

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/9



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-2282
Naslov projekta	Razvoj računalniških algoritmov za simulacije kompleksnih makromolekularnih sistemov
Vodja projekta	6734 Dušanka Janežič
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.07 Računsko intenzivne metode in aplikacije
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.02
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.02 Računalništvo in informatika

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Cilj predlaganega raziskovalnega projekta je bil povečanje natančnosti in učinkovitosti obstoječih algoritmov za računalniške simulacije makromolekularnih sistemov. Predvsem smo nameravali:

- učinkovito reševati klasične in kvantne enačbe gibanja s pomočjo novo razvitih simplektičnih algoritmov, ki temeljijo na analitični obravnavi visokofrekvenčnih gibanj;
- izboljšati obravnavo topila pri simulaciji molekulske dinamike z razvojem metod, kjer le hidratacijsko plast topila predstavimo eksplicitno, preostali del topila pa implicitno;
- razviti nove algoritme za napovedovanje proteinskih vezavnih mest.

Predlagane metodološke izboljšave nam omogočajo povečanje zmogljivosti obstoječih algoritmov tako glede velikostne kot časovne skale in s tem prispevale k boljšemu vpogledu v odnos med strukturo in funkcijo obravnavanega sistema. Uporabnost novo razvitih metod in pristopov smo pokazali na nekaterih biološko zanimivih primerih.

ANG

The goal of the proposed research project proposal included the development of new methods and new improvements for molecular modeling and the simulation of biological macromolecules that increase the accuracy and efficiency of present-day computation approaches. We primarily aimed to:

- improve algorithms for integration of classical and quantum equations of motion by further developing symplectic algorithms based on analytical treatment of high frequency motions;
- improve the treatment of the solvent in molecular dynamics simulation by developing explicit/implicit solvent methods in which the hydration water is represented explicitly while the surrounding bulk water is represented implicitly;
- develop new algorithms for protein-protein binding sites prediction.

The proposed methodological improvements should significantly extend the scope of presently used algorithms in terms of length- and time-scales and thus contribute to the general applicability of computer simulation algorithms. The simulation results of selected examples will facilitate the understanding of some fundamental problems in molecular biology, especially in the study of protein hydration, protein binding sites prediction, and discovering new biologically active compounds.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Realizacija ciljev programa:

Predvideni cilji projekta so bili v celoti realizirani. V okviru dela na tem raziskovalnem projektu smo v treh letih objavili 64 originalnih znanstvenih člankov, vse v SCI revijah, od tega 44 v SCI revijah iz prvega kvartila A', od tega 15 iz kategorije A" ter štiri pregledne članke in en kratki prispevek. Objavili smo dva strokovna in dva poljudna članka ter pet v celoti objavljenih znanstvenih prispevkov na mednarodnih konferencah ter imeli štiri plenarna vabljenega predavanja na prestižnih mednarodnih konferencah. S predavanji ali postri smo bili udeleženi na 65 mednarodnih znanstvenih konferencah, od tega s štirimi vabljenimi predavanji. Objavili smo tudi en strokovni prispevek na konferenci in imeli tri prispevke na konferenci brez natisa. Trikrat smo predavali na tujih univerzah in bili enkrat mentor pri doktorski disertaciji in enkrat pri magistrskem delu in enkrat pri diplomskem delu ter bili komentorji pri enem doktoratu in dveh diplomah.

Nekateri glavni dosežki so naslednji:

Uporabnost novo razvitih pristopov za molekularno modeliranje smo že in še bomo pokazali na nekaterih biološko zanimivih problemih, predvsem pri večskalnem modeliranju proteinov, razvoju novih metod in računalniških gruč za vzporedno računanje sil pri simulaciji molekulske dinamike, obravnavanju kinetičnih modelov encimskih katalitskih reakcij in napovedovanju proteinskih vezavnih mest ter odkrivanju novih biološko aktivnih učinkovin.

Predloženi program dela je bil v celoti realiziran. Spodaj so opisani glavni dosežki, ki kot najpomembnejši znanstveni rezultati predstavljajo izvirne znanstvene objave vse v ktg. A1, A', A".

Poznavanje vezavnih mest na proteinih je predpogoj za razvoj novih inhibitorjev proteinskih interakcij. V treh objavljenih člankih na to temo v letu 2010 (*Bioinformatics*, *Nucleic Acids Res.* in *J. Chem. Inf. Model.*) smo kot prvi pokazali, da so proteinska vezavna mesta strukturno ohranjena. Razvili smo nov algoritem ProBiS za napovedovanje vezavnih mest na proteinih, ki išče ohranjenost površinskih struktur in fizikalno-kemijskih lastnosti v strukturno sorodnih proteinih. Našli smo dobro ujemanje napovedanih vezavnih mest z dejanskimi. Naš algoritem za iskanje strukturne ohranjenosti v množici sorodnih proteinov je uporaben za napovedovanje vezavnih mest na proteinih. Razvili smo tudi spletni strežnik ProBiS, dostopen na <http://probis.cmm.ki.si>, na voljo širokemu krogu uporabnikov, v katerem so združene metode, opisane v prej navedenih publikacijah. S temi objavami smo se avtorji postavili ob bok najbolj upoštevanim sorodnim raziskovalnim skupinam s celega sveta.

ProBiS strežnik (<http://probis.cmm.ki.si>) je namenjen napovedovanju vezavnih mest na proteinih, ki jih najde prek iskanja lokalno strukturno podobnih proteinov v PDB (Protein Data Bank, <http://www.rcsb.org>) bazi. Na povabilo avtorjev te baze, so spletni strežnik ProBiS uvrstili na listo orodij za analizo proteinskih struktur na RCSB Protein Data Bank spletni strani

(http://www.rcsb.org/pdb/static.dop=general_information/web_links/structure_classification.html). Tu so na enem mestu zbrani najbolj uspešni programi, ki se uporabljajo za klasifikacijo novih, še neopredeljenih proteinov, predvsem tistih, iz projektov strukturne genomike.

Zaradi izjemne odmevnosti RCSB spletne strani smo avtorji prejeli povabilo tudi od CCL (Computational Chemistry List) spletne strani, kjer ProBiS prav tako uvrstili na seznam računalniških orodij za analizo proteinov

(<http://www.ccl.net/chemistry/links/software/index.shtml>).

Biti med izbranci, ki so uvrščeni na dve tako vrhunski spletni mesti, je redka čast in velik dosežek, ki bo močno povečal prepoznavnost našega Laboratorija za molekularno modeliranje v svetu.

S kombinacijo diferenčne dinamične kalorimetrije in računalniških simulacij smo proučevali posledice nastanka nekodirnega abazičnega mesta na termodinamsko stabilnost dupleksa DNA ter vlogo preorganizirane elektrostatike. Na osnovi rotacijsko vročih reaktivnih zvrsti smo predlagali nov fizikalni mehanizem mikrovalovne katalize ter njegovo veljavnost preverili s kombinacijo analitičnega izraza in Monte Carlo simulacije na primeru realistične kemijske reakcije – nevtralne hidrolize estra. Princip vpliva mikrovalovnega segrevanja na kemijsko reaktivnost ni dobro poznan navkljub nesporni pomembnosti tako pri razumevanju potencialno škodljivih zdravstvenih učinkov vseprisotnega mikrovalovnega sevanja kot tudi pri optimizaciji procesov kemijske sinteze. Raziskovalno delo smo popularizirali z objavo poljudnega članka *Aflatoksini – družina pogostih naravnih povzročiteljev raka* v prilogi *Znanost* časnika *Delo*, intervjuja o raziskovalnem delu in težavah mladih slovenskih znanstvenikov za *Radio Slovenija 1* ter poljudnega članka *Računalniške simulacije karcinogeneze* v mesečniku *Novice IJS*.

Vpeljali smo razširitev metode AdResS, ki omogoča spremembo krajevne resolucije med samim potekom molekulske dinamike. Razširitev, ki je osnovana na termodinamskih argumentih, omogoča termodinamsko ravnovesje med molekulami različnih reprezentacij. Robustnost algoritma smo testirali na dveh primerih, t.j., tekočini tetraedričnih molekul in binarni zmesi tetraedričnih in sferičnih molekul.

Študija strukture in reakcijskih mehanizmov diaryliodidov, ki vežejo aktiven fluor, je pomembna za načrtovanje novih aktivnih snovi pri tomografiji možganov s pozitronsko emisijo (PET skeni). V članku *Conformational Structure and Energetics of 2-Methylphenyl(2'-methoxyphenyl)iodonium Chloride: Evidence for Solution Clusters* smo študirali strukturo in energetiko za tvorbo dimerov diarylnih iodidov.

Z uporabo atomskih simulacij molekularne dinamike smo preučevali strukturo in dinamiko čiste vode in 1 M vodne raztopine LiOH ter KOH v vmesni plasti ob nenabiti površini Pt(111). Opazili smo močan stabilizacijski vpliv Li⁺ ionov na dinamiko vode v vmesni plasti. Ta efekt smo povezali z eksperimentalno potrjeno zmanjšano katalitsko aktivnostjo površine Pt(111) ob prisotnosti raztopine LiOH.

S pomočjo numeričnega reševanja 2D Fokker-Planck enačbe smo obravnavali problem transporta topljenca skozi urejene porozne materiale, pri katerih lahko reguliramo interakcijo topljenca s stenami por. Pri tem smo dobili različne režime odvisnosti transportne kinetike topljenca od velikosti por in privlaka stene por, kar odpira nove možnosti pri oblikovanju novih poroznih matrik za kontrolirano sproščanje učinkovin.

Objavili smo znanstveni članek z naslovom Topološka kompleksnost molekul v prestižni publikaciji Encyclopedia of Complexity and Systems Science (New York: Springer), ki predstavlja največjo samostojno publikacijo na področju razumevanja in uporabe pristopov teorije kompleksnosti in njihovih uporab na vseh področjih znanosti in raziskav. To delo bo razširilo vpliv teorije kompleksnosti na več področij raziskav, kot je bilo to mogoče do sedaj.

Pokritje fulerenov s krožno oblikovanimi enotami lahko izvedemo s pomočjo operatorskih preslikav in geometrijsko-topoloških transformacij kot taselacij. S pomočjo kvantno kemijskih izračunov in HOMO geometrijskega aromatičnega indeksa smo dokazali stabilnost novo dobljenih fulerenov.

Predstavili smo računalniške mreže osnovane na hamiltonskih kubičnih grafih za hitro izvajanje simulacije molekulske dinamike. Pokazali smo, da so hamiltonski kubični grafi majhnih premerov odlični kandidati za nove računalniške topologije za izvajanje vzporedne simulacije molekulske dinamike.

Razvili smo komunikacijske algoritme za računanje simulacije molekulske dinamike na d-mrežah. Pokazali smo, da so d-mreže uporabne kot nadgradnja obstoječim platformam za izvedbo vzporedne simulacije molekulske dinamike.

V ugledni znanstveni monografiji (Springer) smo objavili znanstveni članek o hitrem izvajanju vzporednih pristopov simulacije molekulske dinamike. Podrobno smo opisali simplektične integracijske metode za analitično izvedbo simulacije molekulske dinamike in izgradnjo posebnih gruč osebnih računalnikov za vzporedno računanje simulacije molekulske dinamike.

Objavili smo novo razvite pristopi molekularnega modeliranja s posebnim poudarkom na prikazu novo razvitih pristopov za napovedovanje proteinskih vezavnih mest in proteinskega sidranja.

Z uporabo molekulske dinamike holesterolno-sfingomielinskih dvoslojev smo pokazali fazni prehod iz tekoče-neurejene v tekočo-urejeno fazo pri kritični koncentraciji holesterola 30 mol %, ki se ujema z eksperimentalnimi podatki. Ugotovili smo, da imajo ključno vlogo pri nastanku tekoče-urejene faze vodikove vezi med sfingomielinom in holesterolom ter da je mešanje med sfingomielinom in holesterolom pod kritično koncentracijo holesterola entropično, nad njo pa entalpično.

Pri študiju molekularnih nihanj kolagena smo uporabili metode teorije gostotnih funkcionalov in metode s parametriziranimi polji sil. Izračunane spektre za neelastično sipanje nevtronov smo

primerjali z objavljenimi eksperimentalnimi podatki in ugotovili, da se pri tvorbi sekundarne in terciarne strukture kolagena najbolj signifikantno spremenijo vibracije amidnega V pasu na glicinu.

Za opis molekularnega transporta v urejenih poroznih materialih smo razvili kontinuumski model, ki temelji na nelinearni difuziji. Dobljene difuzijske enačbe smo reševali numerično z metodo ADI (alternating-direction fully implicit method). Ocenili smo vpliv velikosti por na difuzijsko-kontrolirano sproščanje učinkovin in primerjali izračunane profile z eksperimentalnimi rezultati za mezoporozne silikate.

Sklopili smo atomistični in kontinuumski opis tekoče vode preko mezoskopskega delčnega modela. Triskalna hidrodinamska numerična metoda za molekularne tekočine omogoča vstavljanje velikih molekul v atomistično domeno preko mezoskopskega območja. Naš večskalni pristop je primeren za molekulsko simulacijo odprtih sistemov z relativno velikimi molekulami, bodisi v velekanoničnem ansamblu oziroma pod neravnovesnimi pogoji.

Kinetična analiza alkilacije gvanina z aflatoksinom B1 ekso-8,9-epoksidom (reaktivno obliko hepatokarcinogena aflatoksina B1) je pokazala, da je reakcija več kot 2000-krat bolj učinkovita v DNA kot v vodni raztopini – to je s prostim 2'-deoksigvanozinom. Termodinamska analiza je razkrila interkalacijo AFB1 ekso-8,9-epoksida kot glavni vir opaženega DNA katalitičnega efekta. Znano ekso > endo stereospecifičnost DNA alkilacije pa smo opazili že s prostim deoksigvanozinom (razmerje > 20:1 določeno z LC-MS in NMR meritvami), kar se sklada z našimi predhodnimi teoretičnimi napovedmi. Članek je ACS revija Chem. Res. Toxicol. izbrala za "Highlight" meseca maja 2009 ter ga vključila v tematsko zbirko Chemistry and Biology of DNA Damage.

Glavnina našega raziskovalnega raziskovalnega dela je izboljšava in analiza numeričnih metod za računalniške simulacije makromolekulskih sistemov in uporaba le teh algoritmov za obravnavo biološko zanimivih makromolekul ter implementacija novo razvitih metod na vzporednih računalnikih. Pomembno je tudi, da nam je s tem omogočeno sodelovanje z vodilnimi laboratoriji v svetu na tem področju.

V okviru javnega razpisa za (so)financiranje uveljavljenih raziskovalcev iz tujine v letu 2010, na katerem smo bili izbrani, je bil na Kemijskem inštitutu, pri prof. dr. Dušanki Janežič tri mesece naš gost Dr. Bernard R. Brooks, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Laboratory of Biophysical Chemistry, Bethesda, ZDA.

Posebej pa izpostavljamo citiranost člankov:

1. BROOKS, B.R., JANEŽIČ, D., KARPLUS, M. J. Comput. Chem., 1995, 16(12), 1522-1542, ki je bil do sedaj citiran že več kot 300-krat.
2. BROOKS, B.R., BROOKS, C.L., MACKERELL, A.D., NILSSON, L., PETRELLA, R., ROUX, B., WON, Y., ARCHONTIS, G., BARTELS, C., BORESCH, S., CAFLISCH, A., CAVES, L., CUI, Q., DINNER, A., FEIG, M., FISCHER, S., GAO, J., HODOŠČEK, M., IM, W., KUCZERA, K., LAZARIDIS, T., MA, J., OVCHINNIKOV, V., PACI, E., PASTOR, R.W., POST, C.B., PU, J., SCHAEFER, M., TIDOR, B., VENABLE, R.M., WOODCOCK, H.L., WU, X., YANG, W., YORK, D.M., KARPLUS, M. J. Comput. Chem., 2009, 30(10), 1545-1614, ki je bil do sedaj citiran že več kot 900-krat.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Predvidena stopnja realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev projekta je bila v celoti dosežena.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Ni bilo nobenih sprememb programa raziskovalnega projekta ne sprememb raziskovalne skupine.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

	Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	5014554	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Posamezne prostostne stopnje in solvatacijske lastnosti vode
		ANG	Individual degrees of freedom and the solvation properties of water
	Opis	SLO	S kombinacijo simulacij molekulske dinamike ter doma razvite simplektične metode ločene integracije smo uspešno razklopili posamezne prostostne stopnje molekul vode ter jih povezali z ustreznimi termostati. S tem smo omogočili obravnavo strukturnih, dinamičnih, spektralnih in hidratacijskih lastnosti vode pri katerikoli poljubni kombinaciji rotacijske, translacijske in vibracijske temperature. Povišana rotacijska temperatura vodnega medija je znatno ošibila hidratacijo polarnih molekul, nemonotono vplivala na hidratacijo ionskih zvrsti ter nekoliko ojačila hidratacijo nepolarnih zvrsti. Ker so proteini sestavljeni iz nabitih, polarnih in nepolarnih aminokislinskih preostankov, smo razvito metodologijo uporabili tudi za kritično ovrednotenje hipoteze, da celokupna ošibitev hidratacije proteina ter sprememba v krhkem ravotežju med hidratacijo različnih tipov aminokislinskih preostankov predstavljata verjetni mehanizem skozi katerega mikrovalvi spodbujajo agregacijo ter škodljivo zvijanje proteinov.
		ANG	Using molecular dynamics simulations in conjunction with home-developed Split Integration Symplectic Method we effectively decouple individual degrees of freedom of water molecules and connect them to corresponding thermostats. In this way, we facilitate elucidation of structural, dynamical, spectral, and hydration properties of bulk water at any given combination of rotational, translational, and vibrational temperatures. Elevated rotational temperature of the water medium is found to severely hinder hydration of polar molecules, to affect hydration of ionic species in a nonmonotonous way and to somewhat improve hydration of nonpolar species. As proteins consist of charged, polar, and nonpolar amino-acid residues, the developed methodology is also applied to critically evaluate the hypothesis that the overall decrease in protein hydration and the change in the subtle balance between hydration of various types of amino-acid residues provide a plausible physical mechanism through which microwaves enhance aberrant protein folding and aggregation.
	Objavljeno v	American Institute of physics; The Journal of chemical physics; 2012; Vol. 137, iss. 2; str. 024108-1-024108-11; Impact Factor: 3.333; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.235; A': 1; WoS: UH; Avtorji / Authors: Bren Urban, Janežič Dušanka	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	4653594	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	MSCALE: splošna shema za večskalno modeliranje
		ANG	MSCALE: a general utility for multiscale modeling
			S kombinacijo teoretskih modelov za modelni opis makromolekul na različnih prostorskih in časovnih skalah lahko uspešno obravnavamo različne biokemijske probleme. V tem delu smo opisali razširitev večskalnega pristopa za obravnavo takih problemov, imenovanega MSCALE, ki smo ga vgradili v splošno uporabljan program za molekularne simulacije CHARMM. Modul, imenovan MSCALE, omogoča posplošitev seštevalne in odštevalne večskalne sheme pri QM/MM simulacijah ter tudi omogoča vključitev klasičnih potencialnih funkcij in večskalnih simulacijskih pristopov, kot so grobo zrnato modeliranje, model elastične mreže,

	Opis	SLO	Gaussianov mrežni model ter kombinacijo naštetih. MSCALE shema je popolnoma paralelizirana za vsak podsistem posebej kot neodvisen, a povezan račun. Ima tudi to prednost, da je enostavna za implementacijo. Ta novi pristop je vgrajen v perturbacijske pristope za izračune prostih energij in Hessianove metode ter uporablja periodičnost in simetrijo sistema, kar omogoča natančen izračun tlaka. Uporabnost novega pristopa smo pokazali na štirih primerih: (1) odštevalna in standardna QM/MM metoda, (2) izračun proste energije za primer več potencialnih funkcij, (3) vključitev tega modula v programa za molekularno modeliranje, AMBER modul SANDER in TINKER, kar omogoča uporabo njihovih potencialnih funkcij pri simulacijah s CHARMM-om in (4) dvojna uporaba, to je večskalno in vseatomsko uporabo pristopov analize po normalnih načinih nihanja. S tem pristopom smo razvili tako nova matematična orodja za simulacije makromolekul kot odprli nova obzorja njihove uporabe.	
		ANG	The combination of theoretical models of macromolecules that exist at different spatial and temporal scales has become increasingly important for addressing complex biochemical problems. This work describes the extension of concurrent multiscale approaches, introduces a general framework for carrying out calculations, and describes its implementation into the CHARMM macromolecular modeling package. This functionality, termed MSCALE, generalizes both the additive and subtractive multiscale scheme [e.g., quantummechanical/molecular mechanical (QM/MM) ONIOM-type] and extends its support to classical force fields, coarse grained modeling [e.g., elastic network model (ENM), Gaussian network model (GNM), etc.], and a mixture of them all. The MSCALE scheme is completely parallelized with each subsystem running as an independent but connected calculation. One of the most attractive features of MSCALE is the relative ease of implementation using the standard message passing interface communication protocol. This allows external access to the framework and facilitates the combination of functionality previously isolated in separate programs. This new facility is fully integrated with free energy perturbation methods, Hessian-based methods, and the use of periodicity and symmetry, which allows the calculation of accurate pressures. We demonstrate the utility of this new technique with four examples: (1) subtractive QM/MM and QM/QM calculations; (2) multiple force field alchemical free energy perturbation; (3) integration with the SANDER module of AMBER and the TINKER package to gain access to potentials not available in CHARMM; and (4) mixed resolution (i.e., coarse grain/all-atom) normal mode analysis. The potential of this new tool is clearly established, and in conclusion, an interesting mathematical problem is highlighted, and future improvements are proposed.	
		Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of chemical theory and computation; 2011; Vol. 7, iss. 4; str. 1208-1219; Impact Factor: 5.215; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.235; A'': 1; A': 1; WoS: EI, UH; Avtorji / Authors: Woodcock H. Lee, Miller Benjamin T., Hodošek Milan, Okur Asim, Larkin Joseph D., Ponder Jay W., Brooks Bernard R.	
		Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	4395802	Vir: COBISS.SI	
	Naslov	SLO	ProBiS algoritem za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest na proteinih s pomočjo lokalnega strukturnega ujemanja	
		ANG	ProBiS algorithm for detection of structurally similar protein binding sites by local structural alignment	
			Poznavanje vezavnih mest na proteinih je predpogoj za razvoj novih inhibitorjev proteinskih interakcij. V treh objavljenih člankih na to temo v letu 2010 (Bioinformatics, Nucleic Acids Res. in J. Chem. Inf. Model.) smo kot prvi pokazali, da so proteinska vezavna mesta strukturno ohranjena.	

Opis	SLO	Razvili smo nov algoritem ProBiS za napovedovanje vezavnih mest na proteinih, ki išče ohranjenost površinskih struktur in fizikalno-kemijskih lastnosti v strukturno sorodnih proteinih. Našli smo dobro ujemanje napovedanih vezavnih mest z dejanskimi. Naš algoritem za iskanje strukturne ohranjenosti v množici sorodnih proteinov je uporaben za napovedovanje vezavnih mest na proteinih. Razvili smo tudi spletni strežnik ProBiS, dostopen na http://probis.cmm.ki.si , na voljo širokemu krogu uporabnikov, v katerem so združene metode, opisane v prej navedenih publikacijah. S temi objavami smo se avtorji postavili ob bok najbolj upoštevanim sorodnim raziskovalnim skupinam s celega sveta.		
	ANG	Exploitation of locally similar 3D patterns of physicochemical properties on the surface of a protein for detection of binding sites that may lack sequence and global structural conservation. An algorithm, ProBiS is described that detects structurally similar sites on protein surfaces by local surface structure alignment. It compares the query protein to members of a database of protein 3D structures and detects with sub-residue precision, structurally similar sites as patterns of physicochemical properties on the protein surface. Using an efficient maximum clique algorithm, the program identifies proteins that share local structural similarities with the query protein and generates structure-based alignments of these proteins with the query. Structural similarity scores are calculated for the query protein's surface residues, and are expressed as different colors on the query protein surface. The algorithm has been used successfully for the detection of protein-protein, protein-small ligand and protein-DNA binding sites.		
	Objavljeno v	Oxford University Press; Bioinformatics; 2010; Vol. 26, no. 9; str. 1160-1168; Impact Factor: 4.877; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.868; A'': 1; A': 1; WoS: CO, DB, MC; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušanka		
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
4.	COBISS ID	4491290	Vir: COBISS.SI	
Opis	Naslov	SLO	LSA algoritmi za napovedovanje proteinskih vezavnih mest	
		ANG	Protein-protein binding site prediction by local structural alignment	
		SLO	Razvili smo nove algoritme za napovedovanje proteinskih vezavnih mest na osnovi lokalnih strukturnih podobnosti proteinskih struktur. Za strukturne sosede smo uporabili več kot 60 000 struktur iz PDB baze oziroma več kot 300 000 verig nevezanih proteinskih struktur. Rezultirajoče strukturne podobnosti smo uporabili za napovedovanje proteinskih vezavnih mest. Pokazali smo, da je s pomočjo lokalnih strukturnih podobnosti mogoče napovedati proteinsko vezavno mesto neodvisno od njegovega zvitja.	
		ANG	Generalization of an earlier algorithm has led to the development of new local structural alignment algorithms for prediction of protein-protein bindingsites. The algorithms use maximum cliques on protein graphs to define structurally similar protein regions. The search for structural neighbors in the new algorithms has been extended to all the proteins in the PDB and the query protein is compared to more than 60000 proteins or over 300000 single-chain structures. The resulting structural similarities are combined and used to predict the protein binding sites. This study shows that the location of protein binding sites can be predicted by comparing only local structural similarities irrespective of general protein folds.	
Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of chemical information and modeling; 2010; Vol. 50, issue 10; str. 1906-1913; Impact Factor: 3.822; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.438; A'': 1; A': 1; WoS: DY, ET, EV; Avtorji / Authors: Carl Nejc, Konc Janez, Vehar Blaž, Janežič Dušanka			
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek			

5.	COBISS ID	4178202	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Avtomorfiymi grupr fulerenov
		<i>ANG</i>	Fullerenes via their automorphism groups
	Opis	<i>SLO</i>	Pokazan je obstoj semiregularnih avtomorfizmov v grupah fulerenov in opisana družina fullerenskih grafov s pomočjo semiregularnih avtomorfizmov in grup avtomorfirzmov.
		<i>ANG</i>	A semiregular element of a permutation group is a non-identity element having all cycles of equal length in its cycle decomposition. The existence of semiregular automorphisms in fullerenes is discussed. In particular, the family of fullerene graphs is described via the existence of semiregular automorphisms in their automorphism groups.
	Objavljeno v	University of Kragujevac; Faculty of Science Kragujevac; MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry; 2010; Vol. 63, no. 2; str. 267-282; Impact Factor: 3.291; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.09; A'': 1; A': 1; WoS: DY, EV, PO; Avtorji / Authors: Kutnar Klavdija, Marušič Dragan, Janežič Dušanka	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine²

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	5045786	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Od matematike do razvoja zdravil
		<i>ANG</i>	From Mathemtics to Drug Development
	Opis	<i>SLO</i>	Razvoj novih zdravil je dolgotrajen in drag proces, saj celotni postopek od ideje do končnega izdelka običajno zahteva vsaj deset let raziskav in več kot milijardo dolarjev. Z uporabo novih matematičnih pristopov in modernih računalnikov skušamo skrajšati in poceniti predvsem zgodnje faze razvoja, pri čemer nas zanimajo tarčne biološke molekule, ki so vpletene v potek različnih bolezni. V Laboratoriju za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu v Ljubljani razvijamo nova matematična orodja za uporabo na področju razvoja novih zdravil. Z algoritmi, ki temeljijo na teoriji grafov in metodah simulacije molekulske dinamike, preučujemo tarčne biološke molekule in pridobivamo pomembne podatke za optimiziranje zgodnjih stopenj razvoja novih zdravil.
		<i>ANG</i>	Drug development is a lengthy and expensive process that requires at least tenyears of research and more than a billion dollars in resources from idea tofinal product. The use of new mathematical approaches and modern computer 98Janežič D. Od matematike do razvoja zdravil technologies allows us to reducethe time and cost, mainly in the early stages of drug development. We are mostly interested in target biological molecules present in the course various diseases. At the Laboratory for Molecular Modeling, National Instituteof Chemistry in Ljubljana, we develop new mathematical tools to be used in the discovery of new drugs. With algorithms based on graph theory and molecular dynamics simulation we study target biological molecules and gather important data to optimise the early stages of drug development.
	Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
	Objavljeno v	Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Bilten; 2012; Letn. 28, št. 2; str. 97-110; Avtorji / Authors: Janežič Dušanka	
	Tipologija	1.02	Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	262620672	Vir: COBISS.SI

	Naslov		SLO	Uporaba molekularnega modeliranja pri načrtovanju encimskih inhibitorjev kot potencialnih protibakterijskih učinkovin
			ANG	Use of molecular modeling to design enzyme inhibitors as potential antibacterial agents
	Opis		SLO	Predmet disertacije je bil razvoj in uporaba metod molekularnega modeliranja pri načrtovanju novih inhibitorjev bakterijskih encimov s poudarkom na D-alanil-D-alanin ligazi. V tem delu so združeni različni računalniški pristopi za odkrivanje novih zdravilnih učinkovin: virtualno reševanje, iskanje inhibitorjev po podobnosti z znanimi aktivnimi spojinami, primerjalno modeliranje, napovedovanje proteinskih vezavnih mest z lokalnim strukturnim prilaganjem ter simulacije molekulske dinamike. Istovetnost in čistost ligandov ter njihovo encimsko zaviralno in protimikrobno delovanje je bilo ugotavljano s pomočjo raziskovalnih partnerjev s Fakultete za farmacijo v Ljubljani in z Univerze v Leedsu.
			ANG	The subject of the dissertation is the development and application of methods of molecular modeling in the design of new inhibitors of bacterial enzymes with emphasis on the D-alanyl-D-alanine synthetase. In this work is together with various software approaches for the discovery of new active substances combined: virtual screening, search inhibitors by similarity to known active compounds, comparative modeling, prediction of protein binding sites by local structural fitting and molecular dynamics simulations. The identity and purity of the ligands and their enzyme inhibitory and antimicrobial activity is sought in consultation with research partners from the Faculty of Pharmacy in Ljubljana and the University of Leeds.
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v		[B. Vehar]; 2012; 86 str., [36] str. pril.; Avtorji / Authors: Vehar Blaž	
Tipologija		2.08 Doktorska disertacija		
3.	COBISS ID			Vir: vpis v poročilo
	Naslov		SLO	Nagrade
			ANG	Awards
	Opis		SLO	Dr. Urban Bren je bil v svetovni konkurenci izbran kot eden od trinajstih najboljših mladih znanstvenikov, ki delujejo na področju raziskav planetarnih nujnosti ter leta 2011 prejel Best Fellow Prize of the World Federation of Scientists - združenja več kot 10000 znanstvenikov iz 110 držav. V letu 2009 je bil uvrščen med 15% najkvalitetnejših recenzentov izjemne mednarodne znanstvene revije J. Chem. Inf. Model., ki jo izdaja založba American Chemical Society (ACS). Njegov članek Inherent Stereospecificity in the Reaction of Aflatoxin B1 8,9-Epoxyde with Deoxyguanosine and Efficiency of DNA Catalysis je ACS revija Chem. Res. Toxicol. izbrala za "Highlight" meseca maja 2009 ter ga vključila v tematsko zbirko Chemistry and Biology of DNA Damage. Marca 2010 je dr. Urban Bren kandidat prejel Zlati znak Jožefa Stefana za doktorsko delo, ki je s svojimi dosežki vzbudilo izjemen odmev mednarodne strokovne javnosti.
			ANG	Dr. Urban Bren was in a worldwide competition selected as one of the thirteen young scientists contributing most to the research of Planetary Emergencies and was in 2011 awarded the Best Fellow Prize of the World Federation of Scientists – a society joining over 10000 researchers from 110 countries. In 2009 he was selected as one of the top 15% of reviewers for ACS journal J. Chem. Inf. Model. His Article Inherent Stereospecificity in the Reaction of Aflatoxin B1 8,9-Epoxyde with Deoxyguanosine and Efficiency of DNA Catalysis was selected as Highlight of month May 2009 by ACS journal Chem. Res. Toxicol. as well as was included in the thematic

		collection Chemistry and Biology of DNA Damage.
		Dr. Urban Bren was selected as the most quoted Slovenian young scientist and obtained the related Jozef Stefan Golden Emblem award in March 2010.
	Šifra	E.02 Mednarodne nagrade
	Objavljeno v	DELO, RTV SLO, IJS Novice
	Tipologija	1.22 Intervju
4.	COBISS ID	4728090 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO ENZO: spletno orodje za izpeljavo in izračun kinetičnih modelov za encimske katalitske reakcije ANG ENZO a web tool for derivation and evaluation of kinetic models of enzyme catalyzed reactions
	Opis	SLO Opisali smo spletno orodje ENZO, t.j. grafični vmesnik za izgradnjo kinetičnih modelov encimskih katalitskih reakcij. ENZO avtomatično generira pripadajoče diferencialne enačbe iz encimske reakcijske sheme. Te diferencialne enačbe numerično rešimo in neznane koeficiente določimo s prilaganjem k eksperimentalnim podatkom. ENZO dovoljuje hitro ovrednotenje in primerjavo različnih reakcijskih shem. Zato ga lahko uporabljamo za rutinske teste v encimski kinematiki. Prosto dostopen je na http://enzo.cmm.ki.si. ANG We describe a web tool ENZO (Enzyme Kinetics), a graphical interface for building kinetic models of enzyme catalyzed reactions. ENZO automatically generates the corresponding differential equations from a stipulated enzyme reaction scheme. These differential equations are processed by a numerical solver and a regression algorithm which fits the coefficients of differential equations to experimentally observed time course curves. ENZO allows rapid evaluation of rival reaction schemes and can be used for routine tests in enzyme kinetics. It is freely available as a web tool, at http://enzo.cmm.ki.si.
	Šifra	F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2011; Vol. 6, iss. 7; str. e22265; Impact Factor: 4.092; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A': 1; WoS: CU; Avtorji / Authors: Bevc Staš, Konc Janez, Stojan Jure, Hodošek Milan, Penca Matej, Praprotnik Matej, Janežič Dušanka
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	26533125 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Journal of chemical information and modeling ANG Journal of chemical information and modeling
	Opis	SLO Janežič, Dušanka (urednik 2001-). ANG Janežič, Dušanka (Associate Editor 2001-)
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	American Chemical Society Publication
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Prof. dr. Dušanka Janežič je bila uspešna v prvem krogu prijav za organizacijo največje

mednarodne konference teoretskih in računalniških kemikov WATOC 2017, ki jo želi leta 2017 organizirati v Ljubljani. Dokončna odločitev o izboru bo znana leta 2014,

- je eden od urednikov znanstvene revije Journal of Chemical Information and Modeling
- je članica Editorial Board-a: Advances in Chemoinformatics and Computational Methods (ACCM), Book Series, IGI Global, MIT Press,
- je članica stalnega telesa ARRS, ZS NAMA,
- je bila predsednica strokovnega telesa ARRS za ocenjevanje prijav na Javni razpis za (so) financiranje uveljavljenih raziskovalcev iz tujine v letu 2012,
- je na UP predavala v okviru Famnitovih predavanj: Izleti v matematično vesolje: Od matematike do razvoja zdravil, dne 18. januarja 2012.

Dr. Milan Hodošek je razvijalec programa CHARMM in razvijalec računalniškega sistema VRANA na Kemijskem inštitutu, <http://www.sicmm.org/vrana/>.

Doc. dr. Matej Praprotnik je bil ocenjevalec projekta za ETH Zurich Research Commission, Švica, sodeloval v komisiji za doktorat na Univerzi v Grenoblu, Francija in bil 2 meseca član "The Kavli Institute for Theoretical Physics (KITP), University of California, Santa Barbara, ZDA" na programu "Physical Principles of Multiscale Modeling, Analysis and Simulation in Soft Condensed Matter".

Doc dr. Bren, Urban je član uredniškega odbora Journal of Chemistry (Hindawi, 2012-).

Doc. dr. Janez Konc je bil uspešen pri prijavi na razpis za pridobitev Fulbrightove štipendije za delo na NIH/NHLBI, Washington DC pri Dr. Bernard R Brooksu,

- je razvijalec računalniškega sistema KAVKA za izvajanje spletnih orodij ProBiS (strežnik, baza). Na tem sistemu izvajamo tudi pogodbo z Lekom za modeliranje bioloških makromolekul.

Staš Bevc, MR, je med razvijalci programskega paketa Espresso++ za simulacije mehke snovi, je tudi razvijalec računalniškega sistema SRAKA, na katerem teče izvajanje spletnega strežnika ENZO.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Razvoj na področju algoritmov za simulacije makromolekularnih sistemov, na osnovi katerih deluje tudi metoda molekulske dinamike, omogoča večjo natančnost računanja in s tem boljše izrabilen računalniški čas pri obravnavanju biološko zanimivih molekul, kakor tudi daljše simulacije kompleksnih sistemov. Novo izpeljane metode so posebej obetavne, ker dopuščajo tudi vključitev hidratacijskih efektov, kar predstavlja bistveno izboljšavo za simulacijo molekulske dinamike. S praktičnega stališča pa je zaradi večje napovedne sposobnosti bolj ekonomičnih metod za simulacijo molekulske dinamike pridobilo tudi področje proteinskega inženiringa.

Novo razvite algoritme za simulacije makromolekulskih sistemov, molekulske dinamike in drugih, je možno kot dodatni modul vgraditi v računalniške programe, ki se široko uporabljajo za molekularno modeliranje biološko pomembnih molekul. Povečanje napovednih sposobnosti metod za simulacijo molekulske dinamike proteinov je zelo pomembno za metode genetskega inženiringa, kajti s tem smo bliže razumevanju povezave med tridimenzionalno strukturo in biološko funkcijo proteinov. Glede na obete, ki jih daje Human Genome Project se bo zelo povečala potreba po napovedovanju struktur višjega reda iz primarnih struktur.

To delo je pomembno tudi za razvoj sodobnih metod za računalniške simulacije, s pomočjo katerih bo mogoče simulirati večje molekulske sisteme bolj ekonomično in v krajšem računskem času. Rezultat tega projekta - nove metode - smo nekatere že, druge pa še bomo, vgradili v CHARMM (Chemistry at HARvard for Macromolecular Mechanics) pogosto uporabljen računalniški program za simulacije makromolekularnih sistemov.

ANG

New developments in molecular dynamics integration methods can find wide applications in

computer simulations of the structure and dynamics of biological macromolecules in contributing to higher precision and economy of computation. The new methods use less computer time and therefore extend the applicability of simulation strategies to larger systems and enable higher precision calculations. A particularly promising consequence of the enhanced possibilities offered by the new methods is the inclusion of solvent effects. This requires a major computational effort in present schemes, thus strongly limiting the number of solvent molecules that can be included in the simulation. The new methods should therefore highly improve on this important aspect of molecular simulations. From the practical point of view, protein engineering should benefit from the predicting capacity of the molecular dynamics simulation methods that would become more economical. Since protein engineering is a promising area of development in at least two institutes in Slovenia, the benefit of this research is obvious.

The development of molecular dynamics algorithms as presented can be included as a software module in computer programs commonly used for molecular modeling of biological systems. The ability to improve the predicting power of methods used in the simulation of proteins is of paramount importance for protein engineering and is sealing the relation between the higher order structure of proteins and their biological function.

The research carried out following this proposal is of great importance to the development of modern simulation techniques that hold the promise to greatly increase our ability to simulate large macromolecular systems with a reasonable amount of computational effort.

It is expected that the product of this research effort will be added to the CHARMM (Chemistry at HARvard for Macromolecular Mechanics) program and distributed for use by others throughout the world.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Cilj projekta je bil razvoj, izboljšava in analiza numeričnih metod za računalniške simulacije makromolekulskih sistemov, še posebej metodo simulacije molekulske dinamike in uporaba le teh algoritmov za obravnavo biološko zanimivih makromolekul. Pomemben del projekta predstavlja implementacija novo razvitih metod na vzporednih računalnikih. Pomemben del projekta je tudi to, da nam je s tem omogočeno sodelovanje z vodilnimi laboratoriji v svetu na tem področju.

Rezultate raziskav smo objavili v najboljših mednarodnih znanstvenih revijah in jih predstavili na mednarodnih in domačih znanstvenih konferencah.

Pri raziskavah, ki jih izvajamo v okviru našega raziskovalnega dela v Centru za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu, v sodelovanju s firmo Lek, d.d., Raziskave učinkovin delamo na projektih raziskav novih učinkovin na kardiovaskularnem in antiinfektivnem terapevtskem področju. Sodelujemo tudi z IJS, MF, FMF, BF, FF, FRI (vse UL), in FAMNIT, UP.

Sodelavci naše skupine smo vpeti v več industrijskih projektov, ki se v okviru Laboratorija za molekularno modeliranje in Centra za molekularno modeliranje na KI izvajajo v sodelovanju s firmo Lek, d.d. Delamo na področju molekularnega modeliranja na projektih raziskav novih učinkovin. Industrijski projekt za LEK, d.d., po pogodbi: Računalniško modeliranje biofarmacevtskih molekul s serverjem ProBiS. Vodja projekta je prof. dr. Dušanka Janežič.

ANG

The purpose of the project is to develop, improve, and apply the computational methods for molecular dynamics simulations in the study of the structure and dynamics of biological macromolecules, such as proteins. The project focuses on specific problems of molecular biology, on code development and application, and also on its parallel implementation. An important component of the project involves close collaboration with the leading laboratories in this research field.

The results of this research were published in international scientific journals and were presented at international scientific meetings.

In collaboration between the Center for Molecular Modeling from the National Institute of Chemistry and Lek, a new Sandoz company, Drug Discovery we apply computer simulations to novel chemical entities (NCE's) in the antiinfective and cardiovascular therapeutic areas.

We collaborate also with groups from the IJS, MF, FMF, BF, FF, FRI (UL), and FAMNIT (UP).

In collaboration with Lek, a new Sandoz company, Drug Discovery the Laboratory for Molecular Modeling is involved in several industrial projects that use molecular modeling methods for research into new drug leads. Industrial project for LEK, d.d., contract: Computer modeling of biopharmaceutical molecules bt web server ProBiS. PI: Prof. Dr. Dušana Janežič.

11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08 Razvoj in izdelava prototipa		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10 Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11 Razvoj nove storitve		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12 Izboljšanje obstoječe storitve		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13 Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14 Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15 Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega 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:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		

	5.	
Komentar		
Ocena		

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Nov algoritem za obravnavo vpliva mikrovalov na solvatacijske lastnosti vode

S kombinacijo doma razvitega simplektičnega integratorja SISM ter simulacij molekulske dinamike smo uspešno razklopili posamezne prostostne stopnje molekul vode ter jih povezali z ustreznimi termostati.

Povišana rotacijska temperatura vodnega medija je znatno ošibila hidratacijo polarnih molekul, nemonotono vplivala na hidratacijo ionskih zvrsti ter nekoliko ojačila hidratacijo nepolarnih zvrsti. Ker so proteini sestavljeni iz nabitih, polarnih in nepolarnih aminokislinskih preostankov, smo razvito metodologijo uporabili tudi za kritično ovrednotenje hipoteze, da celokupna ošibitev hidratacije proteina ter sprememba v krhkem ravotežju med hidratacijo različnih tipov aminokislinskih preostankov predstavljata verjetni mehanizem skozi katerega mikrovalvi spodbujajo agregacijo ter napačno zvijanje proteinov, ki med drugim vodita do nastanka Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni ter nekaterih vrst raka.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Od matematike do razvoja zdravil

Razvoj novih zdravil je dolgotrajen in drag proces, saj celotni postopek od ideje do končnega izdelka običajno zahteva vsaj deset let raziskav in več kot milijardo dolarjev. Z uporabo novih matematičnih pristopov in modernih računalnikov skušamo skrajšati in poceniti predvsem zgodnje faze razvoja, pri čemer nas zanimajo tarčne biološke molekule, ki so vpletene v potek različnih bolezni. V Laboratoriju za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu v Ljubljani razvijamo nova matematična orodja za uporabo na področju razvoja novih zdravil. Z algoritmi, ki temeljijo na teoriji grafov in metodah simulacije molekulske dinamike, preučujemo tarčne biološke molekule in pridobivamo pomembne podatke za optimiziranje zgodnjih stopenj razvoja novih zdravil.

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 ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Kemijski inštitut

Dušanka Janežič

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	14.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/9

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (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](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (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 projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

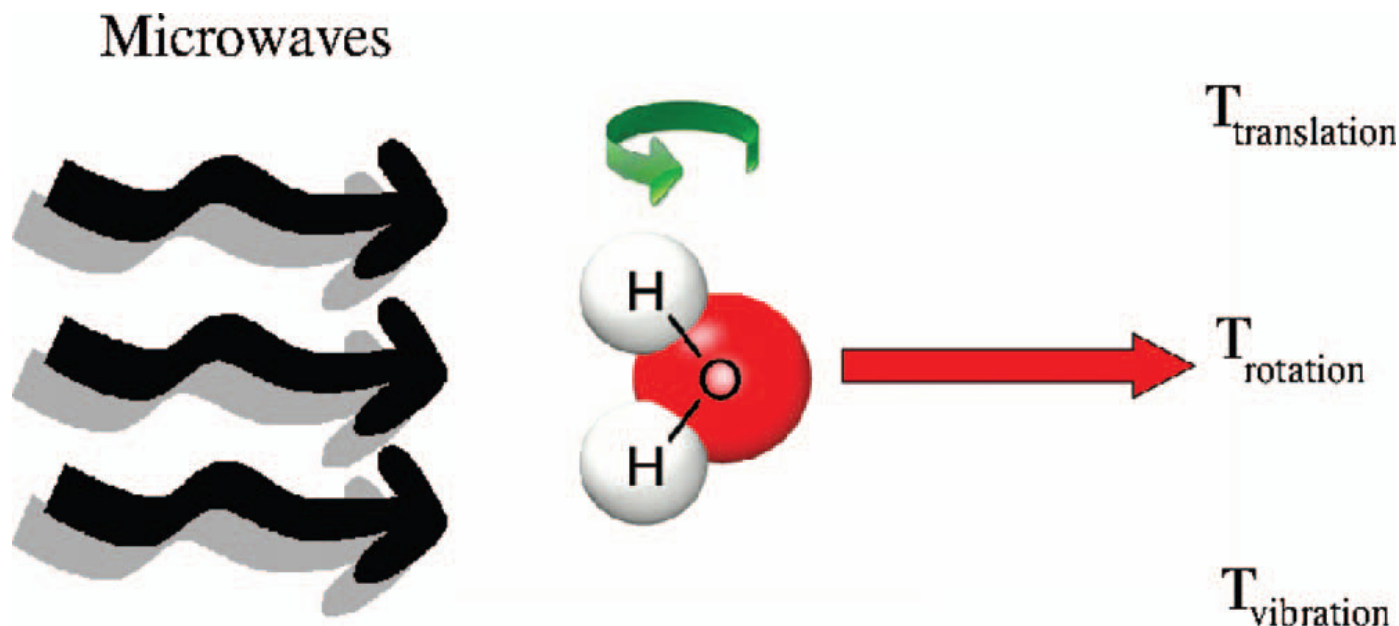
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00
81-9E-8F-0F-72-03-EE-2F-03-DD-DE-E7-DF-FE-31-8A-74-7D-BE-CD

NARAVOSLOVJE

Področje: 1.07 – Računsko intenzivne metode in aplikacije

Dosežek 1: Nov algoritem za obravnavo vpliva mikrovalov na solvatacijske lastnosti vode. Vir: *J. Chem. Phys.* 2012, 137, 024108 (IF= 3,333, physics, atomic, molecular & chemical: 7/33).

SISM Algoritem



Direktno interakcijo mikrovalov z vodno raztopino preko mehanizmov dipolarne polarizacije ter ionske prevodnosti smo nadomestili s teoretičnim modelom povišane rotacijske temperature vodnega medija, kar je omogočilo prvo obravnavo vpliva mikrovalov na solvatacijske lastnosti vode.

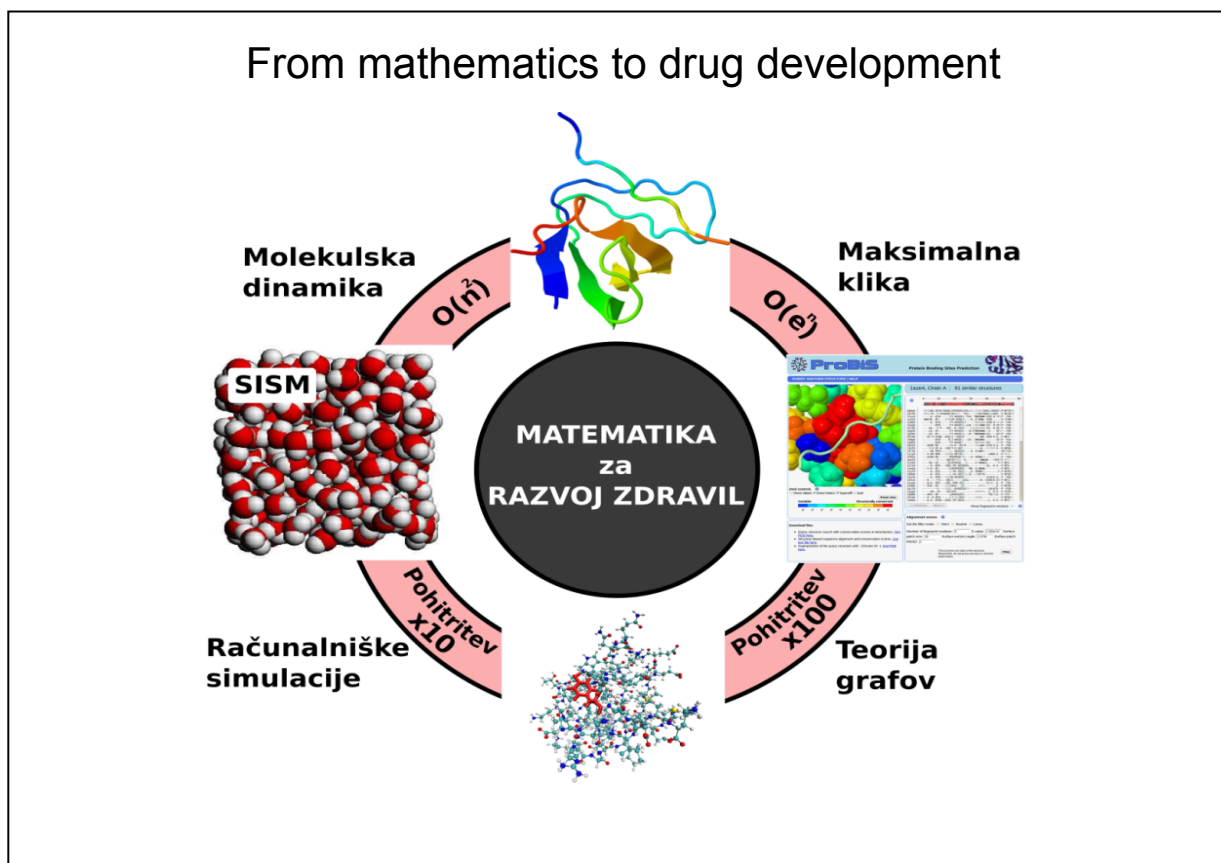
S kombinacijo doma razvitega simplektičnega integratorja SISM ter simulacij molekulske dinamike smo uspešno razklopili posamezne prostostne stopnje molekul vode ter jih povezali z ustreznimi termostati. S tem smo omogočili obravnavo strukturnih, dinamičnih, spektralnih in hidratacijskih lastnosti vode pri katerikoli poljubni kombinaciji rotacijske, translacijske in vibracijske temperature.

Povišana rotacijska temperatura vodnega medija je znatno ošibila hidratacijo polarnih molekul, nemonotono vplivala na hidratacijo ionskih zvrsti ter nekoliko ojačila hidratacijo nepolarnih zvrsti. Ker so proteini sestavljeni iz nabitih, polarnih in nepolarnih aminokislinskih preostankov, smo razvito metodologijo uporabili tudi za kritično ovrednotenje hipoteze, da celokupna ošibitev hidratacije proteina ter sprememba v krhkem ravotežju med hidratacijo različnih tipov aminokislinskih preostankov predstavljata verjetni mehanizem skozi katerega mikrovalvi spodbujajo agregacijo ter napačno zvijanje proteinov, ki med drugim vodita do nastanka Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni ter nekaterih vrst raka.

NARAVOSLOVJE

Področje: 1.07 – Računsko intenzivne metode in aplikacije

Dosežek 1: Dušanka Janežič, Plenarno predavanje na CADD 2012 : The 4th Seminar & Workshop on Computer-Aided Drug Design, Puncak Alam, Malaysia, 3-7 December 2012.



Razvoj novih zdravil je dolgotrajen in drag proces, saj celotni postopek od ideje do končnega izdelka običajno zahteva vsaj deset let raziskav in več kot milijardo dolarjev. Z uporabo novih matematičnih pristopov in modernih računalnikov skušamo skrajšati in poceniti predvsem zgodnje faze razvoja, pri čemer nas zanimajo tarčne biološke molekule, ki so vpletene v potek različnih bolezni. V Laboratoriju za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu v Ljubljani razvijamo nova matematična orodja za uporabo na področju razvoja novih zdravil. Z algoritmi, ki temeljijo na teoriji grafov in metodah simulacije molekulske dinamike, preučujemo tarčne biološke molekule in pridobivamo pomembne podatke za optimiziranje zgodnjih stopenj razvoja novih zdravil.