

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/167

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J4-9606
Naslov projekta	Regulacija primarnega metabolizma pri rakastih celicah
Vodja projekta	9354 Matic Legiša
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.245
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Za metastazne tumorske celice je značilno, da rastejo hitreje kot zdrave človeške celice, da hitreje porabljajo glukozo iz gojišča in jo večinoma pretvorijo v laktat, ki ga izločajo v okolico. Ta fenomen je znan kot aerobna glikoliza, oziroma Warburgov efekt. Kljub več desetletnim intenzivnim raziskavam metabolizma pri rakastih celicah, pa vse do danes še niso uspeli predstaviti pravilne razlage, zakaj je metabolni pretok preko glikolize kot primarnega metabolizma dereguliran in zakaj odpove klasična kontrola preko sistema inhibicije povratne zveze, ki je značilna za vse normalno delujoče sesalčje celice. Do

sedaj so uspeli dokazati le, da je pri tumorjih povečana ekspresija vseh glikolitičnih encimov, kar pa naj ne bi onemogočalo natančne kontrole metabolnega pretoka preko inhibicije z dvignjeno koncentracijo nekaterih nižje ležečih kontrolnih metabolitov, kot sta ATP in citrat.

Tekom naših predhodnih reziskav pri komercialno uporabni glivi *Aspergillus niger*, smo ugotovili, da je pri tem mikroorganizmu za podoben pojav dereguliranega metabolnega pretoka preko glikolize odgovorna posttraslacijska modifikacija 6-fosfofrukto-1-kinaze (PFK1). Ta protein ima vlogo najbolj kompleksnega regulatornega encima glikolize. Pri evkariontskih organizmih se je tekom evolucije razvil s podvojevanjem in zlitvijo dveh prokariotskih genov, tako da lahko na N- in C- terminalnem delu encima najdemo podobna aminokislinska zaporedja. Med posttranslacijsko modifikacijo pride do proteolitičnega odcepa C-terminalnega dela molekule, ostane pa N-terminalni del, kjer se nahaja tudi aktivni center. Aktivni krajši fragment PFK1 ima spremenjeno encimsko kinetiko, tako da je rezistenten na inhibicijo s citratom, medtem ko specifični aktivatorji dvignejo njegovo aktivnost na višji nivo kot je to primer pri nativnem encimu.

Podobna posttranslacijska modifikacija PFK1 encima bi lahko potekala tudi ob pretvorbi normalnih celic v rakaste, kar bi lahko bistveno pripomoglo k pojavu Warburgovega efekta. Z razliko od glivinih celic, kjer je prisoten en sam PFK1 encim, pa so v celicah sesalcev trije izoencimi. Natančna primerjava aminokislinskih zaporedij vseh treh izoencimov z encimom glive *A. niger* je pokazala, da je mišična oblika humanega encima najbolj verjetni kandidat za tvorbo aktivnega kratkega fragmenta PFK1 po odcepu C-terminalnega dela s proteazami. Zaradi tega smo se v nadaljevanju posvetili raziskavam mišičnega tipa PFK1 encima.

V prvem letu raziskav smo uspeli dokazati posttranslacijsko modifikacijo 6-fosfofrukto-1-kinaze (PFK1) tudi pri sesalčjih celicah. V ta namen smo iz mišic zajca in mišic miši izolirali aktivni nativni PFK1 protein. Mišji PFK1 encim se od človeškega razlikuje le v nekaj amino kislinskih ostankih, zajči pa sicer nekoliko bolj, vendar so ključna mesta, kot je aktivni center in alosterična ligandska mesta identična humanim. Izolirani mišji in zajčji PFK1 smo inkubirali z različnimi humanimi proteazami, kot so furin, cathepsin B in C, urokinaza, in komercialno dostopnimi proteazami mikrobnega izvora kot sta subtilizin in Proteinaza K. Proteaze so nativni encim cepile na specifičnih mestih. Z delno razgradnjo encima s Proteinazo K smo, tako pri zajčjem kot mišjem encimu, uspeli dobiti aktiven fragment, ki je lahko fosforiliral fruktozo-6-fosfat v fruktozo-1,6-bisfosfat tudi ob prisotnosti citrata, in sicer v koncentraciji, ki normalno popolnoma zavre delovanje nativnega encima. Z SDS-PAG elektroforezo smo dokazali, da ima aktivni fragment molsko težo približno 45 kDa. Tako pridobljeni rezultati so dokazali, da tudi pri sesalčjih PFK1 encimih lahko po odcepu dela proteinske molekule dobimo aktiven kratek fragment.

Prisotnost krajšega fragmenta PFK1 smo poskušali dokazati tudi pri neoplastičnih, rakastih celicah. Da bi se izognili testom na laboratorijskih živalih, smo poskuse izvedli na specifičnih celičnih linijah, in sicer takšnih, ki bi po presaditvi v laboratorijsko žival izzvale rast metastaznih tumorjev. Pri eksperimentih smo uporabili dve limfomski celični liniji (TF-1 in Nb-1), melanomske celice (B16F10) ter HeLa celice. Pri vseh testiranih neoplastičnih linijah z Western analizo nismo zaznali prisotnosti nativnega PFK1 encima, povsod pa smo opazili krajše fragmente. Pri vseh vzorcih je bil prisoten 47 kDa fragment, zato smo domnevali, da bi ta fragment lahko bil aktiven. Pri poskusih smo uporabili dve različni protitelesi, in sicer komercialno dostopno antitelo specifično za sesalčji PFK1 encim, vendar pa z neznanim vezalnim epitopom. Poleg tega smo pridobili še dodatno protitelo, ki smo ga pripravili proti znanemu epitopu na N-terminalnem delu humanega mišičnega tipa PFK1 encima. Kot kontrolo smo vzeli humane limfocite izolirane iz krvi zdravega osebk, kjer smo ob uporabi istih antiteles po imunoblotingu zaznali le prisotnost 85 kDa nativnega encima. Enake rezultate smo dobili tudi pri testiranju humanih embrionalnih ne-tumorigenih HEK celic. Kratke fragmente PFK1 smo poskusili detektirati tudi v tumorjih nastalih na testnih živalih. V miš (C57BL/6) smo subkutano vcepili melanomske celice B16-F10 in po desetih dneh analizirali tumorsko tkivo. Western analiza je pokazala identične kratke fragmente kot smo jih zaznali pri B16-F10 celicah, ki so rastle v tkivni kulturi, vendar pa smo pri tumorjih opazili tudi zelo močen signal nativnega PFK1 encima. Tumorji vsebujejo namreč tudi netumorigene celice kot

so celice strome, krvnih žil in inflamatorne celice, ki so zelo verjetno prispevale signal nativnega encima.

V nadaljevanju smo delovanje krajšega fragmenta humanega PFK-M preizkusili še v živih celicah, in sicer bakterijskih. V ta namen smo vzeli cDNA humanega PFK-M encima. V človeških celicah se namreč nahajajo trije tipi PFK1 izoencimov. Vendar pa ima le mišični tip encima na določenem mestu, ki je komplementaren s treoninski ostankom na encimu glive *A. niger*, aminokislinski ostanek z negativnim nabojem. Predhodno smo ugotovili, da dobimo pri glivi *A. niger* aktiven fragment le v primeru, ko je treoninski ostanek fosforiliran in zato vsebuje negativen naboj. Za testiranje krajših humanih encimov PFK smo torej vzeli cDNA humanega mišičnega tipa *pfk* gena. Pripravili smo celo serijo krajših genov, ki so kodirali fragmente med 45 in 46 kDa in fragmente v razponu med 47 do 48 kDa. Tako pripravljene gene smo vgradili na pALTER plazmid in jih vnesli v sev RL257 bakterije *E.coli*, ki ima izbite lastne native *pfkA* gene in zato ne more rasti na glukoznem gojišču. Od devetih transformant s skrajšanimi humanimi *pfkM* geni, sta na minimalnem gojišču z glukozo rasti le dve transformati, in sicer prva, ki je kodirala nastanek 45,551Da dolgega fragmenta, ki je vseboval 422 amino kislinskih ostankov in druga, sposobna sinteze 47.835 dolgega encima s 443 amino kislinskimi ostanki. Ostale transformante, ki so nosile gene za fragmente podobnih, vendar nekoliko drugačnih molskih mas, niso bile sposobne sinteze aktivnih fragmentov in niso omogočale rasti transformant na glukoznem gojišču. Pri obeh transformantah, ki sta rastli na glukoznem gojišču, smo v homogenatu lahko določili PFK aktivnost. Zanimivo, transformanta z nativnim *pfkM* genom, ki kodira sintezo nativnega humanega PFK-M encima ni rasla na glukoznem gojišču. Očitno se ta človeški encim ne more vklopiti v bakterijski metabolizem, razlog za to pa bi lahko bila izredna občutljivost encima na inhibicijo s citratom.

V lizatu transformante, ki kodira nastanek 47 kDa velikega kratkega fragmenta smo izmerili in določili tudi encimsko kinetiko modificiranega PFK1 fragmenta. Ugotovili smo, da je fragment popolnoma rezistenten na inhibicijo s citratom, da ATP celo povečuje njegovo aktivnost do vrednosti 3 mM, fruktoza-2,6-bisfosfat pa bistveno poveča njegovo aktivnost. Takšne kinetične karakteristike modificiranega encima nedvomno lahko povzročijo izgubo kontrole nad metabolnim pretokom preko glikolize, še več, samo presnovo po tej poti celo povečajo.

Za dodatni dokaz o učinkovitosti delovanja kratkega fragmenta PFK1 encima, smo modificiran humani *pfkA* gen vnesli v ne-tumorigene HEK celice. Stabilne transfekcijske celice so po indukciji ekspresije gena s tetraciklinom rasle hitreje kot izhodni sev, hitreje porabljale glukozo iz gojišča in v večji meri izločale laktat kot izhodne, netransfecirane celice.

Raziskave tekom triletnega projekta so pokazale, da tudi pri sesalčjih celicah lahko pride do posttranslacijske modifikacije nativnega PFK1 encima. Glede na kinetične karakteristike novo nastalega kratkega fragmenta lahko trdimo, da je ta sprememba zadosten razlog za deregulacijo glikolize pri rakastih celicah. Do sedaj je to prvi neposreden dokaz o spremembi ključnega regulatornega encima glikolize, ki bi lahko predstavljal poglobljen vzrok za nastanek Warburgovega efekta. Izgleda tudi, da bi visoko aktiven kratek fragment PFK1 lahko predstavljal glavno gonilno silo za pospešen primarni metabolizem pri tumorjih.

Seveda pri raku na hitrost rasti vplivajo tudi drugi faktorji, kot so indukcija ekspresije glikolitičnih encimov s c-Myc in Hif1- α transkripcijskimi faktorji, prisotnost močnega glukoznega transmembranskega transportnega proteina Glut-1 ter indukcija PI3K signalne poti, ki aktivira mTOR tirozinsko kinazo, ta pa preko fosforilacije tarčnih proteinov vpliva na hitrejše anabole reakcije v celici.

Glede na to, da smo pri vseh preizkušanih tumorigenih celičnih linijah ugotovili prisotnost kratkih fragmentov, medtem ko nativni encim ni bil prisoten, bi modificiran PFK1 lahko postal marker za diagnosticiranje progresivnih tumorjev.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

S triletnim projektom, smo uspešno realizirali vse zastavljene cilje iz predloga projekta.

Dokazali smo, da lahko prečiščeni sesalčki PFK1 encim pod in vitro pogoji posttranslacijsko modificiramo pri tem pa dobimo visoko aktive fragment, ki je odporen na inhibicijo s citratom. Uspeli smo dokazati prisotnost krajših fragmentov PFK1 v neoplastičnih celičnih linijah, kjer ni bil prisoten nativni PFK1 encim. Enake krajše fragmente PFK1 encima smo opazili tudi v tumorju, ki se je razvil na miši. Da so krajši PFK1 fragmenti aktivni tudi v živih celicah, smo dokazali s skrajšanjem cDNA mišične fosfofruktokinaze, ki smo jo vgradili v bakterijo *E.coli* z izbitimi lastnimi geni za sintezo PFK1. Pri dveh različno skrajšanih genih smo ugotovili, da transformante rastejo na gojišču z glukozo kot edinim virom ogljika, kar pomeni, da omogočajo nastanek aktivnega kratkega fragmenta, ki se vklopi v metabolizem bakterije. Meritve encimske kinetike pri rekombinantnih krajših fragmentih PFK1 so pokazali, da so modificirani encimi rezistentni na inhibicijo s citratom, da jih prisotnost ATP do vrednosti 3 mM celo aktivira, medtem ko fruktoza-2,6-bisfosfat močno poveča njihovo aktivnost. V zadnji fazi smo dokazali, da vnos genov za sintezo kratkih fragmentov pospeši rast tudi pri netumorigeni humani celični liniji HEK, ki hitreje porablja glukozo in v večji meri izloča laktat kot izhodne celice.

Do sedaj rezultatov raziskav na posttranslacijski modifikaciji PFK1 pri rakastih celicah še nismo objavili, o ugotovitvah smo poročali le na dveh mednarodnih simpozijih. Naše ugotovitve namreč želimo publicirati v ugledni mednarodni reviji z višjim faktorjem vpliva, zato potrebujemo več testov, ki dokazujejo delovanje encima pod in vivo pogoji. Te rezultate smo nedavno pridobili, tako da bomo rokopis v kratkem poslati v presojo.

Glede na rezultate, ki smo jih dobili tekom projekta in pomembnost odkritja za razumevanje spremenjenega metabolizma pri raku lahko trdimo, da je bil projekt v celoti uspešno realiziran.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Kot zadnji cilj pri študiju regulacije metabolizma pri raku smo si zadali nalogo pripraviti FRET sistem za študij proteolitične razgradnje specifične peptidne tarče, ki je del nativnega PFK-M encima. Ker bi nam omenjeni sistem omogočal pridobitev rezultatov le posredno, smo predlagali spremembo v programu. Kot bolj zanesljiv sistem za študij posttranslacijske modifikacije PFK-M pod in vivo pogoji smo nameravali na N-terminalni del nativnega PFK-M encima obesiti kratko FLAG ali AU1 domeno, ki bi jo lahko detektirali s specifičnimi protitelesi. Na tak način bi lahko po transfekciji v določene tumorigene celične linije lahko neposredno zasledovali nastanek kratkih fragmentov, ki jih zaradi delne nespecifičnosti do sedaj uporabljenih protiteles, nismo uspeli dobiti v dovolj natančni obliki pri Western analizi. Transfecirane celice, ki so vsebovale zapis za nativni gen z vnešeno AU1 domeno smo sicer pripravili, vendar pa nam je zmanjkalo časa, da bi lahko izvedli vse teste, za preizkus in vivo posttranslacijske modifikacije. Transfekcijske celice nameravamo koristno uporabiti pri nadaljnjih raziskavah.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	KERN, Alexander, TILLEY, Emma, HUNTER, Iain S., LEGIŠA, Matic, GLIEDER, Anton. Metabolni inženiring primarnega metabolizma pri mikroorganizmih
		ANG	KERN, Alexander, TILLEY, Emma, HUNTER, Iain S., LEGIŠA, Matic, GLIEDER, Anton. Engineering primary metabolic pathways of industrial micro-organisms.
	Opis	SLO	Primarni metabolizem je ključnega pomena pri določevanju hitrosti rasti organizmov, bistven pa je tudi za uspešno produkcijo biotehonoških produktov pri komercialnih mikroorganizmih. V literaturi je ogromno podatkov o lastnostih posameznih encimov primarnega metabolizma iz

			različnih organizmov. Te podatke lahko koristno uporabimo za metabolni inženiring s katerim lahko spremenimo učinkovitost primarnega metabolizma.
		ANG	Primary metabolism determines growth characteristics of all organisms as well as productivity of commercial organisms. A large pool of biochemical information has accumulated about the primary metabolism enzymes from various organisms. These data can be used for metabolic engineering of primary metabolism pathways in order to enhance productivity of different industrial microorganisms.
	Objavljeno v	J. biotechnol.. [Print ed.], 2007, vol. 129, issue 1, str. 6-29.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	3523610	
2.	Naslov	SLO	LEGIŠA, Matic, MATTEY, Michael. Spremembe primarnega metabolizma, ki vodijo do izločanja citronske kisline pri glivi <i>Aspergillus niger</i> .
		ANG	LEGIŠA, Matic, MATTEY, Michael. Changes in primary metabolism leading to citric acid overflow in <i>Aspergillus niger</i> .
	Opis	SLO	Za glivo <i>A. niger</i> so med produkcijo citronske kisline značilne močne anaplerotske reakcije, med katerimi je najmočnejša deregulirana glikoliza. Članek opisuje različne karakteristike regulatornih encimov pri glivi <i>A. niger</i> , ki omogočajo takšne pogoje. Kot poglobljen fenomen je predstavljena posttranslacijska modifikacija PFK1 encima.
		ANG	Strong anaplerotic reactions are characteristic for <i>Aspergillus niger</i> metabolism during accumulation of citric acid. The paper describes specific characteristics of <i>A. niger</i> regulatory enzymes that enable such conditions. The phenomenon of posttranslational modification of PFK1 enzyme is stressed as the most important.
	Objavljeno v	Biotechnol. lett., 2007, vol. 29, no. 2, str. 181-190.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	3573018	
3.	Naslov	SLO	ŠOLAR, Tina, TURŠIČ, Janja, LEGIŠA, Matic. Vloga glukozamin-6-fosfat deaminaze med zgodnjo fazo rasti glive <i>Aspergillus niger</i>
		ANG	ŠOLAR, Tina, TURŠIČ, Janja, LEGIŠA, Matic. The role of glucosamine-6-phosphate deaminase at the early stages of <i>Aspergillus niger</i> growth.
	Opis	SLO	Članek opisuje encim glukozamin-6-fosfat deaminazo, ki v glivi <i>Aspergillus niger</i> tekmuje s 6-fosfofrukto-1-kinazo za isti substrat, to je fruktoza-6-fosfat. Dokazali smo, da ima deaminaza pri glivi <i>A. niger</i> drugačne kinetične lastnosti kot pri drugih organizmih in deluje predvsem v smeri nastanka glukozamina. To pa predvsem v prvi fazi rasti glive na glukoznem gojišču močno zavira metabolni pretok preko glikolize.
		ANG	The paper describes glucosamine-6-phosphate deaminase characteristics which competes with 6-phosphofructo-1-kinase for identical substrate fructose-6-phosphate in <i>Aspergillus niger</i> cells. We have shown that deaminase from <i>A. niger</i> possesses specific kinetic features in respect to the enzymes from other organisms, enabling fast formation of glucosamine. Enzyme activity therefore decreases metabolic flux through glycolysis at the early stages of <i>A. niger</i> growth.
	Objavljeno v	Appl. microbiol. biotechnol., 2008, vol. 78, no. 4, str. 613-619.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	3885082	
4.	Naslov	SLO	CAPUDER, Maja, ŠOLAR, Tina, BENČINA, Mojca, LEGIŠA, Matic. Visoko aktivna oblika 6-fosfofrukto-1-kinaze iz glive <i>A. niger</i> . [Print ed.], str. 51-57
		ANG	CAPUDER, Maja, ŠOLAR, Tina, BENČINA, Mojca, LEGIŠA, Matic. Highly active, citrate inhibition resistant form 6-phosphofructo-1-kinase from <i>A. niger</i> .
	Opis	SLO	V članku smo opisali dokaz, da lahko visoko aktiven kratek fragment PFK1 encima, ki v celicah sicer nastane po proteolitičnem odcepu C-terminalnega dela nativnega encima, pripravimo tudi iz modificiranega pfkA gena. Po vnosu modificiranih genov v glivo <i>A. niger</i> , smo pri transformantah zaznali pospešeno izločanje citronske kisline.
			It has been shown that a highly active, citrate inhibition resistant form of PFK1 enzyme can be synthesised from a modified pfkA gene in <i>A. niger</i> cells.

		ANG	Normally an active shorter PFK1 fragment is formed after proteolytic cleavage of the C-terminal part of the native enzyme. After the insertion of modified genes into <i>A. niger</i> cells, increased citric acid productivity was recorded by transformants.
	Objavljeno v		J. biotechnol.. [Print ed.], str. 51-57
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		4143642
5.	Naslov	SLO	LEGIŠA, Matic, BENČINA, Mojca, TEVŽ, Gregor, CAPUDER, Maja, ŠOLAR, Tina, OVEN, Darija. Mutiran mt-pfkA gen za sintezo aktivnega fragmenta PFK1.
		ANG	LEGIŠA, Matic, BENČINA, Mojca, TEVŽ, Gregor, CAPUDER, Maja, ŠOLAR, Tina, OVEN, Darija. Mutated mt-pfkA gene for the synthesis of active PFK1 fragment.
	Opis	SLO	Uporabo modificiranega mt-pfkA gena, ki kodira nastanek visoko aktivnega krajšega fragmenta PFK1 encima smo patentno zaščitili. Gen je namreč sposoben sintetizirati visoko aktiven encim, ki povzroči deregulacijo metabolnega pretoka preko glikolize. Z uporabo modificiranega gena, ki je sicer mikrobnegega izvora, lahko dobimo v recipientskih mikrobnih celicah podoben metabolizem, kot je prisoten pri hitro rastočih rakastih celicah. Dereguliran metabolni pretok bi načeloma lahko omogočal hitrejšo sintezo kateregakoli metabolita pri komercialnih mikroorganizmih.
		ANG	A patent application has been filed to protect the use of the modified mt-pfkA gene encoding a highly active shorter PFK1 fragment. A gene of microbial origine can cause deregulated metabolic flux in recipient microorganisms which is similar to that found in metastatic tumor cells. Deregulated glycolytic flux which acts as a strong anaplerotic reaction might enhance the synthesis of various metabolites of industrial importance by commercial microorganisms.
	Objavljeno v		PCT request, publication no. WO2007123498, publication date 1 November 2007. [S.l.: s.n.], 2007. 38 str.
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		3884826

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	LEGIŠA, Matic. Gen za pospeševanje primarnega metabolizma.
		ANG	LEGIŠA, Matic. Gene for enhancing primary metabolism.
	Opis	SLO	Na svetovnem simpoziju za Biotehnologijo, ki poteka le vsake štiri leta, smo predstavili uporabnost gena za nastanek kratkega fragmenta PFK1 encima. Encim namreč glede na svoje kinetične lastnosti povzroči deregulacijo metabolnega pretoka preko glikolize, kar ima za posledico pospešitev vseh anabolnih reakcij v celici, pri komercialnih mikroorganizmih pa lahko pospešuje sintezo specifičnih končnih bio-produktov.
		ANG	At the 13th International Biotechnology Symposium and Exhibition, that is held each four years, the use of the gene for synthesising the shorter fragment of 6-phosphofructo-1-kinase has been presented. The gene, while expressed in specific recipient organism causes the deregulation of metabolic flux through glycolysis which results in enhanced overall anabolic reactions in the cells. The gene might increase productivity and yields of various bio-products after insertion into commercial microorganisms.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		(Journal of biotechnology, Vol. 136/S, 2008). [S.l.: s.n.], 2008, str. S345-S346.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		4039962
2.	Naslov	SLO	LEGIŠA, Matic. Gen za pospeševanje primarnega metabolizma, ki povzroča dvig produktivnosti in dobitkov.
		ANG	LEGIŠA, Matic. A gene for enhancing primary metabolism and increasing

			productivities and yields.
	Opis	SLO	Na srečanju "Science to Market", ki je potekalo pod okroljem EPAB konference v Hannoveru, smo predstavili uporabnost gena za nastanek kratkega fragmenta PFK1 encima, ki smo ga patentno zaščitili. Gen je uporaben za pospeševanje izločanja specifičnih končnih biotehnoških produktov pri različnih komercialnih mikroorganizmih.
		ANG	At the Meeting "Science to Market" which was held as a part of the EPAB Conference in Hannover, the use of modified gene for the synthesis of a shorter 6-phosphofructo-1-kinase fragment that was protected by a patent has been presented. The gene might be used for enhancing the productivity of specific bio-products by various commercial microorganisms.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		EAPB conference "Science to market" : [book of abstracts] : Hannover, Germany, October 7-8, 2008.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID		4039450
3.	Naslov	SLO	ŠOLAR, Tina. Uravnavanje metabolizma na ravni 6-fosfofrukto-1-kinaze pri glivi <i>Aspergillus niger</i> .
		ANG	SOLAR, Tina. Regulation of metabolism at the level of 6-phosphofructo-1-kinase in filamentous fungus <i>Aspergillus niger</i> .
	Opis	SLO	Doktorsko delo T. Šolar se nanaša na vlogo 6-fosfofrukto-1-kinaze pri glivi <i>A. niger</i> . Ugotovili smo namreč, da se pod določenimi pogoji encim lahko posttranslacijsko spremeni, tako da nastane visoko aktiven krajši fragment, ki je rezistenten na inhibicijo s citratom. Doktorandka je ugotovila, da je kratek encim tudi bistveno bolj aktiviran z določenimi specifičnimi efektorji, kar povzroči deregulacijo pod in vivo pogoji. V drugem delu svoje doktorske naloge je T. Šolar dokazala, da encim glukozamin-6-fosfat deaminaza konkurira s 6-fosfofrukto-1-kinazo za isti substrat, to je fruktoza-6-fosfat.
		ANG	PhD Thesis of T. Šolar deals with the role of 6-phosphofructo-1-kinase (PFK1) from <i>A. niger</i> . A posttranslational modification of PFK1 enzyme has been described that resulted in formation of a highly active, citrate inhibition resistant shorter fragment. The modified enzyme was found to be activated to a higher level by specific activators in respect to the native enzyme, which caused deregulated metabolic flux through glycolysis. In the second part of her thesis T. Šolar showed that glucosamine-6-phosphate deaminase competed with PFK1 enzyme for the same substrate fructose-6-phosphate.
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v		[Doktorska disertacija]. [Ljubljana: T. Šolar], 2008. 114 f., [14] f. pril., ilustr., tabele.
	Tipologija		2.08 Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID		242061568
4.	Naslov	SLO	LEGIŠA, Matic, ŠMERC, Andreja, USENIK, Aleksandra, SODJA, Eva. Posttranslacijska modifikacija PFK1 lahko sproži Warburgov efekt pri rakastih celicah.
		ANG	LEGIŠA, Matic, ŠMERC, Andreja, USENIK, Aleksandra, SODJA, Eva. Posttranslational modification of PFK1 might trigger Warburg effect in cancer cells.
	Opis	SLO	Na simpoziju v Teksasu smo prvič pokazali rezultate, ki dokazujejo, da pri pretvorbi normalnih celic v rakaste pride do posttranslacijske modifikacije 6-fosfofrukto-1-kinaze. Visoko aktiven, na inhibicijo s citratom rezistenten kratek fragment je lahko odgovoren za nastanek Warburgovega efekta.
		ANG	At the symposium in Texas we have shown for the first time, that 6-phosphofructo-1-kinase can be posttranslationally modified during the transformation of normal human cells into cancer cells. Highly active, citrate inhibition resistant shorter PFK1 fragment might trigger the Warburg effect in tumor cells.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		Cellular energy, metabolism and cancer : symposia on cancer research, April 3-4, 2009, Houston, Texas. [S.l.] : University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 2009, 1 str.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
			4127514

	COBISS.SI-ID	
5.	Naslov	SLO ŠMERC, Andreja, SODJA, Eva, LEGIŠA, Matic. Posttranslacijska modifikacija 6-fosfofrukto-1-kinaze kot ključna značilnost metabolizma pri raku.
		ANG ŠMERC, Andreja, SODJA, Eva, LEGIŠA, Matic. Posttranslational modification of 6-phosphofructo-1-kinase as a key characteristic of cancer metabolism.
	Opis	SLO Na konferenci smo prikazali rezultate, ki dokazujejo, da pri pretvorbi normalnih celic v rakaste pride do posttranslacijske modifikacije 6-fosfofrukto-1-kinaze. Visoko aktiven, na inhibicijo s citratom rezistenten kratek fragment je lahko odgovoren za nastanek Warburgovega efekta.
		ANG At the Conference we have shown, that 6-phosphofructo-1-kinase can be posttranslationally modified during the transformation of normal human cells into cancer cells. Highly active, citrate inhibition resistant shorter PFK1 fragment might trigger the Warburg effect in tumor cells.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	V: SERŠA, Gregor (ur.), KOS, Janko (ur.), LAH TURNŠEK, Tamara (ur.), KRANJC, Simona (ur.). 6th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 24-28, 2010. Book of abstracts. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2010, str. 44.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	4382490

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

Visoko aktiven, na inhibicijo s citratom rezistenten kratek fragment PFK1 encima je zanimiv tudi za biotehnološko industrijo, saj pospešen primarni metabolizem, podobno kot pri rakastih celicah, tudi pri komercialnih mikroorganizmih lahko pospeši anabolne reakcije v celicah. S tem namenom smo uporabo kratkega fragmenta PFK1 patentno zaščitili.

S ciljem, da bi prišlo do licenciranja uporabe gena za modificiran PFK1 encim, smo stopili v stik z dvema evropskima biotehnološkima družbama, ki uporabljata glive rodu *Aspergillus* pri svojih industrijskih procesih. Prvi s katerimi smo podpisali dogovor o varovanju tajnosti, so bili iz danske družbe Novozyme, ki so se odločili, da sami preizkusijo naš zaščiten gen na svojih produkcijskih sevih. Druga družba, ki je pokazala interes za sodelovanje, je bila avstrijska firma Jungbunzlauer, ki uporablja glivo *Aspergillus niger* za produkcijo citronske kisline. Z njimi smo podpisali pogodbo o projektu, s katerim smo zaščiten gen vnesli v njihov testni sev. Trenutno čakamo na odločitev obeh družb o licenciranju zaščitenega gena.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Za maligne rakaste celice je značilen prekop iz oksidativne fosforilacije na glikolitičen metabolizem (t.i. Warburgov efekt). Okvarjen energetski metabolizem pri rakastih celicah je bil celo predlagan kot ena od temeljnih značilnosti rakastih celic. Do sedaj je veljalo, da je bistveni dejavnik, ki naj bi bili odgovoren za takšno stanje povečana ekspresija transkripcijskih faktorjev c-MYC in HIF-1, ki naj bi omogočala močnejšo ekspresijo genov za glikolitične encime. Vendar pa povečana količina teh encimov, kljub višji specifični aktivnosti, ohrani sposobnost alosterične regulacije. Zato je za pričakovati, da mora priti do korenitih sprememb tudi pri regulaciji delovanja teh encimov, kar v končni fazi pripelje do dereguliranega metabolnega pretoka preko glikolize. Opis posttranslacijske modifikacije 6-fosfofrukto-1-kinaze, ki povzroči nastanek visokoaktivnega kratkega fragmenta rezistentnega na inhibicijo s citratom, je tako prvi takšen opis na nivoju glikolitičnih encimov in je izrednega pomena za razumevanje metabolnih sprememb, ki spremljajo transformacijo normalnih sesalčnih celic v neoplastične. Ker je kratek fragment PFK1 izredno nestabilen encim, saj se njegova kvartarna struktura hitro zruši ob ekstrakciji encima iz celic, bi lahko bil encim primerna tarča za odklop energetskega metabolizma pri raku.

ANG

The switch from oxidative phosphorylation to glycolytic metabolism (Warburg effect) is consistent characteristic of malignant cells. Deviant energetic metabolism of cancer cells has been even discussed as a potential hallmark or sign of cancer. The crucial factors recognised so far behind the cancer metabolic phenotype seem to be increased activities of transcription factors c-MYC and HIF-1 that induce higher expression of glycolytic enzymes. Although

synthesising more wild-type enzymes would increase their specific activities, they would retain the ability to be regulated. One is forced to conclude therefore, that important changes at the level of regulation of allosteric enzymes must be involved in the changes in metabolism. The most important enzyme in this respect seems to be 6-phosphofructo-1-kinase (PFK1), which catalyses one of the three irreversible reactions of glycolysis. The description of posttranslational modification of PFK1 enzyme in cancer cells that causes the formation of a highly active, citrate inhibition resistant shorter fragment of the enzyme is of out most importance for comprehending the metabolic changes in cancer cells. Due to extreme instability of the shorter PFK1 fragment under the in vitro conditions, the enzyme might become an appropriate target for uncoupling deviant energetic metabolism of cancer cell.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Rak je bolezen, ki prizadene vse ljudi in Slovenci nismo nikakršna izjema. Po podatkih Statističnega Urada v Sloveniji za rakom letno zboli več kot 10.000 ljudi zato so raziskave na področju raka več kot pomembne. Na področje raziskav raka smo zašli slučajno, saj smo se pred tem intenzivno ukvarjali s študijem regulacije metabolizma pri industrijskih mikroorganizmih. Vendar pa se je odkritje posttranslacijske modifikacije 6-fosfofrukto-1-kinaze, ki smo ga najprej opisali pri glivi *Aspergillus niger*, izkazalo kot zelo verjeten pojav spremembe v metabolizmu tudi pri rakastih celicah. Rezultati, ki smo jih do sedaj zbrali z delom na projektu, potrjujejo našo domnev. Domnevamo, da so raziskovalci po svetu, ki so raziskovali fenomen oksidativne glikolize pri raku (Warburgov efekt) spregledali ta fenomen predvsem zaradi izredne nestabilnosti modificiranega encima, ki zelo hitro po odstranitvi iz celic izgubi svojo aktivnost. Trenutno smo edini laboratorij na svetu, ki obvlada metodologijo merjenja encimske aktivnosti modificiranega PFK1 encima. Čeprav je težišče raziskav na področju metabolizma pri raku v zadnjem desetletju prešlo s področja študija regulacije metabolizma na nivoju encimov na študij signalnih poti in vpletenosti onkogenov in supresorskih genov pri tem pojavu, pa predvidevamo, da bo objava naših rezultatov močno spremenila razumevanje Warburgovega efekta pri raku. Predvidevamo, da bo objava naših rezultatov pripomogla k dvigu ugleda slovenske znanosti v svetu.

ANG

Cancer as a disease affects all people and Slovenians are no exception. According to the data provided by the Statistic Office, there are more than 10.000 new cases of cancer discovered annually in Slovenia. Therefore, the research in this field is of extreme importance. Originally we were involved in metabolic studies of industrial microorganisms, where posttranslational modification of 6-phosphofructo-1-kinase was first described at filamentous fungus *Aspergillus niger*. Later on a similar process seemed to be feasible also for the cancer cells. The results so far achieved by this project confirmed the accuracy of the hypothesis. Although much research has been focused on the studies of the Warburg effect at the metabolic regulation level worldwide in past, the formation of the highly active shorter PFK1 fragment was overlooked, most probably due to the extreme instability of the modified enzyme under the in vitro conditions. It seems, we are the only laboratory worldwide momentarily possessing the technology for measuring its enzyme activity. Although the focus of metabolic research in cancer has shifted from the studies of enzyme regulation to the studies of signalling pathways in last decade, we believe that publication of our results on posttranslational modification of PFK1 enzyme might significantly contribute to the understanding of the Warburg effect. We expect that our work will adequately promote Slovenian science worldwide.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	

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

	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	

G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo: 	☐	☐	☐	☐	

Komentar

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki¹¹

1.	Sofinancer	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje	EUR

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

	Komentar		
	Ocena		

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Matic Legiša	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

19.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/167

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

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

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

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a

C5-EE-4D-CF-43-EE-13-3F-BA-B9-D9-42-D8-5A-94-BC-3C-85-3F-17