

\*  
**Željko M. Svedružić, Ph.D.**

\*  
Sveučilište u Rijeci  
docent: Odjel za biotehnologiju

\*  
Radmile Matejčić 2  
Kampus Trsat  
51000 Rijeka, Hrvatska

\*  
Email:  
zeljko.svedruzic-at-uniri.hr  
zeljko.svedruzic-at-biotech.uniri.hr  
zeljko-at-svedruziclab.com

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

\*  
osebna web stranica:  
[www.svedruziclab.com](http://www.svedruziclab.com)



---

**Istraživanje: 1.** Razvoj inhibitora ljudske DNK metiltransferaze s IC50 vrijednostima ispod 50 nM na osnovu 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 zasnovanih na epigenetičkim promjenama (regeneracija tkiva, onkogeneza, psihijatrijski i neurološki poremećaji, virusne infekcije, imunološki poremećaji).

**2.** Razvoj inhibitora-modulatora membranske proteaze  $\gamma$ -sekretaze na osnovu 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.** Supramolekularne organizacija, nestabilne protein-protein interakcije i direktno prosljeđivanje substrata između enzima (substrate channeling).

**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 epigenetskim 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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -sekretaze.

### **Osnovni podatci:**

**2013 do danas:** docent na Odjelu za biotehnologiju. Studij istraživanje i razvoj lijekova. Voditelj grupe za Strukturu i funkciju biomolekula i dizajn lijekova [www.svedruziclab.com](http://www.svedruziclab.com).

**2010 do 2013:** naslovni viši asistent na Medicinskom Fakultetu u Rijeci i vršitelj dužnosti zamjenika voditelja laboratorija medicinske biokemije u Psihijatrijskoj bolnici Rab, 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  $\gamma$ -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 bio-farmaceutskom 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, USA. **Project:** 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, USA. Naslov doktorata: "Substrate Channeling between NAD(H) Dehydrogenases: Enzyme Kinetics, Protein-Protein Interaction, and Molecular Modeling Studies". Mentor: Profesor H. Olin Spivey (preminuo).

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

**1988-1992**, dodiplomski studij na Prirodoslovno-Matematičkom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska. Studij Biokemije, Molekularne Biologije, Fizike.

**1987-1988** vojna obavezna

**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. <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.

3. Listopad 2014 do danas. *Razvoj i komercijalizacija inhibitora ljudske DNA metiltransferaze 1 s ciljem reprogramiranja funkcionalne organizacije genoma ljudskih stanica*. Svjetsko tržište za inhibitore DNA metilacije je oko 200 milijuna dolara. Mi pripremamo nove inhibitore i aktivatore koji su zasnovani na našim eksperimentalnim istraživanjima enzimatskog mehanizma.
4. April 2016 do danas. Znanstveni centar izvrsnosti: Istraživačko područje 3: Heterogeno računarstvo i napredne usluge u oblaku. S ovim projektom se financira rad superračunala:  
[http://acrossdatascience.zci.hr/zci/istrazivanje/znanost\\_o\\_podacima/djelatnici](http://acrossdatascience.zci.hr/zci/istrazivanje/znanost_o_podacima/djelatnici)
5. **2005-2009.** Suradnik s profesorom Michael Smerdon, na prijavi projekta: "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 je izabran za rektorovu nagradu, na osnovu rezultata diplomskog ispita.

**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; WMC Biochemistry Faculty.

**Znanstveni skupovi:**

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

1. Symposium 3<sup>rd</sup> RIJEKA FORUM ONNEURODEGENERATIVE DISEASES 17-18 October 2019. Alzheimer's disease from the molecular perspective: early diagnostics, and the novel drug-design strategies  
[https://www.eanpages.org/wp-content/uploads/2019/08/3rd-RIJEKA-FORUM-ON-NEURODEGENERATIVE-DISEASES\\_1st-Announcement.pdf](https://www.eanpages.org/wp-content/uploads/2019/08/3rd-RIJEKA-FORUM-ON-NEURODEGENERATIVE-DISEASES_1st-Announcement.pdf)
2. 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>
3. 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. Web-of-Science Accession Number: WOS:000349165103399
4. Institut Ruder Bošković, 23. May 2013 lecture titled: Alzheimer's disease from the molecular perspective: pathogenesis, early diagnostics, and development of new drug candidates.  
<http://www.irb.hr/Razno/Kalendar-dogadanja-na-IRB-u/Tjedni-kalendar/Kolokvij-Zavoda-za-molekularnu-medicinu29>.
5. Strah od znanosti i tehnologije u doba globalne ekonomske krize. Internacionalna škola iz psihijatrije i kognitivne neuroznanosti". Organizatori ovog skupa su: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju Hrvatskog liječničkog zbora, Odsjek za neuropsihofarmakologiju i farmakologiju ponašanja Hrvatskog instituta za istraživanje mozga, Klinika za psihijatriju KBC Ljubljana, Hrvatsko psihijatrijsko društvo, Psihijatrijska bolnica Rab.  
[https://youtu.be/5N1a4b\\_AyH0](https://youtu.be/5N1a4b_AyH0)
6. Utjecaj epigenetike na ljudsko ponašanje, zdravlje i budućnost medicine. 14-06.2014 Društvo za promociju znanosti i kritičkog mišljenja <https://youtu.be/7IbLe0IMsEk>
7. Side effects of antipsychotics: how to avoid them and how can they be useful, Osijek, Croatia, 2012. <http://www.penta-pco.com/2seminariosijek/en/program.html>

## **Objavljeni radovi**

(\* označava naslovni autor, svi radovi su objavljeni u Q1 časopisima):  
(na preko 90% objavljenih manuskripta ja sam prvi autor i/ili naslovni autor)  
<https://scholar.google.com/citations?user=fdEi0GkAAAAJ&hl=en>

1. Chaudhary H, Iashchyshin IA, Romanova N, Rambaran M, Musteikyte G, Smirnovas V, Holmboe M, Ohlin CA\*, **Svedružić ŽM\***, Morozova-Roche L\*. Polyoxometalates as effective nano-inhibitors of amyloid aggregation of pro-inflammatory S100A9 protein involved in neurodegenerative diseases. \* corresponding authors. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. June 3<sup>rd</sup>, 2021. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.1c04163> IF=8.76, Q1
2. Leri M\*, Chaudhary H\*, Iashchyshin IA\*, Pansieri J\*, **Svedružić ŽM\***, Gmez Alcalde S, Musteikyte G, Smirnovas V, Stefani M, Bucciantini M, Morozova-Roche LA. Natural Compound from Olive Oil Inhibits S100A9 Amyloid Formation and Cytotoxicity: Implications for Preventing Alzheimer's Disease. \* equal contribution. *ACS Chem. Neurosci*. 2021, 12, 11, 1905–1918. May 12, 2021. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00828> IF=4.5, Q1
3. **Svedružić ŽM**, Vrbnjak K, Martinović M, Miletić V. Structural Analysis of the Simultaneous Activation and Inhibition of  $\gamma$ -Secretase Activity in the Development of Drugs for Alzheimer's Disease. *MDPI Pharmaceutics*. 2021; 13(4):514. Q1. IF=4.4, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040514>
4. F. Rokić, L. Trgovec-Greif, N. Sučić, N. Čemeljić, Đ. Cekinović Grbeša, **Svedružić Ž.M.**, O. Vugrek, I. Jurak: "Diverse SARS-CoV2 variants proceeded the initial COVID-19 outbreak in Croatia". *Archives of Virology* (Q1, IF,2,3) 2021; <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05029-7>
5. Miletić V\*, M.AšenbrenerKatić A, **Svedružić ŽM\***. High-throughput Virtual Screening Web Service Development for SARS-CoV-2 Drug Design. *Mipro-proceedings* 37, 6335. [http://docs.mipro-proceedings.com/dsbe/37\\_DSBE\\_6335.pdf](http://docs.mipro-proceedings.com/dsbe/37_DSBE_6335.pdf)
6. **Svedružić Ž. M.\***, Odorčić I., Chang CH, Svedružić D\*. Substrate Channeling via Transient Protein-Protein Complex: the case of D-Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase and L-Lactate Dehydrogenase. *Sci. Rep.* 2020 Jun 26;10(1):10404. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-67079-2>
7. Pansieri J, Ostojić L, Iashchishyn IA, Magzoub M, Wallin C, Wärmländer SKTS, Gräslund A, Nguyen Ngoc M, Smirnovas V, **Svedružić Ž. M.**, Morozova-Roche LA\*. Pro-Inflammatory S100A9 Protein Aggregation Promoted by NCAM1 Peptide Constructs. *ACS Chem. Biol.* 2019 Jul 19;14(7):1410-1417. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscchembio.9b00394>
8. 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*. 2017 Apr 11;12(4):e0174410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28399172/>
9. 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. (PDF: [www.svedruziclab.com](http://www.svedruziclab.com))
10. **Svedružić Ž. M.\*** Popović K, Šendula-Jengiđ V. Decrease in catalytic capacity of  $\gamma$ -secretase can facilitate pathogenesis in sporadic and Familial Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015 Jul;67:55-65. (PDF: [www.svedruziclab.com](http://www.svedruziclab.com))
11. **Svedružić Ž. M.\***, Popović K, Šendula-Jengiđ V. Modulators of  $\gamma$ -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>)
12. **Svedružić Ž. M.\*** Popović K, Smoljan I, Šendula-Jengiđ V. Modulation of  $\gamma$ -secretase activity by multiple enzyme-substrate interactions: Implications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One*, April 2012.

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0032293>.

- 13. 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. ([www.svedruziclab.com](http://www.svedruziclab.com))  
([http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/Ch06\\_svedruzic\\_book\\_complete\\_2011.pdf](http://www.bolnicarab.hr/upload/Svedruzic/Ch06_svedruzic_book_complete_2011.pdf))
- 14. 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>).
- 15. 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>)
- 16. 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>)
- 17. 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>)
- 18. 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>)
- 19. 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>)
- 20. Lehoux E. A., Svedružić Ž.,** and Spivey, H. O\*. Determination of Specific Radioactivity of [<sup>14</sup>C] Lactate by Enzymatic Decarboxylation and CO<sub>2</sub> Collection. *Anal. Biochemistry*, 190-195 (**1997**).