

Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/1194

## 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>                                                      | P4-0176                                                                                                                                    |
| <b>Naslov programa</b>                                                     | Molekularna biotehnologija: od dinamike bioloških sistemov do aplikacij                                                                    |
| <b>Vodja programa</b>                                                      | 6628 Roman Jerala                                                                                                                          |
| <b>Obseg raziskovalnih ur</b>                                              | 53.550                                                                                                                                     |
| <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<br>311 Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino<br>1509 Limnos, podjetje za aplikativno ekologijo, d.o.o. |

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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

Poudarek raziskav v preteklem programskem obdobju je bil na **molekularnih mehanizmih fizioloških procesov, ki so pomembni za zdravje in uporabi temeljnih spoznanj za izboljšanje zdravja preko razvoja zdravilnih učinkovin in diagnostike**. V zadnjih letih smo se v svetu uveljavili predvsem na področjih receptorjev naravne imunosti, antimikrobnih peptidov, mehanizmu in detekciji prionskih proteinov ter preoblikovanju poti celične signalizacije kot pristopa sintezne biologije za zdravljenje. Rastoč ugled naše programske skupine v svetu se kaže tudi preko številnih vabil na predavanja na znanstvenih konferencah in uglednih univerzah, velikemu obsegu mednarodnega sodelovanja in mednarodnih projektov, povabilih za recenziranje projektov in prispevkov v uglednih znanstvenih revijah. Velik korak naprej smo naredili z vpeljavo naprednih tehnik celične biologije, molekularne imunologije, biotehnologije in biokemije ter uporabe zmogljivih in zahtevnih inštrumentov.

V raziskavah **receptorjev naravne imunosti** smo se v prejšnjem programskem obdobju osredotočili na prepoznavanje bakterijskega endotoksina (lipopolisaharida, LPS) preko kompleksa Tollu-podobnega receptorja 4 (TLR4) in MD-2, ki neposredno prepozna in veže bakterijski LPS. Postavili smo in s funkcionalnimi testi **utemeljili strukturni model MD-2**, ki je **receptor za bakterijski endotoksin**. Ugotovili smo, da MD-2 vsebuje hidrofoben žep, katerega struktura določa sestavo in razporeditev acilnih verig lipida A, ki lahko aktivirajo receptor TLR4 preko dimerizacije. Poleg hidrofobnega žepa so za prepoznavanje pomembne še bazične aminokisline na robu žepa, ki sodelujejo v vezavi fosfatnih skupin lipida A, kjer sta potrebni dve negativno nabiti skupini za sproženje signalizacijske verige. V seriji publikacij v uglednih znanstvenih revijah smo **identificirali naravne ter sintetične spojine, ki se vežejo na MD-2 in delujejo kot antagonisti LPS**, kar je zelo pomembno za terapijo v zgodnjih fazah bakterijske infekcije in za preprečevanje razvoja sepse. MD-2 predstavlja zelo primerno **tarčo za farmakološko inhibicijo** signalizacije TLR4. Ugotovili smo, da se v hidrofobnem žepu nahaja edini prosti cisteinski preostanek (Cys133). Njegova SH-skupina lahko reagira s SH-reaktivnimi spojinami, ki se vežejo v ta žep. To predstavlja možnost za načrtovanje ireverzibilnih inhibitorjev novega tipa, ki kombinirajo skupino, ki se veže v hidrofobní žep s skupino, ki reagira s prostim cisteinskim ostankom MD-2 (c133). Poleg nekaterih modelnih

sintetičnih spojin smo odkrili, da se nekatera zdravila, uporabljena za druge namene vežejo na MD-2 in inhibirajo vezavo LPS in aktivacijo celic. Primera takšnih spojin sta auranofin in JTT-705, ki se sicer uporabljata kot protivnetno zdravilo za zdravljenje artritisa in kot antihiperholesterolemik preko inhibicije CETP. Omenjeno odkritje smo tudi zaščitili s patentom in trenutno v sodelovanju s skupino iz Španije testiramo delovanje v živalskem sistemu (članek v pripravi).

Identificirali smo in funkcionalno ovrednotili **človeški polimorfizem MD-2** (G56R), ki zmanjša odzivnost na LPS v primerjavi z divjim tipom MD-2. Ugotovili smo, da topna polimorfna oblika MD-2 ne veže LPS, medtem ko so celice odzivne kadar se MD-2 izraža sočasno z membranskim TLR4. To spoznanje je zelo pomembno predvsem za odzivnost celic, ki potrebujejo topen MD-2, katerega izločajo druge celice kot so npr. pljučne epitelijske celice. V tem primeru smo pokazali, da imajo heterozigoti bistveno zmanjšano odzivnost v primeru dodajanja topnega MD-2, medtem ko se odzivnost zmanjša za petino v primeru koekspresije s TLR4. Poročilo smo letos objavili v eni izmed vodilnih imunoloških revij Journal of Immunology. To je prva objava slovenske skupine kot korespondenčni in prvi avtor v tej ugledni reviji. Na osnovi serije izbranih točkovnih mutacij smo ugotovili vzrok za neaktivnost topnega mišjega MD-2 v primerjavi s človeškim, tako da smo z mutacijo dveh ali treh aminokislin dosegli, da tudi izločeni mišji MD-2 lahko veže LPS in omogoči odziv celic, ki ne proizvajajo svojega MD-2. Ta razlika med miško in človekom ima velik **pomen pri večji občutljivosti človeka za endotoksin** v primerjavi z glodalci.

Odkrili smo **nov mehanizem negativne regulacije celične signalizacije** LPS preko TLR4 s pomočjo **citosolnega proteina MARCKS**, kar predstavlja doslej še neopisan biološki proces. Vezava MARCKSa na LPS predstavlja mehanizem inaktivacije znotrajcelične signalizacije LPS. Utišanje RNA za MARCKS in eksperimenti na celičnih linijah miši z izbitim genom za MARCKS so pokazale zvišan nivo odzivnosti na LPS. V tem delu smo uporabili tudi multidisciplinaren pristop s kombinacijo metod biofizike in strukturne biologije, saj smo določili strukturo peptidnega fragmenta MARCKSa v kompleksu z LPS in na ta način identificirali minimalni peptidni segment, ki je odgovoren za vezavo LPS. Peptidi, ki izvirajo iz zaporedja MARCKSa, imajo tudi antimikrobno delovanje.

Poznavanje delovanja mehanizmov naravne imunosti in celične signalizacije nam omogoča spreminjanje signalizacijskega omrežja **s pristopom sintezne biologije**, s ciljem omogočiti človeškim celicam zaščito pred okužbami. V projektih, kjer smo vključili dodiplomske študente UL, smo razvili dva inovativna sistema celične regulacije, ki bi lahko bila uporabna tudi za terapijo. V prvem projektu smo omejili pretiran odziv celic na aktivacijo z endotoksinom, kar bi lahko preprečilo razvoj sepse. V celice smo vstavili genski konstrukt, ki je vseboval inhibično obliko adapterja MyD88 pod kontrolo promotorja, odzivnega na vnetni transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B. Ob aktivaciji signalne poti, ki vodi do vnetja, se v spremenjenih celicah sproži prepisovanje inhibitorne oblike MyD88, ki zavre nadaljnje ojačanje signalizacije. Na ta način so celice še vedno odzivne na okužbo, vendar **se odziv omeji in prepreči razvoj v smeri sepse**. Drugi uspešno končan in inventiven projekt je bil usmerjen v prepoznavanje infekcije z virusom HIV-1, kjer je zaznavanje virusa neobčutljivo na mutacije, ki so sicer vzrok široko razširjene odpornosti na zdravila in neučinkovitosti cepiv. V tem primeru smo **sintetični sistem pripravili tako, da zazna določeno funkcijo virusa**, kot je vezava na celična koreceptorja CD4 in CCR5 ali delovanje virusne proteaze, kar vodi v odcepitev T7 RNA polimeraze z membrane in prepisovanje efektorskih genov, ki celicam omogočijo obrambo pred virusi. Z obema projektoma smo v konkurenci ekip najuglednejših svetovnih univerz v letih 2006 in 2007 z osvojitvijo prvega mesta dosegli **izjemni uspeh na tekmovanju raziskovalnih projektov na MIT v Cambridgu, Massachusetts, ZDA**.

V povezavi z raziskavami mehanizmov delovanja antibakterijskih učinkovin smo raziskovali inhibitorje giraz (opis v dosežku 5) ter (lipo)peptide, ki poleg antimikrobnega delovanja tudi **nevtralizirajo endotoksin in tako preprečijo deregulirano vnetje in razvoj sepse**.

Skupaj s sodelavci EU-projekta ANEPID smo **bistveno izboljšali delovanje antibakterijskih peptidov** na osnovi zaporedja človeškega laktoferina na širok spekter bakterij ter sposobnost nevtralizacije endotoksina. Na **živalskem modelu** so se najboljši peptidi izkazali **bolje od »zlatega standarda«** za nevtralizacijo LPS polimiksina B, ki je sicer toksičen. Prispevek naše programske skupine je bil v zasnovi projekta, strukturni analizi, modeliranju, analizi QSAR ter določanju inhibicije vezave na LPS. Določili smo strukturo več peptidov v kompleksu z LPS, kjer smo odkrili nov strukturni motiv antimikrobnega peptida in v 3D-strukturi lipopeptida pokazali velik pomen acilnega dela za strukturo lipopeptida, kar je omogočilo racionalno načrtovanje boljših učinkovin. Naša skupina je **na področju strukturnih raziskav interakcije peptidov z endotoksinom med vodilnimi v svetu**, kar dokazujejo tudi objave v najuglednejših revijah na področju kemije, biokemije in kemije zdravil s faktorji vpliva nad 5 (J.Am.Chem.Soc., J.Biol.Chem., J.Med.Chem.).

Prionske bolezni so nevrodegenerativne bolezni ljudi in živali. Pod vplivom prionov se nativna celična oblika prionskega proteina PrP pretvori v netopno amiloidno obliko z velikim deležem  $\beta$ -

strukture, PrP<sup>Sc</sup>. Medtem ko je bila struktura celične oblike določena, strukture visoke ločljivosti za PrP<sup>Sc</sup> zaradi netopnosti in nezmožnosti kristalizacije ni bilo mogoče določiti. V diagnostiki in terapiji prionskih bolezni je **ključna vloga za prionski protein specifičnih protiteles**. Protitelo V5B2 smo pripravili z imunizacijo mišk s C-terminalnim peptidom P1 iz človeškega PrP. **V5B2 specifično reagira s PrP<sup>Sc</sup>** in je tako zelo uporabno za diagnostiko. Pokazali pa smo, da lahko z nativnim govejim prionskim proteinom v miškah izzovemo zadosten celični imunski odziv in pripravili protitelo E12/2, ki je uporabno za diagnostiko BSE - »bolezni norih krav« in človeških prionskih bolezni. Vezavo na pretvorjeno obliko PrP smo raziskali tudi s testiranjem molekularnih označevalcev za zaživiljenjsko diagnostiko prionskih bolezni s pozitronsko izsevno tomografijo, kjer smo izmerili vezavo spojine FDDNP, ki se že uporablja za diagnostiko Alzheimerjeve bolezni. Pojavnost Alzheimerjeve bolezni je v Indiji, kjer se začimba kurkuma dnevno uporablja v prehrani, nižja kot v drugih državah. Glavna sestavina kurkume, kurkumin, preprečuje nastanek novih in pospešuje razgradnjo obstoječih amiloidnih leh pri mišjem modelu Alzheimerjeve bolezni, inhibira pa tudi nastanek patološke oblike prionskega proteina v celičnem modelu prionskih bolezni. Zanimal nas je mehanizem delovanja te naravne spojine. Ugotovili smo, da se kurkumin veže na obe obliki z večjim deležem  $\beta$ -strukture, tako na  $\beta$ -oligomere kot tudi na amiloidne fibrile. V levo-sučni orientaciji se veže na fibrile prionskega proteina, kar ustreza tudi predpostavljenemu modelu fibril. **Kurkumin** prepozna tudi delno razvito obliko, ki je prisotna v kislem pH in ima podobno kot nativna oblika velik delež  $\alpha$ -strukture. Gre za prvi opisani primer, ko je **delno razvita oblika prionskega proteina lahko tarča netoksične spojine naravnega izvora**. Naši rezultati spodbujajo nadaljnje raziskave kurkumina in njegovih derivatov z izboljšanimi farmakološkimi lastnostmi za diagnostiko in terapijo amiloidnih bolezni. Pripravili smo mutanto PrP, ki se je z najmanj dvema prionskima sevoma pretvarjala bolje kot protein divjega tipa, kar lahko vodi k hitrejšemu in bolj občutljivemu celičnemu sistemu za **detekcijo infektivne oblike PrP**, kar je tudi cilj EU projekta TSEUR, v katerem sodelujemo.

V potrebe po učinkoviti diagnostiki v povezavi s transfuzijo krvi se vključuje populacijska študija, v kateri smo določali prevalenco treh mutacij v genu povezano z dedno hemakromatozo *HFE* v slovenski populaciji z metodo, ki smo jo razvili na osnovi PCR v realnem času. Opisali smo tudi novo homozigotno delecijo v genu *HFE*. Poleg dela na sesalskih sistemih smo nadaljevali delo na raziskavah primarnega metabolizma gliv, kjer sprememba fosfofruktokinaze zagotavlja izboljšano produkcijo sekundarnih metabolitov, ki so pomembni za industrijo zdravil, na osnovi česar smo tudi prijavili več patentov. Pri glivi *Aspergillus niger* smo opisali **nov princip regulacije primarnega metabolizma**. Gre za posttranslacijsko modifikacijo 6-fosfofrukto-1-kinaze (PFK1), ključnega metabolizma glikolize, kar privede do dviga koncentracije intermediatov cikla trikarboksilnih kislin, to pa do pospešenih anabolnih reakcij. Ugotovili smo, da nativni PFK1 encim po proteolitičnem odcepu dela proteinske molekule razpade na krajši fragment, ki obdrži encimsko aktivnost, vendar s spremenjenimi kinetičnimi lastnostmi. Nastali fragment ni občutljiv na inhibicijo s citratom, nekateri aktivatorji pa dvignejo njegovo aktivnost na višji nivo kot pri nativnem encimu. Rezultat posttranslacijske modifikacije PFK1 je tako **ojačan metabolni pretok preko glikolize**, ki je v normalnih celicah pod natančno kontrolo. O posttranslacijski modifikaciji PFK1 smo objavili tri članke. Proces posttranslacijske modifikacije PFK1 smo opisali prvi. Zelo verjetno je bil s strani drugih raziskovalcev pojav spregledan zaradi izredne nestabilnosti kratkega fragmenta pod *in vitro* pogoji. Pojav pa ni omejen samo na glivo *Aspergillus niger*, ampak ima **pomembno vlogo tudi pri rakasti transformaciji normalnih sesalskih celic**. Pri nekaterih metastaznih celičnih linijah smo namreč ugotovili odsotnost nativnega PFK1 encima ter močno prisotnost krajših fragmentov, z *in vitro* poskusi pa smo uspeli dokazati encimsko aktivnost fragmentov, ki smo jih pridobili po proteolitični obdelavi nativnega PFK1, izoliranega iz mišic zajca. Potrditev posttranslacijske modifikacije PFK1 encima pri kancerogenezi pojasnjuje do sedaj nerazložen fenomen deregulirane glikolize, nastajanje laktata ter pospešenih anabolnih reakcij pri metastaznih celicah. Ker takšna oblika PFK1 encima ni prisotna pri normalnih, zdravih celicah, fragment predstavlja zanimivo tarčo za zdravljenje raka, zato bomo s temi raziskavami nadaljevali.

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

Vsi zastavljeni cilji programa so bili uresničeni.

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

|                          |
|--------------------------|
| Ni bilo večjih sprememb. |
|--------------------------|

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

| Znanstveni rezultat |              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|--------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                  | Naslov       | SLO | A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     |              | ANG | A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | Opis         | SLO | Receptor TLR3 prepoznava infekcijo z virusi preko dvoverižne RNA, ki je značilna za viruse. TLR3 se aktivira le ob vezavi dvoverižne RNA, daljše od 21 baznih parov. Pred našo publikacijo je bila določena 3D struktura ektodomene človeškega TLR3 in vezalno mesto za RNA. Odkrili smo obstoj dodatnega mesta za RNA, tako da se le-ta veže na dve mesti na ektodomeni TLR3, kar določa prepoznavanje samo daljših segmentov RNA. Pokazali smo, da sekundarna struktura, ki vpliva na konformacijo nukleinskih kislin vpliva na aktivacijo TLR3, kar je pomembno za dizajn dobre terapevtske interferenčne RNA. |
|                     |              | ANG | TLR3 receptor recognizes stranded RNA, which is characteristic for replication stage of several viruses. It is activated only through binding of dsRNA longer than 21 base pairs. We have discovered the existence of additional RNA binding site at N-terminus. TLR3 dimerization thus requires binding of RNA to both binding sites, which defines recognition of only longer segments of dsRNA.                                                                                                                                                                                                                |
|                     | Objavljeno v |     | Nature structural & molecular biology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                     | Tipologija   |     | 1.01 Izvirni znanstveni članek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                     | COBISS.SI-ID |     | 3954714                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2.                  | Naslov       | SLO | Structural model of MD-2 and functional role of its basic amino acid clusters involved in cellular lipopolysaccharide recognition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     |              | ANG | Structural model of MD-2 and functional role of its basic amino acid clusters involved in cellular lipopolysaccharide recognition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | Opis         | SLO | V delu smo postavili model tridimenzionalne strukture MD-2, ki je ključen za prepoznavanje bakterijskega endotoksina. S pomočjo točkovnih mutacij MD-2 ter s peptidnimi fragmenti MD-2 smo na celičnih kulturah pokazali pomen dveh skupin bazičnih aminokislin za aktivacijo signalizacije LPS. Model zelo dobro razloži rezultate naravnih mutantov ter sistematične mutageneze MD-2. Določena 3D struktura MD-2 je potrdila, da je naš model v vseh bistvenih pogledih pravilen in predstavlja dobro izhodišče za načrtovanje zdravilnih učinkovin signalizacije preko TLR4.                                   |
|                     |              | ANG | We constructed a molecular model of the three-dimensional structure of MD-2, which is a key protein for recognition of bacterial endotoxin. Point mutations of MD-2 and with peptide fragments of MD-2 showed the importance of two clusters of basic amino acid residues for the activation of LPS signalling. Model explains the results of native mutants and systematic mutagenesis of MD-2 very well. and represents a good starting point for drug design targeted against TLR4-mediated cell activation.                                                                                                   |
|                     | Objavljeno v |     | J Biol Chem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                     | Tipologija   |     | 1.01 Izvirni znanstveni članek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                     | COBISS.SI-ID |     | 3073306                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 3.                  | Naslov       | SLO | The acyl group as the central element of the structural organization of antimicrobial lipopeptide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     |              | ANG | The acyl group as the central element of the structural organization of antimicrobial lipopeptide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | Opis         | SLO | Poznavanje prostorske strukture antimikrobnih peptidov je zelo pomembno za razumevanje mehanizma njihovega delovanja in usmerjenih izboljšav. S pomočjo spektroskopskih tehnik smo določili strukturo antimikrobnega peptida v raztopini, ter v kompleksu z LPS in v različnih tipih okolja, ki so model za evkariontske ter bakterijske membrane. Ugotovili smo, da se peptid ob vezavi na LPS ali druge lipide zviže v definirano konformacijo, ki je odvisna od tipa okolja, v katerem se nahaja.                                                                                                              |
|                     |              |     | Knowledge of the spatial structure of antimicrobial peptides is of major                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|    |              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|--------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |              | ANG | importance for understanding the mechanism of their activity and for rational improvements. By the use of spectroscopic techniques, foremost NMR, we determined the structure of an antimicrobial peptide based on the sequence of human lactoferrin in solution, as well as in complex with LPS and different types of lipid environment. We found that the peptide, upon binding to LPS or other lipids, folded into a defined conformation, depending on the type of the environment.                                                                                                                             |
|    | Objavljeno v |     | J. Am. Chem. Soc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|    | Tipologija   |     | 1.01 Izvirni znanstveni članek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | COBISS.SI-ID |     | 3635994                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4. | Naslov       | SLO | Functional activity of MD-2 polymorphic variant is significantly different in soluble and Toll-like receptor (TLR)4-bound form                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    |              | ANG | Functional activity of MD-2 polymorphic variant is significantly different in soluble and Toll-like receptor (TLR)4-bound form                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Opis         | SLO | V zbirki HapMap smo odkrili dve kodirajoči mutaciji MD-2. Ugotovili smo, da mutacija G56R opazno zmanjša signalizacijo. Najbolj zanimiv rezultat je dejstvo, da MD-2 z omenjeno mutacijo ne more aktivirati celic, ki ne izražajo lastnega MD-2, ampak so odvisne od MD-2 katerega izločajo druge celice. Ugotovili smo, da koekspresija TLR4 stabilizira G56R polimorfno varianto. Delo je postavilo molekularno osnovo za razumevanje polimorfizma in zagotovo bodo sledile raziskave povezave polimorfizmov MD-2 z različnimi boleznimi ali pri pacientih s kronično izpostavljenostjo visokim dozam endotoksina. |
|    |              | ANG | The protein MD-2 plays a key role in detection and signalling of bacterial endotoxin. In the HapMap database we found two mutations in MD-2. We found that mutation G56R perceivably diminished the LPS responsiveness of transfected HEK293 cells. The most interesting result is the fact that MD-2 with the mentioned mutation cannot activate cells that do not express their own MD-2, but depended on the MD-2 provided by other cells.                                                                                                                                                                        |
|    | Objavljeno v |     | J. Immunol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|    | Tipologija   |     | 1.01 Izvirni znanstveni članek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | COBISS.SI-ID |     | 3905562                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 5. | Naslov       | SLO | Structural model of MD-2 and functional role of its basic amino acid clusters involved in cellular lipopolysaccharide recognition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|    |              | ANG | Structural model of MD-2 and functional role of its basic amino acid clusters involved in cellular lipopolysaccharide recognition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|    | Opis         | SLO | V delu smo postavili model tridimenzionalne strukture MD-2, ki je ključen za prepoznavanje bakterijskega endotoksina. Model smo pripravili na osnovi analize obratnega zvitja (»sequence threading«), kjer smo identificirali alergen Der p2 kot protein, ki ima podoben vzorec zvitja kot MD-2. S pomočjo točkovnih mutacij MD-2 ter s peptidnimi fragmenti MD-2 smo na celičnih kulturah pokazali pomen dveh skupin bazičnih aminokislin za aktivacijo signalizacije LPS. Model zelo dobro razloži rezultate naravnih mutant ter sistematične mutageneze MD-2.                                                     |
|    |              | ANG | We constructed a molecular model of the three-dimensional structure of MD-2, which is a key protein for recognition of bacterial endotoxin. The model was prepared by the use of sequence threading where we identified the allergen Der p2 as a protein having a similar folding pattern as MD-2. By means of point mutations of MD-2 and with peptide fragments of MD-2 we showed the importance of two groups of basic amino acid residues for the activation of LPS signalling in cell culture. The obtained model explains the results of native mutants and systematic mutagenesis of MD-2 very well.          |
|    | Objavljeno v |     | J. Biol. Chem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Tipologija   |     | 1.01 Izvirni znanstveni članek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | COBISS.SI-ID |     | 3073306                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

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

|  |                                                                              |
|--|------------------------------------------------------------------------------|
|  | Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat                                       |
|  | Prijava mednarodnega patenta za nov tip inhibitorjev za zdravljenje sepse in |

|    |              |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Naslov       | SLO                                                                                       | kroničnih vnetnih obolenj                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|    |              | ANG                                                                                       | International patent application for new type of inhibitors against sepsis and chronic inflammatory diseases                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|    | Opis         | SLO                                                                                       | V okviru raziskav naravne imunosti smo na osnovi analize strukture MD-2 odkrili nov način inhibicije preko tvorbe kovalentnih inhibitorjev. Omenjeno idejo in rezultate smo zaščitili s patentno prijavo: Spojine za kovalentno vezavo MD-2 in delovanje na imunske odzive. V patentni prijavi smo zaščitili spojine, ki inhibirajo signalizacijo LPS preko tvorbe kovalentne vezi z edino prosto SH-skupino MD-2 (Cys133). Značilnost zaščitene spojine je, da vsebujejo kemijsko skupino, ki je reaktivna s SH-skupino Cys133 in del, ki preko hidrofozne interakcije omogoča vezavo v hidrofozni žep MD-2.           |
|    |              | ANG                                                                                       | We invented, based on the analysis of MD-2 tertiary structure model, a new type of covalent inhibitors. The invention was protected by the patent application: Compounds for covalent binding of MD-2 and action on immune responses: PCT WO/2007/030083, in procedure for granting the US patent. Herein we protected the compounds that inhibit TLR4 signalling via formation of a covalent bond with the unique free SH- group of MD-2 (Cys133). Patent protects compounds is that contain a thiol reactive group and a segment for binding into the hydrophobic pocket of MD-2.                                     |
|    | Šifra        | F.32                                                                                      | Mednarodni patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Objavljeno v | WIPO                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | Tipologija   | 2.23                                                                                      | Patentna prijava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|    | COBISS.SI-ID | 3824922                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2. | Naslov       | SLO                                                                                       | Prvo mesto na tekmovanju raziskovalnih projektov iz sintezne biologije na univerzi MIT v letih 2006, 2007 in 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    |              | ANG                                                                                       | First place at the competition of research projects in synthetic biology at the University MIT in the years 2006, 2007 and 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | Opis         | SLO                                                                                       | Raziskovalci programske skupine so organizirali ekipo študentov Univerze v Ljubljani, ki je izvedla v letih 2006 in 2007 raziskovalna projekta s področja sintezne biologije. Leta 2006 smo se uvrstili v finale in osvojili najvišje priznanje (»Grand Prize«) na mednarodnem tekmovanju v Sintezni Biologiji (iGEM2006) na znameniti univerzi MIT v Cambridgu, ZDA. Leta 2007 pa se je projekt uvrstil med šest finalistov, osvojil zlato medaljo in prvo mesto za najboljši projekt na področju Zdravja in medicine. Na tekmovanju je leta 2006 sodelovalo 33, leta 2007 pa 56 ekip iz najboljših svetovnih univerz. |
|    |              | ANG                                                                                       | Researchers of the program group organized and mentored a student team from the University of Ljubljana, which in the years 2006 and 2007 successfully completed two research projects. In 2006 our team was a finalist and won the "Grand Prize" award at the international competition in Synthetic biology iGEM2006 held at the elite university MIT in Cambridge, MA, USA. In 2007, our project was again among the six finalists and won the gold medal and the first place among the projects in the field of Medicine and Health. In 2006 33 teams participated and 56 teams in 2007.                            |
|    | Šifra        | E.02                                                                                      | Mednarodne nagrade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|    | Objavljeno v | Na spletni strani tekmovanja ter ve več sto objavah v tisku, radiu, TV in drugih medijih. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | Tipologija   | 3.11                                                                                      | Radijski ali TV dogodek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | COBISS.SI-ID | 3853594                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3. | Naslov       | SLO                                                                                       | Razvoj novih antimikrobnih učinkovin, ki nevtralizirajo endotoksin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|    |              | ANG                                                                                       | Development of new antimicrobial drugs neutralising endotoxin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | Opis         | SLO                                                                                       | Raziskovalci programske skupine so sodelovali v evropskem projektu 5.okvirnega programa ANEPID, kjer so razvijali antimikrobne učinkovine na osnovi peptidnega fragmenta človeškega laktoferina. Kot rezultat raziskav v okviru programa smo razvili več generacij peptidov in lipopeptidov, ki imajo bistveno izboljšano antimikrobno delovanje v primerjavi z izhodnimi peptidi. Na osnovi omenjenih raziskav smo rezultate zaščitili v obliki patenta na temo antimikrobnih lipopeptidov (WO 2008/006125 A1), kjer je med izumitelji pet raziskovalcev naše programske skupine.                                      |
|    |              |                                                                                           | Researchers of the programme group contributed to build up the 5th FP European project consortium ANEPID (Antimicrobial and Endotoxin Neutralizing Peptides) which was aimed at development of antimicrobial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|    |              |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |              | ANG     | compounds based on the peptide fragment of human lactoferrin. We developed several generations of peptides and lipopeptides showing substantially improved antimicrobial activity compared to the initial peptides. Results were protected in a patent on antimicrobial lipopeptides (WO 2008/006125 A1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|    | Šifra        | F.32    | Mednarodni patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|    | Objavljeno v | WIPO    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | Tipologija   | 2.23    | Patentna prijava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | COBISS.SI-ID | 3857946 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4. | Naslov       | SLO     | Aplikacija spoznanj o encimski aktivnosti skrajšane oblike PFK za izboljšanje biotehnoških procesov                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|    |              | ANG     | Application of Knowledge on Enzymatic Activity of Short Fragment of PFK for the Improvement of Biotechnological Processes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|    | Opis         | SLO     | Učinkovitost gena, ki kodira nastanek aktivnega kratkega fragmenta PFK1, smo preizkusili tudi v drugih komercialno-pomembnih mikroorganizmih. Raziskave so potekale v sklopu evropskega projekta ANTICO, ki ga je pod okriljem 5. Okvirnega programa financirala Evropska komisija, koordiniral prof. Legiša. Na projektu so sodelovale univerze iz Glasgowa na Škotskem, Graza v Avstriji, Soluna v Grčiji ter industrijski partnerji iz Lek Sandoza v Mengšu in majhne podjetniške družbe iz Glasgowa na Škotskem. Spoznaja smo zaščitili z dvema patentoma WO2005/023854, WO2007123498.                       |
|    |              | ANG     | The gene encoding the short PFK1 fragment was tested in several commercial microorganisms. This was done as a part of the EU ANTICO, financed by the European Commission coordinated by prof. Legiša. Partners from Glasgow in Scotland, Graz Austria, Thessaloniki Greece, Lek-Sandoz Slovenia and a small enterprise company from Glasgow in Scotland participated in the project. The industrial use of the modified gene was protected by two patent applications (WO2005/023854, WO2007123498).                                                                                                             |
|    | Šifra        | F.32    | Mednarodni patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|    | Objavljeno v | WIPO    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | Tipologija   | 2.23    | Patentna prijava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | COBISS.SI-ID | 3165210 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 5. | Naslov       | SLO     | Razvoj novih imunokemijskih diagnostičnih metod in njihov prenos v uporabo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    |              | ANG     | Development of New Immunochemical Diagnostic Methods and their Transfer into Application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | Opis         | SLO     | V času trajanja programa so raziskovalci razvili nove generacije termostabilnih monoklonskih protiteles za določanje antigenov krvnospupinskega sistema ABO v gelski kartici v sodelovanju s tovarnami DiaMed iz Švice in DiaMed Eurogen iz Belgije, ki sta dosežke projekta prenesli v prakso. Dosežek je posebej zanimiv, ker bo omogočal uporabo standardiziranega testa tudi v tretjem svetu, kjer je problem hranjenje reagentov na nizki temperaturi in kjer je potreben robusten, vendar občutljiv test.                                                                                                  |
|    |              | ANG     | We developed a new generation of thermostable monoclonal antibodies for the determination of antigens of the blood group system ABO in a gel card in cooperation with companies DiaMed from Switzerland and DiaMed Eurogen from Belgium, which put the research achievements into final products. The achievement will enable the use of the standardised test also in the Third World where there is a problem of reagent storage at low temperatures and where a robust but sensitive test is needed. Antibodies against human PrP were protected by an EU patent (EP1158003) and a US patent (US 7098317 B1). |
|    | Šifra        | F.32    | Mednarodni patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|    | Objavljeno v | WIPO    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | Tipologija   | 2.24    | Patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | COBISS.SI-ID | 2834202 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

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

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

SLO

Poudarek raziskav je bil na molekularnih mehanizmihi fizioloških procesov, ki so pomembni za zdravje in uporabi temeljnih spoznanj za izboljšanje zdravja preko razvoja zdravilnih učinkovin in diagnostike.

V raziskavah receptorjev naravne imunosti smo se v prejšnjem programskem obdobju osredotočili na prepoznavanje bakterijskega endotoksina (lipopolisaharida, LPS) preko kompleksa Tollu-podobnega receptorja 4 (TLR4) in MD-2, ki neposredno prepozna in veže bakterijski LPS. Postavili smo strukturni model MD-2, ki je receptor za bakterijski endotoksin (LPS). V seriji publikacij v uglednih znanstvenih revijah smo identificirali naravne ter sintetične spojine, ki se vežejo na MD-2 in delujejo kot antagonisti LPS, kar je zelo pomembno za terapijo v zgodnjih fazah bakterijske infekcije in za preprečevanje sepse. Ugotovili smo, da se v hidrofobnem žepu MD-2 nahaja prosti cisteinski preostanek. To predstavlja možnost za načrtovanje ireverzibilnih inhibitorjev novega tipa. Identificirali smo funkcijo človeškega polimorfizma MD-2 (G56R), ki zmanjša odzivnost na LPS.

Poznavanje delovanja mehanizmov naravne imunosti in celične signalizacije nam omogoča spreminjanje signalizacijskega omrežja s pristopom sintezne biologije, s ciljem omogočiti človeškim celicam zaščito pred okužbami. V prvem projektu smo omejili pretiran odziv celic na aktivacijo z endotoksinom, kar bi lahko preprečilo razvoj sepse. Drugi projekt je bil usmerjen v prepoznavanje infekcije z virusom HIV-I, kjer je zaznavanje virusa neobčutljivo na mutacije, ki so sicer vzrok široko razširjene odpornosti na zdravila in neučinkovitosti cepiv.

V povezavi z raziskavami mehanizmov delovanja bakterijskega endotoksina smo analizirali delovanje antibakterijskih učinkovin, kot so inhibitorji giraz, in (lipo)peptide, ki poleg antimikrobnega delovanja nevtralizirajo endotoksin. Izboljšali smo delovanje antibakterijskih peptidov na širok spekter bakterij ter sposobnost nevtralizacije endotoksina. Določili smo strukturo več peptidov v kompleksu z LPS, kjer smo odkrili nov strukturni motiv antimikrobnega peptida in pokazali velik pomen acilnega dela za strukturo lipopeptida, kar je omogočilo racionalno načrtovanje boljših učinkovin.

Pod vplivom prionov se nativna celična oblika PrP pretvori v amiloidno obliko. Ugotovili smo, da se spojina naravnega izvora kurkumin veže na obe obliki z večjim deležem  $\beta$ -strukture, tako na  $\beta$ -oligomere kot tudi na amiloidne fibrile. Kurkumin prepozna tudi delno razvito obliko, ki je prisotna v kislem pH in ima podobno kot nativna oblika velik delež  $\alpha$ -strukture.

V potrebe po učinkoviti diagnostiki v povezavi s transfuzijo krvi se vključujejo raziskave populacijske študije, v kateri smo določali prevalenco treh mutacij v genu povezano z dedno hemakromatozo HFE v slovenski populaciji z metodo, ki smo jo razvili na osnovi PCR v realnem času. Opisali smo tudi novo homozigotno delecijo v genu HFE.

Poleg dela na sesalskih sistemih smo nadaljevali delo na raziskavah primarnega metabolizma gliv, kjer sprememba fosfofruktokinaze zagotavlja izboljšano produkcijo sekundarnih metabolitov, ki so pomembni za industrijo zdravil, na osnovi česar smo tudi prijavili več patentov. Pri glivi *Aspergillus niger* smo ugotovili, da nativni PFK1 encim po proteolitičnem odcepu dela proteinske molekule razpade na krajši fragment, ki obdrži encimsko aktivnost, vendar s spremenjenimi kinetičnimi lastnostmi. Nastali fragment ni občutljiv na inhibicijo s citratom, nekateri aktivatorji pa dvignejo njegovo aktivnost na višji nivo kot pri nativnem encimu. Rezultat posttranslacijske modifikacije PFK1 je tako ojačan metabolni pretok preko glikolize, ki je v normalnih celicah pod natančno kontrolo.

ANG

Emphasis of the program was on molecular mechanisms of physiological processes that are relevant to health and on the application of fundamental knowledge to improve health through the development of active substances and diagnostics.

Within the research of innate immunity we focused on the recognition of bacterial endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) through a complex of Toll-like receptor 4 (TLR4) and MD-2, which directly recognizes and binds bacterial LPS. We constructed a structural model MD-2. In a series of publications, we identified natural and synthetic compounds that bind to MD-2 and act as LPS antagonists, which is very important for therapy in the early stages of bacterial infection and to prevent sepsis. We found that the hydrophobic pocket in MD-2 contains a free cysteine residue. This represents an opportunity to design a new type of irreversible inhibitors. We determined the functional consequences of the polymorphism of human MD-2 (G56R), which reduces the responsiveness to LPS.

Knowledge of the mechanisms of innate immunity and cell signaling allows us to modify signaling networks using the approach synthetic of biology, aimed to protect human cells against infection. In the first project we limited the exaggerated response of cells to LPS, which could be used to prevent the development of sepsis. The second project focused on the identification of infection with HIV-I, where the detection of virus independent on viral

mutations, which cause the drug resistance and ineffectiveness of vaccines. We analyzed the mechanism of antibacterial agents such as gyrase inhibitors, and (lipo) peptides, which in addition to antimicrobial action also neutralize endotoxin. We improved the efficiency of antibacterial peptides against a wide range of bacteria and the ability to neutralize endotoxin. We have determined the structure of several peptides in complex with LPS, identifying a new structural motif of antimicrobial peptides and demonstrated the importance of acyl groups on lipopeptide structure, allowing the rational design of improved drugs. Under the influence of prions, the native cellular form of PrP is converted into amyloid form. We found that a compound of natural origin curcumin binds to forms with a higher proportion of  $\beta$ -structure. Curcumin recognizes a partially unfolded form, which is present at the acidic pH and contains a large proportion of  $\alpha$ -structure. The need for effective diagnosis, in conjunction with blood transfusion includes the population studies in which we determine the prevalence of three mutations in the gene associated with hereditary hemochromatosis HFE in Slovenian population by a method which we have developed based on real-time PCR. In addition to work in mammalian systems, we continued work on the studies of primary metabolism of fungi, which change phosphofructokinase for improved production of secondary metabolites, which are important for the industry, particularly drug production. In the fungus *Aspergillus niger*, we found that proteolytic cleavage of the native enzyme PFK1 produces a short fragment, which retains the enzymatic activity, but with modified kinetics properties. The resulting fragment is sensitive to inhibition by citrate, but some activators increase its activity at a higher level than the native enzyme.

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

SLO

Program je imel pomen za Slovenijo preko doseganja visokega mednarodnega nivoja znanosti in izobraževanja visoko usposobljenih kadrov. Raziskovalna tematika sega predvsem na področje skrbi za zdravje, kjer sodelujemo v svetovnem vrhu pri odkrivanju mehanizmov obrambe organizma pred patogeni. To znanje smo prenašali v konkretne rezultate, ki se bodo lahko uporabili za izboljšanje človekovega zdravja, ne samo v Sloveniji ampak globalno. Te rezultate bomo lahko tudi pretvorili v konkretne visokotehnološke produkte, ki jih nameravamo preko različnih načinov pripeljati do trga. V zadnjem programskem obdobju je naša programska skupina preko izjemnih uspehov na tekmovanjih raziskovalnih projektov v najbolj ugledni akademski konkurenci pomembno pripomogla k promociji naravoslovja in znanosti v širši javnosti in promociji Slovenije kot države z dobro znanostjo in izobraževanjem. Omenjeni uspehi so odmevali v Sloveniji pa tudi širom sveta z več sto objav v časopisih, revijah, vsi slovenski dnevniki, radio, TV, spletne strani (npr. EU komisija, več kot 18,000 zadetkov z vseh celin na spletni strani našega projekta). Razvoj inventivnih metod za testiranje prionskih bolezni oz. infektivnih prionov predstavlja z ekonomskega stališča odlično izhodišče za poslovne pobude. Potencialno uporabne rezultate bomo zaščitili s patenti, kar lahko omogoči bodisi prodajo licence bodisi ustanovitev podjetja, ki bi te rezultate poslovno izkoristilo. Predvsem lahko pričakujemo hitro možnost komercializacije novih metod za diagnostiko. Kot izkoriščanje rezultatov preteklega programskega obdobja nameravamo nadaljevati s komercializacijo patentnih pravic za uporabo modificiranega pfkA gena, ki po vgraditvi v komercialne mikroorganizme pospeši metabolni pretok preko glikolize in povzroči povečano produkcijo specifičnih končnih produktov.

ANG

Our research program was important for Slovenia through achieving an internationally high level of science and through training of highly qualified personnel. Research topics were mainly in the area of health related problems, where we become established in the research community in the field of defense mechanisms against pathogens. Results could be used to improve human health, not only in Slovenia but globally. These results could also lead to tangible high-tech products that we intend to commercialize through the different approaches. During the last program period, our program group participated in exceptional successes in the competition of research projects among the most prestigious academic institutions, which contribution to the promotion of science within the general audience and promotion of Slovenia as a country with high quality of science and education. Those successes have resonated in Slovenia as well as around the world with hundreds of publications in newspapers, magazines, Slovenian daily newspapers, radio, TV, websites (e.g. the EU Commission, more than 18,000 hits from all continents on the website of our project). We developed inventive methods of detection of prion diseases. Infectious prions represent an economic burden and present a potential for business initiatives. We protected the intellectual property by patents, which may allow their sale or licensing or creation of business initiative. In

particular, we can expect the possibility of a rapid commercialization of new diagnostic methods.  
We proceeded with commercialization of patent rights for the use of modified pfkA gene, which will increase the metabolic flow through glycolysis after introduction into commercial microorganisms and cause increased production of specific commercial end products.

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

| Vrsta izobraževanja | Število mentorstev | Od tega mladih raziskovalcev |
|---------------------|--------------------|------------------------------|
| - magisteriji       | 2                  |                              |
| - doktorati         | 7                  | 6                            |
| - specializacije    |                    |                              |
| <b>Skupaj:</b>      | 9                  | 6                            |

#### 9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

| Organizacija zaposlitve                 | Število doktorjev | Število magistrov | Število specializantov |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|
| - univerze in javni raziskovalni zavodi | 4                 |                   |                        |
| - gospodarstvo                          | 1                 |                   |                        |
| - javna uprava                          | 1                 |                   |                        |
| - drugo                                 | 1                 | 2                 |                        |
| <b>Skupaj:</b>                          | 7                 | 2                 | 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.  | mikrobiološka zbirka KI (MZKI)                                                                                                                                          | 2300 sevov/ povečanje za 500 |
| 2.  | Open Vaccine Journal (dr. VČŠ je članica uredniškega odbora)                                                                                                            |                              |
| 3.  | recenzije znanstvenih člankov za več kot uglednih 10 znanstvenih revij (J.Immunol., J.Biol.Chem., J.Virol., FASEB J., Appl.Env.Microb., J.Biotechnol., J.Med.Chem. ...) | >50                          |
| 4.  | recenzije projektov za ESF, Wellcome Trust, MSHFRC, EU projekti v okviru 5. in 6. OP, Marie Curie Projekti                                                              | 8                            |
| 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 |         |
| - uveljavljeni raziskovalci iz tujine | 1       |
| - podoktorandi iz tujine              | 2       |
| - študenti, doktorandi iz tujine      | 3       |
| <b>Skupaj:</b>                        | 6       |

**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>**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Programska skupina je vključena v obsežno in kontinuirano mednarodno sodelovanje, ki vključuje EU projekte okvirnih programov (5., 6. OP):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ANEPID - Antimicrobial and endotoxin-neutralizing peptides (QLRT-2001-01001),</li><li>- ANTICO - Demonstration of increased yield and productivity in selected commercial organisms by strategic transformation of key genes from <i>Aspergillus niger</i> (QLRT-2001-02038)</li><li>- TSEUR- An integrated immunological and cellular strategy for sensitive TSE diagnosis and strain discrimination Proposal/Contract no.: 018805,</li><li>- ComCop (Communicate-Cooperate - Community Vocational Training Action Programme Pilot project ),</li><li>- EUROFUNGBASE: Strategy to build up and maintain an integrated sustainable European fungal genomic database required for innovative genomics research on filamentous fungi important for biotechnology and human health (1274195)</li><li>- SLONMR - Evropski center odličnosti ICA1-CT-2000-70034</li></ul> <p>Vloge za projekte 7.OP so v recenziji, projekt PeptoPhoQus je presegel prag in je v zadnji fazi določanja o financiranju.</p> <p>Intenzivno sodelujemo preko bilateralnih projektov z:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ZDA (prof. Weiss, Univ. of Iowa),</li><li>- Norveško (prof. Espevik, NTNU Trondheim),</li><li>- Indijo (prof. Surolia, Indian Institute of Science, Bangalore),</li><li>- Veliko Britanijo (prof. Triantafilou, Univ. of Sussex; prof. Read, Univ. Edinburgh, prof. Murdan, Univ. London, prof. Matthey, Univ. Strathclyde),</li><li>- Francijo (dr. Alphan, CNRS, Marseille),</li><li>- Argentino (prof. Iglesias, National University of Quilmes, Buenos Aires),</li><li>- Nemčijo (prof. Rutterjans, Univ. Frankfurt),</li><li>- Italijo (dr. Legname, SISSA, Trst; prof. Spisni, Univ. Padova),</li><li>- Hrvaško (dr. Višnjevac, Inst. Ruđer Bošković),</li><li>- Madžarsko (prof. Szilagyi, Univ. Debrecen),</li><li>- Češko (dr. Holada, Medicinska fakulteta 1. Karlove Univerze v Pragi).</li></ul> <p>COST projekt D25: Applied biocatalysis: stereoselective and environmentally-friendly reactions catalysed by enzymes.</p> <p>Poleg bilateralnih projektov omenimo še neformalno sodelovanje s sodelavci v ZDA (dr. Boons, Univ. of Georgia), Nemčiji (prof. Brandenburg, Forschungsinstitut Borstel, prof. Kirschning, TU Muenchen), Avstriji (prof. Lohner, OAW, Graz; dr. Zamyatina, BOKU, Dunaj) in Španiji (prof. Martinez, U. of Navarra, kjer so člani programske skupine sodelavci na španskem nacionalnem projektu).</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Raziskovalci programske skupine sodelujejo preko pogodb s slovenskimi podjetji:</p> <p>Lek Sandoz, Krka, Kimi in BIA separations</p> <p>ter s podjetji iz tujine:</p> <p>Colgate-Palmolive, BASF, LVMH Dior, Prion Diagnostica, Roboscreen, IEP GmbH, DSM Food Technologies, DiaMed, Jungbunzlauer, Novozyme.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Strukturni skladi: NMR center odličnosti za študij strukture in interakcij v biotehnologiji in farmaciji, ESSR št. pogodbe 3311-04-855012.

Opis:

V sodelovanju s slovensko industrijo (Bia Separations d.o.o.) smo razvili nov proizvod in razširili novo uporabo že obstoječemu izdelku. Pridobili smo nova znanstvena spoznanja, ki so potrdila našo hipotezo, da za delo z zelo velikimi makromolekulami potrebujemo monolitne nosilce z drugačnimi lastnostmi, kot je večji premer pretočnih por.

Za podjetje Kimi smo uvedli nove analitske postopke za določanje encimske aktivnosti, kar je omogočilo razvoj novih produktov za higieno in pripomoglo k povečanju dodane vrednosti in izboljšanju bilance.

V sodelovanju z industrijo iz tujine (DSM Food Technology, Nizozemska) razvijamo nov produkt, ki smo ga skupaj s firmo zaščitili s patentom.

V okviru EU projekta, kjer je bil koordinator iz naše programske skupine, smo k sodelovanju pritegnili tudi raziskovalce iz Leka, ki so na ta način dobili dostop do najnovejše tehnologije in prišli v stik z uglednimi svetovnimi eksperti na področju industrijske mikrobiologije.

Razvojno-raziskovalni projekt na področju diagnostike je potekal s podjetjem DiaMed iz Švice, 2002-2008, kar je bil industrijski projekt (razvoj nove generacije monoklonskih protiteles za določanje krvnih skupin), s skupno vrednostjo projekta okrog 500.000 EUR.

**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.)**

Vodja raziskovalne skupine je član upravnega odbora in znanstvenega sveta Kemijskega inštituta, član "Task Force" Evropske znanstvene fundacije (ESF) za področje "Molekularna medicina", član programskega sveta meduniverzitetnega podiplomskega študija Biomedicina, član svetovalnega telesa ERANET akcije Patogenomika, bil pa je tudi član upravnega odbora Slovenskega biokemijskega društva, kjer sedaj sodeluje članica programske skupine dr. Mojca Benčina.

Prof. Vladka Čurin Šerbec je članica Upravnega odbora CFGBC, podpredsednica Sveta Zavoda za transfuzijsko medicino RS, članica uredniškega odbora revije Open Vaccine Journal.

Evropski projekt ANEPID je pripeljal do ustanovitve spin-off podjetja pba3 s sedežem v Avstriji, kjer je vodja programske skupine član "Scientific Advisory Board".

Članica programske skupine dr. Mojca Benčina je predstavnik Slovenije v mednarodni organizaciji ICGB (International Center for Genetic Engineering and Biotechnology).

**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>       | Tečaj bioinformatike                                                                                                                                    |
| <b>Opis</b>         | Tečaj bioinformatike za slovenske biokemije. Na tečaju smo predstavili razvijajoče se znanstveno področje in uporabili/ uvedlo slovensko terminologijo. |
| <b>Objavljeno v</b> | Gradivo za tečaj.                                                                                                                                       |
| <b>COBISS.SI-ID</b> | 17709785                                                                                                                                                |

**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> | Nov korak k razumevanju učinkovitejše celične obrambe pred virusi HIV : ameriška zlata medalja za slovenske študente |
| <b>Opis</b>   | Intervju o usephu raziskovalnega projekta.                                                                           |
|               |                                                                                                                      |

|                     |         |
|---------------------|---------|
| <b>Objavljeno v</b> | Delo    |
| <b>COBISS.SI-ID</b> | 3855386 |

**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>            | Biokemijska informatika, Molekularna imunologija                                                                 |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | dodiplomski - Biokemija                                                                                          |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | FKKT - UL                                                                                                        |
| 2. | <b>Naslov predmeta</b>            | Mikrobiologija                                                                                                   |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | dodiplomski - Biokemija                                                                                          |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | FKKT - UL                                                                                                        |
| 3. | <b>Naslov predmeta</b>            | NMR bioloških makromolekul, Informatika bioloških molekul                                                        |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | podiplomski - Biomedicina                                                                                        |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | MF - UL                                                                                                          |
| 4. | <b>Naslov predmeta</b>            | Humana in živalska celična kultura in hibridomna tehnologija<br>Tehnologija pridobivanja sekundarnih metabolitov |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | podiplomski - Biotehnologija                                                                                     |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | BF - UL                                                                                                          |
| 5. | <b>Naslov predmeta</b>            | Izbrana poglavja iz molekularne biologije, Imunologija, Imunološke metode                                        |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | podiplomski - Biomedicina                                                                                        |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | MF UL                                                                                                            |
| 6. | <b>Naslov predmeta</b>            | Bioinformatika                                                                                                   |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | podiplomski - Genetika                                                                                           |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | BF                                                                                                               |
| 7. | <b>Naslov predmeta</b>            | Molekularna biologija                                                                                            |
|    | <b>Vrsta študijskega programa</b> | dodiplomski - Medicina                                                                                           |
|    | <b>Naziv univerze/fakultete</b>   | MF UMb                                                                                                           |

|           |  |
|-----------|--|
| fakultete |  |
|-----------|--|

**18. 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 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 checked="" type="radio"/> | <input 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 checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.02.04.     | Zmanjšanje porabe materialov in energije                                | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.02.05.     | Razširitev področja dejavnosti                                          | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            |  |
| G.02.06.     | Večja konkurenčna sposobnost                                            | <input type="radio"/>            | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input 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 checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.02.09.     | Nova delovna mesta                                                      | <input type="radio"/>            | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.02.10.     | Dvig izobrazbene strukture zaposlenih                                   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.03.02.     | Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti                                 | <input type="radio"/>            | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.03.03.     | Uvajanje novih tehnologij                                               | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            |  |
| G.03.04.     | Drugo: <input type="text"/>                                             | <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 checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.04.03.     | Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave                    | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.04.04.     | Razvoj socialnih dejavnosti                                             | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.04.05.     | Razvoj civilne družbe                                                   | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |
| G.04.06.     | Drugo: <input type="text"/>                                             | <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</b> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            |  |

|              |                                                          |                       |                       |                       |                       |  |
|--------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
|              | <b>identitete</b>                                        |                       |                       |                       |                       |  |
| <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="text"/>                              | <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="text"/>                       | <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:**

|                               |        |                                                                                 |
|-------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| vodja raziskovalnega programa |        | zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev |
| Roman Jerala                  | in/ali | Kemijski inštitut                                                               |
|                               |        |                                                                                 |
|                               |        | Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino                             |
|                               |        |                                                                                 |
|                               |        | Limnos, podjetje za aplikativno ekologijo, d.o.o.                               |
|                               |        |                                                                                 |
|                               |        |                                                                                 |
|                               |        |                                                                                 |
|                               |        |                                                                                 |

Kraj in datum:

Ljubljana

15.4.2009

**Oznaka poročila:**

**ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/1194**

<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 Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.rrs.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](#)

<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), kratak 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), kratak 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