



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0012
Naslov programa	Molekulske simulacije, bioinformatika in načrtovanje zdravilnih učinkovin
Vodja programa	8611 Janez Mavri
Obseg raziskovalnih ur	27200
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2013
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	104 Kemijski inštitut
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.04 Kemija
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.04 Kemija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Naše raziskave so usmerjene v študij kemijske reaktivnosti in nuklearnih kvantnih efektov v sistemih z vodikovo vezjo, ki vključujejo encime in receptorje. Uporabljena metodologija temelji na metodah klasične mehanike, kvantne mehanike in statistično-mehanskih metod. Posebej omenimo Car-Parrinello in QM/MM metodo molekulske dinamike, kjer za povrh še kvantiziramo gibanje jeder. Metodologijo smo uporabili pri izračunih pKa vrednosti in računski podpora študijam strukture in spektroskopskih lastnosti modelnih vodikovo vezanih sistemov, kot je hidratiran histamin in kristalinični natrijev hidrogen bissulfat. Znanje o dinamiki smo uporabili na encimskih centrih, kjer je tuneliranje pomembno: lipoksigenaza in monoamino oksidaza B (MAO B). Za MAO B smo predlagali katalitični mehanizem in mehanizem ireverzibilne inhibicije. Razumevanje katalize in inhibicije MAO je pomembno za razumevanje nevrodegeneracije in zdravljenje

Parkinsonove bolezni ter depresije.

Na področju racionalnega načrtovanja novih antibakterijskih zdravilnih učinkovin smo dosegli pomemben napredek pri načrtovanju zaviralcev bakterijske giraze s strukturno podprtim virtualnim rešetanjem. Na podenoti DNA giraze B smo odkrili nov razred aminotiazolov, ki delujejo inhibitorno na bakterijske DNA giraze v nizkem mikromolarnem območju, na podenoti DNA giraze A pa smo s kombiniranim kemometričnim pristopom in molekularnim modeliranjem zbrali serijo 6 fluorokinolonov z napovedano dobro zaviralno aktivnostjo.

Na področju bioinformatike smo sodelavci laboratorija nadaljevali s študijem točkovnih mutacij znotraj primatov. Pokazali smo, da je deaminacija citozina v CpG dinukleotidih tako pogost pojav, da prekrije nekatere druge dogodke, ki jih lahko reproduciramo le z analizami na osnovi posebej prirejenih algoritmov.

V obdobju financiranja so sodelavci programske skupine objavili 63 znanstvenih člankov v revijah s faktorjem vpliva in imeli prek 100 prispevkov na mednarodnih znanstvenih srečanjih. Programska skupina aktivno sodeluje z Nobelovim nagrajencem za kemijo 2013 Ariehom Warshelom (3 skupne objave) in implementira njegovo metodologijo za modeliranje encimske katalize na prodročje flavoencimov.

ANG

Our research is directed toward understanding of chemical reactivity and nuclear quantum effects in hydrogen bonded systems, including enzyme active sites and receptors. We use classical, quantum and statistical mechanics methods to conduct our research. It is also worth noting that we have the necessary expertise with the well-established Car-Parrinello and QM/MM methods which are augmented with quantization of the nuclear motion. The methodology is applied as computational support of structural studies and vibrational spectroscopy of small hydrogen bonded systems such as hydrated histamine and sodium hydrogen bis sulfate and calculations of pKa values. The knowledge about dynamics of hydrogen bonded systems is applied to enzyme active centers of such systems where tunneling is highly relevant, including lipoxygenase and monoamine oxidases A and B. We proposed a mechanism of the chemical step of MAO B as well a mechanism of its irreversible inhibition. The details of catalytic action and inhibition of MAO is important for the understanding of neurodegeneration and treatment of Parkinson disease and depression.

Significant progress has been achieved in the rational design of novel inhibitors of DNA gyrase B which was achieved by structure based virtual screening. A novel class of antimicrobial aminothiazoles with low micromolar activity at DNA gyrase B subunit has been discovered, and a series of 6-fluoroquinolones active at DNA gyrase A subunit has been selected by using a combined chemometric and molecular modeling approach.

In the field of bioinformatics, the work proceeded by studying the point mutations in the primate branch of human genealogy. We have shown that the cytosine deamination process in the CpG dinucleotide is so

powerful that it overshadows many other processes. Only the analyses by means of custom tailored algorithms can reveal the real course of the evolutionary processes.

During the funding period we published 63 original scientific peer-reviewed papers and had over 100 presentations at international scientific meetings. The program group maintains active collaboration with the 2013 Chemistry Nobel Prize Laureate Arieh Warshel, featuring 3 joint publications and our implementation of Warshel's methodology for the simulation of enzyme catalysis in the field of flavoenzymes.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu²

SLO

Delo programske skupine je bilo usmerjeno v študije vodikovo vezanih sistemov, narave encimske katalize in flavoencimov. Fokus dela je bil na katalizi z načrtovanjem zdravnih učinkovin kot možno uporabo. Velik del raziskovalnega dela so zajemale molekularne simulacije, del raziskovalnega dela pa je bil eksperimentalen. Simulacijske tehnike so vključevale klasično molekulsko dinamiko, kvantno kemijske pristope in hibridne QM/MM metode. Slednje so zlasti uporabne za hierarhično obravnavo reaktivnih procesov v encimskih centrih. Naravo vodikovih vezi v hidriranem histaminu smo simulirali s shemo Car-Parrinello. Pokazali smo, da obročna skupina NH absorbira pri višjih frekvencah kot tri NH protoni protonirane aminoetilne skupine, kar implicira, da je kemijska vez v prvi skupini močnejša kot v drugih treh, in zaradi tega tvori šibkejšo vodikovo vez z vodnimi molekulami v okolici. Na ta način so rezultati simulacije dopolnili eksperimentalni spekter, kjer ne moremo razlikovati med obema vrstama protonov. Proučevali smo tudi vpliv devteracije NH skupin, pri čemer se je absorpcijski trak zožil in premaknil k nižjim frekvencam. Predstavljena metodologija ima splošno uporabnost pri močno koreliranih sistemih, še posebej kot računsko podpora vibracijski spektroskopiji, tudi pri študijah kompleksnega protonskega gibanja (tuneliranja) v encimskih centrih in receptorjih. Znanja in tehnike, povezane z natančno obravnavo vodikove vezi v kondenziranem stanju, smo uporabili tudi kot podporo eksperimentalnim študijam raznovrstnih modelih sistemov, med drugim oksalne kisline in kinonskih derivatov. Navedeni mahjni sistemi omogočajo natančno modeliranje nuklearnih kvantnih učinkov, ki so pomembni za razumevanje tuneliranja v encimskih centrih.

Vidno mesto v raziskovalnem delu so zasedali flavoencimi, predvsem monoamino oksidaza A in B (MAO A, MAO B). Slednja je tarča pri zdravljenju Parkinsonove bolezni. S QM/MM simulacijo smo izračunali pKa vrednosti ključnih aminokislinskih ostankov v aktivnem mestu MAO B. Pokazali smo, da aktivno mesto ni hidrofobno, saj dovoljuje sidranje protoniranega dopamina. Na osnovi kvantno kemijskih izračunov smo predlagali in kvantificirali nov dvostopenjski hidridni mehanizem za deaminacijo aminov, ki jih katalizira MAO. Prvi korak, ki določa hitrost je sestavljen iz prenosa hidridnega iona s substratnega alfa ogljikovega atoma na N5, čemur sledi tvorba adukta z nastalim kationom. Naslednji korak je deprotonacija flavina, ki jo omogočata dve molekuli vode v aktivnem mestu. Nastane reducirani flavin FADH2 in nevtralni imin. Predlagani mehanizem je v skladu z vsemi eksperimentalnimi študijami in izključuje nukleofilni in enoelektronski radikalski mehanizem. Predlagali smo mehanizem ireverzibilne inhibicije MAO z antiparkinsonski acetilenskega tipa. S primerjavo elektrostatskega potenciala v aktivnem mestu smo pokazali, da MAO A in MAO B zelo verjetno delujeta po istem kemijskem mehanizmu. Za MAO B smo napravil simulacijo kemijskega koraka razgradnje dopamina z upoštevanjem polne dimenzionalnosti encimske okolice in vrednotenjem vpliva točkovnih mutacij. Rezultati so pomembni za mehanistične študije ostalih flavoencimov in načrtovanje novih in izboljšanih inhibitorjev MAO.

Odkrili smo več novih strukturnih razredov spojin, ki delujejo kot zaviralci na bakterijske DNA giraze B in dosegli smo pomemben napredek pri napovedovanju aktivnosti 6-fluorokinolonov, ki delujejo kot zaviralci bakterijske giraze A. S pomočjo dostopnih strukturnih informacij vezave naravnega inhibitorja klorobiocina smo s kombinacijo farmakofornih modelov in eksperimentov molekulskega sidranja odkrili serijo substituiranih 5-(2-hidroksibenziliden) rodaninov kot inhibitorjev DNA giraze B v spodnjem mikromolarnem območju in z izkazano protibakterijsko aktivnostjo, in 4,5-bitiazolov z aktivnostjo v nizkem mikromolarnem območju. Vezavo obeh razredov zaviralcev smo preverjali tudi z večimi biofizikalnimi tehnikami: diferenčno dinamično fluorimetrijo, površinsko plazmonsko resonanco (SPR) in mikrotermoforezo (MST). Vezavo najmočnejšega zaviralca na protein smo potrdili tudi z metodo proteinske kristalografije in pri tem pokazali tudi na odlično ujemanje med eksperimentalno določeno vezavno geometrijo inhibitorja in in silico postavljenim modelom vezave.

Združili smo kemometrični pristop za generiranje virtualne kombinatorične knjižnice več kot 50.000 strukturno podobnih 6-fluorokinolonov (6FQ), izhajajoč iz treh poznanih sinteznih poti do tega kemijskega razreda spojin, z metodami računalniško podprtega načrtovanja zdravilnih učinkovin. Ta kombinirani pristop je podal nove smernice za optimizacijo tega razreda zaviralcev podenote A bakterijskega encima DNA giraze.

Peptidoglikanska biosintezna pot predstavlja vrsto potencialnih tarč za načrtovanje protibakterijskih učinkovin, ki so privlačne zaradi selektivne toksičnosti. Med njimi so obetavne tarče predvsem iz družine Mur ligaz. Na osnovi kristalnih struktur MurD v kompleksu z N-sulfonil glutamatnimi zaviralci smo naredili virtualno reševanje baz spojin, s kombiniranjem 3D strukturnih farmakofor in sidranja. Identificirali smo nov razred zaviralcev benzene 1,3 dikarboksilnih derivatov z dualno zaviralno aktivnostjo na MurD in MurE. Strukturne študije N-sulfonil glutamatnih zaviralcev MurD so omogočile tudi študij interakcij pri vezavi, kar daje informacijo za fazo optimizacije spojine vodnice. Z metodo linearne interakcijske energije (LIE) smo izračunali vezavne proste energije za serijo N-sulfonilglutamatnih zaviralcev. Analize interakcijske energije so pokazale, da so nepolarne van der Waalsove interakcije pomembne za vezavo teh inhibitorjev in odlično ujemanje z eksperimentalnimi prostimi energijami vezave.

LK157 je triciklični karbapenem z zaviralnim učinkom na beta laktamaze razreda A in C. Pri testiranju na očiščene encime TEM1 in SHV1 je bil učinkovit v nanomolarnih koncentracijah (IC₅₀s). LK157 je zaviral AmpC beta laktamazo (IC₅₀, 62 nM) >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 primerjali s klavulansko kislino, tazobaktamom in sulbaktamom. LK157 se je pokazal kot učinkovit beta laktamazni inhibitor, z učinkom na βlaktamaze razreda A in C, kar je nujno za uporabo v kliniki, glede na naraščajoči trend bakterijskih sevov odpornih na β-laktamske antibiotike.

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

SLO

Ocenjujemo, da je bil program raziskovalnega dela v celoti realiziran in na nekaterih področjih celo presežen.

Raziskovalni program je bil naravnani k pridobivanju novih spoznanj o strukturi in aktivnosti vodikovo vezanih sistemov, naravi encimske katalize in načrtovanju encimskih zaviralcev kot potencialnih novih zdravilnih učinkovin. Študije majhnih vodikovo vezanih sistemov smo opravili na visokem nivoju teorije, vključno s CarParrinello molekulske

dinamiko in dosledno kvantizacijo gibanja jeder. Študirali smo elektronsko gostoto progresivno oksidiranih organskih zvrsti z metodo Atoms in Molecules (AIM), ki jo je predlagal Bader s sodelavci. Pokazali smo, da sta atomski volumen in atomski naboj ogljikovega atoma pomembna parametra, ki sta povezana z zmanjšanjem elektronske gostote. Ta dva parametra smo predlagali kot merilo za stabilnost zvrsti. Študija je pomembna za načrtovanje (bio)razgradljivih polimerov. Na področju simulacije encimskih reakcij smo študirali mehanizem flavoencimov in predlagali kemijski mehanizem razgradnje dopamina z encimom MAO B in ireverzibilne inhibicije encima. Zastavljeni raziskovalni cilji so bili v celoti izpolnjeni in v določeni meri so presegli pričakovanja (mehanizem MAO B). Rezultati raziskav so pomembno doprinesli k svetovni zakladnici znanja in so bili objavljeni v uglednih znanstvenih revijah.

V letu 2012 sta se upokojila starejša raziskovalca dr. Borštnik in dr. Pumpernik, kar je zaokrožilo njun raziskovalni opus in s tem tudi področje bioinformatike v okviru raziskovalnega programa. Ker se težišče molekularnih simulacij vse bolj prenaša na področje encimologije in načrtovanja zdravil, smo jedro dejavnosti programa prilagodili tej okoliščini.

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 protirakovih učinkovin smo zastavili z uporabo dobro vpeljane metodologije strukturno podprtega načrtovanja, ki obsega načrtovanje zaviralcev s preiskovanjem knjižnic dostopnih spojin z metodologijo virtualnega reševanja 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. Rezultati raziskav so bili objavljeni v mednarodnih revijah, hkrati pa je pomembno ugotoviti, da so bili podeljeni tudi trije mednarodni patenti in vložena patentna prijava.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine⁴

Ni bilo sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	4948506	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Izračun pKa vrednosti potencialnih katalitičnih aminokislinskih ostankov v aktivnem mestu monoaminske oksidaze B

		ANG	Computational study of the pK _a values of potential catalytic residues in the active site of monoamine oxidase B
Opis		SLO	Da bi dobili vpogled v naravo encimske katalize MAO, smo študirali pKa vrednosti treh relevantnih tirozinskih aminokislinskih preostankov v aktivnem mestu MAO B. Izračune smo naredili z vezanim dopaminom in brez njega. pKa vrednosti aminokislinskih preostankov Tyr188, Tyr398 in Tyr435, kakor tudi dopamina, so povišane glede na vrednosti v vodni raztopini, kar je dokaz, da Tyr aminokislinski preostanki ne morejo delovati kot akceptorji protonov. Spremenjene pKa vrednosti Tyr lahko razložimo z dvema efektoma. Vežava sorazmerno velike molekule dopamina znižuje pKa vrednosti tirozina, z vezavo pa je povezano izrivanje molekul vode, kar pKa dviga. Zadnji prispevek je močnejši, kar ima za posledico povišanje pKa vrednosti. Dopamin je v aktivnem mestu najraje v protonirani obliki, vendar je prosta energije deprotonacije majhna. Študija je pomembna za načrtovanje novih in izboljšanih inhibitorjev MAO B.
		ANG	In order to investigate features essential for the modes of action of MAO, we have calculated pKa values of three relevant tyrosine residues in the MAO B active site, with and without dopamine bound as the substrate (as well as the pKa of the dopamine itself in the active site). In conjunction with additional experimental and computational work, the data presented here should lead toward a deeper understanding of mechanisms of the catalytic activity and irreversible inhibition of MAO B, which can allow for the design of novel and improved MAO B inhibitors.
Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of chemical theory and computation; 2012; Vol. 8, Iss. 10; str. 3864-3870; Impact Factor: 5.389; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.348; A': 1; WoS: EI, UH; Avtorji / Authors: Borštnar Rok, Repič Matej, Kamerlin Shina Caroline Lynn, Vianello Robert, Mavri Janez		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	4658202	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Dinamika vodikovih vezi histaminskega monokationa v vodni raztopini
		ANG	Hydrogen bond dynamics of histamine monocation in aqueous solution
Opis		SLO	z IR spektroskopijo in Car-Parrinellovo molekularno dinamiko smo proučevali hidratacijo histamina, neurotransmiterja in mediatorja vnetij, ki je pri fiziološkem pH prisoten v monokationski obliki. Osredotočili smo se na del spektra, ki ustreza valenčnemu nihanju skupin NH, saj so te prostostne stopnje bistvene za interakcijo molekule z vodo, transporterji in receptorji. Računsko modeliranje spektra smo izvedli na dva načina, najprej s Fourierovo transformacijo časovne avtokorelacijske funkcije razdalj NH, nato pa še s kvantizacijo gibanja protona vzdolž vezi NH. Kvantne popravke smo izvedli z metodologijo posnetkov molekulske dinamike, ki smo jo razvili v naši skupini. Ujemanje izračunanega spektra z eksperimentalnim je bilo mnogo boljše v drugem primeru, kar kaže na velik pomen nuklearnih kvantnih efektov tudi v razmeroma šibkih vodikovih vezeh, kakršne tvori histamin z vodo.
			Hydration of histamine was examined by infrared spectroscopy and Car Parrinello molecular dynamics simulation. Histamine is a neurotransmitter and inflammation mediator, which at physiological pH conditions is present mainly in monocationic form. Our focus was on the part of vibrational spectra that corresponds to histamine NH stretching, since these degrees of freedom are essential for its interactions with either water molecules or transporters and receptors. Assignment of the experimental spectra revealed a broad feature between 3350 and 2300 cm ⁻¹ , being centered at 2950 cm ⁻¹ , which includes a mixed contribution from the ring NH and the aminoethyl NH stretching vibrations. Computational analysis was performed in two ways: first, by making Fourier transformation on the autocorrelation

		function of all four NH bond distances recorded during CPMD run, and second, and most importantly, by incorporating quantum effects through applying an a posteriori quantization of all NH stretching motions utilizing our snapshot analysis of the fluctuating proton potential. The one dimensional vibrational Schroedinger equation was solved numerically for each snapshot, and the NH stretching envelopes were calculated as a superposition of the 0>1 transitions. The agreement with the experiment was much better in the case of the second approach. Our calculations clearly demonstrated that the ring amino group absorbs at higher frequencies than the remaining three amino NH protons of the protonated aminoethyl group, implying that the chemical bonding in the former group is stronger than in the three amino NH bonds, thus forming weaker hydrogen bonding with the surrounding solvent molecules. In this way the results of the simulation complemented the experimental spectrum that cannot distinguish between the two sets of protons. The effects of deuteration were also considered. The resulting ND absorption is narrower and redshifted. The presented methodology is of general applicability to strongly correlated systems, and it is particularly tuned to provide computational support to vibrational spectroscopy. Perspectives are given for its future applications in computational studies of tunneling in enzyme reactive centers and for receptor activation.
	Objavljeno v	American Chemical Society; The journal of physical chemistry; 2011; Vol. 115, no. 19; str. 5999-6010; Impact Factor: 3.696; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.171; A': 1; WoS: EI; Avtorji / Authors: Stare Jernej, Mavri Janez, Grdadolnik Jože, Zidar Jernej, Maksić Zvonimir B., Vianello Robert
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	5142810 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Kako monoaminske oksidaze presnavljajo biogene amine? ANG How are biogenic amines metabolized by monoamine oxidases?
	Opis	SLO Na osnovi kvantnokemijskih izračunov smo predlagali in kvantificirali nov dvostopenjski hidridni mehanizem za deaminacijo aminov, ki jih katalizira MAO. Prvi korak, ki določa hitrost, je sestavljen iz prenosa hidridnega iona s substratnega alfa-ogljikovega atoma na N5, čemur sledi tvorba adukta z nastalim kationom. Naslednji korak je deprotonacija flavina, ki jo omogočata dve molekuli vode v aktivnem mestu. Nastane reducirani flavin FADH2 in nevtralni imin. Predlagani mehanizem je v skladu z vsemi eksperimentalnimi študijami in izključuje nukleofilni in enoelektronski radikalski mehanizem. Rezultati so pomembni za mehanistične študije ostalih flavoencimov in načrtovanje novih antidepresivov in antiparkinsonikov. ANG Monoamine oxidases (MAOs) are flavoenzymes important in regulating amine neurotransmitter levels and are the central pharmacological targets in treating depression and Parkinson disease. On the basis of quantum chemical calculations, we have proposed a new twostep hydride mechanism for the MAO-catalysed oxidative deamination of amines. In the ratelimiting first step, through its N5 atom, the flavin abstracts a hydride anion from the substrate alpha carbon atom and forms a strong covalent adduct with the thus created cation. This is followed by flavin N1 deprotonation of the substrate amino group, facilitated with two active-site water molecules, to produce fully reduced flavin, FADH2, and neutral imine. We have demonstrated that our mechanism is in agreement with available experimental data and provided evidence against both traditional polar nucleophilic and single electron radical pathways. These results provide valuable information for mechanistic studies on other flavoenzymes and for the design of new antidepressants and antiparkinsonian drugs.

	Objavljeno v	Wiley-VCH; European journal of organic chemistry; 2012; Vol. 2012, iss. 36; str. 7057-7065; Impact Factor: 3.344; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.608; A': 1; WoS: EE; Avtorji / Authors: Vianello Robert, Repič Matej, Mavri Janez	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	4999450	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Strukturno podprto načrtovanje substituiranih 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 inhibitorja klorobiocina smo s kombinacijo farmakofornih modelov in eksperimentov molekulskega sidranja odkrili serijo substituiranih 4,5'-bitiazolov kot novih inhibitorjev DNA Giraze B z aktivnostjo v nizkem mikromolarnem območju. Celoten razred inhibitorjev smo podrobno študirali tudi z več biofizikalnimi tehnikami: DSF, površinsko plazmonsko resonanco (SPR) in mikrotermoforezo (MST). Vezavo najpomembnejšega inhibitorja smo določili z metodo proteinske kristalografije (x-ray) in pri tem pokazali tudi na odlično ujemanje med eksperimentalno določeno vezavno geometrijo inhibitorja in in silico postavljenim modelom vezave.
		ANG	Starting from the available structural information about the binding of the natural product inhibitor, clorobiocin, we identified a novel series of 4,5` bithiazoles inhibitors of the DNA gyrase B with a low micromolar inhibitory activity, by implementing a two-step structure-based 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 most potent inhibitor was revealed by X-ray 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	
5.	COBISS ID	5190682	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Pregledni članek o razvoju katalitičnih inhibitorjev človeške DNA topoizomeraze II alfa kot novih protirakavih zdravilnih učinkovin
		ANG	Recent advances in the development of catalytic inhibitors of human DNA topoisomerase II[alpha] as novel anticancer agents
	Opis	SLO	DNA topoizomeraze so pomembna skupina encimov, ki katalizira uvedbo topoloških sprememb v DNA molekulo. Zaradi njihove sposobnosti za modulacijo topologije DNA molekule ti proteini predstavljajo pomembno skupino makromolekulskih tarč za razvoj novih zdravilnih učinkovin. Objavljeni pregledni članek predstavlja pregled razvoja katalitičnih inhibitorjev človeške DNA topoizomeraze kot novih protirakavih zdravilnih učinkovin. Katalitični inhibitorji so razdeljeni v štiri skupine glede na njihov molekularni mehanizem delovanja: spojine, ki se vežejo v ATP vezavno mesto, spojine, ki preprečijo hidrolizo ATP molekule, spojine, ki preprečijo vezavo med DNA in topoizomerazo II, in spojine, ki preprečijo cepitev dvovijačne DNA molekule.
			DNA topoisomerases comprise an important family of enzymes that catalyse the induction of topological changes in the DNA molecule. Due to

	ANG	their ability to modulate the topology of the DNA molecule, represent an important collection of design targets for novel anticancer drugs. The published review provides an overview of the development of catalytic inhibitors of the human topoisomerase II enzyme as potential novel anticancer agents. The group of catalytic topoII inhibitors is classified into four types according to their molecular mechanism of action: inhibitors that bind to the ATP binding site, inhibitors that prevent the ATP hydrolysis step and trap the enzyme in a closed clamp, inhibitors that block the DNA cleavage and inhibitors that prevent the enzyme binding to the DNA.
Objavljeno v		Bentham Science Publishers; Current medicinal chemistry; 2013; Vol. 20, no. 5; str. 694-709; Impact Factor: 4.070; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.729; A': 1; WoS: CQ, DX, TU; Avtorji / Authors: Pogorelčnik Barbara, Perdih Andrej, Šolmajer Tomaž
Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	5030938 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Car-Parrinelova simulacija vodikovo vezanih sistemov v trdnem stanju ANG Car-Parrinello simulation of hydrogen bonded solids
	Opis	SLO Član programske skupine je predstavil najnovejše tehnike za simulacijo in proučevanje strukture biološko aktivnih spojin v trdnem stanju. Vodil je tudi študentsko delavnico, ker so slušatelji osvojili osnovne veščine molekularnih simulacij. ANG The program group member introduced state of the art techniques for simulation of biologically active molecules in the solid state. He also prepared and led the workshop for students, focusing on practical work with molecular simulation program tools.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	[s. n.]; Second Annual Niels Bohr International Academy Workshop on Neutron Science, Copenhagen, June 25-29, 2012; 2012; Str. [41]; Avtorji / Authors: Stare Jernej
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	4059418 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Protibakterijska 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 le-teh in antibiotika in uporabe te zmesi kot beta laktamaznega inhibitorja širokega spektra. ANG The invention relates to a pharmaceutical composition comprising an ethylene derivatives of tricyclic carbapenems in the form of pure 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
		2.24

Tipologija		Patent	
3.	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 derivata 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.	
		ANG	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
4.	COBISS ID	14086149	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Acta chimica slovenica. Mavri, Janez (član uredniškega odbora 2005, gostujoči urednik 2011). [Tiskana izd.]. Ljubljana: Slovensko kemijsko društvo: =Slovenian Chemical Society, 1993. ISSN 13180207
		ANG	Acta chimica slovenica. Member of the Editorial Board and Special Guest Editor
Opis	SLO	Janez Mavri je član uredniškega odbora. Leta 2011 je bil gostujoči urednik posebne izdaje posvečene 90. obletnici akademika Dušana Hadžija.	
	ANG	Janez Mavri is member of the editorial board. In 2011 he was guest editor of a special issue dedicated to 90th anniversary of Academician Dušan Hadži.	
	Šifra	C.03	Vabljeni urednik revije (guest-associated editor)
	Objavljeno v	Acta chimica slovenica. [Tiskana izd.]. Ljubljana: Slovensko kemijsko društvo: =Slovenian Chemical Society, 1993. ISSN 13180207	
	Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
5.	COBISS ID	252671232	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Soavtorstvo pri univerzitetnem učbeniku Farmacevtska kemija III vaje in seminarji
			Co-authorship of the university textbook Medicinal chemistry III: laboratory

	ANG	practice and seminars
Opis	SLO	V okviru predmeta Farmaceutvska kemija III na dodiplomskem študiju farmacije na Univerzi v Ljubljani smo skupaj s soavtorji izdali nov učbenik, ki vsebuje tudi poglavje o uvodu v molekulsko modeliranje.
	ANG	In the scope of the subject Pharmaceutical Chemistry III, part of the undergraduate curriculum at the Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana the textbook Medicinal chemistry III: laboratory practice and seminars was published. Researcher contribution chapter: Introduction to molecular modeling).
Šifra	D.10	Pedagoško delo
Objavljeno v	Fakulteta za farmacijo; 2010; III, 124 str.; Avtorji / Authors: Anderluh Marko, Mravljak Janez, Perdih Andrej, Sova Matej, Pečar Slavko	
Tipologija	2.03	Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁷

Član programske skupine Jernej Stare je bil vabljeni predavatelj na študentski konferenci v Novosibirsku (51st International Scientific Student Conference, Novosibirsk State University, 2013), kjer je imel serijo predavanj in vodil študentsko delavnico s področja molekularnih simulacij.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

Program je bil naravnani k pridobivanju novih pomembnih spoznanj v zvezi z delovanjem encimov, aktivacijo receptorjev in dinamiko vodikove vezi. Številna ključna vprašanja v zvezi z encimskimi reakcijami, med drugim vpliv daljnosežnih elektrostatskih interakcij, fluktuacij okolice in tuneliranja, do danes še niso zadovoljivo rešena. V okviru programa smo se posebej natančno posvetili procesu tuneliranja v encimskih aktivnih centrih. Uspelo nam je opisati najpočasnejši korak encimske katalize encima MAO B, kar je pomembno za načrtovanje novih zdravil. Študije referenčnih sistemov z vodikovo vezjo bodo prav tako doprinesle k boljšemu razumevanju te kompleksne interakcije. Zaradi naštetega bo predlagani projekt občutno prispeval k napredovanju znanosti na različnih področjih.

Nove molekularne tarče in razvoj novih antibiotikov, usmerjenih na te tarče, predstavljajo izziv za raziskovalca na področju biomedicine na eni strani, na drugi strani pa so v medicini velike zahteve po uvajanju novih zdravil zaradi nepokritih medicinskih potreb in hitrega razvoja rezistence bakterij na obstoječe protimikrobne učinkovine. Prispevek k razvoju znanosti je validacija in karakterizacija DNA giraze kot molekularne tarče za razvoj novih protimikrobnih učinkovin in ugotavljanje pomena te tarče v patologiji različnih bakterijskih infekcij. Najbolj pomemben rezultat je odkritje novih molekul, potencialnih antibiotikov in zaviralcev encimov in spoznanje o mehanizmu delovanja novih zdravilnih učinkovin. Prav tako so pomembna spoznanja, ki izhajajo iz eksperimentov, povezanih s strukturo kompleksa ligand-encim, kar bo omogočilo razvozlanje mehanizmov delovanja na molekularnem nivoju.

Rezultate našega dela smo objavili v uglednih mednarodnih znanstvenih revijah z visokim faktorjem vpliva, predstavili pa ga bomo tudi na mednarodnih znanstvenih srečanjih. Aktivno sodelujemo tudi z dobitnikom Nobelove nagrade 2013 za kemijo Ariehom Washelom.

ANG

The research program is targeted at considerable improvements of our knowledge of enzyme catalysis, receptor activation mechanisms, and hydrogen bond dynamics. The key questions concerning enzymatic reactions are not yet properly understood and issues like the role of long-range electrostatic interactions, fluctuations and tunneling remain unclear. In particular, we clarified the relevance of hydrogen atom tunneling for biocatalysis; we also proposed the

catalytic mechanism of the MAO B enzyme. From proper understanding of the rate limiting step one can devise the structure and charge distribution of the transition state that has potential application for rational 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. Thus, the proposed project advanced the forefront of research in all these highly relevant fields and notably contributed to the development of science. New molecular targets and development of novel antibiotics directed at these targets are a challenge for a scientist in the field of biomedicine on one hand and on the other hand a pressing need of medicine for introduction of novel drugs into therapy because of unmet medical needs and fast development of bacterial resistance towards current antimicrobial drugs.

The contribution to the development of science was also validation and characterization of DNA gyrase as molecular target for the development of novel antimicrobials and importance of this targets in pathology of various bacterial infections. The most important result is the discovery of novel antibiotics and enzyme inhibitors and knowledge about their mode of action. Also, important new knowledge will result from experimental determination of structure of the ligand-enzyme complex which will enable insight into underlying molecular mechanisms.

The results of our work were published in highly ranked journals and presented at international conferences. We maintain active collaboration with Arieh Warshel, 2013 Chemistry Nobel Prize Laureate.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Naše študije dajejo dodatne informacije o strukturi, vezavi in reaktivnosti encimov, kar je nujen pogoj za načrtovanje zdravilnih učinkovin. Naša programska skupina je trenutno edina v Sloveniji, ki se ukvarja z računskimi aspekti biokatalize. 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.

Pomen programa je tudi v povečevanju znanja, nujnega za obstoj in razvoj znanstvenega področja, v primeru naše raziskovalne skupine farmakologije. Na podlagi tega se v Sloveniji razvijajo številne druge podpanoge v medicini, farmaciji, terapiji in toksikologiji. Razvoj na področju farmakologije, farmakogenomike in medicine omogoča v Sloveniji vzpostavljanje enakovrednega nastopa in komunikacije v mednarodnem prostoru. Naše raziskave približujejo Slovenijo mednarodnim raziskavam/projektom, omogočajo povezavo z industrijo ter razvoj raziskovalnih metod in tehnik, ki so podlaga za razvoj novih zdravil in racionalne uporabe zdravil. Ob uvajanju novih zdravil v Sloveniji je nujno potrebno poznavanje farmakoloških osnov delovanja novih zdravil za dovolj kritično spremljanje terapije, morebitnih stranskih učinkov novih zdravil in njihovih morebitnih neznanih učinkov, ki so predmet farmakovigilance. Za Slovenijo je tudi pomembno, da bomo ohranjali in razvijali raziskovalno delo na univerzi in uvajali mlajše kadre v znanstveno delo na področju farmakologije. Z razvojem vedno novih (in dražjih) zdravil postaja farmakološko znanje v svetu in tudi za Slovenijo vse bolj pomembno. Pomembna je vzgoja in razvoj visokokvalificiranih kadrov, ki so usposobljeni za inovativno delo na tem področju ter za razumevanje dosežkov v svetu. Usposobljeni kadri s področja farmakologije so v Sloveniji pomembni tudi za vse bolj obsežne postopke registracije zdravil, kot tudi za farmakovigilancijske postopke, si so potrebni za izvajanje direktiv Evropske unije. Inovativni in visoko usposobljeni kadri lahko pripomorejo k uspešnemu delovanju potrebnih uradov, tržni konkurenčnosti industrije in razvoju univerzitetnega šolstva samega.

Raziskave, usmerjene na razvoj novih zdravilnih učinkovin do zaključka predklinične faze, so bile v tem laboratoriju že uspešne na različnih bioloških sistemih, pri katerih smo raziskovali encimske tarče in različne kemijske strukturne razrede zaviralcev teh tarč. V svetovni farmacevtski industriji je trend sodelovanja s skupinami z univerz in akademskih inštitutov v porastu. Tako sodelovanje tvori bazo za razvoj visokotehnoloških in biotehnoloških podjetij, kar je prioriteta v programu razvoja slovenskega gospodarstva za 21. stoletje.

Funkcionalna znanja, ki jih pridobijo in razvijajo mladi raziskovalci projektne skupine, so osnova, na kateri se lahko taka biotehnološka podjetja razvijajo in organizirajo. Produkti, ki pri tem nastajajo, in jih je možno komercializirati, predstavljajo pomemben prispevek k

ekonomskemu napredku in infrastrukturi akademskih raziskovalnih ustanov. Nova znanja, ki jih bomo pridobili, bodo predstavljala pomemben napredek za področje farmacije, biotehnologije in biomedicine v Sloveniji.

Utrjevanje nacionalne identitete je razvidno predvsem kot posledica publiciranja rezultatov v uglednih znanstvenih mednarodnih revijah in patentiranja v svetu.

ANG

Our studies give additional insight into structure, binding and reactivity of enzymes, which is a necessary condition for drug design. We are the only group in this country dealing with computational aspects of biocatalysis. We are the only group in Slovenia where tunneling in the systems of biological relevance is studied. No other group is offering comparable amounts of advanced computational support to vibrational spectroscopy, hence the active involvement of our group via the proposed project is of vital importance for the quality of science in Slovenia.

This research program is of importance to broaden the knowledge, necessary for persistence and development of pharmacology. Development of pharmacology is crucial for parallel development of other disciplines in medicine, pharmacy, therapeutics and toxicology. Permanent development of pharmacology enables our equivalent participation and communication in the scientific and biomedical international community. For example neurotrophic factors and their receptors are crucial drug targets in the therapeutics of neurodegenerative diseases, pain, and cancer. Research in this field will help our group to find more scientific contacts with foreign scientists and international research funding. Regardless that we are doing mostly basic research, new contacts have been found with pharmaceutical industry and we already started developing new methods and techniques, which are basis for new drugs development and drug registration procedures. Results of the proposed research plan will widen the knowledge on drug action and to more rational drug use. Many of the results of the proposed research plan can lead to better pharmacotherapy or at least better knowledge and understanding of main and side effects of drugs, observed in clinical practice. When introducing new medicines to Slovenia, a good knowledge of pharmacology is crucial. The knowledge about basic mechanisms of drug action is helpful when introducing new drugs into pharmacotherapy. Some rare side effects can be more easily observed and reported. One of the national priorities is also to keep up and further develop research work at University level. Quality schools will enable good academic atmosphere, necessary for bringing up ambitious graduates, as well as educating future teachers of pharmacology and pharmacogenomics. The knowledge of pharmacology is essential for rational use of new, more and more expensive drugs in Slovenia and worldwide. Quality graduates with a broad knowledge of pharmacology are not needed just in biomedical sphere. They will find their place in pharmaceutical industry and in public administration dealing with complex procedures of drug registration and pharmacovigilance.

The research activity directed towards development of a novel chemical entity to the end of preclinical research has been completed successfully in this laboratory for biological systems in which various enzymatic targets and chemical classes of inhibitor molecules were studied. 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 the basis for formation of high-tech biotechnological companies what has been a priority for the Slovenian economic development of the 21st century.

Functional knowledge obtained and developed by young researchers of the project team will be a foundation on which these high-tech biotechnological companies can be organized. The resulting products which can be commercialized are an important contribution towards the economic exploitation of existing infrastructure of academic research institutions. Novel knowledge obtained by this project will contribute to further development of the field of pharmacy, biotechnology and biomedicine in Slovenia.

Affirmation of the national identity is reflected in publications in high ranked journal and patenting on the world scale.

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

1.1.2009-31.12.2013¹¹**10.1. Diplome¹²**

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	
bolonjski program - II. stopnja	
univerzitetni (stari) program	7

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"/>	
26197	Borut Tone Oblak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27837	Gordana Pirc	<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"/>	
30846	Rok Borštnar	<input type="radio"/>	<input checked="" 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	
29677	Matjaž Brvar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	B - Družbene dejavnosti	
27837	Gordana Pirc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
25493	Andrej Perdih	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
26197	Borut Tone Oblak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo	
30846	Rok Borštnar	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 1.1.2009-31.12.2013**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	dr. Robert Vianello	B - uveljavljeni	24	
0	dr. Claudia Nadejde	D - podoktorand iz tujine	3	

0	Mateusz Brela	C - študent - doktorand	4	
0	Marija Popović	C - študent - doktorand	2	

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 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.¹⁵

SLO

- 1) FP7 People, Štipendija Marie Curie, Robert Vianello, 2011-2012: Računalniške študije dinamike protona v vodikovo vezanih sistemih in encimih
- 2) Hrvaška-Slovenija: bilateralno sodelovanje z Inštitutom Rudjer Bošković, projekt Kislinskobazne in tautomerne lastnosti biološko pomembnih spojin v raztopinah (vodja: J. Stare) - ARRSBIHR/09-10050
- 3) Srbija-Slovenija: bilateralno sodelovanje s Fakulteto za farmacijo, Univerza v Beogradu, projekt Analiza kvantitativnih relacij med strukturo in aktivnostjo, računalniško načrtovanje in sinteza piridinskih derivatov kot potencialnih protirakovih učinkovin (vodja T. Šolmajer) - ARRSBISR/1011-015
- 4) COST projekt CM0801 "New Drugs for Neglected Diseases" (vodja: T. Šolmajer)
- 5) COST project CM1103 "Structure-based drug design for diagnosis and treatment of neurological diseases: dissecting and modulating complex function in the monoaminergic systems of the brain" (vodja: J. Mavri)

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Skupaj s firmo Melamin d.d. smo opravili kvantno kemijsko študijo metilolacije melamina. To je prvi korak pri sintezi melaminskih smol. Pokazali smo, da reakcija poteka raje na amino skupini, ki je blizu ze substituirane amino skupine. Pokazali smo, da sta pri mehanizmu udeleženi dve molekuli vode. Skupni članek je bil v letu 2012 sprejet v objavo.

ZIDAR, Jernej, PAVLIN, Matic, MIHELIČ, Igor, OGORELEC, Primož, PLAVEC, Janez, MAVRI, Janez. Stability and reactivity of progressively methylolated melamine derivatives. Computational and theoretical chemistry, 2013, vol. 1006, str. 8591 [COBISS.SIID 5143322].

Rezultati študije so že pomagali pri optimizaciji proizvodnega procesa.

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

SLO

Rezultati našega dela na področju načrtovanja zdravilnih učinkovin potencialno odpirajo smer za sintezo novih spojin. Na srednji in daljši rok pričakujemo sodelovanje z (domačo) farmacevtsko industrijo.

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	
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v 2013¹⁹**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

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 JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

Kemijski inštitut

Janez Mavri

ŽIG

Kraj in datum:

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/26

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. 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, to navedite. 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 tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) 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 tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) 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 (do oddaje zaključnega poročila) 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://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

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

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja 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. 2013), ustrezno 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. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. 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 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, 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 2013 (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/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2014 v1.00a
7A-F5-28-BA-E6-9C-12-E3-B7-43-80-70-64-44-91-86-3A-03-6F-45