

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1219

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0048
Naslov programa	Strukturna biologija
Vodja programa	4988 Dušan Turk
Obseg raziskovalnih ur	39.950
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo 106 Institut "Jožef Stefan"

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Pri študiju kontrole proteolitske aktivnosti cisteinskih katepsinov vključenih v imunski odziv smo prišli do pomembnih ugotovitev. Del raziskav se je preusmeril v študije mehanizmov tvorbe amilodinih fibril (stefini se odlično izražajo v *E. coli*), razvoj računalniških metod napreduje zadovoljivo.

Analiza procesov imunskega odziva

Določitev strukture kristala katepsina L v kompleksu s fragmentom p41 (Gunčar in sod., 1999) je odprla sledeča vprašanja: ali nam je uspelo pravilno določiti strukturne elemente, ki omogočajo fragmentu p41 razlikovati med katepsinom L in S; ali je fragment p41 sposoben inhibirati proteazo še ko je v kompleksu z molekulami MHC razreda II ali šele po razpadu le tega; ali fragment p41 za razliko od človeškega inhibira mišji katepsin S; ali se mehanizmi regulacije aktivnosti proteaz in razgradnje antigenov pri obeh organizmih razlikujejo? Da bi odgovorili na ta vprašanja, smo izrazili človeški in mišji fragment p41, mišje in človeške katepsine L in S ter večje število katepsinskih mutantov. Interakcijske študije med pridobljenimi proteini so pokazale, da v nasprotju z predhodnimi dognanji, fragment p41 inhibira s primerljivo afiniteto tako človeški kot mišji katepsin S ter da je vezava mogoča tudi pri fiziološki koncentracij obeh proteinov. Zamenjava Arg141 na katepsinu S v (na katepsinu L strukturno ekvivalentni) Gly in obratna mutacija katepsina L (zamenjava Gly139 v Arg), je okrepila vezavo med katepsinom S in fragmentom p41 le za en velikostni razred, s čimer ni mogoče pojasniti za pet velikostnih razredov velike razlike pri interakciji med fragmentom p41 med katepsinoma L in S. Uvedba dodatnih mutacij na katepsinu S, s katerimi smo njegovo površino postopno transformirali v katepsin L, je nakazala, da je za močno vezavo fragmenta p41 potrebno večje število posrednih elektrostatskih interakcij med negativno nabitimi aminokislinami na površini proteaze in pozitivno nabitimi stranskimi skupinami fragmenta p41. Določitev vezavnih konstant med fragmentom p41 in ostalimi cisteinskimi katepsini je pokazala, da fragment p41 inhibira tudi aktivnost katepsinov V, K in F (verjetno tudi katepsina O) in mišjega katepsina L z vrednostmi K_i v nizkem nanomolarnem območju. Ta dejstva

nakazujejo, da je regulacija aktivnosti cisteinskih katepsinov s fragmentom p41 pomemben in razširjen mehanizem kontrole predstavitve antigenov.

Poskusi kristalizacije fragmenta p41 s katepsini S in V žal niso uspeli, saj nismo uspeli dobiti kristalov z zadostno difrakcijo. Postopni napredek projekta je bil predstavljen na številnih uglednih konferencah in srečanjih (npr. "From Crystallography to Drugs", Erice 2002; mednarodno srečanje imunologov (FOCISS), Montreal 2004; mednarodno srečanje Zveze za proteolizo IPS, Quebec 2005, evropsko kristalografsko srečanje ECM, Lueven 2006 - plenarno predavanje; in prihajajoča gordonska konferenca "Proteolytic Enzymes & Their Inhibitors" 2008; ...). Delo je bilo pred kratkim objavljeno v ugledni znanstveni reviji *Journal of Biological Chemistry* (Mihelič in sod., 2008).

Izražanje kompleksov med molekulami MHC razreda II in invariantnima verigama p31 in p41 je trenutno v poteku (v sodelavi z J. Neefjes, NCI Amsterdam). Trenutno razpoložljive količine kompleksa še ne omogočajo načrtovanih biokemijskih in strukturnih analiz.

Med iskanjem sistema, ki bi nam omogočal študij molekularnih razlik med človekom in mišjo, smo naleteli na obstoj polimorfizmov v genih za mišje stefine A (v sodelavi s C. Teuscherjem, Univerza v Wisconsinu), ki naj bi bili povezani z razvojem določenih bolezenskih stanj pri miši. Z namenom določitve vpliva omenjenih polimorfizmov na interakcijo inhibitorjev s cisteinskimi katepsini, smo izrazili večje število alelnih oblik mišjega stefina A v bakteriji in jih biokemijsko okarakterizirali. Pokazali smo, da polimorfizmi ne vplivajo na samo zvitje proteinov ali njihove inhibitorne lastnosti. Določitev interakcijskih konstant med mišjimi stefini A1 in A2 in cisteinskimi katepsini je pokazala, da so močni inhibitorji papaina in cisteinskih endopeptidaz katepsinov L in S, medtem ko je njihova interakcija z eksopeptidazami, katepsini B, C in H nekaj velikostnih razredov slabša kot v primeru človeških, govejih in prašičjih stefinov A (Mihelič in sod., 2006). Ti podatki kažejo, da razlike v regulaciji aktivnosti katepsinov pri človeku in miši dejansko obstajajo.

Struktura stefina A v kompleksu s katepsinom H (Jenko in sod., 2003) je pokazala, da verjetno obstajajo razlike pri vezavi cistatinov v aktivno mesto proteaz, kadar je aktivni cistein karboksimetiliran. Kot nadaljevanje tega projekta, smo uspešno kristalizirali kompleks stefina A z nemodificiranim in karboksimetiliranim aktivnim cisteinom katepsinov L in V. V teku je tudi določevanje strukture stefina A v kompleksu s karboksipeptidazo katepsinom B, s pomočjo katere bomo razložili zamik izključitvene zanke na površini katepsina B ob vezavi inhibitorja. V postopku kristalizacije je tudi večje število ostalih kompleksov, med drugim tudi kompleksi med cisteinskimi katepsini in cistatinom F. V sodelovanju s P. Hiterdorferjem iz Univerze v Linzu smo na primeru merjenja sil med katepsinom L in stefinom A dokazali, da z mikroskopijo na atomsko silo ne moremo določiti proste energije proteinskih interakcij, ampak da lahko s to metodo določimo samo silo potrebno za razpad kompleksa. Rezultati projekta so v fazi priprave za objavo.

S področja struktur kompleksov malih molekul s proteazami kot pomoč pri načrtovanju malih inhibitorjev smo objavili strukturo molekule NS-134 v kompleksu s katepsinom B. (Štern in sod. 2004). Struktura je pokazala, da se funkcionalne skupine pripete na obe strani epoksicukcinilne sredice, vežejo v aktivno mesto tako kot je bilo predvideno (Turk in sod., 1995). Zanimiva ugotovitev je tudi bila, da strukture propetidov lastnega encima v delu reverzne vezave niso najboljša podlaga za načrtovanje.

Potem ko smo na osnovi strukture izvedli interpretacijo mutacij katepsina C, ki povzročajo Papillon'Lefevrov sindrom, predpubertalni in agresivni periodontitis (Hewitt et al., 2004), nismo mogli nadaljevati teh študij, ker nam ni uspelo zagotoviti zadostnih količin rekombinantnega katepsina C. Katepsin C se pridobiva iz insektnih celic. Iz enakega razloga smo morali odložiti študije na dveh drugih proteinih iz citotoksičnih limfocitov, katepsinu W in perforinu. (Struktura enega dela perforina je bila medtem objavljena v reviji *Science*.)

V tem obdobju smo objavili nekaj preglednih člankov, ki opisujejo cisteinske katepsine in njihove inhibitorje (Turk B. et al., 2005; Vasiljeva et al., 2007; Mihelič and Turk, 2007).

Mehanizem amiloidne fibrilacije

Na osnovi primerjave fibrilacije stefinov A in B smo sklepali, da vrsta elektrostatskih interakcij stabilizira strukturo stefina A in pri tem upočasni njegovo fibrilacijo v primerjavi s fibrilacijo stefina B (Jenko in sod., 2005). Zato smo večino nadaljnjih študij izvedli s stefinom B. Pri raziskavah vpliva različnih mutantov stefina B na potek fibrilacije smo uspeli identificirati tetramerni delec, ga izolirati in določiti njegovo strukturo v kristalu (Jenko in sod., 2007). Tetramerna struktura P79S mutante stefina B je rezultat procesa pri kateri se dve dimeri z izmenjanima domenama združita v tetramerno obliko. Tetramerizacija vsebuje doslej še neidentificirano stopnjo imenovano stisk rok, do katere pride hkrati z izomerizacijo peptidne vezi prolina 74. Ta prolin je dobro ohranjen preostanek v celi družini cistatinov. Član iz te družine pa je človeški cistatin C, ki je ključni protein cerebralne amiloidne angiopatije. Delo je bilo predstavljeno na vrsti mednarodnih znanstvenih srečanj in je bilo nagrajeno s PDB

nagrado na svetovnem kristalografskem kongresu v Firencah leta 2005. Vzpodbujeni z učinki, ki jih lahko imajo posamezne mutante na fibrilacijo proteinov, smo izpeljali precej ekstenzivno iskanje mutant (pripravili smo preko 20 enojnih in dvojnih mutant), da bi našli mutanto, ki bi stabilizirala reakcijske intermedie. Pričakovali smo, da nam bo takšen stabiliziran intermediat nudil možnosti za nadaljnji vpogled v proces fibrilacije. Na ta način bi lahko pokazali, da model linearne rasti osnovan na izmenjavi domen, ni edini možen način tvorjenja amiloidnih fibril. Pokazali smo, da med fibrilacijo polipeptidna veriga preide skozi upočasnjeno fazo, fazo rasti in nato fazo elongacije (Jenko in sod., v procesu priprave publikacije). Na poti polipeptidna veriga prestane vrsto različnih transformacij, katerih zaporedje je težko ugotoviti. Mutiran stefin B, ki mu poleg zamenjave P79S manjkajo še tri aminoterminalne aminokisliline, se je izkazal za izredno pomembnega za tovrstno analizo. Ta mutant fibrilira v korakih. Kombinirana uporaba ThT fluorescence, gelske filtracije, mikroskopije na atomsko silo in elektronske mikroskopije je pokazala, da v primeru fibrilacije stefina B fibrilacija ne poteka po direktni poti in da ni enostavnega mehanizma, ki bi privedel od oligomer in asociatov, ki se pojavljajo v upočasnjeni fazi, do zrelih fibril. Fibrilacija je bila spremljana tudi s SAXS-om. Medtem smo določili tudi strukture stefinov B s floriranimi prolini na CG mestu (v cis in trans varianti), ki so jih pripravili sodelavci (N. Budiša, MPI Martinsried). Zaradi odhoda sodelavcev in porodniškega dopusta je delo na tem projektu zastalo.

Nano biotehnologija

V sodelavi z raziskovalci z Odseka za fiziko, ki ga vodi D. Mihailovič (IJS), smo pokazali vezavo proteinov na MoSiX nano delce in s tem pokazali, da jih je na ta način možno funkcionalizirati (Ploscaru et al., 2006; Ploscaru et al., 2007).

Inhibitorji proteaz ne-živalskega izvora

Potem ko smo objavili članek o kristalizaciji klitocipina (protein iz gobe *Clitocybe nebularis*), nam še vedno ni uspelo rešiti faznega problema. Zaradi njegovih posebnih lastnosti (pH in temperaturne stabilnosti, neugotovljenega tipa zvitja ter negativnega efekta na rast in razvoj koloradskega hrošča) smo nadaljevali s projektom. V njegovo zaporedje smo vstavili metioninske preostanke in izrazili seleno-metioninske derivate. Vzporedno smo pričeli z določevanjem strukture homolognega proteina, makrocipina. Seleno metioninski podatkovni set klitocipina in nativnega makrocipina v kompleksu s katepsinom V sta bila posneta na sinhrotronu Elettra, medtem ko smo na domačem viru posneli SAD podatkovni set kristala makrocipina z jodovim derivatom. Ta je omogočil rešitev faznega problema, dokončanje strukture pa je v teku. Ta projekt se izvaja v sodelovanju s skupino J. Kosa (IJS).

Razvoj računalniških metod

Po več kot petih letih razvoja je spletni strežnik PURY pripravljen za uporabo. Podatkovna baza PURY je nastala s prevodom banke podatkov malih molekul (CSD) (Andrejašič in sod., 2008). Vsebuje sezname razredov atomov in vezi med njimi ter kotov, podatkov o kiralnosti, planarnosti in drugih konformacijskih parametrov. Sedanja kompilacija je nastala na osnovi CSD verzije 5.28 in vsebuje 1978 razredov, 32702 dolžin vezi, 237068 veznih kotov, 201869 dihedralnih in 64193 "nepravilnih" geometrijskih parametrov. S primerjalno analizo smo potrdili, da je podatkovna baza primerna za uporabo v makromolekularni kristalografiji. Podatkovna baza je dostopna na naslovu "<http://pury.ijs.si/>", ki iz deponiranih atomarnih koordinat naredi datoteke s topološkimi in geometrijskimi podatki v oblikah primernih za uporabo v programih MAIN, CNS in RefMac. Strežnik bomo v bližnji prihodnosti preselili na CCDC stran. Rezultati tega dela so bili predstavljeni na več kristalografskih srečanjih (Mednarodna kristalografska šola v Ericah, ECM, ACA, ...). . Princip metode brnjenih map k manjšanju modelnega biasa pri računih map elektrosneke gostote je bil predstavljen na mednarodni kristalografski šoli v Ericah (2005) in nato objavljen (Turk, 2007). Članek o ovrednotenju metode in njeni uporabi in dometu pa je v pripravi (Pražnika in sod.). Zanimivo delo, ki je pokazalo, da je končni rezultat v kristalu določene strukture odvisen od poti, po kateri je le ta nastala, je bil objavljen v sodelovanju z ameriškimi sodelavci (Terwilliger et al., 2007). Razvoj uporabe podatkov ultravisoke resolucije za račun elektrostatskega potenciala na osnovi eksperimentalnih podatkov še poteka.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Precejšnja stopnja realizacije programa je glede na pokrivanje tematskih področij, za vsako posebj pa so dosežki manj obsežni - pač ustrezno kadrovski in finančni podhranjenosti ekipe ter tehnološko zaostalostjo laboratorija.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

--

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Inhibitorni fragment invariantne verige p41 lahko regulira aktivnost cisteinskih katepsinov pri predstavitvi antigenov.
		ANG	Inhibitory fragment from the p41 form of invariant chain can regulate activity of cysteine cathepsins in antigen presentation.
	Opis	SLO	Primerjava struktur je nakazala, da selektivnost interakcij med cisteinskimi katepsini in fragmentom p41 še zdaleč ni razumljena in zahteva nadaljne raziskave. Pokazali smo, da fragment p41 inhibira tudi človeške katepsine V, K, F in najbrž tudi O in mišje katepsin L s Ki v nizkem nM območju. Inhibicija pa je bila pokazana tudi za katepsin S. Na podlagi teh spoznanj sklepamo, da je regulacija proteolitske aktivnosti večine cisteinskih katepsinov z fragmentom p41 pomemben in razširjen kontrolni mehanizem antigene prezentacije.
		ANG	Comparison of structures indicated that the selectivity of interactions between cysteine cathepsins and the p41 fragment is far from being understood and requires further investigation. The p41 fragment has now been shown also to inhibit human cathepsins V, K and F (also, presumably, O) and mouse cathepsin L with Ki values in the low nM range and surprisingly cathepsin S too. These findings suggest that regulation of the proteolytic activity of most of the cysteine cathepsins by the p41 fragment is an important and widespread control mechanism of antigen presentation.
	Objavljeno v	MIHELIC, Marko, DOBERSEK, Andreja, GUNČAR, Gregor, TURK, Dušan. Inhibitory fragment from the p41 form of invariant chain can regulate activity of cysteine cathepsins in antigen presentation. J Biol Chem, 2008, vol 283, 14453-60. JCR IF (2006): 5.808.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	21555495	
2.	Naslov	SLO	PURY: podatkovna baza geometrijskih parametrov za določevanje struktur kompleksov heteromolekul z
		ANG	PURY : a database of geometric restraints of hetero compounds for refinement in complexes with macromolecular structures.
	Opis	SLO	Prilavljena je bila podatkovna baza z mrežnim dostopom za pripravo geometrijskih parametrov na osnovi statistične obdelave vseh struktur malih molekul deponiranih v Cambridge Crystal Structure Database. S tem so tudi male molekule dobile parametre primerljive s kvaliteto parametrov za preostanke amino in nukleinskih kislin.
		ANG	A database of geometric restraint for refinement of heteromolecules in complexes with macromolecules was derived by statistical analysis of structures of small molecules deposited in Cambridge Crystal Structure Database in an automated manner. With these also geometric restraints of hetero compounds became of comparable quality with those of amino and nucleic acid residues. The data base has a web server access.
	Objavljeno v	ANDREJAŠIČ, Miha, PRAŽNIKAR, Jure, TURK, Dušan. Acta crystallogr., D, Biol. crystallogr., 2008, vol. 64, no. 11, str. 1093-1109. JCR IF (2007): 2.62	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	22118695		
3.	Naslov	SLO	Pomembna volga prolinske izomerizacije pri tvorbi tetramer stefina B.
		ANG	Essential role of proline isomerization in stefin B tetramer formation
	Opis	SLO	Tetramerna struktura mutante P79S stefina B je izpostavila pomen prolinske izomerizacije pri procesu amiloidne fibrilacije.
		ANG	The tetrameric structure of stefin B P79S mutant has exposed the importance of proline isomerization in amyloid fibril formation of stefin B.

	Objavljeno v	JENKO, Saša, ...da ni preveč znakov, TURK, Dušan. J. mol. biol., 2007, vol. 366, 1569-1579. JCR IF (2006): 4.89
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	20673831
4.	Naslov	SLO Razlike v interakcijah med mišjima stefinoma A1 in A2 (Stfa1 in Stfa2) in papainu podobnimi endo- in eksopeptidazami.
		ANG Mouse stefins A1 and A2 (Stfa1 and Stfa2) differentiate between papain-like endo- and exopeptidases.
	Opis	SLO Primerjava inhibicijskih konstant med človeškimi in mišjimi katepsini in stefini je pokazala na razlike med mišjimi in človeškimi proteini vključenimi v intracelularno razgradnjo in imunski odziv in nakazala na potencialne razlike v mehanizmu. Citiran 2x.
		ANG Comparison of inhibition constants between human and mouse cathepsins and stefins revealed that there are differences between the mouse and human proteins involved in intracellular degradation and immune response, indicating a possibility of different degradation pathways. Times cited: 2
	Objavljeno v	MIHELIC, Marko, TEUSCHER, Cory, TURK, Vito, TURK, Dušan. Mouse stefins A1 and A2 (Stfa1 and Stfa2) differentiate between papain-like endo- and exopeptidases. FEBS Lett. [Print ed.], 2006, vol. 580, 4195-4199. JCR IF: 3.372.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	20097063
5.	Naslov	SLO Kristalna struktura govejega katepsina B v kompleksu z NS-134, dvoglavim epoksisukcinilnim inhibitorjem, ...
		ANG Crystal structure of NS-134 in complex with bovine cathepsin B : a two-headed epoxysuccinyl inhibitor extends along the entire active-site cleft.
	Opis	SLO Ta struktura je dokazala, da se dvoglavi epoksisukcinilni inhibitorji zares vežejo vzdolž aktivnega mesta kot je bilo predvideno (Turk et al., 1996, Biochemistry 34, 4791-4797). Citiran 9x.
		ANG The structure has proven that the double head epoxysuccinyl based inhibitors indeed can bind along the active site cleft as proposed (Turk et al., 1996, Biochemistry 34, 4791-4797). Times cited: 9
	Objavljeno v	ŠTERN, Igor, SCHASCHKE, Norbert, MORODER, Luis, TURK, Dušan. Crystal structure of NS-134 in complex with bovine cathepsin B : a two-headed epoxysuccinyl inhibitor extends along the entire active-site cleft. Biochem. J. (Lond., 1984), 2004, vol. 381, 511-517. JCR IF: 4.278.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	18604327

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	SLO Zoisova nagrada 2005 za vrhunske znanstvene dosežke na področju strukturne biologije.
		ANG Zois award, the Slovenian award for outstanding scientific achievements.
	Opis	SLO Zoisova nagrada 2005 za vrhunske znanstvene dosežke na področju strukturne biologije je bila podeljena vodji programa Dušanu Turku.
		ANG Zois award, the Slovenian award for outstanding scientific achievements in 2005, was given to the program leader, Dušan Turk, for the achievements in the area of Structural biology.
	Šifra	E.01 Domače nagrade
	Objavljeno v	casopis Delo, televizija Slovenija, radio Slovenija, ...
	Tipologija	1.22 Intervju
COBISS.SI-ID	611404	
2.	Naslov	SLO Predavanje z naslovom Strukturna biologija cisteinskih katepsinov na 23. evropskem kristalografskem kongresu, 6.-11. avgust 2006, Leuven, Belgija
		ANG Structural biology of cysteine cathepsins : [presented at 23rd European Crystallographic Meeting, ECM23, 6-11 August 2006, Leuven, Belgium].
		Dušan Turk je v okviru enournega plenarnega predavanja na Evropskem

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Opis	SLO	kristalografskem kongresu v Luevenu v Belgiji z naslovom "Structural Biology of Cysteine Cathepsins", ki je priznanje za uspešno večletno delo skupine na tem področju, predstavil osrednjo biološko temo skupine: gre za vključenost cisteinskih katepsinov v procese endosomske proteolitske razgradnje ter proučevanje mehanizmov delovanja le teh. ...
	ANG	Plenary lecture at European crystallographic meeting. The lecture gave a review of the achievements in the studies of proteolytic degradation and its regulation by cysteine cathepsins in endosomes. ...
Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
Objavljeno v	Acta crystallogr., A Found. crystallogr., 2006, vol. 62, str. S6	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	20906535	
3. Naslov	SLO	4-substituirani trinemi kot neselektivni inhibitorji beta laktamaz
	ANG	4-substituted trinems as broad spectrum [beta]-lactamase inhibitors.
Opis	SLO	Gre za objavo dela (strukture inhibitorjev v kompleksu z beta laktamazo) iz dolgoročnega raziskovalnega projekta pri razvoju inhibitorjev encimov patogenih organizmov v sodelavi s tovarno zdravil LEK.
	ANG	On going research project for crystal structure determination of complexes of inhibitors with enyzmes of pathogenic microbes in collaboration with Lek, pharmaceutical company.
Šifra	F.05 Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
Objavljeno v	PLANTAN, Ivan, SELIČ, Lovro, MESAR, Tomaž, ŠTEFANIČ, Petra, OBLAK, Marko, PREŽELJ, Andrej, HESSE, Lars, ANDREJAŠIČ, Miha, VILAR, Mateja, TURK, Dušan, KOCIJAN, Andrej, PREVEC, Tadeja, VILFAN, Gregor, KOCJAN, Darko, ČOPAR, Anton, URLEB, Uroš, ŠOLMAJER, Tomaž.4-substituted trinems as broad spectrum [beta]-lactamase inhibitors. J. med. chem., 2007, vol. 50, no. 17, str. 4113-4121. JCR IF (2006): 5.115	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	3759642	
4. Naslov	SLO	Podganji katepsin, dipeptidil peptidaza I (DPPI): kristalna struktura, inhibitorji in uporaba
	ANG	Rat cathepsin, dipeptidyl peptidase I (DPPI)e : crystal structure, inhibitors and its uses.
Opis	SLO	Patent se nanaša na strukturne študije dipeptidilne peptidaze I (DPPI), na modificirane DPPI proteine in na komplekse DPPI. V patent je vključen postopek pridobivanja kristalov DPPI ter kristalna struktura DPPI, rešena s pomočjo rentgenske kristalografije. Poleg tega zajema patent tudi metode uporabe strukturnih koordinat DPPI, njenih mutant in kompleksov, za načrtovanje spojin, inhibitorjev in njihovih izboljšanih homologov, ki se vežejo v aktivno mesto DPPI.
	ANG	The present invention relates to structural studies of dipeptidyl peptidase I (DPPI) proteins, modified dipeptidyl peptidase I (DPPI) proteins and DPPI co - complexes. Included in the present invention is a crystal of a dipeptidyl peptidase I (DPPI) and corresponding structural information obtained by X-ray crystallography from rat and human DPPI. ...
Šifra	F.05 Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
Objavljeno v	OLSEN, Johan Gotthardt, TURK, Dušan, PODOBNIK, Marjetka, ŠTERN, Igor et al. Rat cathepsin, dipeptidyl peptidase I (DPPI)e : crystal structure, inhibitors and its uses. [S. l.]: European Patent Office, 2007.	
Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	21670183	
5. Naslov	SLO	Dušan Turk je od leta 2002 član Komisije za biološke makromolekule pri Mednarodni zvezi kristalografov
	ANG	Dušan Turk is a member of Commission on Biological Macromolecules of International Union of Crystallography since 2002
Opis	SLO	Komisija je svetovni organ Izvršnega komiteja te zveze in daje priporočila v zvezi z organizacijo konferenc, publiciranjem, deponiranjem podatkov itd... D.03
		The Commission is one of the advisory boards of the Executive Committee

	ANG	giving opinions on the topics concerning meetings organization and political issues such as publishing policy, data deposition.
Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
Objavljeno v	http://www.iucr.org/iucr/commissions/cbm.html	
Tipologija	1.21	Polemika, diskusijski prispevek
COBISS.SI-ID	12345678	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Strukturne študije so raziskave, ki omogočajo v sklopu z drugimi metodami biokemije, molekularne biologije, celične biologije ter fiziologije spoznavati mehanizme delovanja proučevanih molekul, njihovo specifičnost in fiziološko vlogo. Razumevanje mehanizmov delovanja bioloških molekul je osnova, ki omogoča načrtovano poseganje v biološke sisteme s predvidljivimi učinki in s tem uporabo znanja v dobrobit človeštva in življenja na Zemlji ter nenazadnje z novimi proizvodi rast gospodarstva.

Strukturna biologija je eno najhitreje razvijajočih se področij sodobne znanosti. Razvoj je povezan z ogromnimi vlaganji v raziskave same, kot tudi v velike infrastrukturne objekte kot so sinhrotroni ter veliki centri za proizvodnjo in kristalizacijo proteinov. Dostop do celotnih genomov, vključno s človeškim, tovrstnim raziskavam daje povsem nove dimenzije (paralelnost procesov, avtomatizacija postopkov, pojav cele vrste novih tehnik in opreme), ki omogočajo visoko produktivnost raziskovalnega dela. Pogoj za uspešnost tako poleg sodobne problematike poudarjeno postaja usposobljenost kadrov podprta z ustreznimi vlaganji v stalno posodabljanje opreme. Brez trajne nadgradnje le-te bo pomen skupine v svetu manjši, kot bi lahko bil, oziroma bo najbrž celo upadel.

Razumevanje imunskega odziva na molekularni ravni je ključnega pomena za obrambo pred mnogimi boleznimi, tudi tistimi, ki so posledica autoimunskega odziva. Karakterizacija in razumevanje interakcij med molekulami, ki pri tem sodelujejo nam lahko pomaga pri razvoju učinkovin za zdravljenje in preprečevanje teh bolezni. Zato raziskave, ki se ukvarjajo s področjem imunskega sistema, spadajo v sam vrh biomedicinskih raziskav.

ANG

Structural studies combined with biochemical, molecular and cell biology and physiological approaches enable us to gain insight into the mechanisms of interactions of molecules, their specificity and physiological role. The understanding of mechanisms of biological processes is the basis, which allows targeted manipulation of biological systems with foreseen consequences and thereby enables the use of knowledge for the benefit of humanity and life on Earth.

Structural biology is one of the most quickly evolving areas of contemporary science. Results in the area of structural biology are a consequence of combined use of complex technological approaches and techniques by competent and specialized team members. Its development is linked to substantial investment into research, including infrastructural facilities as diffraction beamlines at synchrotrons and protein and crystal production facilities. Availability of the whole genomes of a variety of organisms, including human, endows this investigation with new dimension. Parallelization of procedures, their automation, appearance of a variety of novel techniques are providing the possibility to synergistically increase the output of research. It must be stressed though that the lack of investments and the size of team below the critical mass are a serious limitation for the continuation of competitive research at the international level.

Understanding of immune response at a molecular level is the key factor in our defense against infectious and autoimmune diseases. Elucidation of players and characterization of individual interactions among them may help us to deliver therapeutics for treatment and prevention of such diseases. Therefore research targeting the key players of the mechanisms of the adaptive immunity is one of the most developed and cutting edge research areas in the world.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Razumevanje mehanizmov delovanja bioloških molekul je osnova, ki omogoča načrtovano poseganje v biološke sisteme s predvidljivimi učinki in s tem uporabo znanja v dobrobit človeštva in življenja na Zemlji ter nenazadnje z novim znanjem ter proizvodi tudi rast gospodarstva. To pa so vse komponente trajnostnega razvoja.

Skupina za strukturno biologijo sodeluje z mnogimi raziskovalnimi skupinami iz Slovenije in

tujine (glej obrazec). Če bo infrastrukturni program »Center za proizvodnjo in strukturo proteinov« dobil primerno financiranje, bo to velika tehnološka pridobitev ne le za ta program, pač pa tudi za mnoge druge raziskovalne skupine za katere je ključnega pomena prav proizvodnja proteinov. Tudi komisija FEBS je leta 2005 ocenila, da je tak center za programsko skupino ključnega pomena.

Skupina za strukturno biologijo na IJS je edina skupina, ki ima osnovno opremo ter je usposobljena in sposobna določevati in interpretirati 3-dimenzionalne strukture makromolekul dobljene z metodo difrakcije rentgenskih žarkov na kristalih makromolekul. Vodja skupine sodi z več kot 3000 citati in h-indeksom 31 med najbolj citirane slovenske znanstvenike. Leta 2005 je prejel tudi Zoisovo nagrado, najvišje priznanje za vrhunske dosežke na področju znanstveno-raziskovalne in razvojne dejavnosti.

Delujoča skupina je potencialno jedro, iz katerega bodo in izhajajo kadri, usposobljeni za delo v sodobnih, na biotehnologiji slonečih podjetjih. Takšni kadri so potencialni ustanovitelji lastnih podjetij, ki temeljijo na razvoju produktov visoke tehnologije od molekularne biologije, biotehnologije, agroživilstva. Tovrstna izobrazba je nenazadnje tudi osnova za patentne pravnike. Nekdanja člana skupine, Manca Kenig in Igor Štern sta zdaj zaposlena v Leku, Saša Jenko Kokalj je trenutno zaposlena v Evropski komisiji, kjer je odgovorna za projekte genomike in sistemske biologije.

Naše znanje je zanimivo tudi za farmacevtsko industrijo, kot je razvidno iz naših pogodb s tovarno Lek in skupnega članka, ki smo ga objavili. Poleg tega je evropski patent podeljen leta 2007 zaščitil našo intelektualno lastnino- strukturo katepsina C v kristalu.

ANG

Understanding of mechanisms of interaction of biological molecules is the basis, which allows targeted manipulation of biological systems with foreseen consequences and thereby enables the use of knowledge for the benefit of humanity and life on Earth. The newly generated knowledge can lead to new products which stimulate economic development. This proposal supports the sustained development.

The Structural biology program is collaborating with a number of groups inside and outside the country (see the main application form). If the infrastructural program "Centre for protein and structure production" will receive adequate funding it is expected that the technological support for the protein production will be improved (as suggested by the FEBS evaluation performed in 2005). It is expected that such Center will provide support for a number of groups in the country and near vicinity.

The Structural biology is currently the only program, which has the elementary equipment and is capable of applying a variety of techniques in successful determination of 3-dimensional structures of macromolecules from the crystals. The program leader is with over 3000 citations one of the most cited scientist in the country and received in 2005 Zois award, the highest Slovenian award for scientific achievements.

The working group is a potential source of highly qualified personal that is needed in modern biotechnology oriented industry. 4 PhD students are currently trained. Qualified personal has the potential to start their independent industrial career in the area of molecular biology, biotechnology and agriculture. PhD in natural sciences is also the basic education for patent lawyers. Ex members Manca Kenig and Igor Stern are current Lek employees, whereas Sasa Jenko Kokalj current employee is European Commission, where she acts as the scientific officer responsible for genomics and systems biology projects.

The knowledge and expertise is of interest for pharmaceutical industry as indicated by contracts with pharmaceutical company Lek and resulting publication. Besides in 2007 an European patent has been approved for utilization of crystal structures of cathepsin C.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	3	3
- specializacije		
Skupaj:	3	3

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrav	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	3		
- gospodarstvo	2		
- javna uprava	1		
- drugo			
Skupaj:	6	0	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Baza podatkov http://pury.ijs.si/	1
2.	DOLINAR, Marko (ur.), TURK, Boris (ur.). 4th International Conference on Cysteine Proteinases and Their Inhibitors, Portorož, Slovenia, September, 11-15, 2004. Book of abstracts. Ljubljana: "Jožef Stefan" Institute, 2004. 129 str. ISBN 961-6303-58-9. [COBISS.SI-ID 215376384]	1
3.	DOLINAR, Marko (ur.), KRIŽAJ, Igor (ur.), MAČEK, Peter (ur.). 15th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins, Brdo (Kranj), Slovenia, June 19-23, 2004. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2004. 92 str. ISBN 961-6303-57-0. [COBISS.SI-ID	1
4.	TURK, Boris (ur.), DOLINAR, Marko (ur.). IXth International Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Brdo, Slovenia, June 25-29, 2005. Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2005. 135 str. ISBN 961-6303-70-8. [COBISS.SI-ID 220826112]	1
5.	DOLINAR, Marko (ur.), TURK, Boris (ur.). 5th International Conference on Cysteine Proteinases and their Inhibitors: From Structure to Regulation and Biology, Portorož, Slovenia, September 2-6, 2006. Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2006. 121 str. ISBN 961-6303-80-5. [COBISS.SI-ID 228286464]	1
6.	DOLINAR, Marko (ur.), STOKA, Veronika (ur.), TURK, Boris (ur.). From single molecules to degradomics : book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2007. 149 str. ISBN 978-961-6303-92-7. [COBISS.SI-ID 233597440]	1
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	

- podoktorandi iz tujine	1
- študenti, doktorandi iz tujine	2
Skupaj:	3

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

<ul style="list-style-type: none"> • Evropski projekt: MRTN-CT-2004-512385, Drugs for therapy: High throughput development of drugs for immunotherapy of autoimmune diseases • Skupina je pridružen član "SPINE2 complexes" – Evropski projekt strukturne genomike-določevanje struktur makromolekularnih kompleksov • Skupina vstopa v pripravljano fazo ESFRI - INSTRUCT – panevropski project integracije infrastructure za strukturno biologijo • bi-hr/05-06-028 Struktura in dinamika bioloških makromolekul – bilateralni projekt s Hrvaško <p>Neformalne oblike povezav: <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> • Raziskave amiloidnih oblik cistatinov (Waltho, Sheffield, VB; Budiša, Martinsried, Nemčija) • Paralelni mehanizmi aktivacije granzimov (Jenne, Martinsried, Nemčija)<input type="checkbox"/> • Sinteza inhibitorjev cisteinskih proteaz (Louis Moroder, MPI Martinsried, Katunuma, Bunri University, Tokushima, Japan)<input type="checkbox"/> • Razgradnja tiroglobulina (Brix, Uni Bremen, Nemčija)<input type="checkbox"/> • Razvoj računalniških metod makromolekularne kristalografije (Minor, Charlottesville, ZDA; Afonin, Berkeley, ZDA, Terwilliger, Los Alamos, ZDA)<input type="checkbox"/> • Mišji katepsini (Teuscher, Wisconsin, ZDA; Mason, Philadelphia, ZDA)<input type="checkbox"/> • Struktura in funkcija caspase XIV (Declerck, VIB/UGent, Belgija)<input type="checkbox"/> • Določevanje struktur makromolekul (Luić, R. Boškovič, Zagreb, Hrvaška) • Študij interakcije med proteazami in inhibitorji z AFM (Hinterdorfer, Linz, Austria)

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

<p>PR-00311-1 MVŠZT 15.06.2004 14.06.2007 Karakterizacija na nanometerski skali PR-00320-1 MVŠZT 15.07.2004 14.06.2007 Biološke metode čiščenja odpadnih vod PR-00563 LEK d.d. 24.12.2004 30.05.2007 Raziskave učinkovin PR-01739 LEK d.d. 01.01.2008 21.12.2008 Določevanje tridimenzionalnih struktur inhibitorjev v kompleksu</p>

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.)

<p>Skupina za strukturno biologijo že dolgo vrsto let sodeluje s farmacevtsko družbo Lek, v preteklosti pa smo sodelovali tudi s Krko. Obe družbi sta tudi prispevali pri opremljanju laboratorija za rentgensko kristalografijo. Dušan Turk je koordinator za Slovenijo pri »Integrated Structural Biology Infrastructure for Europe, a project of the European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI)«.</p>

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)¹³

Naslov	Temelji biokemije
Opis	Gre za sodelovanje pri prevodu in terminološko uskladitev strokovnih biokemijskih izrazov
Objavljeno v	, Rodney F., RENKO, Metka (ur.), ZORKO, Matjaž (ur.). (Knjižna zbirka Scripta). Ljubljana: Študentska založba, 2005. XXVI, 634 str., ilustr. ISBN 961-242-041-6
COBISS.SI-ID	222977536

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

Naslov	TURK, Dušan. Podobe znanja - dr. Dušan Turk Zakaj je moje delo moj konjiček? DOLINAR, Marko. Kaj je sintezna biologija in kaj si od nje obetamo?
Opis	Gre za več predstavitev področja raziskav laični skupnosti
Objavljeno v	Radio Slovenija, III. program, program ARS. 9.11.2007 Ljubljana: Hiša eksperimentov, 2006. 1 DVD, barve, zvok. ISBN 961-91936-2-8. ISBN 978-961-91936-2-4. [Hiša eksperimentov, Ljubljana, četrtek 13.3.2008]. Ljubljana, 2008. http://www.kvarkadabra.net/article.php/Dolinar-Kaj-je-sintezna-biologija .
COBISS.SI-ID	21666855

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

1.	Naslov predmeta	Izbrana poglavja iz molekularne biologije
	Vrsta študijskega programa	podoktorski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
2.	Naslov predmeta	Makromolekularna kristalografija
	Vrsta študijskega programa	podoktorski
	Naziv univerze/fakultete	MPŠ Jožef Stefan
3.	Naslov predmeta	Struktura proteinov in vaje
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
4.	Naslov predmeta	Biokemija-program Kemija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
5.	Naslov predmeta	Tehnologija rekombinantne DNA in vaje
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
	Naslov predmeta	Biološke membrane

6.	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
7.	Naslov predmeta	Biokemija
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani

18. 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	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: razvoj izobraževanja izven the dveh shem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: razvoj gospodarskih dejavnosti v svetu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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: uvajanje in razvoj tozadevnih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					

G.04.01.	Dvig kvalitete življenja		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	razvoj družbenega ozaveščanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture						
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:	testiranje in razvoj evropske infr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	ozzavešč. mikroorg. geni in mi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar¹⁵

Živimo v stoletju biotehnologije. Le nekaj let od najpomembnejšega preboja vseh časov-razkritja človeškega genoma- 25000 genov zapisanih v 3 milijardah baznih parov DNA, skupina za strukturno biologijo nadaljuje pionirsko delo na področju proteinske kristalografije v Sloveniji. To področje je eno najhitreje rastočih področij znanosti, saj je sedaj čas, da odkrijemo kakšna je funkcija vseh teh proteinov, zakodiranih v človeškem genomu. Strukturna biologija lahko k temu prispeva ključne informacije- podobno kot smo mi pokazali v primeru cisteinskih katepsinov in njihovih inhibitorjev, stefinov (imenovanih po Institutu Jožef Stefan), cistatinov, tiropinov in drugih. Razkrili smo povsem novo zvitje tiropinskih inhibitorjev, to je fragmenta p41 v kompleksu s katepsinom L. Struktura tega kompleksa je povezala proteolitsko aktivnost katepsinov z imunskim odzivom in regulacijo le tega. Čeprav je naša skupina majhna, trenutno 4 raziskovalci, 4 doktorski študenti in en tehnik (v preteklosti nas je bilo še manj), smo prvi določili kristalne strukture vseh različnih vrst cisteinskih katepsinov, mnoge v kompleksu z njihovimi inhibitorji. Naši raziskovalci predstavljajo izkušen kader pomemben za slovensko farmacevtsko in biotehnološko industrijo. Z mnogimi vabljenimi predavanji in drugimi prezentacijami svetu pa hkrati tudi promoviramo Slovenijo in slovensko znanost. Lahko pa naredimo še več. Lahko razkrijemo še več molekul, njihovih medsebojnih interakcij in molekularnih mehanizmov do atoma natančno, lahko prispevamo še več molekularnih struktur, na osnovi katerih lahko načrtujemo zdravila. Kot kažejo naše publikacije in njihova citiranost to znamo narediti. Poleg tega nudi naše raziskovalno okolje mladim raziskovalcem dobre pogoje za njihovo trdo delo in zadovoljstvo ob novih odkritjih, ki so gonilo naših raziskovalnih prizadevanj, tako na univerzah kot tudi v industriji. Kaj drugega bi lahko imelo večji vpliv na našo družbo, kot vrhunske znanstvene raziskave na področju, ki je najpomembnejše v našem stoletju?

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

- 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
Dušan Turk	in/ali	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
		Institut "Jožef Stefan"

Kraj in datum:

Ljubljana

17.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1219

¹ 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](#)

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

³ 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](#)

⁴ 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](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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](#)

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

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹⁰ 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](#)

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

¹² 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](#)

¹³ 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](#)

¹⁴ 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](#)

¹⁵ 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