

Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/809

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P1-0010
<b>Naslov programa</b>	Folding in dinamika biomolekularnih sistemov
<b>Vodja programa</b>	9899 Franc Avbelj
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	21.250
<b>Cenovni razred</b>	D
<b>Trajanje programa</b>	01.2004 - 12.2008
<b>Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)</b>	104 Kemijski inštitut

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa<sup>1</sup>

V preteklem programskem obdobju smo uspeli narediti pomemben napredek v razumevanju fizikalnih osnov zvitja proteinov. Rezultate raziskovalnega programa smo objavili v zelo uglednih revijah, med njimi tudi v eni od najuglednejših: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., ki ima faktor vpliva  $\approx 10$ . Članek z naslovom: »Protein chemical shifts arising from  $\alpha$ -helices and  $\beta$ -sheets on solvent exposure« (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 17394, 2004) je bil v novembru 2006 na 6. mestu najbolj branih člankov te zelo ugledne revije. Velik napredek je opazen na štirih ožjih tematikah zvitja proteinov: razumevanju fizikalnih osnov konformacijskih tendenc aminokislinskih ostankov, karakterizaciji strukture denaturiranih stanj, študiju narave interakcij v biomolekularnih sistemih in mehanizmu tvorbe amiloidnih vlaken.

##### **Fizikalne osnove konformacijskih tendenc aminokislinskih ostankov**

Eno izmed najbolj perečih vprašanj pri zvitju proteinov je zakaj nekateri aminokislinski ostanki raje tvorijo  $\alpha$ -vijačnice (npr.: alanin), medtem ko drugi raje tvorijo  $\beta$ -trakove (npr.: valin). Obstaja več hipotez o fizikalnih vzrokih za različne konformacijske tendence aminokislinskih ostankov (konformacijska entropija, hidrofobnost, sterične interakcije). V preteklem programskem obdobju smo s teoretskimi in eksperimentalnimi študijami dokazali, da razlike v tendencah aminokislinskih ostankov pri tvorbi  $\alpha$ -vijačnic in  $\beta$ -trakov povzročajo stranske verige s spreminjanjem senčenja elektrostatskih interakcij med dipolnimi momenti glavne verige z dipoli vode.

Z merjenjem NMR vicinalnih sklopitvenih konstant  $^3J_{\text{HN}\alpha}$  19 dipeptidov smo ugotovili, da se konformacijske tendence dipeptidov zelo razlikujejo med seboj. Razlike v tendencah so v skladu z našim elektrostatskim modelom konformacijskih tendenc (ESM). Konformacijske tendence dipeptidov so enake tendencam aminokislinskih ostankov v večjih peptidih in v tistih segmentih proteinov, ki ne tvorijo  $\alpha$ -vijačnic ali  $\beta$ -plastí. To dejstvo dokazuje, da so konkurenčni fizikalni modeli za tendence aminokislinskih ostankov nepravilni (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 1271, 2006).

S teoretskimi modeli smo študirali efekt najbližjega sosedá. Če sosednji aminokislinski ostanek

(i+1, i-1) spada v tip L (aromske ali beta-razvejani ostanki: FHITVWY), potem je torzijski kot  $\phi$  aminokislina i bolj negativen kot pa če najbližji sosed spada v tip S (vsi preostali aminokislinski ostanki). Efekt najbližjega sosedja je viden v popolnoma denaturiranih proteinih in v področjih nativnih proteinov, ki ne tvorijo  $\alpha$ -vijačnic ali  $\beta$ -plasti. Efekt najbližjega sosedja smo pojasnili s senčenjem elektrostatskih interakcij med polarnimi atomi glavne verige z dipoli vode (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 10967, 2004).

Konformacijske tendence 13 dipeptidov smo raziskovali tudi z uporabo vibracijske spektroskopije. Pokazali smo, da frekvenca amidnega I traku in razmerje integralnih intenzitet njegovih komponent  $A_{12}$  korelirata z NMR sklopitvenimi konstantami  $^3J_{\text{HN}\alpha}$ . Ugotovili smo, da se dipeptid alanina nahaja večinoma v konformaciji  $P_{\text{II}}$ . V dipeptidu valina je delež konformacije  $\beta$  približno enak deležu konformacije  $P_{\text{II}}$ . Populacija konformacije  $\alpha_{\text{R}}$  je v obeh dipeptidih majhna. Takšne tendence dipeptidov alanina in valina so v skladu z ESM (J. Phys.Chem. B 112, 2712, 2008).

### Karakterizacija strukture denaturiranih stanj

Za razumevanje procesa zvitja proteinov je potrebno poznati poleg strukture nativnega stanja tudi strukture denaturiranih stanj. Odmiki NMR kemijskih premikov HA, CA, in CB atomov od karakterističnih vrednosti naj bi bili zanesljivi kazalci sekundarnih struktur proteinov. Z analizo velikega števila kemijskih premikov v proteinih smo odkrili, da izpostavljenost topilu (vodi) močno zmanjša odmike premikov od karakterističnih vrednosti. Majhne razlike v kemijskih premikih atomov v denaturiranih proteinih in atomov v peptidih, zato ne pomenijo zmanjšanje konformacijskih tendenc aminokislinskih ostankov v denaturiranih stanjih, ampak izredno velik vpliv topila na kemijske premike (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 17394, 2004).

Za kemično denaturirane proteine (8M sečnina, 6M guanidium HCl) se je dolga leta predpostavljalo, da zavzemajo zelo veliko število naključnih ("random coil") konformacij. NMR vicinalne sklopitvene konstante  $^3J_{\text{HN}\alpha}$  pa kažejo, da imajo aminokislinski ostanki v denaturiranih proteinih zelo različne tendence za posamezne konformacije. Z računalniškimi simulacijami Monte Carlo smo dokazali, da je elektrostatsko senčenje glavni razlog za različne konformacijske tendence aminokislinskih ostankov v denaturiranih proteinih (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 5742, 2003).

Z merjenjem NMR NOE razmerij in residualnih dipolnih sklopitvenih konstant smo dokazali, da v kemično denaturiranem ubikvitinu (8M sečnina, pH 2) obstajajo  $\beta$ -trakovi. Obstoj trakov  $\beta$  je v skladu z ESM.  $\beta$ -Trakovi se tvorijo na področjih, kjer so v nativnem stanju  $\beta$ -plasti. To je prvi dokaz za obstoj relativno stabilnih trakov  $\beta$  v kemično denaturiranih proteinih (Protein Sci., 16, 273, 2007).

### Interakcije v proteinih in biomolekularnih sistemih

Ob vezavi učinkovin na proteinske receptorje delujejo podobne interakcije kot pri zvitju proteinov. Znanje pridobljeno pri študiju kompleksov učinkovina-protein je pomemben prispevek k rešitvi problema zvitja proteinov. Zato smo se ukvarjali tudi s študijem interakcij v sistemih ligand-receptor. Z NMR spektroskopijo smo študirali interakcije v različnih sistemih učinkovina-protein in konformacijske lastnosti učinkovin. Rezultate študij smo objavili v uglednih mednarodnih revijah, med njimi tudi v eni najuglednejših revij na področju medicinske kemije: J. Med. Chem.

Z NMR smo študirali konformacijske zahteve za biološko aktivnost linearnih peptidnih antagonistov mielinskega proteina, kar je pomembno za študij skleroze multipleks. Ugotovili smo, da imajo antagonisti drugačno topologijo aminokislinskega ostanka Phe98 kot jo ima nativni agonist, kar preprečuje hidrofobne interakcije s T-celičnim receptorjem (J. Med. Chem. 49, 6683, 2006).

S konformacijsko analizo sintetičnih peptidov in ne-peptidnih analogov,  $\text{AT}_1$  antagonistov, smo študirali stereoelektronske lastnosti njihovih farmakofor, ki so odločilne za učinkovito vezavo na  $\text{AT}_1$  receptor. Na osnovi primerjave njihovih stereoelektronskih lastnosti in bioaktivnosti smo načrtovali in sintetizirali novo spojino vodnico. Biološka testiranja so pokazala znatno aktivnost nove spojine pri nižanju krvnega pritiska. Spojina ima popolnoma drugačne strukturne lastnosti kot poznani visoko aktivni  $\text{AT}_1$  antagonisti in je primerna osnova za razvoj novih učinkovin z izboljšanim farmakološkim profilom (Curr.Topics Med. Chem., 4, 385, 2004). Sodelavci iz Lek d.d. so sintetizirali serijo novih derivatov piridiletanol(fenetil)aminov za raziskave farmakoforne vloge piridinskega jedra v terciarni arilalkilaminski strukturi. Ti derivati imajo visoko afiniteto za različne receptorje. Najpomembnejši primer je inhibicija biosinteze holesterola. Identificirali in razložili smo mehanizem dinamičnega procesa pri tvorbi soli, ki je posledica inverzije centralnega aminskega dušika in povzroča zanimiv primer diasteromernega efekta pri tej vrsti spojin (J. Org. Chem., 71, 792, 2006).

Pri zvitju proteinov sodeluje zelo veliko število interakcij. Energijski efekti nekaterih interakcij

so zelo veliki, kljub temu pa so spremembe prostih energij pri zvitju proteinov razmeroma majhne. To je posledica delnega izničenja energijskih prispevkov nekaterih interakcij, med katerimi so še posebej pomembne vodikove vezi in solvatacija peptidnih skupin. S teoretskimi metodami smo ugotovili, da princip aditivnosti, ki se standardno uporablja pri študiju energetike proteinov, ne velja za peptidno skupino. Sosednje močno polarne atomske skupine vplivajo druga na drugo in s tem spremenijo solvatacijsko prosto energijo peptidne skupine (Proteins, 62, 283, 2006).

Stabilnost vodikovih vezi v proteinih smo študirali z merjenjem časovnega poteka izmenjave med vodikovimi in devterijejimi atomi v trdnem proteinu. Z uporabo diferenčne IR spektroskopije, metode spektralne dekompozicije in Laplace-ove transformacije smo določili konstante izmenjave za posamezne dele proteina. Ugotovili smo, da je hitrost izmenjave odvisna od sekundarne strukture in izpostavljenosti topilu. Izmenjava se prične na prostih NH skupinah. Izmenjevanje vodikovih atomov na izpostavljenih NH skupinah  $\alpha$ -vijačnic poteka počasneje. Približno 7% celotne populacije izmenljivih vodikovih atomov pa se ne zamenja. Ti vodikovi atomi pripadajo  $\alpha$ -vijačnicam (Appl. Spectrosc., 59, 41, 2005).

Prenos protona v kratkih vodikovih vezeh je osnoven korak v številnih encimskih in signalnih mehanizmih. Poleg strukturnih faktorjev, ki pogojujejo tvorbo kratkih vezi, so za prenos protona pomembni tudi vplivi okolice (elektrostatsko senčenje). Vlogo dinamike protonov v vodikovih vezeh z delno simetričnim potencialom in z dvema minimumoma smo študirali z vibracijsko spektroskopijo in računalniškim modeliranjem. Za modelne sisteme smo izbrali N-oksido substituiranih pikolinskih kislin in  $\beta$ -enolone. Iz izračunanih 2D ploskev proste energije (ROH, RO...O) smo izvedli primarni in sekundarni masni vpliv na NMR kemijske premike. Izračuni so bili narejeni za raztopine v kloroformu in acetonitrilu in se dobro ujemajo z eksperimentalnimi premiki; masni efekti pa z izračunanimi potenciali (J. Am. Chem. Soc., 126, 4437, 2004).

Obravnavali smo problem velike razlike med RO...O N-oksida pikolinske kisline, kot jo dajejo izračuni za prosto molekulo (RO...O  $\sim$  2.51 Å) in izmerjeno v kristalih z nevtronsko difrakcijo (2.435 Å). Prehod iz proste molekule v kristal smo modelirali s Carr-Parinellovo ab-initio mehaniko in dobili RO...O  $\sim$  2.45 Å (J. Phys. Chem.A, 108, 7417, 2004).

Intramolekularne H-vezi s kratko O...O razdaljo smo študirali na vrsti sedmih N-oksidov pikolinske kisline. To je najboljše karakterizirana kemijsko homogena serija spojin z zelo kratkimi kelatnimi vezmi, ki omogoča razumevanje vpliva naraščajoče jakosti vezi na dinamiko vodikove vezi, kot se odraža v vibracijskih in NMR spektrih. V kristalu dihidrata oksalne kisline smo z nizkotemperaturnimi vibracijskimi spektri dokazali obstoj hidronijevih ionov. Meritve prevodnosti pri različnih frekvencah so pokazale na obstoj polaronov. Ker sproščanje elektronov pri tej snovi ni verjetno, so očitno nosilci naboja hidronijevi ioni. To je po našem vedenju prvi primer tvorbe polaronov s temi ioni (Phys. Rev. B, 74, 153104, 2006).

### **Tvorba amiloidnih vlaken**

Proteini se običajno zvijejo v kompleksne biološko aktivne konformacije. Občasno se zgodi, da v procesu zvitja proteini zaidejo v druge nezaželene konformacije. Takšne okvare procesa zvitja proteinov povzročajo več kot sto bolezni, med katere spadajo tudi izredno težke kot so: Alzheimerjeva bolezen, nekatere oblike raka, diabetes tipa II, cistična fibroza, prenosljive prionske bolezni, itd. Poznavanje mehanizma zvitja in okvar zvitja proteinov na molekularni ravni je zato izjemno pomembno za izboljšanje zdravljenja teh bolezni. Veliko bolezni, ki jih povzročajo okvare zvitja proteinov, je povezano z agregacijo proteinov v amiloidna vlakna. Mehanizem agregacije še ni poznan. Značilno za amiloidna vlakna je, da so sestavljeni iz kontinuiranih  $\beta$ -plošč, v katerih so  $\beta$ -trakovi orientirani pravokotno na os vlakna.

V našem laboratoriju smo kot prvi postavili hipotezo, v kateri delno nastali  $\beta$ -trakovi, ki se nahajajo že v denaturiranem stanju, tvorijo nukleacijska jedra za nastanek amiloidnih fibrilov. Take  $\beta$ -trakove smo odkrili v kemično denaturiranem ubikvitinu (8M sečnina, pH 2) z NMR spektroskopijo.  $\beta$ -Trakovi so matrice, na katere se nespecifično vežejo drugi deli polipeptidnih verig in tvorijo velike  $\beta$ -plošče (Protein Sci., 16, 273, 2007). Hipotezo smo uspešno preizkusili pri napovedovanju agregacijskih preferenc stefina in njegovih himer (Proteins, 62, 918, 2006).

### **3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>2</sup>**

Glavni cilj raziskovalnega programa je rešiti problem zvitja proteinov. S tem problemom se že vrsto let ukvarja zelo veliko število raziskovalcev z vsega sveta. Na zadnjem tekmovanju v slepem napovedovanju tridimenzionalnih struktur proteinov (CASP8) je sodelovalo več kot 160 raziskovalnih skupin. Kljub temu, da so bile uporabljene izredno velike računalniške zmogljivosti (več 100000 računalnikov na Folding@Home), pa področje napovedovanja tridimenzionalnih struktur proteinov že več let stagnira. Glavni razlog za tako stanje je v zelo

slabem poznavanju fizikalnih osnov zvitja proteinov. Računalniški programi za študij strukture in dinamike proteinov (Charmm, Amber, Gromos) ne zmorejo pravilno napovedati struktur majhnih molekularnih sistemov kot so dipeptidi. V preteklem obdobju smo zato študirali strukture in dinamike predvsem majhnih molekularnih sistemov, ki so podobni proteinom (oligopeptidi, ligandi). S študijem struktur majhnih peptidov smo odkrili fizikalne razloge za konformacijske preference aminokislinskih ostankov, za efekt najbližjega soseda in za neveljavnost principa aditivnosti. Odkrili smo tudi, katere interakcije so ključne za nastanek lokalnih struktur proteinov in kako močne so te interakcije. Definirali smo strukturno odvisne NMR in IR parametre, s katerimi lahko sledimo konformacijske preference v zelo fleksibilnih sistemih. Razvili smo metodolgijo za natančno določanje vicinalnih  $J_{3\text{HNa}}$  sklopitvenih konstant iz NMR spektrov in za določanje intenzitet posameznih komponent amidnih trakov iz refleksijskih ATR spektrov. Z eksperimentalnimi rezultati smo potrdili veljavnost našega teoretskega modela elektrostatskega senčenja in ovrgli konkurenčne modele, ki temeljijo na medsebojnih interakcijah stranskih verig aminokislinskih ostankov.

Ocenjujemo, da smo s tem izpolnili vse cilje, ki smo si jih zastavili v predlogu programa. V prihodnjem obdobju se bomo osredotočili na interakcije, ki povzročajo tvorbo globalnih struktur proteinov, to so predvsem vodikova vez, hidrofobne interakcije in elektrostatske interakcije nabitih stranskih verig. Uporabili bomo nekoliko večje modelne molekule, peptide in tudi komplekse ligand-protein.

#### 4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa<sup>3</sup>

--

#### 5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>4</sup>

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Fizikalni razlog za efekt najbližjega soseda v peptidih.
		<i>ANG</i> Origin of the neighboring residue effect on peptide backbone conformation.
	Opis	<i>SLO</i> Efekt najbližjega soseda je viden v popolnoma denaturiranih proteinih in v COIL področjih nativnih proteinov. Če sosednja aminokislina (i+1, i-1) spada v tip L (aromatske ali $\beta$ -razvejane aminokisliline: FHITVWY), potem je torzijski kot $\phi$ aminokislinskega ostanka i bolj negativen kot pa če najbližji sosed spada v tip S (vse preostale aminokisliline). Efekt najbližjega soseda smo pojasnili s senčenjem elektrostatskih interakcij med polarnimi atomi glavne verige z dipoli vode. Pokazali pa smo tudi, da senčenje elektrostatskih interakcij med atomi glavne verige korelira s hitrostmi izmenjave protonov.
		<i>ANG</i> The neighboring residue effect appears in denatured proteins and also in the "coil library" of PDB structures of residues. When a neighboring residue (i-1 or i+1) belongs to class L (aromatic and $\beta$ -branched amino acids, FHITVWY) rather than class S (all others), then the backbone angle $\phi$ of residue i is more negative for all amino acids. Calculated values of peptide solvation predict basic properties of the neighboring residue effect. Moreover, values for the "blocking effect" of side chains on the hydrogen exchange rates of peptide NH protons are correlated with ESF values.
	Objavljeno v	AVBELJ, Franc, BALDWIN, Robert Lesh. Origin of the neighboring residue effect on peptide backbone conformation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2004, vol. 101, no. 30, str. 10967-10972. JCR IF: 10.452, SE (3/45), multidisciplinary sciences, x: 2.224.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3072026
2.	Naslov	<i>SLO</i> Kemijski premiki atomov v $\alpha$ -vijačnicah and $\beta$ -plasteh proteinov so odvisni od dostopnosti topila.
		<i>ANG</i> Protein chemical shifts arising from $\alpha$ -helices and $\beta$ -sheets depend on solvent exposure.
		Kemijski premiki $^1\text{H}\alpha$ , $^{13}\text{C}\alpha$ in $^{13}\text{C}\beta$ atomov se uporabljajo za asignacijo sekundarnih struktur proteinov (metoda CSI). Z analizo velikega števila kemijskih premikov v proteinih smo pokazali, da povečan dostop topila do aminokislinskih ostankov v nativnih proteinih zelo zmanjša odvisnost

	Opis	SLO	kemijskih premikov. Za nekatere ostanke je vpliv dostopa topila na kemijske premike tako močan, da popolnoma onemogoča določevanje sekundarnih struktur z metodo CSI. Rezultati kažejo, da je odvisnost kemijskega premika od konformacije posledica sprememb v elektrostatskem polju, ki je senčen z dipoli vode.
		ANG	The chemical shifts of certain atomic nuclei in proteins ( $^1\text{H}\alpha$ , $^{13}\text{C}\alpha$ , and $^{13}\text{C}\beta$ ) depend sensitively on whether or not the amino acid residue is part of a secondary structure (CSI method). We report that the chemical shift contributions arising from secondary structure depend strongly on the extent of exposure to solvent. The effect prevents accurate determination of secondary structure for solvent exposed residues. These results indicate that secondary structure shifts are produced by the electric field of the protein, which is screened by water dipoles at residues in contact with solvent.
	Objavljeno v	AVBELJ, Franc, KOCJAN, Darko, BALDWIN, Robert Lesh. Protein chemical shifts arising from $\alpha$ -helices and $\beta$ -sheets on solvent exposure. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2004, vol. 101, no. 50, str. 17394-17397. JCR IF: 10.452, SE (3/45), multidisciplinary sciences, x: 2.224.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	3151898	
3.	Naslov	SLO	Konformacijske preference aminokislinskih ostankov so prisotne že v dipeptidih.
		ANG	Intrinsic backbone preferences are fully present in blocked amino acids.
	Opis	SLO	Aminokislinski ostanki v proteinih kažejo zelo različne tendence za tvorbo $\alpha$ -vijajnic in $\beta$ -trakov. Razumevanje fizikalnih razlogov za konformacijske tendence aminokislinskih ostankov je ključno za rešitev problema zvitja proteinov. Ugotovili smo, da konformacijske tendence ostankov obstajajo že v polni meri v dipeptidih. Takšno obnašanje dipeptidov je v skladu z našim teoretskim modelom (ESM), v katerem elektrostatsko senčenje določa lokalno strukturo peptidov in proteinov. Konkurenčni modeli konformacijskih preferenc ne morejo pojasniti eksperimentalne rezultate dipeptidov.
		ANG	The preferences of amino acid residues for the $\phi$ , $\psi$ backbone angles vary strikingly among the amino acids in proteins. Identification of the physical reasons for the conformational preferences is very important for understanding folding. We show that the intrinsic backbone preferences of residues are already determined at the dipeptide level. This behavior of dipeptides is in accord with our electrostatic screening model of conformational preferences (ESM). Other theoretical models of conformational preferences fail to explain the experimental data of dipeptides.
	Objavljeno v	AVBELJ, Franc, GOLIC GRDADOLNIK, Simona, GRDADOLNIK, Jože, BALDWIN, Robert Lesh. Intrinsic backbone preferences are fully present in blocked amino acids. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2006, vol. 103, no. 5, str. 1272-1277. JCR IF: 9.643, SE (3/51), multidisciplinary sciences, x: 1.905.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	3425306		
4.	Naslov	SLO	Vpliv solvatacije in elektrostatskih interakcij na preferenčne konformacije peptidov: porazdelitev torzijskega kota $\phi$ .
		ANG	Role of backbone solvation and electrostatics in generating preferred peptide backbone conformations : distributions of $\phi$ .
	Opis	SLO	Za razumevanje zvitja proteinov je potrebno poznati, poleg struktur nativnih stanj, tudi strukture denaturiranih proteinov. V tej študiji smo kot model za denaturirano stanje uporabili COIL področja nativnih proteinov. Računalniške simulacije Monte Carlo smo uporabili za testiranje dveh fizikalnih modelov denaturiranega stanja: uveljavljenega »random coil« modela (Brant in Flory, RCM) in našega modela elektrostatskega senčenja (ESM). Ugotovili smo, da je ESM model bolj uspešen pri napovedovanju porazdelitev aminokislinskih ostankov vzdolž dihedralnega kota $\phi$ kot »random coil« model.
		ANG	To understand folding of proteins it is important to characterize the structures of denatured proteins. In this study the coil library of residues is being used to model denatured proteins. Monte Carlo simulations of backbone conformations in denatured proteins are used to test two physics-based models: the random coil model of Brant and Flory and an electrostatic

		screening model (ESM) that includes electrostatic solvation. We show that the ESM is more successful in predicting the $g(\phi)$ distributions than the random coil model.
Objavljeno v		AVBELJ, Franc, BALDWIN, Robert Lesh. Role of backbone solvation and electrostatics in generating preferred peptide backbone conformations : distributions of $\phi$ . Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003, vol. 100, no. 10, str. 5742-5747. JCR IF: 10.272, SE (3/46), multidisciplinary sciences, x: 2.137.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		2807322
5.	Naslov	<i>SLO</i> Določitev preferenčnih konformacij dipeptidov z vibracijsko spektroskopijo. <i>ANG</i> Determination of conformational preferences of dipeptides using vibrational spectroscopy.
	Opis	<i>SLO</i> Z uporabo infrardeče in ramanske spektroskopije smo raziskovali konformacijske preference 13 dipeptidov. Pokazali smo, da frekvenca amidnega I traku in razmerje integralnih intenzitet njegovih komponent korelirata z 3JHNa sklopitvenimi konstantami, ki so indikator za torzijski kot $\phi$ . Alanin dipeptid se nahaja večinoma v PII konformaciji. V dipeptidu valina se delež $\beta$ konformacije poveča tako, da je približno enak deležu PII konformacije. Delež $\alpha R$ konformacije je v obeh dipeptidih majhen. Rezultati potrjujejo model elektrostatskega senčenja konformacijskih tendenc aminokislinskih ostankov. <i>ANG</i> We studied the conformational preferences of 13 dipeptides using infrared and Raman spectroscopy. We show that the frequencies of the amide I band and the A12 ratio of the amide I components of dipeptides correlate with the 3JHNa, which is the indicator for the preference for the dihedral angle $\phi$ . We show that alanine dipeptide adopts predominantly a PII conformation. The population of the $\beta$ conformation increases in valine dipeptide. The populations of the $\alpha R$ conformation are generally small. These data are in accord with the electrostatic screening model of conformational preferences.
	Objavljeno v	GRDADOLNIK, Jože, GOLIC GRDADOLNIK, Simona, AVBELJ, Franc. Determination of conformational preferences of dipeptides using vibrational spectroscopy. J. phys. chem., B Condens. mater. surf. interfaces biophys., 2008, vol. 112, no. 9, str. 2712-2718. JCR IF (2006): 4.115, SE (17/108), chemistry, physical, x: 2.525.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3877146

## 6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	<i>SLO</i> Mednarodni eksperiment v napovedovanju tridimenzionalne strukture proteinov. <i>ANG</i> International experiment for predicting three-dimensional structures of proteins.
	Opis	<i>SLO</i> Razvili smo algoritem za napovedovanje tridimenzionalnih struktur proteinov, ki temelji na senčenju elektrostatskih interakcij. Z njim smo napovedovali strukture na štirih eksperimentih CASP ( <a href="http://predictioncenter.gc.ucdavis.edu">http://predictioncenter.gc.ucdavis.edu</a> ), v katerih raziskovalci s vsega sveta napovedujejo strukture proteinov. Sodelovali smo v kategoriji "ab-initio" napovedi. Na dveh eksperimentih CASP se je naš model uvrstil med najboljše, za kar smo dobili priznanja v obliki vabljenih predavanj. Naš model je eden redkih, ki za problem zvitja proteinov uporablja enostavne fizikalne zakone. <i>ANG</i> We developed an algorithm for predicting three-dimensional structure of proteins. This algorithm is based on the electrostatic screening model of conformational preferences. We have tested this algorithm in the four CASP experiments ( <a href="http://predictioncenter.gc.ucdavis.edu">http://predictioncenter.gc.ucdavis.edu</a> ). In these experiments researchers predict structures of proteins. We have competed in the category of ab-initio predictions. Our algorithm has been shown to be competitive in the two CASP experiments, which has been awarded by the invited lectures. Our algorithm for predicting structures is using a simple physical model.
		B.04 Vabljeno predavanje

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

	Šifra	
	Objavljeno v	Meeting on the Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction, Asilomar Conference Center, Pacific Grove, California, USA. <a href="http://predictioncenter.gc.ucdavis.edu">http://predictioncenter.gc.ucdavis.edu</a>
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	2818586
2.	Naslov	SLO Fizikalni razlogi za obstoj delno nastalih struktur v kemično denaturiranemu proteinu upikvitin.
		ANG Unraveling the physical origin of the structure of fully denatured ubiquitin
	Opis	SLO Naš znanstveni referat je bil uvrščen v 10% prispevkov, ki jih je znanstveni komite konference izmed tisoč prijavljenih prispevkov izbral za predavanje. Predstavili smo študijo denaturiranih stanj proteinov z metodami NMR spektroskopije. Potrdili smo, da je naš elektrostatski model strukturnih preferenc aminokislinskih ostankov v denaturiranih proteinih pravilen. V kemično denaturiranem proteinu ubikvitin smo odkrili zametke $\beta$ -trakov. Pri teh pogojih v ubikvitinu ni prisotnih $\beta$ -plasti, kljub temu se odkriti $\beta$ -trakovi nahajajo na istih področjih v proteinu kot v nativnem stanju.
		ANG Our contribution was among 10% of studies, which were selected by the scientific committee for the lecture from the thousand of conference contributions. Achievements of investigation of denatured states of proteins, which confirmed our electrostatic model for prediction of structural preferences in denatured proteins, were presented. We reported that fluctuating $\beta$ -strands exist in urea denatured ubiquitin (8M urea, pH 2). At these conditions ubiquitin contains no detectable $\beta$ -sheet secondary structures; nevertheless, the fluctuating $\beta$ -strands coincide to the $\beta$ -strands in the native state.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	S. Golič Grdadolnik in F. Avbelj. »Unraveling the physical origin of the structure of fully denatured ubiquitin«: [lecture]. V: 15th IUPAB & 5th EBSA International Biophysics Congress, August 27th - September 1st 2005, Montpellier, France. Abstracts, (European biophysics journal, Vol. 34, no. 6, August 2005). [Heidelberg]: Springer: EBSA, 2005, str. 569 (O-139). JCR IF: 1.811, SE (41/65), biophysics, x: 2.996.
Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanji)	
	COBISS.SI-ID	3344410
3.	Naslov	SLO Prenos znanja, tehnologije in metod v industrijo.
		ANG Transfer of existing technology, knowledge, methods and procedures in practice.
	Opis	SLO V obdobju 2004-2007 je dr. Simona Golič Grdadolnik izvedla štiri industrijske projekte za farmacevtsko družbo Lek. Projekti zajemajo raziskave konformacijskih in dinamičnih lastnosti novih biološko aktivnih učinkovin, ki so jih razvili v Leku. Uporabila je sodobne pristope NMR spektroskopije. Dr. Jože Grdadolnik je izvedel dva industrijska projekta za Lek farmacevtsko družbo in en industrijski projekt za farmacevtsko družbo Krka. Projekti zajemajo študije struktur novih farmacevtsko aktivnih molekul z vibracijsko spektroskopijo.
		ANG In the period 2004-2007 dr. S. Golič Grdadolnik performed four industrial projects for the Lek Pharmaceuticals. Projects involved research of conformational and dynamic properties of new biologically active molecules, which were developed in Lek Pharmaceuticals. Modern approaches of NMR spectroscopy were applied. Dr. Jože Grdadolnik performed two industrial projects for Lek Pharmaceuticals and one industrial project for the Krka Pharmaceuticals. Projects involved implementation of the vibrational spectroscopy for structural studies of new pharmaceutically active molecules.
	Šifra	F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
	Objavljeno v	Poročila za farmacevtske firme. Poročila niso javna.
Tipologija	2.12 Končno poročilo o rezultatih raziskav	
	COBISS.SI-ID	1111111

4.	Naslov	SLO	Fakultetna Prešernova nagrada za diplomsko delo Barbare Grobelnik.
		ANG	Prešern award for diploma work of Barbara Grobelnik.
	Opis	SLO	V letu 2006 je bila dodeljena Fakultetna Prešernova nagrada Fakultete za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani za diplomsko delo z naslovom: Izračun optičnih konstant v infrardečem območju z metodo oslabiljenega popolnega odboja. Diplomsko delo je potekalo pod vodstvom delovnega metorja dr. Jožeta Grdadolnika. V delu so poleg meritev infrardečih spektrov z metodo oslabiljene refleksije vode in raztopin nekaterih aminokislin podani natančni izračuni napak, ki se pojavijo pri merjenju in izračunu optičnih konstant.
		ANG	Dr. Jože Grdadolnik was research mentor for diploma work of Barbara Grobelnik with the title: Calculation of optical constants in infrared region by applying the attenuated total reflection. They have calculated the expected error of the reflection spectra. The results were used to improve the procedure for calculation of absorbance spectrum. The work has been awarded in 2006 with Prešern Award by the Faculty of mathematics and physics, University of Ljubljana.
	Šifra	E.01 Domače nagrade	
	Objavljeno v	Diplomsko delo, Fakulteta za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani	
	Tipologija	2.11 Diplomsko delo	
	COBISS.SI-ID	1917796	
5.	Naslov	SLO	Kemijski premiki atomov v $\alpha$ -vijačnicah and $\beta$ -plasteh proteinov so odvisni od dostopnosti topila.
		ANG	Protein chemical shifts arising from $\alpha$ -helices and $\beta$ -sheets depend on solvent exposure.
	Opis	SLO	Članek z naslovom: Protein Chemical Shifts Arising form $\alpha$ -Helices and $\beta$ -Sheets Depend on Solvent Exposure (F. Avbelj, D. Kocjan, R.L. Baldwin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 17394-17397, 2004) je bil v novembru 2006 na 6. mestu najbolj branih člankov te zelo ugledne revije (faktor vpliva več kot 10). V članku opisujemo vpliv elektrostatskega senčenja na NMR kemijske premike.
		ANG	The paper entitled: Protein Chemical Shifts Arising form $\alpha$ -Helices and $\beta$ -Sheets Depend on Solvent Exposure (F. Avbelj, D. Kocjan, R.L. Baldwin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 17394-17397, 2004) has been ranked 6th of the most read papers of PNAS (November 2006). In this paper we describe the effect of electrostatic screening on NMR chemical shifts.
	Šifra	B.06 Drugo	
	Objavljeno v	Internetna stran Proc. Natl. Acad. Sci. USA	
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela	
	COBISS.SI-ID	1111111	

## 7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>6</sup>

### 7.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>7</sup>

SLO

V zadnjih nekaj letih so bili odkriti genomi številnih organizmov, od virusov do človeka. Iz zaporedja baznih parov DNA so bili s pomočjo genske kode odkriti številni novi proteini, ki so temeljni gradniki žive celice in imajo pomembno sporočilno vlogo. Žal pa za večino teh proteinov ne poznamo tridimenzionalnih struktur in bioloških funkcij. Za razumevanje delovanja celic je potrebno poznati tridimenzionalne strukture in funkcije vseh proteinov, ki so zapisani v DNA. Določanje struktur proteinov z eksperimenti je izjemno drag in dolgotrajen postopek. Veliko hitreje in ceneje bi bilo napovedovati tridimenzionalne strukture proteinov s pomočjo računalniških algoritmov. Iz znanih tridimenzionalnih struktur je pogosto mogoče sklepati na biološke funkcije in druge lastnosti proteinov. Pričakuje se, da bo imela rešitev problema zvitja proteinov izjemno močan vpliv na razvoj različnih področij znanosti, predvsem kemije, biologije in medicine. Razumevanje zvitja proteinov na molekularnem nivoju bo imelo pomembno vlogo pri odkrivanju vzrokov za bolezni, ki nastanejo zaradi napačnega zvitja določenih proteinov ter pri odkrivanju bolj uspešnih metod zdravljenja le teh (Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, nekatere vrste raka, diabetes tipa II, cistična fibroza, prionske bolezni ter mnoge druge



bolezni). Uspešne metode za napovedovanje tridimenzionalnih struktur proteinov bodo postale nepogrešljivo orodje za modeliranje kompleksov ligand-receptor, encim-substrat in drugih proteinskih interakcij, kar bo omogočilo načrtovanje novih učinkovin.

ANG

The Human Genome project has been successfully completed and the genomes of many other organisms have been published recently. The main goal of these efforts is to find the sequences of all proteins encoded in the genomes of living organisms. Numerous new proteins have been uncovered using the genetic code; however, their structures and biological functions are generally unknown. To understand how the cell works it is crucial that three-dimensional structures and biological functions of all proteins encoded in DNA sequence are known. Determinations of three-dimensional structures and functions of proteins is extremely difficult and time consuming task. It would be much faster and less expensive if we could predict three-dimensional structures of proteins with computers. Biological function and other properties of proteins can then be deduced from their three-dimensional structures. It is expected that solution of the protein folding problem would have a huge impact on science, particularly on chemistry, biology and medicine. Detailed knowledge of the molecular events in protein folding is important for understanding causes of hundreds of diseases (Alzheimer's and Parkinson's diseases, some types of cancer, type II diabetes, cystic fibrosis, transmissible prion diseases). The structure prediction algorithms will be used also for modeling bio-molecular systems like ligand-receptor and enzyme-substrate complexes and other protein interactions, which will assist drug-design.

## 7.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>8</sup>

SLO

Uspešne teoretske metode za napovedovanje tridimenzionalnih struktur proteinov bodo izjemno pospešile razvoj znanosti in vplivale na razvoj novih aplikacij v Sloveniji. Teoretska rešitev problema zvitja proteinov bo imela največji vpliv na načrtovanje novih zdravil. Načrtovanje novih učinkovin je pogosto neuspešno zato, ker je za mnoge biomolekularne sisteme model delovanja učinkovin "ključ - ključavnica" preveč poenostavljen. Ob vezavi liganda na receptor se namreč poleg konformacije liganda pogosto spremeni tudi konformacija proteinskega receptorja. Z rešitvijo problema zvitja proteinov bomo lahko take spremembe napovedali z računalnikom, kar bo pomenilo razvoj in s tem proizvodnjo novih zdravil. Obvladovanje najzahtevnejših metod biomolekularnega modeliranja, NMR in vibracijske spektroskopije je pomembno za utrjevanje nacionalne identitete. Z razvojem novih metod pa prispevamo k povečanju znanja na tistih področjih znanosti, ki so trenutno ključna za tehnološki napredek v svetu in s tem tudi v Sloveniji (proizvodnja novih zdravil, medicina, biotehnologija).

Raziskave objavljamo v najuglednejših mednarodnih znanstvenih revijah, s čimer Slovenijo promoviramo v svetovnih znanstvenih krogih.

Z uporabo NMR in vibracijske spektroskopije rešujemo konkretne probleme s katerimi se pri proizvodnji in analizi produktov soočajo v farmacevtskih družbah Lek in Krka, kar ima direkten vpliv na razvojne projekte naših partnerjev iz farmacevtske industrije.

Pri raziskavah sodelujejo mladi raziskovalci. Mladi raziskovalci pridobivajo znanje, ki je potrebno za izpeljavo temeljnih raziskovalnih projektov kot tudi razvojnih projektov v farmacevtski industriji.

ANG

Theoretical solution of the protein-folding problem will accelerate the development of science and technology in Slovenia. The largest improvement is expected in drug-design. Current drug-design techniques are largely unsuccessful due to the approximations imposed by the simple "lock and key" model of drug action. The interactions of receptor and ligand molecules are often accompanied by changes in their conformations. Such changes will be predicted by the new algorithms, which would considerably decrease the cost of developing new drugs.

Implementation of modern methods of bio-molecular modeling, NMR and vibrational spectroscopy is in our national interest. The development of these new techniques is crucial for technological progress of some branches in Slovenia.

The results of our research are published in the scientific journals with very high impact factors, which promote Slovenian science.

Using NMR and vibrational spectroscopy we solve actual problems encountered by the pharmaceutical companies Lek and Krka in production and analysis of their drugs, which directly influences the development project of our partners from the pharmaceutical industry. Young researchers participate in the research. Young researchers are acquiring important knowledge required for realization of basic research project as well as development project in pharmaceutical industry.

**8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov<sup>9</sup>**

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	1	1
- specializacije		
<b>Skupaj:</b>	1	1

**9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju**

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	1		
- gospodarstvo			
- javna uprava			
- drugo			
<b>Skupaj:</b>	1	0	0

**10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju<sup>10</sup>**

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Journal of molecular structure. D. Hadži (član uredniškega sveta 1960-). [Print ed.]. Amsterdam: Elsevier. ISSN 0022-2860. [COBISS.SI-ID 990223]	
2.	Spectrochimica acta. Part A: Molecular spectroscopy. D. Hadži (član uredniškega sveta 1960-). [Print ed.]. New York: Elsevier, 1967-1994. ISSN 0584-8539. [COBISS.SI-ID 26433280]	
3.	Acta chimica slovenica. D. Hadži (član uredniškega odbora 1998-). [Tiskana izd.]. Ljubljana: Slovensko kemijsko društvo: =Slovenian Chemical Society, 1993-. ISSN 1318-0207. <a href="http://acta.chem-soc.si/">http://acta.chem-soc.si/</a> . [COBISS.SI-ID 14086149]	
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

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

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

Sodelovanje v programski skupini	Število
----------------------------------	---------

- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	1
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	
<b>Skupaj:</b>	<b>1</b>

**12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju<sup>11</sup>**

Dva delovna paketa ("Konformacijska analiza peptidomimetikov" in "Interakcija zdravilnih učinkovin z membranami") evropskega projekta, Center odličnosti, SLONMR, Uporaba NMR spektroskopije in molekularnega modeliranja na biološko pomembnih sistemih (No. ICA1-CT-2000-70034), 2000-2004.

Bilateralni projekt: Slovenija - Grčija, Konformacijska analiza biološko pomembnih učinkovin in njihova interakcija s celično membrano, št. BI-GR/02-05-007, 2003-2005.

Bilateralni projekt: Slovenija - Hrvaška, Močna vodikova vez: karakterizacija in študij vpliva na encimatske reakcije in kristalno inženirstvo, 2006-2007.

Bilateralni projekt: Slovenija - Makedonija, Dinamika protonov v kratkih vodikovih vezeh dihidrata oksalne kisline in sorodnih sistemov - študij z infrardečo disperzijsko analizo, 2007.

Bilateralni projekt: Slovenija - Ciper, Karakterizacija slovenskih in ciprskih sadnih sokov z različnimi analitskimi in kemometričnimi metodami, 2006-2007.

Bilateralni projekt: Slovenia - Poljska, Samoorganizacija dvoslojnih membran fenolnih lipidov in njihovih derivatov, 2004-2005.

Bilateralni projekt: Slovenija - Portugalska, Infrardeči spektri in protonska dinamika v kratkih intramolekularnih vodikovih vezeh, 2006-2007.

**13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS<sup>12</sup>**

Projekti za farmacevtski družbi Lek in Krka:

1. NMR konformacijske študije izbranih ligandov, pogodba št. RU-49/2004, Lek.
2. NMR testiranje vezave inhibitorjev na proteinske tarče, pogodba št. RU-88/2005, Lek.
3. Postavitve NMR metode "fragment based-screening" in meritve vezave fragmentov, pogodba št. RU-103/2005, Lek.
4. NMR testiranje vezave inhibitorjev na izotopsko označenem in neoznačenem encimu, pogodba št. RU-163/2007, Lek.
5. Delovni paket ("Karakterizacija strukture in interakcij bioloških učinkovin - načrtovanje zdravilnih učinkovin") razvojnega projekta "NMR center odličnosti za študij struktur in interakcij v biotehnologiji in farmaciji" (št. 3311-04-855012), 2004-2007, Lek in Krka.
6. Ramanska in FTIR spektroskopija zdravilnih učinkovin, št. pogodbe: RU-49/2004, Lek.
7. Študij polimorfizma zdravilnih učinkovin, št. pogodbe: št. pogodbe RU-106/2005, Lek.
8. Uporaba vibracijske spektroskopije pri karakterizaciji zdravilnih učinkovin, št. pogodbe: II/24-106259 - 106632/2007, Krka.
9. Uporaba vibracijske spektroskopije pri karakterizaciji zdravilnih učinkovin, 2008, Aneks 1 k pogodbi II/24-106259-106632/2007, Krka.

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

F. Avbelj je član Sveta za znanost in tehnologijo pri Vladi republike Slovenije.

S. Golič Grdadolnik je članica:

- Upravnega odbora za fizikalne znanosti in tehniko evropskega strateškega foruma za raziskovalno infrastrukturo
- Programskega sveta nacionalnega centra za jedrsko magnetno resonanco.

J. Grdadolnik je član strokovnih svetov CRP:

- Znanje za varnost in mir.
- Konkurenčnost Slovenije.

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

<b>Naslov</b>	Le drzni so lahko znanilci velikih sprememb in novih "šol" : akademik prof. dr. Dušan Hadži.
<b>Opis</b>	Akademik prof. dr. Dušan Hadži je predstavil svoj pogled na znanost v Sloveniji.
<b>Objavljeno v</b>	Slovenska znanstvena fundacija, 2003-<2007>, 2003, knj. 1, str. [87]-99, portret.
<b>COBISS.SI-ID</b>	23741741

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

<b>Naslov</b>	Raziskave na področju strukturne in teoretične kemije na Kemijskem inštitutu. Delo (Ljubl.), 31. maj 2007, leto 49, št. 123, str. 18, ilustr.
<b>Opis</b>	Raziskave na področju strukturne in teoretične kemije zajemajo raznovrstne tematike kot so: zvitje in interakcije proteinov, določevanje struktur biomolekul, računalniške simulacije biomolekul, kvantna kemija, itd. V članku so predstavljena področja, ki jih raziskujemo na Kemijskem inštitutu.
<b>Objavljeno v</b>	Delo (Ljubl.), 31. maj 2007, leto 49, št. 123, str. 18, ilustr.
<b>COBISS.SI-ID</b>	3703834

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

1.	<b>Naslov predmeta</b>	Jedrska magnetna resonanca
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	univezitetni dodiplomski, bolonjska II stopnja
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Fakulteta za aplikativno naravoslovje, Univerza v Novi Gorici
2.	<b>Naslov predmeta</b>	Jedrska magnetna resonanca visoke ločljivosti
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	podiplomski, bolonjska III stopnja
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Fakulteta za aplikativno naravoslovje, Univerza v Novi Gorici
3.	<b>Naslov predmeta</b>	Spektroskopske metode v organski kemiji
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	podiplomski
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	FKKT, Univerza v Ljubljani
4.	<b>Naslov predmeta</b>	Molekularna spektroskopija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	univezitetni dodiplomski, bolonjska II stopnja

	<b>Naziv univerze/ fakultete</b>	Fakulteta za aplikativno naravoslovje, Univerza v Novi Gorici
5.	<b>Naslov predmeta</b>	Izbrana poglavja iz molekularne spektroskopije
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	podiplomski, bolonjska III stopnja
	<b>Naziv univerze/ fakultete</b>	Fakulteta za aplikativno naravoslovje, Univerza v Novi Gorici
6.	<b>Naslov predmeta</b>	Analitske in raziskovalne metode v strukturni in funkcionalni biologiji
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	podiplomski, bolonjska III stopnja
	<b>Naziv univerze/ fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
7.	<b>Naslov predmeta</b>	
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	
	<b>Naziv univerze/ fakultete</b>	

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

	<b>Vpliv</b>	<b>Ni vpliva</b>	<b>Majhen vpliv</b>	<b>Srednji vpliv</b>	<b>Velik vpliv</b>	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visoko-šolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar<sup>15</sup>**

--

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

**Podpisi:**

--	--	--

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2009

### Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/809

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

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

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

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

**PRIMER** (v slovenskem jeziku):

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

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

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

**Tipologija:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

<sup>5</sup> Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

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

<sup>7</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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

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

<sup>11</sup> Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

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

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

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