

Željko M. Svedružić, Ph.D.

*
Sveučilište u Rijeci
docent: Odjel za biotehnologiju
naslovni asistent: Medicinski Fakultet

*
Radmile Matejčić 2, Kampus Trsat
51000 Rijeka, Hrvatska

*
Email:
zeljko.svedruzic-at-biotech.uniri.hr
zeljko-at-svedruzic.com
zsvedruz-at-biol.pmf.hr
zeljko-at-wsu.edu

*
Tel. +385-51-584-575;

*
osebna web stranica:
www.svedruziclab.com



-
- Istraživanje:**
- 1.** Razvoj inhibitora ljudske DNK metiltransferaze s IC50 vrijednostima ispod 50 nM na osnovu ranije dobivenih spoznaja o enzimatskom mehanizmu. Najuspješniji inhibitori mogu se koristiti za kontrolu funkcionalne organizacije genoma u istraživačkim laboratorijima, u biotehnologiji, te u klinikama za liječenje patogenih procesa koji su zasnovani na epigenetičkim promjenama (regeneracija tkiva, onkogeneza, psihijatrijski i neurološki poremećaji, virusne infekcije, imunološki poremećaji).
 - 2.** Razvoj inhibitora membranske proteaze γ -sekretaze na osnovu ranije dobivenih spoznaja o enzimatskom mehanizmu. Najuspješniji spojevi mogu se koristiti za liječenje i rano dijagnosticiranje Alzheimerove bolesti, ili za kontrolu različitih fizioloških procesa koji ovise o međustaničnoj komunikaciji.
 - 3.** Super računalno u analizama nestabilnih protein-protein interakcija, direktnog prosljeđivanja supstrata među enzimima, te supramolekularne organizacije.
- Uža specijalnost:** enzimologija: *in vitro*, *in vivo*, *in silico* analize strukture i funkcije biomolekula. Enzimska kinetika, molekularne interakcije, računalna biokemija.
- Šira specijalnost:** fizikalna-biokemija, molekularna genetika, biološke membrane, medicinska kemija, medicinska biokemija.
- Područje djelovanja:** molekularni mehanizmi u epigenetici i organizaciji kromatina; molekularni mehanizmi u Alzheimerovoj bolesti; analize i optimizacija protein-protein i protein-ligand vezanja; razvoj novih lijekova na temelju molekularnih mehanizama; molekularni mehanizam direktnog prosljeđivanja supstrata (substrate channeling).
- Nastava:** na stalnoj bazi: *in silico* molekularno modeliranje i numeričke metode u biomedicinskim znanostima: struktura i funkcija biomolekula, enzimska kinetika te vezanje među molekulama. Mentorski rad s pojedinačnim studentima u istraživanju i pripremi završnih ispita. Pozvana predavanja: Molekularni mehanizmi u epigenetičkim procesima. Molekularni mehanizmi u Alzheimerovoj bolesti. Utjecaj znanosti na razvoj gospodarstva.
- Dosadašnja postignuća:** 1) DNA metiltransferaze: enzimatski mehanizam, regulacija, i nove strategije u razvoju lijekova. 2) membranska proteaza γ -sekretaza: enzimatski mehanizam, regulacija, i nove strategije u razvoju lijekova i rane dijagnostike Alzheimerove bolesti. 3) regulacija prosljeđivanja supstrata u nestabilnim protein-protein kompleksima (substrate channeling).
- Profesionalni ciljevi:** razvoj i komercijalizacija inhibitora i modulatora ljudske DNA metiltransferaze Dnmt1 i membranske proteaze γ -sekretaze.

Osnovni podatci:

2013 do danas: docent na Odjelu za biotehnologiju, i naslovni viši asistent na Medicinskom Fakultetu, Sveučilište u Rijeci. Vođa grupe za „Strukturu i Funkciju biomolekula“ koja je do sada imala 12 članova. U grupi radimo sve korake u izradi novih lijekova i dijagnostičkih metoda. Super računalo se koristi za analizu funkcije molekula i dizajn novih lijekova. Organske sinteze se koriste za pripremu novih spojeva. Biokemijski eksperimenti i stanične kulture se koriste za ispitivanje djelovanja potencijalnih lijekova. Uz mrežu međunarodnih suradnika plaćen sam kako konzultant i istraživač u razvoju lijekova s farmaceutskim kompanijama Jiva Pharmaceuticals, MI, SAD, i Alchem Laboratories Corp. FL, SAD.

2010 do 2013: zamjenik voditelja laboratorija za medicinsku biokemiju u Psihijatrijskoj bolnici Rab. Naslovni viši asistent na Medicinskom Fakultetu Sveučilište u Rijeci.

Viši Znanstvenik:

2007-2010, udruženi projekt: *i)* Medicinski fakultet, Katholieke Universiteit Leuven, Belgija *ii)* Neurodegenerative Diseases Drug Hunting Team, Eli Lilly farmaceutska kompanija. **Projekt:** Alzheimerova bolest iz perspektive intramembranske protease γ -sekretaze: patogeneza, razvoj novih lijekova, i rana dijagnostika. Voditelji projekta: Profesor Bart de Strooper (KUL) i Dr. Eric Karran (Eli Lilly, SAD).

2003-2006; Zavod za Biokemiju i Biofiziku, Washington State University, SAD. **Projekt:** utjecaj fleksibilnosti DNA na DNA-nukleosom kompleks i popravak oštećenja DNA uzrokovanih UV-zračenjem. Voditelj projekta: Regent Profesor Michael J. Smerdon.

Postdoktorsko istraživanje:

2002 i 1998-2000; Zavod za kemiju, University of California, Santa Barbara, SAD u suradnji s biofarmaceutskom kompanijom Epigenx. **Projekt:** Epigenetika, enzimologija i inhibitori DNA metilnih transferaza iz eukariota i prokariota. Voditelj projekta: Profesor Norbert O. Reich.

2001. Zavod za Biokemiju, Duke University Medical Center, SAD. **Projekt:** Enzimologija proteinskih fosfataza CDC25B with Cdk2/CycA protein kao supstrat (Cdk2= cycline dependent kinase 2; CycA= cyclin A). Voditelj projekta: Asistent Profesor Johannes Rudolph.

Obrazovanje:

1993-1998, Doktorski studij na Zavodu za Biokemiju, Oklahoma State University, SAD. Naslov doktorata: "Substrate Channeling between NAD(H) Dehydrogenases: Enzyme Kinetics, Protein-Protein Interactions, and Molecular Modeling Studies". Mentor: Profesor H. Olin Spivey (preminuo).

1992-1993, Diplomski rad na Max-Planck Institut für Biochemie, Martinsried Bei München, Njemačka. Naslov rada: "Purification of *p17* protein; a component of Actin-Myosin complex from *Dictyostelium discoideum*". Mentor: Profesor Günther Gerisch.

1988-1992, diplomski studij na Prirodoslovno-Matematičkom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska (1988-1989 studij inženjer fizike, 1989-1992 studij inženjer molekularne biologije).

1987-1988 vojna obaveza

1987 srednja stručna sprema, tehničar za elektroniku.

Projekti i nagrade:

1. 2015/10/15 do 2017/10/15. „Modulatori katalitičkog mehanizma gama-sekretaze kao novi potencijalni lijekovi za Alzheimerovu bolest“. HrZZ Partnerstvo s industrijom projekt Ugovorena vrijednost projekta **634 tisuća kuna**. <http://www.hrzz.hr/default.aspx?id=78&pid=1&rok=2015-02>.
2. Rujan 2014 do danas. *Screening and QSAR analysis of novel drug-candidates for Alzheimer's disease. Početak projekta 2015*. JIVA Pharma, Ann Arbor MI, USA. Ugovorena vrijednost projekta **100 tisuća USD** u novčanim sredstvima i cca. **60 tisuća USD** u sintetiziranim spojevima.
3. Listopad 2014 do danas. *Razvoj i komercijalizacija inhibitora ljudske DNA metiltransferaze 1 s ciljem reprogramiranja funkcionalne organizacije genoma ljudskih stanica*. Do sada smo primili **96 tisuća kuna** potpore. <https://portal.uniri.hr/Projekti/488?controler=projekti>
4. April 2016 do danas. Znanstveni centar izvrsnosti: Istraživačko područje 3: Heterogeno računarstvo i napredne usluge u oblaku. S ovim projektom se financira rad na super računalu: http://acrossdatascience.zci.hr/zci/istrazivanje/znanost_o_podacima/djelatnici
5. 2005-2009. Bio sam suradnik prof. Michael Smerdon.a na našoj projektnoj prijavi: "DNA repair in Hormone Responsive Gene". National Institute of Environmental Health Sciences, NIH, Grant R01 ES004106 (19-23), \$1,187,500.
6. 2016/04. Ivica Odorčić, student u našoj grupi, dobio je "Rektorovu nagradu Sveučilišta u Rijeci za Biomedicinska istraživanja" za svoj diplomski rad na sveučilišnom super računalu. http://www.uniri.hr/files/vijesti/2016_04_Odluka_rektora_RN_studentski_rad.pdf

Ad hoc recenzent:

DNA Repair, Elsevier Ltd; Epigenetics, Landes Bioscience; Biochemical Journal; Bioorganic & Medicinal Chemistry. Letters, Elsevier Ltd.; Journal of Neuroscience; Biochimie Elsevier Ltd; Current Medicinal Chemistry; BBA-Proteins and Proteomics.

Znanstveni skupovi:

Preko 20 godina aktivnog sudjelovanja na međunarodnim znanstvenim skupovima. Pozvana predavanja u zadnjih 5 godina:

- 1.) Hrvatski kongres psihosomatske medicine i psihoterapije s međunarodnim sudjelovanjem. Rab 2017. Naslov Predavanja: Računalna biokemija u farmakologiji 21 stoljeća. <http://www.psihijatrija.hr/site/?p=2856>
- 2.) 248th ACS National Meeting and Exposition, August 10-14, 2014, San Francisco, CA, USA. ChemEpInformatics: In the Pursuit of Epidrugs Using Chemoinformatics and Computational Approaches.
- 3.) EuroSciCon: Alzheimer's Drug Discovery and Development Wednesday, 25 June 2014 09:00 - 17:00. Cineworld: The O2. Peninsula Square, London, SE10 0DX, United Kingdom. <https://www.regonline.co.uk/builder/site/Default.aspx?EventID=1295918>
- 4.) Institut Ruder Bošković, 23. Svibnja 2013 predavanje: Alzheimerova bolest iz molekularne perspektive: patogeneza, rana dijagnostika i razvoj novih lijekova. <http://www.irb.hr/Razno/Kalendar-dogadanja-na-IRB-u/Tjedni-kalendar/Kolokvij-Zavoda-za-molekularnu-medicinu29>.

Objavljeni radovi

(svi radovi su objavljeni u Q1 časopisima prema SJR journal bazi podataka):

(na 94% mojih manuskripta ja sam prvi autor i/ili naslovni autor *)

(Google Scholar 04/2018: Broj citacija=310; h-indeks=9; i10=9, prosječan broj citacija po radu:23)

1. Miletić V., Nikolić P., Odorčić I, **Svedružić Ž. M.*** *In silico* design of the first DNA-independent mechanism-based inhibitor of the mammalian DNA methyltransferase Dnmt1. *PLoS One*, April (2017).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399172>
2. Nikolić P., Miletić V., Odorčić I, **Svedružić Ž. M.*** *In silico* optimization of the first DNA-independent mechanism-based inhibitor of the mammalian DNA methyltransferase Dnmt1. Invited contribution to: "Epi-Informatics. Discovery and Development of Small Molecule Epigenetic Drugs and Probes". Elsevier, Academic Press. Pages 113-153. (2016).
3. **Svedružić Ž. M.*** Popović K, Šendula-Jengiđ V. Decrease in catalytic capacity of γ -secretase can facilitate pathogenesis in sporadic and Familial Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015 Jul;67:55-65. (www.svedruziclab.com)
4. **Svedružić Ž. M.***, Popović K, Šendula-Jengiđ V. Modulators of γ -secretase activity can facilitate the toxic side-effects and pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One*, January 7th 2013.
(<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0050759>)
5. **Svedružić Ž. M.*** Popović K, Smoljan I, Šendula-Jengiđ V. Modulation of γ -secretase activity by multiple enzyme-substrate interactions: Implications in pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One*, April 2012.
(<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0032293>).
6. **Svedružić Ž. M.***, book chapter titled: Mammalian DNA methyltransferase Dnmt1: Structure and Function. Book title: Modification of Mammalian DNA: Mechanism, Management, Missions, and Medical Implications. Elsevier Series titled: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2011;101:221-54.
(http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/Ch06_svedruzic_book_complete_2011.pdf)
7. **Svedružić Ž. M.*** Mammalian Cytosine DNA methyltransferase Dnmt1: Enzymatic Mechanism, Novel Mechanism-Based Inhibitors, and RNA-directed DNA methylation. *Curr. Med. Chem.*, 15(1): 92-106; (2008).
(<http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/referenca%204.pdf>)
8. **Svedružić Ž. M.**, Wang C., Kosmoski J.V. and Smerdon M.J*. Accommodation and Repair of a UV Photoproduct in DNA at Different Rotational Settings on the Nucleosome Surface. *J. Biol. Chem.*, 280(48): 40051-40057; 2005.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210312>)
9. **Svedružić Ž. M.** and N.O. Reich*. The Mechanism of Allosteric Regulation of Dnmt1's Processivity. *Biochemistry*, 14972-14988; 44(45); 2005.
(<http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/referenca%206.pdf>)
10. **Svedružić Ž. M.** and N.O. Reich*. DNA Cytosine C5 Methyltransferase Dnmt1: Catalysis Dependent Release of Allosteric Inhibition. *Biochemistry*, 9472-9485; 44(27); (2005).
(<http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/referenca%206.pdf>)
11. **Svedružić Ž. M.** and N.O. Reich*. The Mechanism of Target Base Attack in DNA Cytosine C5 Methylation. *Biochemistry*, 11460-11473; 43(36); (2004).
(<http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/referenca%206.pdf>)
12. **Svedružić Ž. M.*** and H. O. Spivey. Interaction between Mammalian Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase and L-Lactate Dehydrogenase from Heart and Muscle. *Proteins, Structure, Function and Bioinformatics*, 63:501-511; (2006).
(<http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/referenca9.pdf>)
13. Lehoux E. A., **Svedružić Ž.**, and Spivey, H. O*. Determination of Specific Radioactivity of [¹⁴C] Lactate by Enzymatic Decarboxylation and CO₂ Collection. *Anal. Biochemistry*, 190-195 (1997).

U pripremi: (*naslovni autor):

- P1. Svedružić Ž. M.***, Odorčić I, Svedružić D. Substrate Channeling and Transient Protein-Protein Interactions: the case of D-Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase and L-Lactate Dehydrogenase. Manuscript je napisan, i bit će objavljen tijekom 2018 godine.
- P2. Svedružić Ž. M.***, Odorčić I. Substrate-lock mechanism controls *de novo* methylation by mammalian DNA methyltransferase Dnmt1. Manuscript je diplomski rad Ivice Odorčića.
- P3. Svedružić Ž. M.***, Popović K., Šendula-Jengiđ V. New strategies in design of modulation of γ -secretase activity with desired therapeutic effects.
- P4. Svedružić Ž. M.*** A flexible loop and two charged amino acids regulate formation and break-up of transient catalytic complex between protein phosphatase CDC25B and Cdk2/Cycline-A heterodimer.

Profesionalne reference

Prof. Bart de Strooper, M.D. Ph.D.

Faculty of Medicine, University Hospital Gasthuisberg O&N;
Katholieke University Leuven;
Herestraat 49 - bus 602; 3000 Leuven; Belgium
Tel 32-16-346-227; Fax: 32-16-347-181
email: Bart.Destrooper@med.kuleuven.be
web page: http://med.kuleuven.be/cme-mg/Incb/index_en.html

Prof. Michael J. Smerdon, Ph.D.

Retired Regents Professor of Biochemistry and Biophysics
Department of Biophysics and Biochemistry
School of Molecular Biosciences
Washington State University, Pullman WA, 99163
Tel: 509-335-6853; Fax 509-335-8944
Email: smerdon@wsu.edu
<http://www.wsu.edu/~smerdon/>

Prof. Norbert O. Reich, Ph.D.

Department of Chemistry,
University of California, Santa Barbara
Santa Barbara CA, 93106-9510
Tel: 805-893-8368
Email: reich@chem.ucsb.edu
web page: <http://www.chem.ucsb.edu/people/faculty/reich/index.shtml>

Prof. Ludmilla Morozova-Roche

Department of Medical Biochemistry and Biophysics,
Umeå University, Umeå, Sweden.
Email: ludmilla.morozova-roche@medchem.umu.se
<http://www.medchem.umu.se/english/research/principal-investigators/morozova-roche/>