

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/75

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-9155
Naslov projekta	Interakcija LPS s proteinom gp120 virusa HIV-1 kot osnova za nov tip inhibicije vezave virusa na T-celice
Vodja projekta	17917 Andreja Majerle
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.835
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Raziskovalna hipoteza in opis raziskovanja:

Cilj našega projekta je bil vzpostaviti osnove za racionalno načrtovanje novega tipa inhibitorjev delovanja virusa HIV-1 na temelju molekule LPS (lipopolisaharid, endotoksin) in spojina, ki imajo podoben strukturni vzorec kot lipid A, ki je ohranjena hidrofobna regija LPS, ki je odgovorna za endotoksično delovanje LPS.

Naša hipoteza je bila, da LPS interagira z glikoproteinom gp120 iz ovojnice virusa HIV-1, ki ima ključno vlogo v procesu fuzije virusa s tarčno T celico, saj interagira z glavnim celičnim

receptorjem za HIV-1, to je CD4, in koreceptorji (CCR5, CXCR4), ki so na površini T celic. Predvidevali smo, da lahko LPS interagira s površinsko zanko V3 na gp120, ki je neposredno vključena v vezavo gp120 na celične koreceptorje. Projekt je obsegal študij interakcij peptida V3 oz. proteina gp120 z LPS, ki je značilna sestavina Gram-negativnih bakterij, v kasnejši fazi pa tudi z analogi LPS in drugimi spojinami.

V ta namen smo testirali aktivne molekule LPS iz različnih Gram-negativnih bakterij, agoniste (npr. lipid A), antagonistice (npr. lipid IVa) in druge molekule, ki imajo podoben strukturni vzorec kot LPS (npr. bis-ANS). Za končne poskuse smo uporabili psevdovirus HIV-1, ki ima enako kot virus HIV-1 na ovojnici protein gp120 ter je varno in primerno delovno orodje za študij okužb z virusom HIV-1 in ga kot takega splošno uporabljajo v raziskavah, ki so povezane z virusom HIV-1.

Cilji projekta so bili:

- (1.) izmeritev vezave LPS na peptid, ki temelji na regiji V3 proteina gp120,
- (2.) določitev konformacije peptida V3 v kompleksu z LPS,
- (3.) določitev interakcije LPS s proteinom gp120,
- (4.) določitev vpliva spojin, ki se vežejo na gp120, na vezavo gp120 na T celice,
- (5.) testiranje učinkovitih spojin na okužbo celic z virusom HIV-1 ter
- (6.) testiranje drugih molekul, ki imajo podoben strukturni vzorec kot LPS

V času trajanja projekta **smo izpolnili vse naše cilje**, in sicer so naše **ključne ugotovitve** naslednje: LPS interagira z lipidom A s peptidom V3, ki temelji na zaporedju 15-ih aminokislin v zanki V3 proteina gp120, ter tudi s celotnim proteinom gp120. Na podlagi naših rezultatov trdimo, da je interakcija LPS z aminokislinami zanke V3 ključna za inhibicijo vezave virusnega proteina gp120 na receptorje na površini T celic in da ta interakcija onemogoča tudi okužbo T celic s psevdovirusom HIV-1.

Znanstvena spoznanja in rezultati:

- (1.) Z ELISA poskusi in fluorescenčno spektroskopijo smo pokazali koncentracijsko odvisno vezavo različnih kemotipov LPS na peptid V3. Z kompetitivno inhibicijo vezave biotiniziranih molekul LPS iz različnih Gram-negativnih bakterij na imobiliziran V3 smo pokazali, da V3 interagira z lipidom A, ki je ohranjen del LPS. Pokazali smo tudi, da peptid V3 veže lipid IV, ki je neendotoksični antagonist LPS. Peptid V3 je tudi nevtraliziral biološko delovanje LPS.
- (2.) Z NMR smo določili konformacijo peptida V3, ko je v kompleksu z molekulo LPS; V3 se veže na lipid A, in sicer se veže na podoben način kot antimikrobni peptidi, ki interagirajo z LPS in ga nevtralizirajo (nekaj le-teh smo že študirali v našem laboratoriju).
- (3.) Pokazali smo tudi, da z LPS interagira tudi celotni protein gp120, in sicer enako kot peptid V3 tudi celoten gp120 interagira z lipidom A.
- (4.) Molekuli LPS iz različnih Gram-negativnih bakterij sta inhibirala vezavo gp120 na površino tarčnih T celic.
- (5.) Lipid IVa in Ec006, ki sta neendotoksična antagonistice LPS, sta inhibirala okužbo tarčnih T celic s psevdovirusom HIV-1.
- (6.) Pokazali smo, da peptid V3 interagira tudi z molekulami (npr. s fluorescenčnim hidrofobnim barvilom bis-ANS), ki imajo podoben strukturni motiv (farmakoforo) kot lipid A.

Učinki raziskovalnega projekta:

Naši rezultati so pomembni za razvoj novega tipa inhibitorjev vezave virusa HIV-1 na T celice, ki bi temeljil na strukturi LPS. Ker sam LPS interagira tako z virusnim proteinom gp120 kot tudi aktivira imunski sistem in je kot tak neuporaben za zdravljenje, je pomembna naša ugotovitev, da lahko inhibiramo vezavo virusa HIV-1 na T celice z neendotoksičnimi derivati LPS, kar pa kaže na možnost potencialne terapevtske uporabe.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

V projektu **smo potrdili vse naše raziskovalne hipoteze**, ki smo jih predstavili v predlogu raziskovalnega projekta:

- (1.) in (3.) Na različne načine smo okarakterizirali interakcijo različnih kemotipov LPS s peptidom V3, ki temelji na regiji V3 virusnega proteina gp120, in s samim proteinom gp120. Raziskovalno hipotezo, da peptid V3 interagira z lipidom A v LPS, smo potrdili z več metodami. Tudi v primeru vezave gp120 na LPS gre za interakcijo med gp120 in lipidom A.
- (2.) Naši rezultati z NMR kažejo, da V3 interagira z lipidom A molekule LPS na

podoben način kot smo v našem laboratoriju že pokazali za antimikrobne peptide, ki nevtralizirajo delovanje LPS. Na podlagi meritev z NMR smo pripravili strukturni model kompleksa V3 in LPS.

(4.) Potrdili smo hipotezo, da LPS prepreči vezavo gp120 na receptorje na površini T celic, kar je pomembno za biološko relevantnost opažene interakcije.

(5.) Potrdili smo tudi našo hipotezo, da lahko peptid V3 veže npr. tudi lipid IVa, ki je antagonistični neendotoksični derivat lipida A. Testiranje neendotoksičnih antagonistov LPS je bilo zelo uspešno, saj sta lipid IVa in Ec006 inhibirala okužbo T celic s psevdovirusom HIV-1.

(6.) Interakcija V3 z bisANS je potrdila naša pričakovanja o ohranjenem vzorcu prepoznavanja kot temelju za vezavo virusnega proteina gp120 na lipid A molekul LPS.

V letu 2009 smo se tudi že usmerili v nove raziskave na področju obrambe proti okužbi z virusom HIV-1, in sicer se bomo v okviru temeljnega raziskovalnega projekta "Obramba človeških celic proti virusu HIV-1, ki je neodvisna od virusnih mutacij" predvsem osredotočili na to, da v človeških celičnih linijah pripravimo delujoči obrambni sistem, ki bo neodvisen od mutacij virusa HIV-1.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	JAPELJ, ZORKO, MAJERLE, PRISTOVŠEK in sod. The acyl group as the central element of the structural organization of antimicrobial lipopeptide
		ANG	JAPELJ, ZORKO, MAJERLE, PRISTOVŠEK et al. The acyl group as the central element of the structural organization of antimicrobial lipopeptide
	Opis	SLO	S pomočjo spektroskopskih tehnik, predvsem NMR, smo določili strukturo antimikrobnega peptida na osnovi zaporedja človeškega laktoferina v raztopini, ter v kompleksu z LPS (lipopolisaharid, endotoksin) in v različnih tipih okolja, ki so model za evkariontske ter bakterijske membrane. Ugotovili smo, da se peptid ob vezavi na LPS ali druge lipide zvije v definirano konformacijo, ki je odvisna od tipa okolja, v katerem se nahaja. Delo je že 10-krat citirano, rezultate smo predstavili na vabljenih predavanjih na znanstvenih konferencah in univerzah v tujini.
		ANG	By the use of spectroscopic techniques, foremost NMR, we determined the structure of an antimicrobial peptide based on the sequence of human lactoferrin in solution, as well as in complex with lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) and different types of lipid environment, which are models for eukaryotic and bacterial membranes. We found that the peptide, upon binding to LPS or other lipids, folded into a defined conformation, depending on the type of their surrounding. The paper already has 10 citations. The results were presented as invited lectures at scientific conferences and universities abroad.
	Objavljeno v	J. Am. Chem. Soc., 2007, vol. 129, no. 5, str. 1022-1023. JCR IF (2007): 7.885	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	3635994	
2.	Naslov	SLO	PIRHER, IVIČAK, POHAR, BENČINA in JERALA. A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation.
		ANG	PIRHER, IVIČAK, POHAR, BENČINA and JERALA. A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation.
	Opis	SLO	Receptor TLR3 prepoznava okužbo z virusi preko dvoverižne RNA. TLR3 se aktivira le ob vezavi dvoverižne RNA, daljše od 21 baznih parov. Odkrili smo obstoj dodatnega mesta za RNA, tako da se le-ta veže na dve mesti na ektodomenu TLR3. Pomen našega dela je v spoznanju, da se lahko tudi siRNA, ki obsega 21 bp, veže na TLR3 in na ta način povzroči produkcijo interferona-beta kot nespecifičnega odziva na terapijo s siRNA. Pokazali smo, da sekundarna struktura, ki vpliva na konformacijo nukleinskih kislin, vpliva na aktivacijo TLR3, kar je pomembno za dizajn dobre terapevtske

			interferenčne RNA.
		ANG	TLR3 receptor recognizes double stranded RNA. It is activated only through binding of dsRNA longer than 21 base pairs. We have discovered the existence of additional RNA binding site at N-terminus. We showed that siRNA comprising 21 bp represents minimal size of RNA duplex that can bind to both binding sites of TLR3 ectodomain and causes nonspecific, sequence independent immune response by interferon production. We showed that the secondary structure of nucleic acids affects TLR3 activation, which is important for the design of good therapeutic interfering RNA.
	Objavljeno v		Nature structural & molecular biology, 2008, vol. 15, no. 7, str. 761-763. JCR IF (2008): 10.987
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3954714
3.	Naslov	SLO	RESMAN, GRADIŠAR, VAŠL, MANČEK KEBER, PRISTOVŠEK in JERALA. Taxanes inhibit human TLR4 signaling by binding to MD-2.
		ANG	RESMAN, GRADIŠAR, VAŠL, MANČEK KEBER, PRISTOVŠEK and JERALA. Taxanes inhibit human TLR4 signaling by binding to MD-2.
	Opis	SLO	Naš imunski sistem prepozna bakterijski lipopolisaharid (LPS, endotoksin) preko receptorskega kompleksa MD-2/TLR4. Mišje, toda ne človeške celice, ki izražajo MD-2/TLR4, lahko aktiviramo s paklitakselom, ki ga uporabljajo kot inhibitor mitoze pri terapiji raka. Pokazali smo, da paklitaksel veže človeški MD-2 in da se na MD-2 vezavno mesto za paklitaksel ujema z vezavnim mestom za LPS, kar vodi v inhibicijo signaliziranja zaradi LPS. Na osnovi paklitaksela in analogov bi lahko razvili terapevtske inhibitorje v procesih, kjer je udeležen MD-2 (npr. sepsa in ostale vnetne bolezni).
		ANG	Bacterial lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) is recognized by innate immune system through MD-2/TLR4 receptor complex. Murine but not human cells expressing MD-2/TLR4 are also activated by paclitaxel, which is used as a mitotic inhibitor in cancer therapy. We showed that paclitaxel binds to human MD-2 and that the binding site of paclitaxel overlaps with the binding site of LPS. This results in inhibition of LPS signaling. Therefore paclitaxel and his analogues could be used as a lead to therapeutic inhibitors of processes that engage MD-2, such as sepsis or other inflammatory diseases.
	Objavljeno v		FEBS lett.. [Print ed.], 2008, vol. 582, no. 28, str. 3929-3934. JCR IF (2008): 3,264
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4065818	
4.	Naslov	SLO	RESMAN, VAŠL, OBLAK, PRISTOVŠEK in sod. Essential roles of hydrophobic residues in both MD-2 and toll-like receptor 4 in activation by endotoxin.
		ANG	RESMAN, VAŠL, OBLAK, PRISTOVŠEK et al. Essential roles of hydrophobic residues in both MD-2 and toll-like receptor 4 in activation by endotoxin.
	Opis	SLO	Pripravili smo model aktivacije receptorskega kompleksa TLR4/MD-2 z endotoksinom (LPS): hidrofobni ostanki MD-2 na mestih 82, 85 in 87 so ključni za prenos LPS s CD14 na monomeren MD-2 in za aktivacijo TLR4. Phe-440 in Phe-463, ohranjena hidrofobna ostanka na ektodomeni TLR4, sta ključna za aktivacijo TLR4 z LPS. Val-82, Met-85 in Leu-87 na MD-2 in končni deli druge acilne verige heksaaciliranega lipida A, ki se ne prilegajo hidrofobnemu žepu MD-2, tvorijo hidrofobno površino, ki interagira s Phe-440 in Phe-463 sosednjega kompleksa TLR4/MD-2, kar vodi v aktivacijo TLR4.
		ANG	We have proposed a model of activation of receptor complex TLR4/MD-2 by endotoxin (LPS): Hydrophobic residues at positions 82, 85 and 87 of MD-2 are essential both for transfer of LPS from CD14 to monomeric MD-2 and for TLR4 activation. Phe-440 and Phe-463, conserved hydrophobic residues of the TLR4 ectodomain, are essential for activation of TLR4 by LPS. Val-82, Met-85 and Leu-87 in MD-2 and distal portions of a secondary acyl chain of hexaacylated lipid A form a hydrophobic surface that interacts with Phe-440 and Phe-463 on a neighboring TLR4/MD-2/LPS complex, driving TLR4 activation.
	Objavljeno v		J Biol Chem, 2009, issue 22, vol. 284, str. 15052-15060 JCR IF (2008): 5,52
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4120602	

5.	Naslov	SLO	MANČEK KEBER, GRADIŠAR in sod. Free thiol group of MD-2 as the target for inhibition of the lipopolysaccharide-induced cell activation.
		ANG	MANČEK KEBER, GRADIŠAR et al. Free thiol group of MD-2 as the target for inhibition of the lipopolysaccharide-induced cell activation.
	Opis	SLO	MD-2 sodeluje v TLR4 signalni poti in je nujno potreben za signalizacijo pri aktivaciji z LPS. Zaradi tega je primerna tarča za terapevtsko inhibicijo TLR4 signalizacije. MD-2 ima hidrofoben žep s prostim Cys133, ki omogoča kemijsko vezavo tiol-reaktivnih spojin. Pokazali smo, da IAANS in N-pirenmaleimid kovalentno vežeta Cys133 v žepu MD-2. Inhibicijo celične aktivacije smo pokazali tudi za spojini JTT-705 in auranofin, ki ju v medicini že uporabljajo pri zdravljenju povišanega holesterola oz. kot antirevmatik. Oralni vnos JTT-705 je močno inhibiral LPS-aktivirano produkcijo TNFa pri miših.
		ANG	MD-2 is a part of the TLR4 signaling complex with indispensable role in activation of the LPS signaling pathway and thus a suitable target for the therapeutic inhibition of TLR4 signaling. Compounds with affinity for the hydrophobic pocket in MD-2 were tested. IAANS and N-pyrene maleimide formed covalent bond with MD-2 through Cys133 and inhibited LPS signaling. Cell activation was inhibited by JTT-705 originally targeted against cholesterol-ester transfer protein and antirheumatic compound auranofin. Oral intake of JTT-705 significantly inhibited LPS-triggered TNFa production in mice.
	Objavljeno v	J Biol Chem, 2009, vol. 284, no. 29, str. 19493-19500. JCR IF (2008): 5,52	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	4173082		

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	BLONDELLE, S E, JERALA, R, PRISTOVŠEK, P, MAJERLE, A, ZORKO, M, JAPELJ, B, in sod. Antimikrobni peptidi
		ANG	BLONDELLE, S E, JERALA, R, PRISTOVŠEK, P, MAJERLE, A, ZORKO, M, JAPELJ, B, et al. Antimicrobial peptides
	Opis	SLO	Člani projektne skupine smo sodelovali v evropskem projektu 5. okvirnega programa ANEPID, kjer smo razvijali antimikrobne učinkovine na osnovi peptidnega fragmenta človeškega laktoferina. Razvili smo več generacij peptidov in lipopeptidov, ki imajo bistveno izboljšano antimikrobno delovanje v primerjavi z izhodnimi peptidi. Patentirane spojine so pomembne kot potencialna zdravila za bakterijske infekcije kot nov tip antimikrobnih spojin in nevtralizatorjev vnetja. Pričakujemo, da bodo nove spojine zanimive za nadaljnji razvoj v biotehnoških in farmacevtskih družbah v Sloveniji in v tujini.
		ANG	Members of the project group contributed to build up the 5th FP European project consortium ANEPID which was aimed at development of antimicrobial compounds based on the peptide fragment of human lactoferrin. We developed several generations of peptides and lipopeptides showing substantially improved antimicrobial activity compared to the initial peptides. The patented compounds are important as potential drugs against bacterial infections as a new type of antimicrobial compounds and neutralizers of bacterial inflammation. We expect that new compounds will be interesting for future development.
	Šifra	F.32 Mednarodni patent	
	Objavljeno v	International patent publication WO 2008/006125 A1, publication date 17 January 2008 = Antimikrobielle Peptide : [also Austrian patent application no. A 1165/2006 C07K, 10 July 2006]. [S.l.: s.n.], 2008.	
	Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	3857946		
2.	Naslov	SLO	JERALA, Roman, MANČEK KEBER, Mateja, BREMSŠAK, Robert. Spojine, ki kovalentno vežejo MD-2 in imajo vpliv na imunski odziv
			JERALA, Roman, MANČEK KEBER, Mateja, BREMSŠAK, Robert. Compounds for

		ANG	covalent binding to MD-2 and effect of the immune response
Opis		SLO	V patentni prijavi smo zaščitili spojine, ki inhibirajo signalizacijo LPS preko novega načina inhibicije. Omenjene spojine so zanimive zaradi uporabe kot potencialna zdravila za zdravljenje sepse ter drugih vnetnih obolenj, kjer aktivacija celic poteka preko kompleksa MD2/TLR4.
		ANG	We have claimed the compounds that inhibit LPS signaling through the novel mechanism of inhibition. Described compounds are interesting due for the application as potential drugs for treatment of sepsis and other inflammatory diseases, where the cellular activation proceeds through TLR4/MD-2 complex
Šifra	F.32 Mednarodni patent		
Objavljeno v	International publication no. WO2007/030083 A2, publication date 15 March 2007. [S.l.: s.n.], 2007.		
Tipologija	2.24 Patent		
COBISS.SI-ID	3824922		
3. Naslov		SLO	JERALA, Roman. Nov korak k razumevanju učinkovitejše celične obrambe pred virusi HIV : ameriška zlata medalja za slovenske študente
		ANG	JERALA, Roman. A new step to understanding of efficient cell defence against HIV: american gold medal for Slovenian students
Opis		SLO	Člani projektne skupine smo vodili ekipo študentov Univerze v Ljubljani, ki je pripravila projekt, v katerem so predstavili nov pristop k zdravljenju AIDS-a. S projektom smo na mednarodnem tekmovanju v sintezni biologiji (iGEM2007) na univerzi MIT osvojili zlato medaljo in prvo mesto za najboljši projekt na področju Zdravja in medicine. Uspeh je odmeval v domači in mednarodni javnosti (poročanje v Nature, Corriere della Serra, MIT Tech; več kot 20000 zadetkov na spletni strani projekta). Projekt smo predstavili v vabljenem predavanju na 3. Svetovnem kongresu sintezne biologije leta 2007 na ETH.
		ANG	Project team members were supervisors of students from the Univ. of Ljubljana, who presented a project with an innovative way of treatment of AIDS. Our project won a gold medal and the first place among the projects in the field of Medicine and Health at the international competition (iGEM2007) held at the MIT. A wide response was encountered at home and in the international media (reports in Nature, Corriere della Sera, MIT Tech; more than 20,000 hits on the web page of the project). The project was presented in an invited lecture at the 3rd World Congress of Synthetic Biology in 2007 at ETH.
Šifra	E.02 Mednarodne nagrade		
Objavljeno v	Delo (Ljubljana), 15. nov. 2007, leto 49, št. 263, str. 19, ilustr.		
Tipologija	1.22 Intervju		
COBISS.SI-ID	3855386		
4. Naslov		SLO	JERALA, Roman. Priprava cepiva, slovenski študenti so premagali celo Harvard
		ANG	JERALA, Roman. On vaccine production, the Ljubljana students even beat Harvard
Opis		SLO	Člani projektne skupine smo vodili ekipo študentov Univerze v Ljubljani, ki je pripravila raziskovalni projekt, v katerem so izdelali cepivo proti bakteriji, ki povzroča raka na želodcu in tankem črevesju. Naš projekt se je na mednarodnem tekmovanju v sintezni biologiji (iGEM2008) na univerzi MIT uvrstil med šest finalistov, osvojil zlato medaljo in prvo mesto za najboljši projekt na področju Zdravja in medicine ter tudi najvišje priznanje Grand Prize. O našem dosežku so domači in tuji mediji zelo obsežno poročali, predstavili smo ga tudi v Državnem zboru Republike Slovenije.
		ANG	Project team members were supervisors of students team from the Univ. of Ljubljana, who successfully completed research project from the field of synthetic biology. Our project presented a vaccine against bacteria, who causes gastric cancer. Our project was at the international competition (iGEM2008) held at the MIT among the six finalists and won the first place among the projects in the field of Medicine and Health and also the Grand Prize award. The media at home and abroad extensively reported on our achievement; we represented it also in the National Assembly of the Republic

		of Slovenia.
Šifra	E.02	Mednarodne nagrade
Objavljeno v	Večer (Maribor). [Tiskana izd.], 11. nov. 2008, let. 64, št. 261, str. 5, ilustr.	
Tipologija	1.22	Intervju
COBISS.SI-ID	4068634	
5.	Naslov	<p><i>SLO</i> MAJERLE, MANČEK KEBER, PRISTOVŠEK in JERALA. Interaction of the HIV-1 V3 domain with bacterial lipopolysaccharide : a pattern recognition inhibition</p> <p><i>ANG</i> MAJERLE, MANČEK KEBER, PRISTOVŠEK and JERALA. Interaction of the HIV-1 V3 domain with bacterial lipopolysaccharide : a pattern recognition inhibition.</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Protein gp120, ki se nahaja na ovojnici HIV-1, je ključen za vstop virusa v celice. Mesto za nevtralizacijo gp120 oz. HIV-1 se nahaja v zanki V3. Peptid V3, ki temelji na zaporedju zanke V3, in protein gp120 sta interagirala z ohranjenim delom LPS (lipid A). Strukturo peptida V3, ko je v kompleksu z LPS, smo določili z NMR in ugotovili, da je podobna strukturi antimikrobnih peptidov, ki nevtralizirajo LPS. Interakcija med LPS in gp120 je inhibirala vezavo gp120 na receptorje na površini T celic. Neendotoksična derivata lipida A sta inhibirala okužbo T celic s psevdovirusom HIV-1.</p> <p><i>ANG</i> Protein gp120 at the external side of HIV-1 plays a leading role in the entry of the virus into the cells. The peptide derived from the V3 domain of gp120 and gp120 bind lipid A (conserved part of the LPS). The structure of the V3 peptide bound to LPS was determined with NMR: the pattern is similar to the one observed with antimicrobial peptides that neutralize LPS. Interaction between LPS and gp120 inhibited binding of gp120 with receptors at the surface on target T cells. Antagonistic nonendotoxic lipid A derivatives inhibited HIV-1 pseudovirus infection of T cells.</p>
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	GOLIČNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, str. 201.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	4267802

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Okužbe z virusom HIV-1 predstavljajo zdravstveni problem za cel svet. Na osnovi testiranja različnih aktivnih molekul LPS, antagonistov LPS ter drugih molekul, ki imajo podoben strukturni motiv kot LPS, smo identificirali nekatere molekule (npr. lipid IVa in Ec006, ki sta neendotoksična antagonistata LPS), ki inhibirajo vezavo virusnega proteina gp120 na tarčne T-celice in so zato zanimive za nadaljne raziskave za razvoj zdravil proti HIV-1 na osnovi inhibicije gp120. Domnevamo, da bodo takšne molekule po eni strani zmanjšale obremenitev organizma s HIV-1, po drugi strani pa bi morda zaradi apirogenih lastnosti delovale tudi proti okužbam z oportunističnimi Gram-negativnimi bakterijami.

Vloga LPS pri istočasni okužbi s HIV-1 in Gram-negativnimi bakterijami še ni popolnoma pojasnjena. Doslej so raziskovalci pokazali le številne posredne učinke LPS na okužbo s HIV-1, mi pa smo se osredotočili na raziskovanje direktne interakcije LPS z virusnim proteinom gp120 oz. njegovim peptidnim delom V3, ki je ključen za vstop virusa v tarčne celice. Pričakujemo, da bo strukturni model interakcije V3 z LPS, ki smo ga pripravili na osnovi meritev z NMR, prispeval k poznavanju mehanizmov za inhibicijo interakcije gp120 s tarčnimi celicami.

Na področju poznavanja mehanizmov naravne odpornosti predvidevamo, da naš izrazito interdisciplinaren pristop s poznavanjem tako strukturne kot celične biologije predstavlja

inovativen in originalen prispevek v zelo kompetitivnem področju raziskav virusa HIV-1 in zdravljenja AIDS-a. Znanje, ki smo ga pridobili, bo pomembno tudi za razumevanje vloge bakterijskih okužb, ki nastopajo pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1.

Z inovativnim pristopom in metodami tako razširjamo spekter znanj (raziskovalcev, mladih raziskovalcev, diplomantov), kar preko znanstvenih revij in znanstvenih konferenc prenašamo tudi na širšo strokovno javnost.

ANG

Infections with HIV-1 represent health problem for all world. On the basis of testing different LPS molecules, LPS analogs and other molecules that have similar structural pattern as LPS we identified some molecules (i.e. lipid IVa and Ec006, nonendotoxic LPS antagonists) that inhibit virus protein gp120 binding to target T cells and will be therefore interesting for further investigations for the development of medicines against HIV-1 on the basis of gp120 inhibition. We expect that such molecules will on the one side reduce HIV-1 load in the organism and on the other side perhaps due to potential apyrogenic characteristics act against infections with opportunistic Gram-negative bacteria.

The role of LPS in HIV-1 infection has not been completely explained. Till now researchers have shown only many indirect effects of LPS on HIV-1 infection, but we have focused on the research of direct interaction between LPS and virus protein gp120 or its V3 peptide segment that is principal for the virus entry into target cells. We expect that our structural model of the interaction of V3 with LPS, based on NMR results, will contribute to the understanding of the mechanisms for inhibition of gp120 interaction with target cells.

Our explicitly interdisciplinary accession with the expertise in structural and cell biology represents innovative and original contribution to the very competitive field of HIV-1 research. The knowledge obtained in the project is important also for the understanding of the role of bacterial infections that occur in patients, infected with HIV-1 virus.

With innovative approach and methods we also expand knowledge spectrum of researchers and undergraduate and graduate students and represent it to the professional public through scientific journals and meetings.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Dostopanje do tujih znanj in vključevanje v mednarodno delitev dela: Enakopravno sodelovanje z raziskovalci iz drugih, predvsem evropskih, držav je pomembno za nacionalno samozavest in prepoznavnost Slovenije v svetu, kar raziskovalci, ki sodelujemo pri projektu, že počnemo, saj smo s svojim delom močno vpeti v mednarodno raziskovalno dejavnost preko bilateralne sodelave, neposredne sodelave z industrijo v tujini (multinacionalne firme) in sodelave v več evropskih raziskovalnih projektih.

V okviru projekta smo nadaljevali s sodelovanjem z raziskovalnimi enotami doma in iz tujine in izkoriščali že obstoječe formalne kot tudi neformalne mednarodne navezave. S tem smo zagotavljali povečano mobilnost v raziskovalni sferi in pretok znanja.

Vzgoja visoko usposobljenih raziskovalcev: V projekt so bili vključeni mlada raziskovalka in dodiplomski študente. S tem smo prispevali k povečanju števila visoko izobraženih raziskovalcev s celovitim znanjem na področju naravoslovja.

Promocija naravoslovja: V obdobju preteklih štirih let so raziskovalci projektne skupine preko izjemnih uspehov na tekmovanjih raziskovalnih projektov v najbolj eminentni akademski konkurenci (iGEM, opisan v dosežkih) pomembno pripomogli k promociji naravoslovja in znanosti v širši javnosti in promociji Slovenije kot države z dobro znanostjo in izobraževanjem. Omenjeni uspehi so odmevali po vsem svetu z objavami v časopisih, revijah, dnevnikih, na radiu, TV in spletnih straneh. Svoje delo in njegov pomen za dvig kvalitete življenja so člani projektne skupine predstavili širši javnosti preko objav v tisku, intervjujev in televizijskih oddaj ter tudi nastopa v Državnem zboru Republike Slovenije.

ANG

Accession to foreign knowledge and incorporation into international division of labor: Equality of cooperation with the researchers from different, especially European countries is of importance for national self-confidence and recognition of Slovenia worldwide. The members in the project group have already cooperated with international research community through bilateral cooperation, work with multinational companies from abroad, and European research projects.

Within the frame of the project we continued formal and informal collaboration with research groups at home and abroad. This increased mobility in research society and knowledge exchange.

Education of highly qualified workers: We included graduate and undergraduate students; this contributed to increase of the number of highly qualified researchers with broad knowledge in the field of natural science.

Promotion of natural science: In the period of last four years members of the project team have achieved exceptional successes in the competitions of research projects in the most eminent academic competition (iGEM, described in achievements). Thus, they importantly help to the promotion of natural science in the broad public and Slovenia as the state with the excellent science and education. A wide response of mentioned successes was encountered through all over the world in the newspapers, journals, TV, radio, on web pages. Researchers of the proposed project have also presented other past results and their importance to broad public in press, through interviews and TV emissions and also in the National Assembly of the Republic of Slovenia.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<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/varovanje 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!**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 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="text"/>	<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="text"/>	<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	<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:	<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:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

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

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

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

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Andreja Majerle	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/75

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

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

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

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

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

Objavljeno v: OBERMAJER, N., 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](#)

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

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

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

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

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

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

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

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

60-E8-FF-41-A2-36-5E-A1-6E-DF-A6-17-D3-A1-C2-BB-24-B7-AC-E4