

Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROJ\_ZP\_2008/172

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z1-9576
<b>Naslov projekta</b>	Simulacije molekulske dinamike nukleinskih kislin: struktura, dinamika in termodinamska stabilnost
<b>Vodja projekta</b>	22603 Jožica Dolenc
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3.400
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	01.2007 - 12.2008
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	11 Neusmerjene raziskave (temeljne)

#### 2. Sofinancerji<sup>1</sup>

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

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

Namen podoktorskega projekta je bil z uporabo računalniških simulacij molekulske dinamike ugotoviti, katere fizikalno-kemijske zakonitosti določajo jakost vezave med majhnimi molekulami in ožjim kanalom deoksiribonukleinske kisline (DNA). Poznavanje fizikalno-kemijskega ozadja interakcij med ligandi in biomolekulami je velikega pomena pri razvoju novih zdravil za rakava obolenja, saj vezava majhnih molekul na DNA pogosto vpliva na izražanje genov. Kot modelni sistem za omenjene raziskave sem izbrala kompleks med netropsinom in DNA, ki je eksperimentalno dobro poznan, kar

omogoča primerjavo rezultatov računov z laboratorijskimi meritvami in opažanji.

V prvem delu podoktorskega projekta sem z uporabo metode enostopenjske perturbacije, s katero je mogoča hitra napoved relativnih Gibbsovih prostih energij, torej jakosti vezave različnih ligandov na dan receptor ali jakosti vezave danega liganda na med seboj različna receptorska mesta, izračunala relativne Gibbsove proste energije vezave netropsina na 64 različnih baznih zaporedij v ožjem kanalu DNA. Z uporabo računsko nezahtevne metode enostopenjske perturbacije, ki je namenjena predvsem uporabi v farmacevtski industriji, sem v obravnavo lahko poleg naravnih nukleotidov vključila tudi strukturno nekoliko spremenjene nukleotide, ki se v naravi pojavljajo kot mutacije. Izračune jakosti vezave netropsina na bazna zaporedja sestavljena iz spremenjenih nukleotidov sem uporabila za raziskavo vpliva različnih substituentov nukleotidnih baz na jakost interakcij med netropsinom in DNA ter na stabilnost dvojne vijačnice DNA. Rezultati raziskave so pokazali, da so za vezavo netropsina v ožji kanal DNA najbolj primerna bazna zaporedja, pri katerih se v sredini vezavnega mesta nahaja Watson-Crickov bazni par adenin-timin (AT), kar se ujema z eksperimentalnimi opažanji. Naravni ali spremenjeni nukleotidi, ki so sorodni baznemu paru gvanin-citozin (GC) in vključujejo substituent, ki so donorji vodikovih vezi, vezavo netropsina v ožji kanal DNA oslabijo, zlasti še, kadar se nahajajo v sredini vezavnega mesta.

V drugem delu podoktorskega raziskovalnega projekta sem izračunano odvisnost jakosti vezave netropsina od baznega zaporedja v ožjem kanalu DNA poskušala razložiti s fizikalno-kemijskimi zakonitostmi, natančneje z zakoni kemijske termodinamike. Analiza izračunanih trajektorij je pokazala, da razlik v stabilnosti obravnavanih kompleksov ni mogoče pojasniti samo z vidika energijsko ugodnih oz. neugodnih interakcij med netropsinom in DNA, kot so npr. vodikove vezi in van der Waalsovi kontakti, torej z analizo, ki se v praksi zelo pogosto uporablja, pač pa je v obravnavo potrebno vključiti tudi entropijske prispevke k Gibbsovi prosti energiji. To opažanje je v strokovni literaturi pogosto omenjeno, a le redko kvantitativno ovrednoteno, saj je entropijske prispevke težko natančno določiti tako eksperimentalno kot tudi računsko.

Tretji del podoktorskega projekta sem namenila računanju entalpijskih in entropijskih prispevkov k Gibbsovi prosti energiji vezave netropsina v ožji kanal DNA. V raziskavo sem vključila sedem kompleksov netropsin-DNA, ki so se med seboj razlikovali v zaporedju baznih parov v vezavnem mestu DNA. Za obravnavo energijskih in entropijskih prispevkov sem uporabila rigorozno in računsko zahtevno metodo termodinamske integracije, ki poleg računanja spremembe Gibbsove proste energije ( $dG$ ) omogoča tudi izračun pripadajočih energijskih ( $dH$ ) in entropijskih ( $dS$ ) sprememb, saj velja  $dG=dH-TdS$ . Rezultati računov z metodo termodinamske integracije so pokazali, da je entropijski prispevek k Gibbsovi prosti energiji vezave netropsina v ožji kanal DNA močno odvisen od baznega zaporedja in lahko v primeru nekaterih vezavnih mest postane celo enakovreden energijskemu prispevku. Visok entropijski prispevek je zlasti značilen za bazna zaporedja, v katerih se bazni par GC nahaja na koncu vezavnega mesta, vezavo netropsina na bazna zaporedja z baznim parom GC v sredini vezavnega mesta pa vodijo predvsem neugodne interakcije med ligandom in DNA, torej energijski prispevek k Gibbsovi prosti energiji. Kvantitativno ovrednotenje energijskih in entropijskih prispevkov k Gibbsovi prosti energiji vezave netropsina v ožji kanal DNA predstavlja novost na področju raziskav interakcij med majhnimi molekulami in DNA, ki lahko pomembno prispeva k izboljšanju razumevanja fizikalno-kemijskih zakonitosti vezave majhnih molekul v ožji kanal DNA.

Račune izvedene z metodo termodinamske integracije sem uporabila tudi za preverjanje natančnosti metode enostopenjske perturbacije, saj sem komplekse obravnavane z uveljavljeno in rigorozno metodo termodinamske integracije izbrala v množici 64 kompleksov obravnavanih z metodo enostopenjske perturbacije. Učinkovitost metode enostopenjske perturbacije temelji na predpostavkah, katerih veljavnost je odvisna od vrste simuliranega sistema. Primerjava relativnih Gibbsovih prostih energij izračunanih z metodo enostopenjske perturbacije ter z metodo termodinamske integracije je pokazala, da metoda enostopenjske perturbacije omogoča dobro oceno jakosti vezave ligand-receptor, kadar so si ligandi oz. receptorji med seboj kemijsko zadosti podobni. V primeru večjih razlik med receptorji oz. ligandi rezultati

metode enostopenjske perturbacije lahko postanejo nepredvidljivi, saj z enim samim referenčnim stanjem ni mogoče vzorčiti močno različnih realnih stanj.

V zadnjem delu podoktorskega raziskovalnega projekta sem metodo termodinamske integracije uprabila še za raziskavo stabilnosti dveh lasnic ribonukleinske kisline (RNA), ki se ločita samo v zadnjem baznem paru, torej lasnic C[CUUG]G in G[CUUG]C. Rezultati računalniških simulacij so pokazali, da so proste RNA lasnice v raztopini izjemno gibljive molekule, ki se hitro razvijejo, zato je razlike v njihovi termodinamski stabilnosti težko natančno določiti. Z metodo termodinamske integracije smo ocenili, da je razlika v termodinamski stabilnosti obravnavanih RNA lasnic zelo majhna in znaša približno 8-10 kJ/mol.

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

Ocenjujem, da sem raziskovalne cilje, zastavljene v podoktorskem projektu, v celoti izpolnila.

1. Raziskala sem fizikalno-kemijsko ozadje stabilnosti različnih kompleksov ligand-DNA in pokazala, da na stabilnost poleg energijsko ugodnih ali neugodnih neveznih interakcij med ligandom in DNA močno vpliva tudi entropijska komponenta, to je sprememba nereda v sistemu. Na primeru sedmih različnih kompleksov netropsin-DNA sem energijsko in entropijsko komponento k Gibbsovi prosti energiji vezave tudi kvantitativno določila, kar predstavlja izvirni prispevek na področju raziskav interakcij med majhnimi molekulami in DNA.

2. Z metodo enostopenjske perturbacije sem izračunala relativne Gibbsove proste energije vezave netropsina na 64 različnih baznih zaporedij v ožjem kanalu DNA. Izračunano zaporedje stabilnosti se ujema z eksperimentalnimi opažanji, da naravni ali modificirani nukleotidi, ki so sorodni baznemu paru gvanin-citozin (GC) in vključujejo substituentne, ki so donorji vodikovih vezi, vezavo netropsina v ožji kanal DNA oslabijo, kadar se nahajajo v sredini vezavnega mesta. Rezultati računov so poleg tega pokazali tudi, da tovrstni nukleotidi na jakost vezave netropsina ne vplivajo ali pa imajo celo ugoden, kadar se nahajajo na koncu vezavnega mesta.

3. Z uporabo metode termodinamske integracije sem ovrednotila natančnost izračunov Gibbsove proste energije napravljene z metodo enostopenjske perturbacije. Pokazala sem, da metoda enostopenjske perturbacije dobro napove relativne Gibbsove proste energije za vrsto ligandov ali receptorjev, ki se med seboj ne razlikujejo preveč.

4. Izvedla sem simulacije molekulske dinamike dveh kratkih lasnic RNA v vodni raztopini in pokazala, da so RNA lasnice izjemno gibljive strukture, katerih razlike v termodinamski stabilnosti so majhne in jih je računsko težko pravilno določiti.

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

Ni sprememb.

#### 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>5</sup>

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Simulacije molekulske dinamike kot pomoč eksperimentu
		<i>ANG</i> Molecular simulation as an aid to experimentalists
	Opis	<i>SLO</i> Računalniške simulacije molekulske dinamike so pomembno orodje pri razlagi eksperimentalnih rezultatov, ki se v zadnjem desetletju zlasti na področju biokemije vse pogosteje uporablja, čeprav je primerjava izračunanih in izmerjenih količin le redko neposredna. Na osnovi primerov iz literature smo v članku predstavili, kako lahko računalniške simulacije molekulske dinamike pripomorejo k boljšemu razumevanju eksperimentalnih rezultatov kot tudi značilnosti eksperimentov oz. računalniških simulacij, ki lahko vodijo do slučajnega ujemanja ali neujemanja računov in meritev.
		Computer-based molecular simulations are an important tool that is

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

			increasingly used to interpret experimental data and observations of biomolecular systems. Direct comparison between experiment and simulation is, however, seldom straightforward. Using examples from recent literature we have shown how computer simulation can complement experiment. Moreover, a critical analysis of various factors that may influence the degree of agreement between the results of simulations and experiments is presented.
	Objavljeno v		van GUNSTEREN, W. F., DOLENC, J., MARK, A. E. Molecular simulation as an aid to experimentalists. <i>Curr. Opin. Struct. Biol.</i> 2008, 18: 149-153, JCR IF (2007): 10.150
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		29462021
2.	Naslov	SLO	Raziskava hidratacije in strukturno vezane vode v zvitku treh alfa heliksov z metodo simulacij molekulske dinamike
		ANG	Exploring the conserved water site and hydration of a coiled-coil trimerisation motif: a MD simulation study
	Opis	SLO	S simulacijami molekulske dinamike sem določila mesta v okolici zvitka iz treh alfa heliksov, za katera je značilna prisotnost strukturno vezane vode, ki v točno določeni orientaciji igra pomembno vlogo pri ohranjanju stabilnosti zvitka. Kristalografsko določena struktura zvitka vključuje 21 možnih lokacij za strukturno vezano vodo, vendar pa samo na osnovi kristalografskih podatkov ni mogoče ločiti med molekulami vode, ki so v strukturi ujete zaradi procesa kristalizacije in molekulami vode, ki igrajo strukturno vlogo.
		ANG	The solvent structure and the conserved water sites with a specific orientation of water molecules with respect to the neighbouring helices of a three-stranded alpha-helical coiled coil have been determined using molecular dynamics simulations. The X-ray crystal structure of the coiled coil includes 21 possible water sites; however, the distinction between conserved water sites and water molecules, which are trapped at the specific positions due to crystal packing effects, is beyond crystallographic resolution.
	Objavljeno v		DOLENC, J., BARON, R., MISSIMER, J., STEINMETZ, M. O., van GUNSTEREN, W. F. Exploring the conserved water site and hydration of a coiled-coil trimerisation motif : a MD simulation study. <i>ChemBioChem.</i> 2008, 9: 1749-1756, JCR IF (2007) 3.446
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		30052613	
3.	Naslov	SLO	Biomolekularne simulacije: zgodovinski pregled in perspektive
		ANG	Biomolecular simulation: historical picture and future perspectives
	Opis	SLO	V članku smo predstavili razvoj tehnike računalniških simulacij molekulske dinamike in uporabo le-te pri i) razlagi eksperimentalnih opažanj (izračun eksperimentalno težko dostopnih entalpijskih in entropijskih komponent Gibbsove proste energije), ii) razvoju idej za nove eksperimente (simulacije omogočajo izračun razločljivih molekulskih konfiguracij, ki jih je mogoče primerjati z eksperimentalno določenimi strukturami), iii) kot nadomestek eksperimenta (eksperiment je lahko zelo zahteven ali finančno nedostopen) in iv) za zaščito intelektualne lastnine.
		ANG	In this paper we present the development of the molecular dynamics simulation technique and its use (i) to interpret experimental data (calculation of enthalpic and entropic components to Gibbs free energy that are experimentally difficult to access), ii) to provoke new experiments (calculation of ensembles of molecular configurations that can be compared to experimentally determined structures), iii) to replace experiments (experiments can be too difficult or too expensive to perform) and iv) to protect intellectual property.
	Objavljeno v		van GUNSTEREN, W. F., DOLENC, J. Biomolecular simulation: historical picture and future perspectives. <i>Biochem. Soc. Trans.</i> 2008, 36: 11-15, JCR IF (2007): 3.447.
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		29229829	
4.	Naslov	SLO	
		ANG	

	Opis	SLO	
		ANG	
Objavljeno v			
Tipologija			
COBISS.SI-ID			
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
Objavljeno v			
Tipologija			
COBISS.SI-ID			

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Določanje stabilnosti kompleksov ligand-DNA z računanjem proste energije
		ANG	Estimating the relative stability of drug-DNA complexes using free energy calculations
	Opis	SLO	V predavanju sem predstavila uporabo nove tehnike enostopenjske perturbacije na primeru računanja relativne stabilnosti kompleksov netropsin-DNA. Predstavila sem približke tehnike in njene omejitve. Rezultate sem primerjala z računi izvedenimi z že uveljavljeno tehniko termodinamske integracije in tako ocenila stopnjo natančnosti nove metode.
		ANG	In this lecture I presented how the single-step perturbation technique can be used to estimate the relative stability of netropsin-DNA complexes. I discussed the approximations and limitations of the method. Moreover, I estimated the accuracy of the single-step perturbation technique by comparing its results with the results obtained with the well-validated thermodynamic integration method.
Šifra		B.04 Vabljen predavanje	
Objavljeno v		DOLENC, J. Estimating the relative stability of drug-DNA complexes using free energy calculations. National Heart, Lung, and Blood Institutes (NHLBI), Laboratory of Biophysical Chemistry, Bethesda, MD, ZDA, 22. 03. 2007.	
Tipologija		3.14 Predavanje na tuji univerzi	
COBISS.SI-ID		29075205	
2.	Naslov	SLO	Kako analizirati z uporabo GROMOSa
		ANG	How to analyse using GROMOS
	Opis	SLO	Primarni rezultat simulacij molekulske dinamike so trajektorije, v katerih so zabeležene koordinate vseh delcev simuliranega sistema v odvisnosti od časa kot tudi energije le-teh. Proces računanja fizikalno-kemijskih lastnosti, ki so primerljive z eksperimentom, se imenuje analiza trajektorij. V predavanju sem predstavila postopke in orodja za analizo trajektorij izračunanih s programom GROMOS, ki ga tudi sama uporabljam in razvijam.
		ANG	The primary result obtained with molecular dynamics simulations are trajectories in which the positions and energies of all the particles of a simulated system are stored. The extraction of physical and chemical properties of a simulated system from the coordinate and energy trajectories is called a trajectory analysis. In this lecture I have shown how various chemical properties can be extracted from the trajectories calculated with the GROMOS simulation program, which I use and develop myself as well.
Šifra		B.04 Vabljen predavanje	
Objavljeno v		DOLENC, J. How to analyze using GROMOS. Biomolecular modeling retreat, The University of Queensland, Brisbane, Avstralia, 10. 09. 2008	
Tipologija		3.14 Predavanje na tuji univerzi	

		COBISS.SI-ID	30053637
3.	Naslov	SLO	Hidratacija zvitka treh alfa heliksov
		ANG	Hydration of a trimeric alpha-helical coiled coil
	Opis	SLO	V predavanju sem na primeru določanja strukturno vezane vode v okolici zvitka zgrajenega iz treh alfa heliksov predstavila uporabo računalniških simulacij kot dopolnilo standardnim eksperimentalnim tehnikam za določanje biomolekularne strukture.
		ANG	In this lecture I have used the exploration of conserved water sites in the vicinity of a coiled coil as an example to show how computer simulations can complement experiment in the field of biomolecular structure determination.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	Dolenc J. Hydration of a trimeric alpha-helical coiled coil. Paul Scherrer Institute (PSI), Villigen, Švica, 29. 04. 2008	
	Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi	
COBISS.SI-ID	29462277		
4.	Naslov	SLO	Tečaj biomolekularnega modeliranja
		ANG	Practical course in biomolecular modelling
	Opis	SLO	Š sodelavci iz Zvezne tehnične visoke šole v Zurichu (ETHZ) in s sodelavci iz Švicarskega centra za strukturno biologijo (NCCR) sem sodelovala pri organizaciji in pri poučevanju na enotedenski zimski delavnici, kjer smo na različnih primerih v obliki predavanj in vaj predstavili, kako je mogoče tehniko simulacij molekulske dinamike pravilno uporabiti pri razlagi eksperimentalnih opažanj.
		ANG	In collaboration with colleagues from the Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETHZ) and from the Swiss National Centre of Competence in Research (NCCR) I have participated in the organization and as a tutor at a winter workshop on how molecular dynamics simulations can be used to interpret experimental data.
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Objavljeno v	DOLENC, J. Practical course in biomolecular modelling: Kandersteg, Švica, 6-11 januar 2008.	
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela	
COBISS.SI-ID	30057733		
5.	Naslov	SLO	Nevidni svet v barvah
		ANG	Invisible world in colors
	Opis	SLO	O takih in drugačnih molekulah se dandanes veliko govori in piše, vendar pa si ljudje težko predstavljajo njihov izgled. Na razstavi smo na velikih slikah prikazali strukture molekul iz različnih kemijskih in biokemijskih področij. Vsako sliko smo dopolnili s kratkim poljudno-znanstvenim opisom prikazane molekule. K razstavi sem prispevala sliko z naslovom „V vodi“. Slika predstavljala posnetek strukture vode v tekočem stanju izračunan s simulacijami molekulske dinamike.
		ANG	Nowadays people read and hear a lot about different molecules, however, seldomly can one imagine how these molecules actually look like. At the exhibition we presented pictures of structures of different molecules from various chemical and biochemical fields. Every picture had a short explanation. I contributed to the exhibition with a picture titled "In water". In the picture, the structure of liquid water calculated using molecular dynamics simulations was presented.
	Šifra	F.28 Priprava/organizacija razstave	
	Objavljeno v	BONČINA, M., CERAR, J., DOLENC, J., DROBNAK, I., JERMAN, B., KOLLER, J., LAJOVIC, A., LUKŠIČ, M., PRISLAN, I., PODLIPNIK, Č., TOMŠIČ, M., URBIČ, T. Nevidni svet v barvah. Ljubljana, 10. januar 2008.	
	Tipologija	3.12 Razstava	
COBISS.SI-ID	29168133		

## 8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>7</sup>

### 8.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>8</sup>

SLO

Z obsežnimi računalniškimi simulacijami molekulske dinamike kompleksov netropsina z dvojno vijačnico deoksiribonukleniske kisline (DNA) sem z uporabo metod enostopenjske perturbacije in termodinamske integracije določila odvisnost jakosti vezave netropsina od zaporedja baz v ožjem kanalu DNA. Eksperimentalno določene jakosti vezave netropsina v ožji kanal DNA so v strokovni literaturi objavljene le za nekaj baznih zaporedij, zato izračuni opravljeni v okviru podoktorskega projekta pomembno prispevajo k razumevanju vezave netropsin-DNA. Izračunane Gibbsove proste energije potrjujejo eksperimentalno opažanje, da prisotnost baznega para gvanin-citozin (GC) v sredini vezavega mesta vezavo netropsina oslabi obenem pa nadgrajujejo doslej poznane zakonitosti molekulskega prepoznavanja z rezultati, ki kažejo, da bazni par GC na koncu vezavnega mesta na vezavo netropsina bodisi ne vpliva ali pa ima ugoden vpliv. Z namenom razumeti fizikalne zakonitosti, ki določajo izračunano odvisnost jakosti vezave majhnih molekul od zaporedja baz v ožjem kanalu DNA, sem napravila strukturno in termodinamsko analizo vseh simuliranih kompleksov. Rezultati analize so pokazali, da jakosti vezave ligand-DNA ni mogoče razložiti le z vidika energijsko ugodnih/neugodnih interakcij med ligandom in DNA, kot so npr. vodikove vezi in van der Waalsovi kontakti, pač pa je potrebno poleg energijskih prispevkov upoštevati tudi entropijske prispevke k Gibbsovi prosti energiji vezanja. To opažanje je v literaturi pogosto omenjeno, le redko pa je kvantitativno ovrednoteno, saj je entropijske prispevke težko natančno določiti tako eksperimentalno kot tudi računsko. V okviru podoktorskega projekta sem energijske in entropijske prispevke k Gibbsovi prosti energiji vezave izračunala z uporabo dobro poznane a računsko zahtevne metode termodinamske integracije. Rezultati so pokazali, da je entropijski prispevek k Gibbsovi prosti energiji vezave netropsina v ožji kanal DNA močno odvisen od zaporedja baz v ožjem kanalu DNA in lahko v primeru nekaterih vezavnih mest postane celo enakovreden energijskemu prispevku. Kvantitativno ovrednotenje entropijskih sprememb pri tvorbi kompleksov ligand-DNA je velikega pomena za farmacevtsko industrijo, saj potrjuje, da je pri načrtovanju novih učinkovin potrebno upoštevati tudi fleksibilnost receptorja in liganda in ne le njunih medsebojnih interakcij. Primerjava relativnih Gibbsovih prostih energij izračunanih s hitro metodo enostopenjske perturbacije, ki je namenjena predvsem uporabi v farmacevtski industriji, ter relativnih Gibbsovih prostih energij izračunanih z uveljavljeno in računsko zahtevno metodo termodinamske integracije, mi je omogočila oceno natančnosti metode enostopenjske perturbacije. Rezultati so pokazali, da metoda enostopenjske perturbacije omogoča dobro oceno jakosti vezave ligand-receptor, kadar so si ligandi oz. receptorji med seboj kemijsko zadosti podobni. V primeru večjih razlik med receptorji oz. ligandi rezultati metode enostopenjske perturbacije lahko postanejo nepredvidljivi, saj z enim samim referenčnim stanjem ni mogoče vzorčiti močno različnih realnih stanj.

ANG

With extensive molecular dynamics simulations of netropsin-DNA complexes I have calculated the binding affinities of netropsin to different binding sites in the DNA minor groove using single-step perturbation and thermodynamic integration techniques. Since the experimental data on netropsin-DNA binding affinities is limited to a small number of different DNA binding sequences the results of the calculations present an important contribution to understanding of netropsin-DNA interactions. The calculated Gibbs free energies confirm experimental observations that a guanine-cytosine (GC) base pair in the middle of the binding site hinders the binding of netropsin to DNA. Moreover, the results also show that a GC base pair at the end of the binding site either has no influence on the binding affinity or it enhances it. With the aim of understanding the physical laws governing the drug-DNA binding affinity dependence on the DNA minor groove base pair sequence, I performed detailed structural and thermodynamic analyses of the simulated complexes. The results have shown that the standard energetic analysis of drug-DNA interactions, such as hydrogen bonding or van der Waals interactions, is not enough to explain the drug-DNA binding affinities. The entropic contributions to the Gibbs free energy of binding must be taken into the account. This observation has been often made in the literature; however, due to the difficulties in quantifying the entropic contributions both experimentally and by computer simulation, these are only rarely reported. In this research project I calculated the energetic and entropic contributions to the Gibbs free energy of binding using the well-validated and computationally intensive thermodynamic integration method. The results have shown that the entropic contribution to the Gibbs free energy of binding of netropsin to the DNA minor groove greatly depends on the sequence of base pairs in the DNA minor groove; in certain cases it is even as large as the energetic contribution. Quantitative

determination of the changes in entropy in the drug-DNA complex formation is very important for the pharmaceutical industry since it confirms that not only the energetics but also the flexibility of both the ligand and receptor should be taken into account in the design of new drugs.

The comparison of the relative Gibbs free energies calculated with the fast single-step perturbation method, which has been developed for screening in the pharmaceutical industry, to the relative Gibbs free energies calculated with the well-validated but much more computationally demanding thermodynamic integration method allowed me to assess the accuracy of the single-step perturbation method. The results show that the single-step perturbation method gives good estimates of ligand-DNA binding affinities when the ligands or the receptors being investigated are chemically similar enough. If not, then the results of the single-step perturbation method may be unpredictable since it is difficult to describe dissimilar systems with a single reference state.

## 8.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>9</sup>

SLO

Računalniške simulacije so pomembno orodje na različnih področjih znanosti, kjer se srečujeta teorija in eksperiment. Na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani (FKKT, UL) se računalniške simulacije molekulske dinamike kemijskih in biokemijskih sistemov kot dopolnilo eksperimentalnim tehnikam redko uporabljajo. Podoktorski projekt, ki sem ga izvajala v sodelovanju z eno vodilnih skupin za biomolekularne simulacije, ki na Zvezni tehnični visoki šoli v Zürichu (ETHZ) deluje pod mentorstvom prof. W. F. van Gunsterena, je omogočil prenos novega znanja in pedagoških izkušenj iz tujine v Slovenijo kot tudi promocijo našega znanstvenega dela v tujini. Poleg tega so rezultat podoktorskega projekta pomembne znanstvene ugotovitve, ki dopolnjujejo eksperimentalno raziskovalno delo na Katedri za fizikalno kemijo, FKKT, UL, saj omogočajo razlago termodinamskih eksperimentalnih rezultatov na atomskem nivoju.

ANG

Computer simulations are an important tool in various fields where theory and experiment meet. At the Faculty of Chemistry and Chemical Technology of the University of Ljubljana (FKKT, UL) it is not yet very common to complement experiment with computer simulation. The postdoctoral project in which I have collaborated with one of the leading groups for biomolecular simulations, headed by Prof. W. F. van Gunsteren at the Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETHZ), enabled the transfer of new knowledge and pedagogical experience to Slovenia as well as promoting our scientific work abroad. In addition, the postdoctoral project resulted in important scientific insights, which augment the experimental research of the Chair of Physical Chemistry, FKKT, UL, since they give an explanation of the thermodynamic experimental results at the atomistic level.

## 9. Samo za aplikativne projekte!

**Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri aplikativnem projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni**

Cilj		
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>



	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

--

**10. Samo za aplikativne projekte!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<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 type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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 type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input 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 type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input 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 type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<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 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>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<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>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

**11. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki<sup>10</sup>**

1.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	<b>Komentar</b>		
<b>Ocena</b>			
2.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	<b>Komentar</b>		
<b>Ocena</b>			
3.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	5.		
<b>Komentar</b>			
<b>Ocena</b>			

### 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 6., 7. in 8. 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:

Jožica Dolenc	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

13.4.2009

#### Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROJ\_ZP\_2008/172

<sup>1</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>4</sup> Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, 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., PREMŽL, 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>6</sup> Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), 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

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

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>7</sup> 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](#)

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

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Rubrike izpolnite/prepišite 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](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROJ-ZP/2008 v1.00