizme, ki vodijo do tandemske ponovitve. Ustvarili smo več podatkovnih baz mikrosatelitov in homeopeptidov ter natančne modele evolucije mikrosatelitov. Postali smo ustanovni člani Mednarodnega konzorcija za tandemske ponovitve in sodelovali smo v SSA QLK-019-106, ki jo vodijo raziskovalci Kings Collegea v Londonu in je bila financirana v okviru 6. OP.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> (A. 01) STARE, Jernej, JEZIERSKA, Aneta, AMBROŽIČ, Gabriela, KOŠIR, Iztok Jože, KIDRIČ, Jurka, KOLL, Aleksander, MAVRI, Janez, HADŽI, Dušan.
		<i>ANG</i> (A. 01) STARE, Jernej, JEZIERSKA, Aneta, AMBROŽIČ, Gabriela, KOŠIR, Iztok Jože, KIDRIČ, Jurka, KOLL, Aleksander, MAVRI, Janez, HADŽI, Dušan.
	Opis	<i>SLO</i> Članek vsebuje računsko študijo primarnega in sekundarnega (13C) izotopnega efekta ob zamenjavi vodikovo vezanega protona z devteronom.
		<i>ANG</i> A quantum mechanical computational study of primary and secondary isotope effects upon H-bond deuteration is presented.
	Objavljeno v J. Am. Chem. Soc., 2004, vol. 126, no. 13, str. 4437-4443. [COBISS.SI-ID 3008282] JCR IF: 6.903, SE (6/125), chemistry, multidisciplinary, x: 1.711.	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID 3008282	
2.	Naslov	<i>SLO</i> (A. 01) PLANTAN, Ivan, et al.
		<i>ANG</i> (A. 01) PLANTAN, Ivan, et al.
	Opis	<i>SLO</i> Načrtovali in sintetizirali smo serijo novih 4-substituiranih trinemov, ki so pokazali pomembno zaviralno aktivnost na beta laktamaze razredov C in A. Spojina vodnica Lk-157 deluje kot inaktivator, zasnovan na mehanizmu. V kristalnih strukturah dveh kompleksov inhibitor-AmpC encim iz E. cloacae smo opazili acilacijo amino kisline Ser 64 v aktivnem mestu te beta-laktamaze razreda C. Relacije struktura-aktivnost v tej seriji kažejo na ključni pomen trinemskega skeleta za zaviralno aktivnost in zanimiv potencial te serije za nadaljnji razvoj.
		<i>ANG</i> In an ongoing effort to alleviate this problem a series of novel 4-substituted trinems was designed and synthesized. Significant in vitro inhibitory activity was measured against the bacterial -lactamases of class C and additionally against class A. The lead compound LK-157 was shown to be a potent mechanism-based inactivator.
	Objavljeno v J. med. chem., 2007, vol. 50, no. 17, str. 4113-4121. [COBISS.SI-ID 3759642] JCR IF (2006): 5.115, SE (4/35), chemistry, medicinal, x: 2.287	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID 3759642	
3.	Naslov	<i>SLO</i> (A. 01) BORŠTNIK, Branko, PUMPERNIK, Danilo. Evidence on DNA slippage step-length distribution.
		<i>ANG</i> (A. 01) BORŠTNIK, Branko, PUMPERNIK, Danilo. Evidence on DNA slippage step-length distribution.
	Opis	<i>SLO</i> V tem delu smo predstavili enostaven model enega bolj pogostih mutacijskih mehanizmov, ki se izražajo v obliki daljšanja in krajšanja kratkih tandemskih ponovitev in je njihov izvor v zdruzi polimeraze v fazi replikacije genetskega materiala. Uporabili smo formalizem hitrostnih enačb, ki nam je omogočil, da smo z uporabo matrične algebre in numeričnih simulacij določili parametre modela, ki opisuje mutacijsko dinamiko tandemskih ponovitev. Delo je pomembno, saj prispevajo spremembe dolžin tandemskih ponovitev približno polovico vseh mutacijskih dogodkov.
		<i>ANG</i> In this work a simple model of mutational modification of genomic material is presented. It refers to elongation and shortening of tandem repeats. We constructed a simple model based on a master equation which enabled us to use a matrix algebra and computer simulation in order to determine the parameters defining the model of mutational dynamics. The approach is important because it reveals the quantitative aspects of the tandem repeat modification. These processes contribute a significant part of genomic modifications.
	Objavljeno v Phys. rev., E Stat. phys. plasmas fluids relat., 2005, vol. 71, no. 3, art. no. 031913 (7 str.). [COBISS.SI-ID 3238170] JCR IF: 2.418, SE (5/24), physics, fluids & plasmas, x: 1.7, SE (2/38), physics, mathematical, x: 1.281	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	

	COBISS.SI-ID	3238170
4.	Naslov	<i>SLO</i> (A. 01) OLSSON, Mats H. M., MAVRI, Janez, WARSHEL, Arieh.
		<i>ANG</i> (A. 01) OLSSON, Mats H. M., MAVRI, Janez, WARSHEL, Arieh.
	Opis	<i>SLO</i> V tem prispevku smo uporabili mikroskopske simulacijske metode in raziskali reakcijo z uporabo reakcijske površine na nivoju empirične valenčne vezi, modela dispergirane polarona, "path" integracije in približka vibronske formule, ki je ekstenzija Marcusovega modela, ki vključuje vibracijska stanja. Naši pristopi so mikroskopski in ne fenomenološki in pomembno je, da reakcijo primerjamo z reakcijo v vodni raztopini. V glavnem smo se osredotočili na lipoksigenazo in v manjši meri še na druge encime. Reproduciralimo velik kinetični izotopski efekt.
		<i>ANG</i> In this article we use reliable state of the art simulation approaches to examine various contributions to enzyme catalysis. We start by demonstrating that we are able to simulate any of the proposed catalytic mechanisms using the empirical valence bond (EVB) potential energy surfaces, the dispersed polaron model and the quantized classical path approach, as well as the approximate vibronic method. We considered the lipoxxygenase reaction, and to lesser extent other enzymes, for specific demonstration. We reproduced the large kinetic isotope effect.
	Objavljeno v	Philos. trans.-R. Soc. Lond., Biol. sci., 2006, vol. 361, no. 1472, str. 1417-1432. [COBISS.SI-ID 3521050] JCR IF: 4.579, SE (8/64), biology, x: 1.845
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3521050
5.	Naslov	<i>SLO</i> (A. 01) BREN, Urban, ZUPAN, Mateja, GUENGERICH, F. Peter, MAVRI, Janez.
		<i>ANG</i> (A. 01) BREN, Urban, ZUPAN, Mateja, GUENGERICH, F. Peter, MAVRI, Janez.
	Opis	<i>SLO</i> Kloroetilen oksid – končni karcinogen vinil klorida – reagira z DNA in s skoraj popolnim izkoristkom vodi do nastanka 7-(2-oksietil)gvaninskega adukta. Hkrati smo iz prvih principov izvedli serijo računalniških simulacij. Efekte hidratacije smo upoštevali z uporabo modelov Langevinovih dipolov in reakcijskega polja topila. Dobljene aktivacijske proste energije so se dobro ujemale z eksperimentalno vrednostjo.
		<i>ANG</i> Chloroethylene oxide, an ultimate carcinogen of vinyl chloride, reacts with DNA giving rise to 7-(2-oxyethyl)guanine adduct in a nearly quantitative yield. We also performed a series of ab initio and density functional theory simulations. Effects of hydration were considered in the framework of solvent reaction field and Langevin dipoles implicit solvation models. In silico activation free energies are in a good agreement with the experimental value.
	Objavljeno v	J. org. chem., 2006, vol. 71, no. 11, str. 4078-4084. [COBISS.SI-ID 3464218] JCR IF: 3.79, SE (7/56), chemistry, organic, x: 2.229
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3464218

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	<i>SLO</i> (F. 32) URLEB, Uroš, ZEGA, Anamarija, STEGNAR, Mojca, TRAMPUŠ-BAKIJA, Alenka, ŠOLMAJER, Tomaž, MLINŠEK, Gregor.
		<i>ANG</i> (F. 32) URLEB, Uroš, ZEGA, Anamarija, STEGNAR, Mojca, TRAMPUŠ-BAKIJA, Alenka, ŠOLMAJER, Tomaž, MLINŠEK, Gregor.
	Opis	<i>SLO</i> Patent ščiti spojine iz vrste trombinskih inhibitorjev z azafenilalaninskim ogrodjem in ustreznim principom delovanja kot predzdravilo. Sistematično variiranje substituent na azafenilalaninskem skeletu je pripeljalo do učinkovitih substanc z benzamidinom na mestu P1 in ustrezno potencialno oralno biološko učinkovitostjo na trombin.
		<i>ANG</i> In this patent substances from a series of thrombin inhibitors with azaphenylalanine scaffold and prodrug principle of action are protected. Systematic variation of substituents on the azaphenylalanine scaffold has led us to efficient compounds with benzamidine in position P1 and potential oral biological activity towards thrombin.

2.	Šifra		F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v		international publication number: 2002/051824 : European patent number: EP 1 355 894 B1 : international application number: PCT/IB2001/002600. Geneva, 16.03.2005. [COBISS.SI-ID 1919345]
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		1919345
	Naslov	SLO	(F. 32) ČOPAR, Anton, ŠOLMAJER, Tomaž, ANŽIČ, Borut, KUZMAN, Tadeja, MESAR, Tomaž, KOCJAN, Darko.
		ANG	(F. 32) ČOPAR, Anton, ŠOLMAJER, Tomaž, ANŽIČ, Borut, KUZMAN, Tadeja, MESAR, Tomaž, KOCJAN, Darko.
	Opis	SLO	V tem patentu je zaščiten sinteza in učinek široke palete analogov iz vrste tricikličnih karbapenemov, ki so pokazali izjemno učinkovitost na beta laktamazah razreda A, C in D, kar jih uvršča med zanimive za nadaljnji razvoj v kombinaciji z odgovarjajočim antibiotikom beta laktamskega tipa.
		ANG	In this patent the synthesis and biological activity of analogues from the series of tricyclic carbapenems are protected. These compounds were extremely effective towards beta lactamases from Classes A,C and D, what renders them potentially interesting for further development in combination with a beta lactam antibiotic.
	Šifra		F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v		European Patent EP 0 946 558 B1, date of publication 30.07.2003. Geneva: World Intellectual Property Organization, International Bureau: The Patent Cooperation Treaty (PCT), 30.07.2003. 61 str. [COBISS.SI-ID 2931482]
3.	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		2931482
	Naslov	SLO	(B. 04) MAVRI, Janez. Simulation of nuclear quantum effects in the systems of biological interest
		ANG	(B. 04) MAVRI, Janez. Simulation of nuclear quantum effects in the systems of biological interest
	Opis	SLO	Janez Mavri je imel plenarno vabljen predavanje na Gordon konferenci o izotopskih efekti. Glavne ideje predavanja so bile povezane z dinamiko prenosa protona v vodikovih vezeh, posebej v povezavi z delovanjem encimov. Predstavil je novo metodologijo za računsko podporo vibracijski in NMR spektroskopiji pri poskusih povezanih z izotopsko zamenjavo. Predavanje je bilo usmerjeno tudi na tuneliranje v encimskih centrih in s tem povezanimi kinetičnimi izotopskimi efekti.
		ANG	Janez Mavri gave an invited plenary lecture at Gordon Conference. Focus of the lecture was on the dynamics of protons in hydrogen bonded systems and in enzymes. A novel technique for computational support of isotope effects in NMR spectroscopy and in vibrational spectroscopy was presented. Tunneling in enzyme centers was discussed, in particular factors leading to large kinetic isotope effects.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		[lecture at the Gordon Research Conference on "Isotopes in biological & chemical sciences"]. Ventura [California, USA], February 12-17, 2006. [COBISS.SI-ID 3476762]
	Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)
	COBISS.SI-ID		3476762
4.	Naslov	SLO	(E. 01) STARE, Jernej. Nagrada Kemijskega inštituta za izjemno doktorsko delo (zaključeno 2003).
		ANG	(E. 01) STARE, Jernej. National Institute of Chemistry's Award for Outstanding Doctoral Thesis (2003).
	Opis	SLO	V svoji doktorski disertaciji z naslovom "Dinamika in struktura sistemov s kratkimi vodikovimi vezmi" je avtor z različnimi teoretskimi pristopi in simulacijami proučeval lastnosti vodikovih vezi, ugotavljal povezave med njimi ter razvil metodološki pristop za zanesljivo napovedovanje strukturnih in spektroskopskih lastnosti sistemov z vodikovimi vezmi.
		ANG	In his Ph.D. thesis entitled "Dynamics and structure of systems with short hydrogen bonds", the author studied characteristics of hydrogen bonds and relations between them by means of a variety of theoretical approaches and

			simulations. A novel methodology for computational treatment of molecular vibrations in hydrogen bonds was proposed in his work.
	Šifra	E.01	Domače nagrade
	Objavljeno v	Ljubljana: Kemijski inštitut, 8.dec.2005. [COBISS.SI-ID 3469338]	
	Tipologija	2.08	Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID	3469338	
5.	Naslov	SLO	(G. 01. 02) Vloga za akreditacijo samostojnega visokošolskega zavoda »Raziskovalna šola Kemijskega inštituta«
		ANG	(G. 01. 02) Application for the accreditation of post graduate school named »School of Science at the National Institute of Chemistry«
	Opis	SLO	Kemijski inštitut (KI) je v letu 2007 uradno začel postopek za ustanovitev lastnega visokošolskega zavoda, ki bo obogatil slovensko podiplomsko izobraževanje z novimi interdisciplinarnimi študijskimi programi s področja strukturne kemije, molekularne biologije, biotehnologije in drugih področij iz raziskovalne dejavnosti KI.
		ANG	In 2007, National Institute of Chemistry (NIC) has officially initialized the process of establishing a new independent faculty, which will provide modern interdisciplinary studies of structural chemistry, medicinal chemistry and other topics related to the research activities of NIC.
	Šifra	F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev
	Objavljeno v	Dokumentirana pri Svetu za visoko šolstvo pod št. 0141-11/2007 (documented at the Expert Council for High School Education of the Slovenian Ministry of Higher Education, Science and Technology, application no. 0141-11/2007).	
	Tipologija	2.14	Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)
	COBISS.SI-ID	0141112007	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Glavni cilj programa je bilo globlje razumevanje dinamičnih aspektov procesov, povezanih z biološkimi makromolekulami. Ključnih elementov encimske katalize ne razumemo zadosti. Tako na primer ni povsem jasno, kakšna je vloga daljnosežne elektrostatike, fluktuacij in tuneliranja. Posebno pozornost smo namenili študiju tuneliranja vodikovega jedra v biokatalizi in vodikovih vezeh. Iz razumevanja reaktivne stopnje katalize lahko sklepamo na strukturo in porazdelitev naboja prehodnega stanja, ki je osnova za načrtovanje učinkovin kot analogov prehodnega stanja. Hkrati smo študirali modelne vodikovo vezane sisteme z mnogo manjšim konformacijskim prostorom. Zaradi mehanicistične analogije lahko zeolitne katalizatorje primerjamo z encimi. Sistematska primerjava faktorjev, ki prispevajo k encimski in zeolitni katalizi, predstavlja pomemben in izviren prispevek k razvoju znanosti. Prvi smo študirali reakcije DNA s končnini karcinogeni epoksidnega in kinonskega tipa na ab initio nivoju. Razvili smo mikroskopski model mikrovalovne katalize in ga uporabili pri študiju nevtralne hidrolize estra. Naše študije bioinformatike so dale dodatno informacijo o biološki evoluciji na molekularnem nivoju in tako prispevale dodatna znanja relevantna za patologijo in zdravljenje različnih bolezni vključno s karcinogenezo.

Delali smo na novih molekularnih tarčah v smislu razvoja novih antibiotikov. Področje je izrazito relevantno zaradi odpornih sevov patogenih bakterij. Naše raziskave so dale pomembne informacije za načrtovanje spojin vodnic za antibiotike. Hkrati smo z izračuni prehodnega stanja dobili globlji vpogled v naravo encimskih reakcij in vplivu strukture na katalitični korak in afiniteto vezave inhibitorjev.

Rezultati našega dela so bili objavljeni v revijah z visokim faktorjem vpliva in o rezultatih smo in bomo poročali na mednarodnih konferencah.

ANG

The main goal of the proposed program was to improve the understanding of dynamical aspects of processes associated with biological macromolecules. The key questions concerning enzymatic reactions are not yet properly understood and issues like role of long-range electrostatic interactions, fluctuations and tunneling remain unclear. In particular, we quantified

the relevance of hydrogen tunneling in biocatalysis and hydrogen bonds. From proper understanding of the rate limiting step one can devise the structure and charge distribution of the transition state that is used for drug design based on transition state analogs. In parallel we studied hydrogen bonded systems that are useful as model systems for enzyme centers with much smaller conformational space. We found similarities between zeolite catalysts and enzymes. A systematic comparison between the factors that contribute to their activity will represent an important contribution for the development of science.

We pioneered ab initio computational studies of DNA modification with the ultimate carcinogens of the epoxide and quinone type. We developed a microscopic model for microwave catalysis and applied it to neutral hydrolysis of ester bond. Our bioinformatics studies gave additional insight into biological evolution on molecular level giving rise to additional knowledge relevant to pathology and treatment of various diseases, including cancer.

We worked toward novel molecular targets relevant for discovery and development of novel antibiotics. The field is highly relevant for medicine in the spirit of resistant pathological strains. Our research gave important information concerning design of new lead compounds for antibiotics. Moreover calculations of the transition state structure gave additional insight into the nature of catalytic step and inhibitor binding. The results of our work were and will be published in high rank journals and were reported at international conferences.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Naše študije so dale dodatne informacije o strukturi, vezavi in reaktivnosti encimov in DNA, kar je nujen pogoj za načrtovanje zdravilnih učinkovin. Naša programska skupina je trenutno edina v Sloveniji, ki se ukvarja z računskimi aspekti reaktivnosti DNA. Prvi smo izračunali reaktivnost DNA s končnim karcinogenom epoksidnega tipa; to je kemijska reakcija, ki je odgovorna za začetek karcinogeneze. Naše znanje s področja mikrovalovne katalize smo kombinirali z raziskovalci s področja onkologije v smislu pojasnitve nastanka tumorjev povezanih z mobilno telefonijo. Rezultati našega dela imajo potencialni prispevek k preventivi in zdravljenju rakavih obolenj.

Samo naša raziskovalna skupina ima v Sloveniji ekspertizo s področja tuneliranja v encimskih centrih in nihče drug ne nudi tako močne računske podpore vibracijski in NMR spektroskopiji. Ohranitev raziskovalno razvojnih kapacitet v farmacevtski industriji je nacionalna prioriteta zabeležena v vseh strateških dokumentih RS. V Sloveniji in v drugih državah poteka intenzivno spremljanje bakterijskih sevov, ki so odporni na različne antibiotike, na nivoju bolnišnic in javnega zdravstva, ter v okviru raziskav na področju biomedicine. Farmacevtska družba Lek je v preteklosti prepoznala potencialno dodano vrednost raziskav novih molekul in je del sredstev, ki jih je namenjala raziskovalno-razvojni dejavnosti, usmerila v raziskave odkrivanja in razvoja novih zdravilnih učinkovin, predvsem na protimikrobnem in kardiovaskularnem terapevtskem področju. Te raziskave so bile ciljno usmerjene in podprte z mednarodnim sodelovanjem, žal pa je tuji lastnik raziskave novih molekul prekinil. Tako so naša prizadevanja, ki so v bližnji preteklosti vodila do zelo obetavnih učinkovin, ostala brez možnosti uspešnega zaključka razvoja originalne učinkovine do stopnje kliničnega kandidata (do konca predklinike). Zato je ključnega pomena, da se s pričujočim programom te raziskave ohranijo in nadaljujejo z ekipo mladih, a na ciljni produkt – novo učinkovino - osredotočenih raziskovalcev. Na drugi strani je to smiselno zaradi vpetosti predlaganih raziskav v trende svetovne farmacije, kjer je čedalje bolj prisotno partnersko sodelovanje farmacevtskih multinacionalk z intenzivno inovativnimi skupinami kot so n.pr. akademske raziskovalne skupine ali manjše samostojna biotehnoška podjetja. Te odkrivajo in izvršijo razvoj učinkovine do določene stopnje predkliničnega razvoja, kar zagotavlja multinacionalki kvalitetno osnovo za nadaljnji razvoj v kliniki, pripravo regulatorne dokumentacije in trženje učinkovine. Nadaljevanje in intenziviranje raziskav pomeni utrditev vrhunskega aplikativnega raziskovanja, kar je za Slovenijo še posebej pomembno, saj zaostajamo na področju visoko tehnoloških podjetij z lastnimi raziskavami za bolj razvitimi državami.

Naša raziskovalna skupina je omogočila zaposlovanje vrhunskih domačih raziskovalcev in s tem povečuje gospodarnost financiranja podiplomskega študija biomedicine, hkrati pa vzpostavlja in nadaljuje dosedanje zelo uspešno raziskovalno sodelovanje univerze in inštituta. Nezanemarljiva prednost take raziskovalne skupine je prav gotovo potencialno odpiranje novih delovnih mest za vrhunsko izobražene mlade raziskovalce.

ANG

Our studies gave additional insight into structure, binding and reactivity of enzymes and DNA, what is a necessary condition for drug design. We are the only group in this country dealing with computational aspects of DNA reactivity. We reported the first ab initio calculations of DNA with the ultimate carcinogens of the epoxide type, a chemical reaction responsible for initial step of carcinogenesis. We combined our knowledge of chemical reactivity including microwave

catalysis with researchers in the field of oncology to better understand carcinogenesis and hopefully cancer will be one day prevented and treated more successfully than today. We are the only group in Slovenia where tunneling in the systems of biological relevance is studied. Nobody else is offering advanced computational support to vibrational spectroscopy and zeolite catalysis.

Research collaboration with pharmaceutical industry during the entire duration of the research program was maintained. The preservation of research capacity in pharmaceutical industry is a national priority cited in strategic documents of Republic of Slovenia. In hospitals and public health organisations primarily classification and taxonomy research of resistant specific bacterial strains and rationalization of use of antibiotics are performed, and to a lesser degree discovery of novel antibiotics is studied. Lek – pharmaceutical company is traditionally one of the technologically most advanced industrial units. As such it has recognized the importance and high added value of research on novel chemical entities(NCE), in particular in the antimicrobial and cardiovascular area. These activities were focused and established an international collaboration network. However, most recently the new owner has stopped this research and our successful studies have been left without conclusive stages. Thus it was of key importance to restore the work and enable young researchers to continue their goal – novel drug molecule – oriented research. On the other hand, the current trends in big pharmaceutical industry point toward partner collaboration of multinational companies with academic research group programs or small biotech companies. These smaller, flexible groups provide for innovative step to the end of preclinical development what forms subsequently the basis for further development in clinic, regulatory documentation activities and marketing of the substance performed by the big pharma. Continuation of research in the area of NCE's would solidify the excellency in application research what has been repeatedly stressed in our national strategy since Slovenia is still lacking high tech research-based biotech companies.

The group members are teaching at the University of Ljubljana and/or are mentors of students at undergraduate and graduate level at various faculties (chemistry, pharmacy, physics, biomedicine). Thus the efficacy of graduate studies is enhanced and a comparative advantage of such program is a potential for creation of new working places for young researchers. Introduction of modern technology and focused knowledge is a key feature for further development of pharmacy and biotechnology e.g in spin-off biotech in Slovenia.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	1	1
- doktorati	5	5
- specializacije		
Skupaj:	6	6

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	3		
- gospodarstvo	2	1	
- javna uprava	1		
- drugo			
Skupaj:	6	1	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske	
--	--	--

	baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Acta Chimica Slovenica (ISSN: 1318-0207; http://acta.chem-soc.si/)	20
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	2
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	1
- študenti, doktorandi iz tujine	1
Skupaj:	4

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

1. Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance EUR-INTAFAR, Contract No. 512138 - integrirani projekt 6. OP EU (2005-2009)
2. Načrtovanje, sinteza in biokemično vrednotenje inhibitorjev biosinteze peptidoglikana kot potencialnih protibakterijskih učinkovin PROTEUS (bilateralni projekt Slovenija - Francija, 2001-2004)
3. Teoretske in eksperimentalne raziskave intramolekularnih in intermolekularnih vodikovih vezi (bilateralni projekt Slovenija - Hrvaška, 2006-2007).
4. Simulacija dinamike protona v biološko relevantnih sistemih (bilateralni projekt Slovenija - Hrvaška, 2004-2005).
5. Kromatografske metode v analizi farmakološko aktivnih substanc, proučevanje korelacije strukture teh substanc s fizikalno kemijskimi lastnostmi (QSPR) ter z njihovo biološko učinkovitostjo (QSAR) (bilateralni projekt Slovenija - Srbija, 2004-2005).
6. Infrardeči spektri in protonska dinamika v kratkih intramolekularnih vodikovih vezeh (bilateralni projekt Slovenija - Portugalska, 2006-2007).
7. Encimska kataliza - modelni sistemi: prenos protona v vodikovih vezeh z nizko energijsko bariero (bilateralni projekt Slovenija - Hrvaška, 2007-2008).

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

Programska skupina goji dolgoletno sodelovanje s farmacevtskim podjetjem Lek na področju
--

načrtovanja zdravilnih učinkovin. V obdobju od 2004 do danes smo za podjetje Lek opravili štiri industrijske projekte (št. pogodb: RU-55/2004, RU-60/2004, RU-72/2004, RU-126/2006).

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Tomaž Šolmajer je od 3.3.2005 član upravnega odbora Kemijskega inštituta z mandatom do 20.4.2010.

Branimir Borštnik je od leta 2006 član znanstvenega sveta Kemijskega inštituta z mandatom do leta 2010. V obdobju med letoma 2003 in 2005 je bil član istega organa tudi Janez Mavri.

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	MLINŠEK, Gregor, BRUČAN, Andrej.
Opis	Avtorja sta študirala tahikardije z uporabo EKG.
Objavljeno v	Teme iz urgentne interne medicine in kirurgije : zbornik predavanj. Novo mesto: Krka, 2004, str. 10-18. [COBISS.SI-ID 18538969]
COBISS.SI-ID	18538969

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	AVBELJ, Franc, BORŠTNIK, Branko, NOVIČ, Marjana, PLAVEC, Janez.
Opis	Avtorji so pokazali raziskovalno delo na področju genetike, bioinformatike in potencialno uporabo v klinični medicini. Še posebej so izpostavili uporabo metodologije pri karcinogenezi.
Objavljeno v	Spopad z rakom in genetsko pogojenimi boleznimi : raziskave na področju strukturne in teoretične kemije na Kemijskem inštitutu, Delo (Ljubl.), 31. maj 2007, leto 49, št. 123, str. 18, ilustr.
COBISS.SI-ID	3703834

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Fizika
	Vrsta študijskega programa	VSŠ Kemijska tehnologija
	Naziv univerze/fakultete	UL FKKT
2.	Naslov predmeta	Bioinformatika
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL BF
	Naslov predmeta	Metode študija strukture in lastnosti zdravilnih učinkovin
	Vrsta	

3.	študijskega programa	doktorski
	Naziv univerze/fakultete	UL Biomedicina
4.	Naslov predmeta	Molekularne osnove farmacevtske kemije
	Vrsta študijskega programa	doktorski
	Naziv univerze/fakultete	UL Biomedicina
5.	Naslov predmeta	Raziskave v klinični medicini
	Vrsta študijskega programa	doktorski
	Naziv univerze/fakultete	UL Biomedicina
6.	Naslov predmeta	Bioinformatika
	Vrsta študijskega programa	doktorski
	Naziv univerze/fakultete	UL Biomedicina
7.	Naslov predmeta	Biomolekularne simulacije
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Mednarodna podiplomska šola J. Stefana

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☒	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☒	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☒	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☒	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☒	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☒	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☒	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☒	☐	

G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☒	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☒	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☒	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☒	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☒	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☒	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☒	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☒	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☒	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☒	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☒	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☒	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☒	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☒	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☒	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☒	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo: 					

Komentar¹⁵

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

- 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, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Branimir Borštnik	in/ali	Kemijski inštitut

Kraj in datum:

Ljubljana

17.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/919

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMŽL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejte konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a