

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/63



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z1-4077
Naslov projekta	Načrtovanje in karakterizacija alosteričnih modifikatorjev cisteinskih katepsinov
Vodja projekta	26028 Marko Novinec
Tip projekta	Z Podoktorski projekt
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.05 Biokemija in molekularna biologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.06 Biologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Cisteinski katepsini so papainu podobne cisteinske peptidaze, ki sodelujejo pri številnih fizioloških in patoloških procesih. Namen projekta je bil okarakterizirati mehanizme alosterične regulacije cisteinskih katepsinov in identificirati prve majhne alosterične regulatorje cisteinskih katepsinov za uporabo in vitro ter in vivo. Kot modelna encima smo izbrali katepsina K in B. Prvi je ena najobetavnejših tarč za zdravljenje osteoporoze, drugi pa je povezan z artritisom, rakom in Alzheimerjevo boleznijo.

V okviru tega projekta smo najprej s statistično analizo sklopitev identificirali proteinski sektor

v družini papainu podobnih peptidaz, tj. evolucijsko ohranjeno omrežje aminokislinskih ostankov, ki prenaša alosterično komunikacijo v teh molekulah. Na podlagi teh rezultatov smo napovedali sedem potencialnih alosteričnih mest na površini cisteinskih katepsinov, postopek pa je uspešno prepoznal tudi že znano vezavno mesto za hondroitinsulfat, ki deluje kot naravni alosterični regulator katepsina K. Na napovedana mesta smo računalniško umestili več knjižnic s skupno preko 100 tisoč spojinami. Izmed teh smo izbrali preko 200 spojin, katerih učinek na delovanje katepsina K oz. B smo eksperimentalno testirali.

V primeru katepsina K smo identificirali in okarakterizirali 14 spojin, ki so zavirale delovanje encima. Večina spojin je delovala kot delni inhibitorji razgradnje sintetičnih in makromolekulskih substratov, kar je pričakovan učinek za alosterične modifikatorje. Eno izmed njih, spojino NSC13345, smo okarakterizirali tudi s strukturnega vidika, tako da smo rešili kristalno strukturo katepsina K z vezano spojino (Protein Data Bank ID 4LEG). Struktura je pokazala, da se spojina dejansko veže na eno izmed računalniško napovedanih mest, ki smo ga tako identificirali kot novo alosterično mesto v katepsinu K. Spojina NSC13345 je delovala kot delni inhibitor hidrolize sintetičnega substrata in nespecifičnega proteinskega substrata azokazeina ter kot popolni inhibitor razgradnje kolagena tipa 1. Inhibicija razgradnje slednjega je ključni cilj pri zdravljenju osteoporoze, ti rezultati pa so pokazali, da je z uporabo alosteričnih modifikatorjev mogoče razgradnjo kolagena selektivno inhibirati ter s tem kvalificira take modifikatorje kot odlične kandidate za razvoj novih zdravilnih učinkovin.

Tudi v primeru katepsina B smo identificirali več potencialnih modifikatorjev, ki so vplivali na aktivnost encima v testih s sintetičnimi substrati kakor tudi z naravnim proteinskim substratom aldolazo. Katepsin B se je izkazal kot bistveno manj dovzeten za regulacijo z alosteričnimi regulatorji, ki so imeli manjši vpliv na encimsko aktivnost kot v primeru katepsina K. To razliko pripisujemo zaporni zanki katepsina B, unikatni inserciji, ki prekriva del aktivnega mesta in s svojo prisotnostjo ovira konformacijsko fleksibilnost, ki spremlja alosterično regulacijo.

ANG

Cysteine cathepsins are papain-like cysteine peptidases that are major players in diverse physiological and pathological processes. The aims of this project were to characterize the mechanisms of allosteric regulation in cysteine cathepsins and to identify the first low-molecular-weight allosteric modifiers of these peptidases for use in vitro and in vivo. Cathepsins K and B were chosen as the model enzymes for this study. The former is the principal peptidase involved in bone turnover and a promising target for the treatment of osteoporosis, while the latter is associated with arthritis, cancer and Alzheimer's disease.

In the first phase of this project we have used the statistical coupling analysis algorithm to identify one protein sector in the family of papain-like cysteine peptidases, i.e. an evolutionarily conserved network of residues that transmits allosteric communication. Based on these results we have predicted the locations of seven novel potential allosteric sites on the surface of cysteine cathepsins. The procedure also correctly identified the previously known binding site for chondroitin sulfate, a natural allosteric regulator of cathepsin K. The identified sites were targeted in silico by several compound libraries comprising a total of over 100 thousand compounds. From these, over 200 compounds were selected for experimental validation.

A total of 14 compounds that reduced the activity of cathepsin K were identified. Most acted as partial inhibitors in assays utilizing synthetic and macromolecular substrates, as expected for allosteric modifiers. One of the most promising modifiers, NSC13345, was also characterized from the structural perspective. The crystal structure of the cathepsin K/NSC13345 complex (Protein Data Bank ID 4LEG) showed that the compound indeed binds at one of the computationally anticipated sites, which was thereby identified as a novel allosteric site in cathepsin K. The compound acted as a partial inhibitor in assays using a synthetic substrate or the nonspecific protein substrate azocasein, but fully inhibited the cleavage of type I collagen. Inhibition of collagen degradation is one of the key goals in osteoporosis treatment. These results demonstrate that allosteric modifiers such as NSC13345 can be used to selectively inhibit the collagenolytic activity of cathepsin K and identify such modifiers as promising candidates for drug design.

In the case of cathepsin B, several potential allosteric modifiers have been identified as well. They affected the activity of the enzyme in assays using synthetic substrates as well as the natural protein substrate aldolase. Altogether, cathepsin B was less susceptible to allosteric modification than cathepsin K. We attribute this difference to the presence of the occluding loop in cathepsin B, a unique insertion that covers the active site and thereby interferes with

steric motions that transmit allosteric regulation.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Cisteinski katepsini so papainu podobne cisteinske peptidaze, ki sodelujejo pri številnih fizioloških in patoloških procesih (1). Njihova regulacija z endogenimi inhibitorji, ki se vežejo v aktivno mesto encima, je bila temeljito preučena (2), manj poznana pa je njihova regulacija preko alosteričnih mehanizmov, kjer se efektorji vežejo izven aktivnega mesta. Cilji projekta so bili identificirati in okarakterizirati mehanizme alosterične regulacije cisteinskih katepsinov ter razviti prve nizkomolekularne alosterične regulatorje teh encimov in s tem dokazati, da je tak pristop lahko kompetentna alternativa inhibitorjem, ki se vežejo v aktivno mesto encimov. Naši poglobljena modelna encima sta bila katepsina K in B. Prvi je ključna peptidaza pri razgradnji kostnega tkiva in ena najobetavnejših tarč za zdravljenje osteoporoze, drugega pa povezujejo z osteoartritisom, rakom in v zadnjem času tudi z Alzheimerjevo boleznijo ter je tako kot prvi pomembna tarča farmacevtske industrije (1,3).

V začetni fazi smo z računalniških algoritmom statistična analiza sklopitev analizirali prisotnost ohranjenih omrežij aminokislinskih ostankov oz. proteinskih sektorjev, ki prenašajo alosterične signale znotraj proteinov (4). Analize na drugih proteinskih družinah so pokazale, da je znotraj enega proteina lahko več sektorjev (5). V družini papainu podobnih cisteinskih peptidaz, v katero spadajo cisteinski katepsini, smo identificirali en sam sektor, ki se razteza preko celotne strukture proteina in je tesno povezan z aktivnim mestom. Sestavljen je iz okoli 50 aminokislinskih ostankov, kar predstavlja dobrih 20 odstotkov celotne zrele oblike proteina. Ta del projekta je potekal v sodelovanju z raziskovalno skupino prof. Rame Ranganathana (UT Southwestern, Dallas, TX, ZDA), ki je razvil algoritem za uporabo na proteinskih vzorcih. Na osnovi teh analiz smo napovedali lokacije sedmih potencialnih alosteričnih mest na površju obeh tarčnih proteinov. Kot potrditev ustreznosti postopka smo pravilno identificirali tudi že znano vezavno mesto za hondroitinsulfat, naravni alosterični regulator katepsina K (6,7).

Na osnovi na novo identificiranih mest smo začeli z iskanjem potencialnih alosteričnih modifikatorjev. Iz knjižnic s skupno več kot 100 tisoč komercialno dostopnimi spojinami smo z uporabo kombinacije različnih programov za računalniško umeščanje molekul (angl. »docking«). Pristop je temeljil na zaporedni uporabi dveh programov. V prvem koraku smo uporabili program za hitro iskanje po knjižnicah spojin (UCSF Dock 6). Dobljene rezultate smo ročno pregledali in najboljše zadetke (okoli 10 do 20 % celotne knjižnice) ponovno ovrednotili z uporabo programa AutoDock. Na osnovi rezultatov obeh dobljeni z obema programoma smo izbrali 209 spojin, katere sta oba identificirala kot molekule z najboljšo afiniteto za vezavo na izbrana alosterična mesta. Ta del projekta smo izvedli delno v sodelovanju s skupino prof. Amedea Caflicha z Univerze v Zürichu (Švica).

Izbranih 209 spojin smo eksperimentalno testirali in s tem preverili njihov vpliv na delovanje katepsina K oz. B. Po tem postopku smo odkrili 14 modifikatorjev katepsina K, katerim smo tudi podrobno karakterizirali njihovo aktivnost. Za karakterizacijo smo uporabili teste s tremi različnimi vrstami substratov, in sicer s sintetičnimi peptidnimi substrati, azokazeinom kot nespecifičnim proteinskim substratom in kolagenom tipa I kot najpomembnejšim naravnim substratom katepsina K v kosteh. Karakterizacija kinetičnih mehanizmov delovanja vseh modifikatorjev je potekala v tesnem sodelovanju s prof. Antonijem Baicijem z Univerze v Zürichu (Švica). Eno izmed najobetavnejših spojin, NSC13345, smo okarakterizirali tudi s strukturnega vidika in rezultate objavili v znanstvenem članku, ki povzema bistvo naše raziskave, torej napoved alosteričnih mest ter dizajn spojin, ki se na ta mesta vežejo in s tem regulirajo delovanje encimov (8). Z rešitvijo kristalne strukture kompleksa katepsina K in spojine NSC13345, ki je v članku predstavljena, smo namreč uspeli dokazati, da se spojina resnično veže na eno izmed v tem primeru dveh napovedanih mest. Spojina NSC13345 je imela le šibek vpliv na hidrolizo sintetičnih substratov, njen mehanizem delovanja pa smo okarakterizirali kot hiperbolično mešano modifikacijo. Nasprotno je spojina NSC13345 popolnoma zavrla hidrolizo kolagena tipa 1, najpomembnejšega naravnega substrata katepsina K, katerega hidrolizo želimo zavreti tudi pri zdravljenju osteoporoze, medtem ko je hidrolizo azokazeina zavrla le delno. To potrjuje naše predpostavke, da se interakcija katepsina K s kolagenom zaradi edinstvene trojno-vijačne strukture slednjega razlikuje od interakcij z ostalimi proteinskimi substrati. S temi eksperimenti smo tudi pokazali, da je mogoče selektivno inhibirati kolagenolitično aktivnost katepsina K, kar je odlično izhodišče za pripravo novih inhibitorjev, ki ne bodo vplivali na preostale biološke aktivnosti te peptidaze.

Z istimi testi smo okarakterizirali tudi preostalih trinajst identificiranih modifikatorjev. Dvanajst

je delovalo kot hiperbolični inhibitorji, kar kaže na to, da se tako kot NSC13345 vežejo izven aktivnega mesta encima, torej verjetno delujejo preko alosteričnih mehanizmov. Zadnja spojina je delovala kot linearen kompetitivni inhibitor, kar kaže na možnost vezave v aktivno mesto, ne izključuje pa možnosti vezave izven aktivnega mesta. Določeni kinetični parametri so pokazali raznolike učinke posameznih spojin na katepsin K (kompetitivne, akompetitivne ali mešanega tipa), kar dokazuje, da lahko aktivnost katepsina K manipuliramo na različne načine. Preučili smo tudi vpliv posameznih spojin na hidrolizo obeh makromolekulskih substratov, in sicer kolagena tipa 1 ter azokazeina. Sedem od 14 spojin je inhibiralo razgradnjo kolagena. Vse spojine so bile bistveno manj učinkovite v inhibiciji razgradnje azokazeina, tako da sta le dve spojini znižali razgradnjo substrata za več kot polovico, medtem ko je pri bila pri ostalih spojinah preostala encimska aktivnost med 70 in 100 odstotki pri nasičenju encima z modifikatorjem. Celokupno je bil, tako kot pri spojini NSC13345, vpliv modifikatorjev na hidrolizo azokazeina bolj podoben rezultatom dobljenim s sintetičnimi substrati kot pa rezultatom razgradnje kolagena. Rezultate teh eksperimentov bodo objavljeni v znanstvenem članku, ki je v pripravi. Ločeno bomo v prihodnosti poskusili še strukturno okarakterizirati interakcije katepsina K vsaj z nekaterimi od teh 13 modifikatorjev. Izkušnje so namreč pokazale, da ima karakterizacija, ki vsebuje tudi strukturno komponento, bistveno večjo težo in se posledično lahko objavi v bistveno bolj vplivnih revijah.

V že objavljen članek so prav tako vključeni rezultati točkovne mutageneze katepsina K na različnih pozicijah v proteinskem sektorju. Podrobnejša analiza dvanajstih mutant je pokazala, da mutacije v desni poddomeni katepsina K onemogočijo pravilno zvijanje proteina in jih ni mogoče proizvesti v aktivni obliki, medtem ko točkovne mutante v levi poddomeni lahko proizvedemo, a so aktivne oblike encimov nestabilne. Ti rezultati kažejo, da je katepsin K izrazito občutljiva molekula, tako z vidika vpliva modifikatorjev kot z vidika mutacij. Izmed vseh mutant je bilo mogoče okarakterizirati le mutanto Pro50Ala, ki se po svoji aktivnosti ni bistveno razlikovala od divjega tipa. Vpliv spojine NSC13345 na mutanto je bil podoben divjemu tipu, le da je bilo bistveno težje inhibirati razgradnjo kolagena kot pri divjem tipu. Vzroki za različno dovzetnost obeh oblik še niso natančno raziskani.

Druga tarča, katepsin B, se je izkazala za bistveno manj dovzetno za alosterično regulacijo, kar pripisujemo zaporni zanki katepsina B, ki prekriva aktivno mesto in s tem verjetno vpliva na dinamiko proteina. Ne glede na to smo identificirali osem potencialnih modifikatorjev in jih delno okarakterizirali. Vsi modifikatorji so imeli relativno majhen vpliv na aktivnost katepsina B merjeno s sintetičnimi substrati, vplivali pa so na vzorec in hitrost eksoproteolitičnega procesiranja fruktoza-1,6-bisfosfat aldolaze, naravnega substrata katepsina B v mišičnih celicah pri odzivu na stres. Rešili smo več kristalnih struktur katepsina B v prisotnosti potencialnih alosteričnih ligandov, vendar nam zaenkrat še ni uspelo identificirati na encim vezanega modifikatorja z zadostno zanesljivostjo. Podobno kot pri katepsinu K, smo tudi pri katepsinu B ugotavljali vpliv mutacij v proteinskem sektorju na delovanje proteina. Pripravili smo šestnajst točkovnih mutant, smiselno razporejenih po celotni strukturi molekule. Mutacije v desni poddomeni so tudi pri katepsinu B preprečile pravilno zvitje proteina, medtem ko so bili proteini z mutacijami v levi poddomeni bistveno bolj stabilni kot pri katepsinu K, tako da smo jih lahko aktivirali in vitro ter testirali. Preliminarna karakterizacija njihovih lastnosti je pokazala, da imajo nekatere med njimi okvarjeno komunikacijo znotraj proteina, ki vpliva na položaj zaporne zanke in s tem na ravnotežje med endo- in eksoproteolitično obliko encima. Rezultati tega dela raziskave bodo objavljeni v znanstvenem članku, ki je v pripravi.

Viri

1. Novinec, M., and Lenarčič, B. (2013) *Biomol. Concepts* 4, 287-308
2. Dubin, G. (2005) *Cell. Mol. Life Sci.* 62, 653-669
3. Novinec, M., and Lenarčič, B. (2013) *Biol. Chem.* 394, 1163-1179
4. Suel, G. M., Lockless, S. W., Wall, M. A., and Ranganathan, R. (2003) *Nat. Struct. Biol.* 10, 59-69
5. Halabi, N., Rivoire, O., Leibler, S., and Ranganathan, R. (2009) *Cell* 138, 774-786
6. Li, Z., Kienetz, M., Cherney, M. M., James, M. N., and Brömme, D. (2008) *J. Mol. Biol.* 383, 78-91
7. Novinec, M., Kovačič, L., Lenarčič, B., and Baici, A. (2010) *Biochem. J.* 429, 379-389
8. Novinec, M., Korenc, M., Cafilisch, A., Ranganathan, R., Lenarčič, B., and Baici, A. (2014) *Nat Commun* 5, 3287

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Ocenjujemo, da smo plan dela v celoti realizirali. Uspelo nam je dokazati izhodno hipotezo, da je mogoče z uporabo računalniških metod napovedati nova alosterična mesta na proteinih ter identificirati spojine, ki se na ta mesta vežejo in s tem regulirajo aktivnost tarčnega proteina. Uspelo nam je okarakterizirati osnovne lastnosti alosterične regulacije pri obeh tarčnih proteinih, katepsinih K in B. V primeru katepsina K smo identificirali štirinajst alosteričnih modifikatorjev, ki so vplivali na aktivnost encima preko različnih kinetičnih mehanizmov in s tem dejansko presegli začetna pričakovanja. Vežavo enega izmed modifikatorjev, spojine NSC13345, smo okarakterizirali tudi s strukturnega vidika, tako da smo rešitvijo kristalne strukture kompleksa dokazali, da se načrtan modifikator resnično veže na računalniško napovedano mesto. S tem je spojina NSC13345 postala prvi okarakteriziran primer alosteričnega inhibitorja papainu podobnih peptidaz. Obenem ima spojina odlične kinetične lastnosti za nadaljnji razvoj učinkovin na njeni osnovi, saj lahko z njo dosežemo specifično popolno inhibicijo razgradnje kolagena, katero želimo preprečiti pri zdravljenju osteoporoze, razgradnja preostalih naravnih substratov pa je ob tem le delno zavrt. Identificirali smo tudi nekaj potencialnih alosteričnih modifikatorjev katepsina B. Izkazalo se je, da je slednji bistveno manj dovzeten za alosterično modifikacijo aktivnosti kot katepsin K, kar pripisujemo prisotnosti dodatne zaporne zanke v katepsinu B, ki verjetno deluje kot primarna determinanta aktivnosti encima na strukturnem nivoju. Razlika med obema encimoma je dodaten dokaz o zapletenosti mehanizmov regulacije v tej družini encimov. Delo opravljeno v okvirju tega projekta je odlično izhodišče tako za razvoj novih učinkovin za zdravljenje osteoporoze, kakor tudi za temeljne raziskave na področju mehanizmov regulacije aktivnosti cisteinskih katepsinov in drugih encimov.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Sprememb programa in projektne skupine ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	1678895	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Nov alosterični mehanizem v cisteinski peptidazi katepsin K, odkrit z računalniškimi metodami
		<i>ANG</i>	A novel allosteric mechanism in the cysteine peptidase cathepsin K discovered by computational methods
	Opis	<i>SLO</i>	V članku na modelu katepsina K, poglavitne peptidaze v razgradnji kolagenskih vlaken kosti in ene najobetavnejših tarč za zdravljenje osteoporoze, opisujemo napoved alosteričnih mest v papainu podobnih cisteinskih peptidazah s kombinacijo računalniških metod. Z računalniško podprtim iskanjem po knjižnicah kemijskih spojin identificiramo spojino NSC13345 kot prvi alosteričen inhibitor katepsina K in jo podrobno okarakteriziramo s strukturnega in funkcijskega vidika. S kristalno strukturno kompleksa katepsina K in NSC13345 pokažemo, da se spojina dejansko veže na računalniško napovedano mesto, ki ga s tem identificiramo kot novo alosterično mesto na katepsinu K. Spojino okarakteriziramo kot delni inhibitor hidrolize sintetičnih substratov in azokazeina ter popoln inhibitor hidrolize kolagena tipa I, najpomembnejšega naravnega substrata katepsina K. Ti rezultati kažejo, da je spojina NSC13345 odličan kandidat za razvoj učinkovin za zdravljenje osteoporoze.
		<i>ANG</i>	In this paper we describe the procedure of allosteric site prediction in papain-like cysteine peptidases by computational methods, using cathepsin K as the model enzyme. Compound libraries were screened in silico to identify compound NSC13345 as the first low-molecular-weight allosteric inhibitor of cathepsin K. The compound was thoroughly characterized from the functional and structural perspectives. The crystal structure of the cathepsin K/NSC13345 complex showed that the compound indeed binds at the computationally anticipated site, which was thereby identified as a

		novel allosteric site in cathepsin K. The compound was characterized as a partial inhibitor of the hydrolysis of synthetic substrates and azocasein and a full inhibitor of type I collagen hydrolysis. These results qualify compound NSC1334 as an excellent candidate for the design of drugs for the treatment of osteoporosis.
	Objavljeno v	Nature Publishing Group; Nature communications; 2014; Vol. 5; art. no. 3287 (str. 1-10); Impact Factor: 10.015; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A": 1; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Novinec Marko, Korenč Matevž, Cafilisch Amedeo, Ranganathan Rama, Lenarčič Brigita, Baici Antonio
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	1606191 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Katepsin K - edinstvena kolagenolitična cisteinska peptidaza
		<i>ANG</i> Cathepsin K : a unique collagenolytic cysteine peptidase
	Opis	<i>SLO</i> Pregleden članek o biokemijskih lastnostih in fizioloških ter patoloških vlogah katepsina K ter razvoju inhibitorjev tega encima za zdravljenje osteoporoze.
		<i>ANG</i> Review article on the biochemical properties and physiological and pathological roles of cathepsin K, as well as the development of inhibitors for the treatment of osteoporosis.
	Objavljeno v	Walter de Gruyter; Biological chemistry; 2013; Vol. 394, no. 9; str. 1163-1179; Impact Factor: 2.683; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.761; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Novinec Marko, Lenarčič Brigita
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
3.	COBISS ID	36659717 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Papainu podobne peptidaze - struktura, funkcija in evolucija
		<i>ANG</i> Papain-like peptidases: structure, function, and evolution
	Opis	<i>SLO</i> Pregledni članek o papainu podobnih cisteinskih peptidazah, ki izhajajo iz evolucijske delitve družine.
		<i>ANG</i> Review article on the family of papain-like cysteine peptidases, which discusses their biochemical and physiological roles from the perspective of the evolutionary lineages of the family.
	Objavljeno v	de Gruyter; Biomolecular concepts; 2013; Vol. 4, issue 3; str. 287-308; Avtorji / Authors: Novinec Marko, Lenarčič Brigita
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	35458053 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Novi vpogledi v alosterično regulacijo cisteinskih katepsinov
		<i>ANG</i> Novel insights into allosteric regulation of cysteine cathepsins
	Opis	<i>SLO</i> V okviru 9. srečanja Slovenskega biokemijskega društva sem predstavil svoje delo na področju preučevanja mehanizmov alosterične regulacije cisteinskih katepsinov. Predstavljeni so bili predhodno objavljeni rezultati o alosterični regulaciji katepsina K z glikozaminoglikani kakor tudi nekateri rezultati, ki spadajo v okvir tega projekta.

		ANG	In this oral presentation at the 9th Meeting of the Slovenian Biochemical Society I have presented our work on the topic of allosteric regulation of cysteine cathepsins. I presented previously published results on the allosteric regulation of cathepsin K by glycosaminoglycans as well as preliminary results obtained as part of this project.
Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v	Zavod za zdravstveno varstvo; Abstract book; 2011; Str. 63; Avtorji / Authors: Novinec Marko, Lenarčič Brigita, Baici Antonio		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
2.	COBISS ID	35956229	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Mehanizmi alosterične regulacije cisteinskih kathepsinov	
	ANG	Mechanisms of allosteric regulation in cysteine cathepsins	
Opis	SLO	V vabljenem predavanju na Univerzi za naravne vire in vede o življenju na Dunaju (Avstrija) sem predstavil svoje delo na področju alosterične regulacije cisteinskih kathepsinov. Predstavljeni so bili predhodno objavljeni rezultati o konformacijski fleksibilnosti kathepsina K in njegovi regulaciji z glikozaminoglikani ter preliminarni rezultati tega projekta.	
	ANG	In this guest lecture at the University of Natural Resources and Life Sciences in Vienna (Austria) I have presented my work in the field of allosteric regulation in cysteine cathepsins. I presented previously published results on the conformational flexibility of cathepsin K and its allosteric regulation by glycosaminoglycans as well as preliminary results of this project.	
Šifra	B.04	Vabljen predavanje	
Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Novinec Marko		
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi		
3.	COBISS ID	1632047	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Identifikacija novega alosteričnega mesta v cisteinskem kathepsinu K	
	ANG	Identification of a novel allosteric site in cysteine cathepsin K	
Opis	SLO	V okviru 10. srečanja Slovenskega biokemijskega društva sem predstavil rezultate napovedovanja alosteričnih mest na cisteinskih kathepsinih in identifikacijo ter karakterizacijo NSC13345 kot prvega malega alosteričnega inhibitorja cisteinskih kathepsinov.	
	ANG	In this oral presentation at the 10th Meeting of the Slovenian Biochemical Society I have presented the results of allosteric site prediction in cysteine cathepsins by computational methods, the identification of NSC13345 as the first low-molecular-weight allosteric inhibitor of cysteine cathepsins and its characterization.	
Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v	Slovenian Biochemical Society; Book of abstracts; 2013; Str. 43; Avtorji / Authors: Novinec Marko, Korenč Matevž, Caflich Amedeo, Ranganathan Rama, Baici Antonio, Lenarčič Brigita		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1.Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Pomen našega projekta za razvoj znanosti lahko ocenjujemo z dveh vidikov, in sicer z vidika novosti v uporabljeni metodologiji ter z vidika znanstvene vrednosti projekta. Glede na uporabljen metodologijo, je ta projekt eden prvih, kjer je bila uspešno uporabljena kombinacija računalniških metod tako za napovedovanje alosteričnih mest kakor tudi za načrtovanje modifikatorjev, ki se na ta mesta vežejo. Glede na svojo vsebino, ima projekt veliko znanstveno vrednost, saj predstavlja velik korak naprej v razumevanju mehanizmov regulacije delovanja cisteinskih katepsinov na molekularnem nivoju. Pomembnost alosterične regulacije številnih encimov v različnih bioloških procesih je izdatno dokumentirana, vendar pa do sedaj pri cisteinskih katepsinih še ni bila resno preučena. Ta projekt je prvi, ki se je neposredno ukvarjal s tematiko obstoja in pomena mehanizmov alosterične regulacije pri teh encimih. Identificiran inhibitor katepsina K NSC13345 je prvi znan alosterični inhibitor cisteinskih katepsinov. Spojina ima vse teoretične lastnosti dobrega alosteričnega inhibitorja, ki jih v praksi redko najdemo. Je specifična za katepsin K, sposobna pa je tudi specifično zavreti razgradnjo kolagena kot najpomembnejšega substrata ne da bi pri tem izničila aktivnost encima na drugih substratih. To je dobro izhodišče za nadaljnji razvoj učinkovin na njeni osnovi ter seveda v znanstvene namene. Podobno velja tudi za vsaj nekaj od preostalih identificiranih inhibitorjev. V celoti gledano je projekt predstavil svež pristop v preučevanju mehanizmov delovanja proteinov in je nedvomno vzorec za podobne študije drugih proteinov v prihodnosti.

ANG

The relevance of this project to the development of science can be evaluated from two perspectives, the novelty of methodology used and the scientific value of the project. Considering the methodology, our study is one of the first to have successfully utilized a combination of computational methods to both predict the locations of allosteric sites in enzymes and design modifiers targeted at these sites. Regarding its scientific value, our work represents a major step forward in our understanding of the mechanisms involved in the regulation of cysteine cathepsin activity at the molecular level. The importance of allosteric regulation is widely documented for numerous enzymes involved in diverse biological processes, it had been, however, largely overlooked or dismissed as a strategy in the regulation of cysteine cathepsins. This project was the first to directly address and demonstrate the existence and importance of allosteric regulation in cysteine cathepsins. The identified cathepsin K inhibitor NSC13345 is the first known low-molecular-weight allosteric inhibitor of cysteine cathepsins. The compound has all the properties theoretically expected from allosteric inhibitors, but rarely found in practice. It has high specificity for cathepsin K and it has the ability to specifically inhibit the degradation of collagen, the most important natural substrate without abolishing the hydrolysis of other substrates. These properties qualify NSC13345 as an excellent candidate for drug development as well as for experimental use. The same conclusions can be reached for several other compounds identified in this study. Taken as a whole, this project presented a novel approach to studying the mechanisms of protein function and will as such undoubtedly serve as inspiration for numerous studies on other proteins in the future.

9.2.Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Rezultati našega projekta so neposredno zanimivi za farmacevtsko industrijo, ki je trenutno ena izmed najbolj stoječih gospodarskih panog v Sloveniji. Cisteinski katepsini, kakor tudi številne druge peptidaze, so namreč zelo zanimive tarče za razvoj zdravil. Nekaj inhibitorjev katepsina K je trenutno v klinični fazi testiranja kot zdravila proti osteoporozi. Alosterični inhibitorji predstavljajo alternativo trenutno uporabljanim inhibitorjem, ki se vežejo v aktivno mesto encima, racionalen pristop k njihovem načrtovanju, predstavljen v tem projektu, pa je mnogo bolj ekonomičen kot naključno skeniranje knjižnic spojin ter obenem manj podvžen napakam. Nasplošno postajajo bolezni, povezane s prekomerno aktivnostjo peptidaz, kakršne so osteoporoza, artritis, ateroskleroza, ipd. vedno večji zdravstveni problem moderne družbe, tudi slovenske. Zaradi možnosti uporabe za zdravljenje teh bolezni, imajo rezultatov našega projekta potencial prispevati k izboljšanju zdravja in s tem kvalitete življenja prebivalcev Slovenije.

Na akademskem področju je projekt okrepil naše sodelovanje z raziskovalnimi skupinami iz

tujine, saj smo pri izvedbi tesno sodelovali s tremi uglednimi raziskovalnimi skupinami, in sicer s prof. Antonijem Baicijem (Univerza v Zürichu, Švica), ki spada med najboljše strokovnjake na področju encimske kinetike ter prof. Rama Ranganathanom (Univerza v Texasu, Dallas, ZDA) in prof. Amedeom Caflichem (Univerza v Zürichu, Švica), ki spadata med največje svetovne strokovnjake na področju bioinformatike in računalniške biokemije. Pri teh sodelovanjih smo se naučili novih eksperimentalnih in računskih metod, ki se v Sloveniji pred tem niso uporabljale. Zaradi tega je projekt pripomogel tudi k razvoju Katedre za biokemijo na UL FKKT kot neodvisne raziskovalne skupine, ki se ukvarja z moderno znanostjo. Nova znanja in izkušnje se odražajo na povišani kvaliteti izobraževanja, ki ga prenašamo na študente naše fakultete. Ti so tako iz prve roke seznanjeni s kvalitetnimi raziskavami, omogočeno pa jim je tudi sodelovanje v njih.

ANG

The results of our project are of direct interest to the pharmaceutical industry. Cysteine cathepsins, like many other peptidases, are very appealing drug targets. Several cathepsin K inhibitors are currently undergoing clinical trials for the treatment of osteoporosis. Design of allosteric inhibitors offers an attractive alternative to active site-directed probes currently in development. Moreover, the rational approach to allosteric drug design introduced in this project is much more economical and error-free than random screening of compound libraries in vitro. Diseases associated with excessive proteolytic activity, such as osteoporosis, arthritis, atherosclerosis, etc. are becoming an increasingly pressing health problem in modern society. Because of its potential application in the treatment of these diseases, the results of our project may also contribute to improved health and quality of life of the residents of Slovenia.

From the academic perspective the project intensified our collaboration with the research group of prof. Antonio Baici (University of Zürich, Switzerland) who is one of the best experts in enzyme kinetics today and sprouted novel collaborations with the groups of prof. Rama Ranganathan (University of Texas, Dallas, USA) and prof. Amedeo Caflich (University of Zürich, Switzerland) who are both world-leading experts in the fields of bioinformatics and computational biochemistry. In these collaborations we have acquired knowledge of novel experimental and computational methods that have not been previously established in Slovenian laboratories. Thereby, this project also contributed to the development of the Chair of Biochemistry at UL FCCT as an independent research group performing state-of-the-art research. This is in turn reflected in the quality of education passed on to the students of our faculty by both being able to present them firsthand with quality research as well as offer them the opportunity to participate in ongoing research activities.

**10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri 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	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

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

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

F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					

G.02.01.	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
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:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer			
1.	Naziv			
	Naslov			
	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			

13. Izjemni dosežek v letu 2013¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

--

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

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 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:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
kemijo in kemijsko tehnologijo

Marko Novinec

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	14.4.2014
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/63

- ¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)
- ² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)
- ⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.
- Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.
- Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). 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 / prepisite 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](#)
- ¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2014 v1.03

0B-05-6C-34-5C-A1-5B-23-23-EC-97-9E-AF-0E-A9-A8-99-DE-42-D3