

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1223

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0140
Naslov programa	Proteoliza in njena regulacija
Vodja programa	1085 Vito Turk
Obseg raziskovalnih ur	85.000
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo 106 Institut "Jožef Stefan"

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

V zadnjih letih je prišlo do velikega premika v razumevanju delovanja proteaz. Dolgo časa je prevladovalo stališče, da so proteaze predvsem razgradni encimi. Zdaj pa je splošno znano, da tvorijo pomemben del celične signalizacije, kjer uravnavajo številne fiziološke procese (celični cikel, proliferacija, imunski odziv, homeostaza). Zaradi vpliva na celično signalizacijo so proteaze bistvenega pomena pri razvoju patoloških procesov, kot so rak in nevrodegenerativna obolenja (Turk in sod., 2006). Proteoliza je tako postala eno izmed najbolj kompetitivnih raziskovalnih področij v biokemiji. Nov trend v razvoju proteolize je zahteval tudi razvoj novih metodologij za identifikacijo proteaznih signalnih poti. To nas je vzpodbudilo k razvoju novih pristopov kot so razvoj kemogenomskih orodij, orodij za molekularno vizualizacijo in ekspresija novih encimov. Naš raziskovalni pristop je vseboval kombinacijo bioinformatike, proteomike, biokemijske karakterizacije, celične biologije, živalskih modelov in strukturne biologije. Osnovni cilj naših raziskav je bil prispevek k boljšemu razumevanju molekularnih signalnih poti v katerih sodelujejo cisteinski katepsini, kaspaze in druge proteaze.

V zaključnih letih programa smo izpolnili številne dodatne zastavljene cilje. Rezultate dosežene v okviru raziskovalnega programa smo objavili okoli 90 znanstvenih člankih, večino izmed njih v revijah z SCI indeksom (1 z IF>20, 1 z IF=15-20, 3 z IF=10-15 in 15 z IF=5-10, kar skupaj pomeni 20 člankov z IF>5). E. Žerovnik in N. Kopitar-Jerala sta uredili znanstveno knjigo z naslovom Human stefins and cystatins, ki je izšla pri Nova Science Publishers (New York), B. Turk pa je kot izvršni gostujoči urednik uredil izdajo revije Current Pharmaceutical Design (IF 2006 = 5.27), ki je bila posvečena proteaznim inhibitorjem in proteazam kot tarčam zdravljenj. Sistemski raziskovalni pristop smo začeli z bioinformatično analizo človeškega genoma, ki je pokazala, da genom razen enajstih do danes že odkritih cisteinskih katepsinov ne vsebuje nobenih novih (Rossi in sod., 2004). Opravili smo tudi študijo evolucije tiropinov in cistatinov, ki sodijo med endogene inhibitorje katepsinov (Novinec in sod., 2006; Kordiš in Turk, članek v objavi). Študija je razkrila številna manjkajoča dejstva, med drugim tudi, da med proteini zelo razširjene Tg-1 domene verjetno izvirajo iz peptidaznih inhibitorjev.

Ekspерimente na področju izražanja rekombinantnih katepsinov smo uspešno razširili tudi na

bakulovirusni in sesalski ekspresijski sistem. Predvsem bakulovirusni sistem se je izkazal kot zelo uspešen in je zdaj v rutinski uporabi pri pripravi rekombinantnih katepsinov. Sesalski sistem (CHO celice) ni pokazal nobenih izrazitih prednosti pred ostalimi sistemi in tako ni v redni uporabi. Uspešno smo izrazili človeški katepsin F (Fonović in sod., 2004) in človeška prokatepsina H in O. Trenutno s kombinacijo tehnik molekularne biologije, biotehnologije in strukturne biologije določamo mehanizme aktivacije katepsinov in v ta namen smo že pripravili večjo količino rekombinantnega prokatepsina H. V rekombinantni obliki smo izrazili tudi mišji katepsin B in z biokemijsko karakterizacijo dokazali, da se njegove biokemijske lastnosti ne razlikujejo od človeškega homologa (članek v pripravi). To odkritje je pomembno predvsem za fiziološke študije na živalskih modelih povezanih z razvojem zdravil. Za razliko od katepsina B, pa se lastnosti človeških katepsinov S in K zelo razlikujejo od homologov glodalcev. Prvotno smo v rekombinantni obliki nameravali pripraviti tudi provnetne kaspaze, vendar pa smo jih potem dobili od sodelavca iz tujine (M. Grütter). Poleg katepsinov in kaspaz, smo v rekombinantni obliki izrazili tudi nekatere druge cisteinske proteaze in jih tudi uspešno okarakterizirali. Sem sodijo predvsem parazitski autofagini in metakaspaze (Kosec in sod., 2006; Alvarez in sod., 2008). Razvoj raziskovalnih orodij je postalo eno izmed najpomembnejših področij raziskovanja proteaz. Poleg priprave številnih novih protiteles (katepsin K, katepsin X, kaspaza 7), smo sodelovali pri razvoju aktivnostnih prob in drugih orodij primernih za proteomsko analizo proteaz. V tem okviru smo razvili nove selektivne reverzibilne aktivnostne probe za katepsina L in S, ki prehajajo skozi celično membrano (Watzke in sod., 2008) in številne ireverzibilne probe za papainu sorodne proteaze in kaspaze (Verhelst in sod., 2006, 2007; Sexton in sod., 2007; Fonović in Bogyo, 2007). Nekatere izmed aktivnostnih prob so se izkazale kot zelo primerne za aplikacije v proteomiki in bodo v prihodnosti pomembno orodje za identifikacijo proteaz v kompleksnih bioloških vzorcih (Fonović in sod., 2007). Delo na področju razvoja aktivnostnih prob za proteaze je bilo opravljeno v sodelovanju s partnerji iz EU FP6 projekta CAMP (Sanofi Aventis) in projekta HFSP (M. Bogyo, Univerza Stanford).

Delo na področju strukturne in biokemijske karakterizacije proteaz poteka v sodelovanju s skupino dr. D. Turka. V okviru tega dela je bilo določenih več novih struktur kompleksov proteaz, tako s proteinskimi inhibitorji, kot tudi s sintetičnim reverzibilnim proteaznim imhibitorjem S-metiltiotiosulfonatom. Predvsem strukture kompleksov z S-metiltiotiosulfonatom so ključnega pomena za določitev mehanizma inaktivacije cisteinskih proteaz s pH. Ugotovili smo, da je ionski par Cys-His v aktivnem mestu ključnega pomena ne le za aktivnost, temveč tudi za stabilnost papainu sorodnih proteaz (članek v pripravi). Obsežno delo je bilo opravljeno tudi na biokemijski karakterizaciji katepsina X. Odkrili smo, da je katepsin X predvsem karboksimonopeptidaza, pojasnili smo pa tudi način njegove vezave na celično membrano in vlogo pri celični adheziji (Nascimento in sod., 2005; Puzer in sod., 2005; Kos in sod., 2005; Obermajer in sod., 2006, 2008). To delo je bilo opravljeno v sodelovanju z raziskovalnima skupinama dr. L. Juliana in dr. J. Kosa. Poleg tega smo razkrili, da imajo katepsini K, S in L različne elastinolitske lastnosti in vitro (Novinec in sod., 2007).

Na primeru katepsina B smo določili molekularne mehanizme aktivacije cisteinskih katepsinov z glikozaminoglikani. Pri tem modelu se je izkazalo, da začetna vezava glikozaminoglikana zadostuje za pretvorbo prokatepsina v boljši substrat za zrel katepsin in tako zviša encimsko aktivnost proencima (Caglić in sod., 2007). Z uporabo aktivnostnih prob smo pokazali, da ima tudi prokatepsin B določeno encimsko aktivnost. Tako smo dobili odgovor na eno izmed ključnih vprašanj s področja aktivacije katepsinov in še dodatno potrdilo rezultatov študije z glikozaminoglikani (članek v pripravi). Opazili smo, da glikozaminoglikani pospešijo tudi aktivacijo katepsina S pri nevtralnem pH, kar bi lahko imelo pomembno fiziološko vlogo (Vasiljeva in sod., 2005). Kljub temu, da aktivacija proinflammatoryh kaspaz s strani katepsinov ni bila potrjena, pa vloga katepsinov pri vnetnih obolenjih ostaja predmet naših raziskav. Predvsem zato, ker je bilo odkrito povečano izražanje katepsina B in v manjši meri katepsina S, v sinuvijalni tekočini bolnikov z revmatoidnim artritisom.

Zelo uspešne so bile tudi naše raziskave na področju celične smrti. Delo smo osredotočili predvsem na apoptotske procese, pri katerih sodelujejo cisteinski katepsini. Pokazali smo, da katepsini, ki se sprostijo iz lizosomov lahko aktivirajo proapoptotski faktor Bid. To pomembno povezavo med lizosomi in apoptozo smo potrdili na celičnem modelu, pri katerem smo lizosome selektivno destabilizirali z LeuLeuOMe (Cirman in sod., 2004). Za nadaljno regulacijo apoptotne poti pri kateri sodelujejo katepsini so bistvenega pomena mitohondriji, celotna pot pa je odvisna tudi od kaspaz (Turk in Stoka, 2007; Droga-Mazovec in sod., 2008). Katepsini cepijo tudi nekatere antiapoptotske proteine za katere je znano, da imajo povišano izražanje pri določenih vrstah raka. Takšni antiapoptotski proteini so inhibitor kaspaz XIAP in člani Bcl2 družine (Droga-Mazovec in sod., 2008). Selektivna disrupcija lizosomov bi zato lahko bila uporaben pristop k zdravljenju raka. Poleg že omenjenih substratov kaspaz smo identificirali tudi nove substrate katepsinov, proteine MAGUK. Poleg katepsinov proteine MAGUK cepijo tudi kaspaze in grancimi, ne pa serinska proteaza Omi, ki se sprostijo iz mitohondrijev med apoptozo.

Zgodnja cepitev MAGUK proteinov s kaspazami je pomembna za pravilno odstopanje celic od podlage (Gregorc in sod., 2005, 2007; Ivanova in sod., 2007, članek v pripravi). Ugotovili smo tudi, da katepsini ne sodelujejo pri apoptotični poti preko Fas receptorja (Bojič in sod., 2007) in pri apoptozi timocitov inducirani z staurosporinom (Kopitar-Jerala in sod., 2005). Regulacija transkripcije apoptotskih genov (kaspaze, Smac/Diablo, APAF-1), je povezana tudi s staranjem in nevrodegeneracijo, vendar pa neposredni vpliv katepsinov na navrodegeneracijo še ni bil dokazan.

Zanimive rezultate smo dobili pri raziskavah procesov celične smrti parazita *T. cruzi* (sodelovanje s laboratorijem JJ Cazulla), kjer smo identificirali več metakaspaz, vendar pa nismo uspeli potrditi njihove vpletenosti v procese celične smrti (Kosec in sod., 2007). Še pomembnejši pa so bili naši rezultati na področju autofagije parazita. Identificirali smo minimalen mehanizem potreben za autofagijo, ki temelji izključno na Atg4-Atg8 sistemu konjugacije. Določili smo komponente autofagnega mehanizma in pokazali, da se autofagija sproži med stradanjem in diferenciacijo parazita kar pomeni, da zviša njegove možnosti preživetja. Protein Atg4 (cisteinska proteaza) predstavlja tudi možno farmakološko tarčo za zdravljenje Chagasove bolezni (Alvarez in sod., 2008a,b).

Pomemben del našega dela je predstavljal vloga katepsinov pri razvoju raka (Turk in sod., 2004). V sodelovanju s C. Petersom in T. Reinheckelom smo na mišjem modelu PyMT pokazali, da katepsin B sodeluje pri razvoju raka dojke, ter da katepsin B ne izvira le iz tumorja temveč tudi iz celic strome. Katepsin B ni vplival na apoptozo primarnih rakastih celic (apoptoza je bila inducirana z faktorjem TNF- α), kar je v nasprotju z predhodnimi rezultati testov na imortaliziranih celičnih linijah (Vasiljeva in sod., 2006, 2008).

Več pomembnih odkritij je bilo narejenih na področju proteinskih inhibitorjev. Pokazali smo, da se lokalizacija cistatina C (inhibitor je naša skupina odkrila leta 1983) razlikuje v zrelih in nezrelih dendritskih celicah. Lokalizacija cistatina C v dendritih se ujema z lokalizacijo katepsina S kar pomeni, da cistatin C v teh celicah do določene mere regulira aktivnost katepsina S (Zavašnik-Bergant in sod., 2005). Tudi lokalizacija fragmenta invariantne verige p41 (član tiropinske družine inhibitorjev, odkrit v naši skupini), se v makrofagih ujema z lokalizacijo katepsinov L in H, kar je v skladu z domnevno regulatorno vlogo p41 (Zavašnik-Bergant in sod., 2004). Izrazili smo cistatin F in določili njegove inhibitorne lastnosti. Odkrili smo, da ima cistatin F različno afiniteto do različnih katepsinov, v celicah promonocitov U937 pa je lokaliziran skupaj s katepsinom H in X. Zanimivo je, da cistatin F v celicah ni lokaliziran skupaj s cistatinom C, kar nakazuje različno vlogo obeh inhibitorjev (Langerholc in sod., 2005). Nadaljevali smo tudi s karakterizacijo proteoglikana testikana, ki se nahaja predvsem v možganih in sodi med inhibitorje tipa Tg-1. Testikan v nizkih koncentracijah deluje kot inhibitor katepsina L, pri visokih koncentracijah inhibitorja in katepsina pa deluje kot substrat (Meh in sod., 2005). V sodelovanju s V. Hook smo opravili karakterizacijo novega serpina endopina 2C, ki močno inhibira katepsin L, ne pa serinske proteaze elastaze. Določili smo tudi mehanizem te inhibicije (Hwang in sod., 2005, 2006).

Nadaljevali smo tudi s študijami tvorbe amiloidnih fibrilov. Za eksperimentalni model smo izbrali inhibitorje stefine, ki so bili odkriti v naši skupini. Stefina A in B oba tvorita tipične amiloidne fibrile, ki imajo vse karakteristične lastnosti fibril (Jenko in sod., 2004). Večjo sposobnost tvorbe fibrilov ima stefin B, kar je verjetno posledica različnih strukturnih lastnosti obeh stefinov, ta lastnost pa ne korelira s stabilnostjo obeh proteinov (Kenig in sod., 2004, 2006). Na osnovi študij mehanizma tvorbe amiloidnih fibril, smo naredili kinetični model tvorbe fibril (Žerovnik in sod., 2007). Skupaj s skupino za strukturno biologijo (pod vodstvom Dušana Turka) smo določili kristalno strukturo tetramera stefina B, iz katere je razvidno, da je izomerizacija prolinskih aminokislinskih preostankov kritični korak pri tvorbi tetramera (Jenko-Kokalj in sod., 2007). Dobljeni rezultat je bistvenega pomena za razumevanje tvorbe amiloidnih plakov, ki nastanejo pri procesu nevrodegeneracije. Nadaljne raziskave so razkrile, da so predfibrilarni agregati stefina B toksični in da preko interakcij s kislimi fosfolipidnimi membranami tvorijo pore v lipidnem dvosloju (Anderluh in sod., 2005; Rabzelj in sod., 2008). Podobno toksičnost smo opazili tudi pri mutanti stefina B, ki tvori obliko razrahljanega klobčiča (molten globule) (Čeru in Žerovnik, 2008). Tvorbo fibril stefina B inhibira vezava bakrovih ionov Cu^{2+} , ki pa se ne vežejo na stefin A (Žerovnik in sod., 2006).

Poleg cisteinskih katepsinov, kaspaz in njihovih inhibitorjev je bil del naših raziskav usmerjen tudi k drugim proteazam. Pokazali smo, da je proregija lizosomske dipeptidaze pomembna za aktivacijo in dimerizacijo tega encima (Dolenc in sod., 2007). Trenutno poteka tudi nadaljna biološka karakterizacija lizosomske dipeptidaze. Določili smo lastnosti nekaterih aspartatnih in cisteinskih proteaz insektov (Rabossi in sod., 2004, 2008) in povzročitelja malarije (Arastu-Kapur in sod., 2008).

V dodatku so našete vse zgoraj omenjene reference pri katerih je naša skupina dala pomemben prispevek (glej Dodatek). Zaradi prostorske omejitve, ni bilo mogoče pripraviti bolj podrobnega poročila in smo omenili le bolj pomembne dosežke. Prepričani smo, da smo še posebej v zadnjih dveh letih naredili velik napredek na našem področju in s tem postavili trdne

temelje za nadaljevanje raziskovalnega programa.
--

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Izpolnili smo vse zadane programske cilje, nekatere manjše spremembe raziskovalnega programa pa smo uvedli v skladu s spremembami smernic razvoja področja proteolize. V času izvajanja projekta se je pokazala potreba po izvedbi nekaterih eksperimentov v sodelovanju z uglednimi raziskovalnimi skupinami v svetu. Pogosto je bila razlog temu boljša in sodobnejša oprema, kot tudi dostop do nekaterih substanc, ki niso komercialno doseglive. Prav tako so se v času izvedbe projekta nekateri mladi raziskovalci izpopolnjevali v tujini in s tem doprinali k čim bolj kvalitetni realizaciji programa. To je razvidno tudi iz skupnih publikacij, kjer nastopajo tako naše raziskovalne skupine kot tudi raziskovalci iz tujine. Lahko sklenemo, da so bili raziskovalni cilji ne samo realizirani pač pa tudi preseženi.

Potrebno pa je poudariti da so materialni stroški premajhni za kvalitetno izvajanje programa ter smo bili zato pogosto prisiljeni v sodelave, kar v normalnih pogojih ne bi bilo potrebno. S tem smo pogosto omogočali tujem raziskovalcem da so si pomagali z našimi biološkimi vzorci ter nastopali kot konkurenti. Kljub več letnim opozorilom se stanje ni spremenilo. Dejstvo je da je z vrednostjo cene ure v razredu D ne mogoče dosegati še boljših rezultatov. O infrastrukturi pa tudi ni vredno izgubljati besed, saj na to bedno stanje več čas opozarjamo. Očitno je tudi, da je razdrobljenost raziskav naredila svoje, kar vpliva na kvaliteto slovenske znanosti in njeno vlogo v mednarodnem prostoru. Če bi bilo stanje boljše bi bili lahko zastavljeni raziskovalni cilji kot njihova realizacija še višji. Kot vodja programa sem prepričan, da eventualni tuji recenzenti niso seznanjeni s pogoji dela raziskovalcev pri nas, ki so neprimerljivi s pogoji v razvitih državah EU.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Ker ni bilo bistvenih sprememb v času izvajanja tega raziskovalnega programa niso potrebne dodatne utemeljitve.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

	Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Ciljanje proteaz: uspehi, neuspehi in možnosti v prihodnje.
		ANG	Targeting proteases: successes, failures and future prospects.
	Opis	SLO	V članku se pojasnjeni osnovni principi delovanja proteaz, regulacija njihove aktivnosti, uspešni in neuspešni primeri priprave zdravil. Posebej so navedeni ACE inhibitorji kot uspešna zdravila za regulacijo krvnega pritiska. Prikazana je vrsta inhibitorjev proteaz kot zdravil, ki so že v klinični uporabi. Pomemben doprinos k poznavanju področja predstavlja pristop k pravilno izbrani strategiji razvoja in izdelavi zdravil. Navedena so tudi nova potencialna zdravila, ki so še v pripravi v farmacevtskih tovarnah. Citiran 85 krat od Septembra 2006.
		ANG	Proteases are now seen as extremely important signaling molecules, which have a critical role in a number of essential physiological processes, including pathological ones. An overview of guidelines on how to develop protease inhibitors. Many drugs based on enzyme inhibition are described, including the ACE inhibitors, which regulate blood pressure. New protease inhibitors, which are still in clinical or preclinical development are also described. Definitely a new and original view on this area, which is of major importance for the development of new drugs. Cited 85 times since September 2006.
	Objavljeno v		TURK, Boris. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. Nature reviews, Drug discovery, 2006, vol. 5, str. 785-799. JCR IF (2006): 20.970
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS.SI-ID		20086311
	Naslov	SLO	Cisteinke katepsini (proteaze) - v glavni vlogi pri raku ? (na glavnem odru pri raku?).
		ANG	Cysteine cathepsins (proteases) - on the main stage of cancer?

	Opis	SLO	Prikazano je, da je povišana aktivnost cisteinskih katepsinov povezana z angiogenetsko vaskulaturu in invazivno fronto raka pri njegovem razvoju pri transgenih miših z uporabo kemijskih markerjev aktivnega mesta ter molekularnim prikazovanjem. Širokospektralni inhibitor cisteinskih katepsinov epoksidnega tipa JpmOEt je uspešno blokiral tumorogenezo v različnih stopnjah razvoja pri RIP1-Tag2 transgenih miših. To omogoča nove terapevtske možnosti pri zdravljenju raka. Članek je nastal na povabilo urednika te zelo ugledne revije kot "preview" članek. Citiran 40 krat
		ANG	It has been demonstrated that the increased cysteine cathepsins activity is associated with angiogenic vasculature and invasive fronts of carcinomas during tumorigenesis in transgenic mouse models using activity-based chemical probes and in vivo imaging. A broad-spectrum epoxide type cysteine cathepsin inhibitor JPM-OEt was shown to effectively block several stages of tumorigenesis in the RIP1-Tag2 transgenic mouse model, offering new therapeutic opportunities in cancer treatment. This is a preview paper by invitation to the first author. Cited 40 times.
	Objavljeno v		TURK, Vito, KOS, Janko, TURK, Boris. Cysteine cathepsins (proteases) - on the main stage of cancer?, Cancer Cell, 2004, vol. 5, str. 409-410. JCR IF: 18.122, SE (3/123), oncology, x: 3.61
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		18246695
3.	Naslov	SLO	Selektivno razbitje lizosomov v HeLa celicah sproža apoptozo s pomočjo cepitve Bid-a z večimi papainu-podobnimi lizosomalnimi katepsini.
		ANG	Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of Bid by multiple papain-like lysosomal cathepsins.
	Opis	SLO	S selektivnim poškodovanjem lizosomov v celičnem modelu (HeLa) sprožimo apoptozo kot posledico sproščanja cisteinskih katepsinov v citosol in posledične aktivacije kaspaz. Pokazali smo tudi, da je v tem celičnem modelu tarča katepsinov Bid. Nadalje smo pokazali, da različni katepsini lahko cepijo Bid in vitro in sprožijo sproščanje citokroma c iz lizosomov. To delo je tako pomemben doprinos k razumevanju molekularnih mehanizmov lizosomalnih poti pri apoptozi. 128 citatov.
		ANG	In this work we have demonstrated that selective lysosome disruption in a cellular model (HeLa) can induce apoptosis through the release of cysteine cathepsins to the cytosol and subsequent caspase activation. Bid was shown to be the target for cysteine cathepsins in this cellular model. We have further shown that multiple cathepsins can cleave Bid in vitro and induce cytochrome c release from mitochondria. This work is thus a major contribution towards understanding of the molecular mechanism of lysosomal pathways to apoptosis. Cited 128 times
	Objavljeno v		CIRMAN, Tina, OREŠIČ, Kristina, DROGA-MAZOVEC, Gabriela, TURK, Vito, REED, John C., MYERS, Richard M., SALVESEN, Guy S., TURK, Boris. Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of bid by multiple papain-like lysosomal cathepsins. J Biol Chem, 2004, vol. 279, str. 3578-3587. JCR IF: 6.355, SE (31/261), biochemistry & molecular biology.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		18033959
4.	Naslov	SLO	Selektivne sonde za določanje aktivnosti cisteinskih katepsinov.
		ANG	Selective activity-based probes for cysteine cathepsins.
	Opis	SLO	Selektivne sonde za detekcijo aktivnosti proteaz v celičnih sistemih smo razvili s pomočjo t.i. obratnega "designa", pri čemer smo kot osnovo uporabili molekule, ki so že bile optimizirane v predkličnem testiranju, in ne substratne molekule. Tak način nudi veliko prednost pred obstoječimi sondami in predstavlja odlično izhodišče za nadaljnje delo pri razvoju zdravil. Usmerjeno je v in vivo spremljanje proteaz pri različnih boleznih (rak, osteoporoza, vnetna obolenja). Nadaljnji cilji projekta so identifikacija novih tarč za zdravila in spremljanje učinkovitosti zdravljenja bolezni.
			Selective cell permeable activity-based probes for detection of cysteine cathepsins in cellular systems were developed by the so-called reverse-design from the existing optimized compounds in preclinical development. This offers an enormous advantage over existing probes, as such compounds

		ANG	have been already optimized for in vivo use. It also provides excellent basis for future work in drug discovery, focusing on in vivo imaging of proteases in various diseases such as cancer, osteoporosis and inflammatory diseases with a further goal to identify new targets and/or to monitor disease treatment.
	Objavljeno v		WATZKE, Anja, KOSEC, Gregor, KINDERMANN, Maik, JESKE, Volker, NESTLER, Hans-Peter, TURK, Vito, TURK, Boris*, WENDT, K. Ulrich*. Selective activity-based probes for cysteine cathepsins. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, vol. 47, str. 406-409. *Shared last authorship. JCR IF (2006): 10.232, chemistry, multidisciplinary; 4/124.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		21274663
5.	Naslov	SLO	Avtofagija je vključena v prehranjevalni stres in diferenciacijo pri <i>Trypanosoma cruzi</i> .
		ANG	Autophagy is involved in nutritional stress and differentiation in <i>Trypanosoma cruzi</i> .
	Opis	SLO	Odkrili smo, da je molekularni mehanizem avtofagije ohranjen pri parazitu <i>Trypanosoma cruzi</i> in da je avtofagija pomembna za diferenciacijo in preživetje parazita pri stradanju. Odkrili smo tudi, da je od dveh ubikvitinu sorodnih sistemov, ki imata pomembno vlogo pri biogenezi avtofagosoma, verjetno prisoten le Atg8 konjugacijski sistem. Tudi smo ugotovili, da je avtofagija kritična za diferenciacijo parazita, kajti to predstavlja možno tarčo za zdravljenje Chagasove bolezni. Članek je dobil oznako "must read" z Faculty of 1000 Biology. http://www.f1000biology.com/article/id/1100052/evaluation
		ANG	This paper got a mark "must read" by Faculty of 1000 Biology indicating importance for a new hypothesis, new finding and a novel drug target. (http://www.f1000biology.com/article/id/1100052/evaluation)
	Objavljeno v		ALVAREZ, Vanina, KOSEC, Gregor, SANT'ANNA, Celso, TURK, Vito, CAZZULO, Juan José, TURK, Boris. Autophagy is involved in nutritional stress and differentiation in <i>Trypanosoma cruzi</i> . J Biol Chem, 2008, vol. 283, no. 6, str. 3454-3464. JCR IF (2006): 5.808, IFmax: 36.525, IFmin: 4.1, x: 3.64; biochemistry & molecular biology; 39/262
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		21275175

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Human Frontiers Science Program grant nagrada (2006). (ni prevedljivo oz. prevod je nesmislen)
		ANG	Human Frontiers Science Program grant award (2006).
	Opis	SLO	Zelo prestižni projekti, ki jih podelijo odličnim znanstvenikom, ki delajo na konici svetovne znanosti na področju naravoslovja. Boris Turk je prvi slovenski raziskovalec v Sloveniji, ki je dobil to priznanje skupaj s kolegi iz University of Tokyo (S. Ishiura), Stanford University (M. Bogyo) in The Burnham Institute (G. Salvesen) za predlagane raziskave o vlogi proteaz pri nevrodegeneraciji, ki jo povzročajo homopolimerni aminokislinski vključki, kot na primer poliglutaminski pri Huntingtonovi bolezni. To priznanje je zelo pomembno za mednarodno promocijo Slovenije.
		ANG	A very prestigious grant awarded to excellent scientists working at the cutting edge of natural sciences. Less than 4% of the applications are funded. B. Turk is the first Slovene scientist working in Slovenia receiving the grant together with colleagues from University of Tokyo (S. Ishiura), Stanford University (M. Bogyo) and Burnham Institute (G. Salvesen) for the work on the role of proteases in neurodegeneration caused by homopolymeric amino acid tracts such as polyglutamines in Huntington disease. Crucial for promotion of Slovenia.
	Šifra		E.02 Mednarodne nagrade
	Objavljeno v		http://www.hfsp.org/

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	22527783
2.	Naslov	<i>SLO</i> Članstvo v akademijah in sorodnih organizacijah.
		<i>ANG</i> Membership in Academies and related organizations
	Opis	<i>SLO</i> V. Turk je bil leta 2005 izvoljen za člana SAZU in za člana World Academy of Art and Science (ZDA), kar je izjemno priznanje za vrhunske znanstvene dosežke in pomembno tudi za promocijo Slovenije v svetu. Poleg tega sta V. Turk in B. Turk (izvoljen leta 2007) edina aktivna člana EMBO (European Molecular Biology Organisation) iz Slovenije. EMBO vključuje približno 1300 uglednih članov, od katerih jih je približno 50 tudi Nobelovih nagrajencev.
		<i>ANG</i> V. Turk was elected for a Member of Slovenian Academy of Sciences and Arts, Ljubljana and of the World Academy of Art and Science, both in 2005. In addition, V. Turk and B. Turk (since 2007) are the only active members of EMBO (European Molecular Biology Organisation) in Slovenia. EMBO is the most important professional organization in the field in Europe, gathering only the best scientists, including almost 50 Nobel Laureates among cca 1300 members, which were all elected.
	Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
	Objavljeno v	SAZU (Slovenian Academy of Sciences and Arts), World Academy of Art and Science, http://www.embo.org
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela
	COBISS.SI-ID	99999999
3.	Naslov	<i>SLO</i> Članstvo v uredniških odborih, strokovnih telesih, ipd.
		<i>ANG</i> Editorial, functions in Boards of International Organizations, etc
	Opis	<i>SLO</i> V. Turk je bil član IUBMB Executive Committee in predsedujoči IUBMB Committee on Symposia and Interest Groups. Je član uredniškega odbora revije Arch. Biochem. Biophys (2004-) in je bil sekcijski urednik revije (2004-2006). B. Turk je bil član sveta International Proteolysis Society (2001-2005), je član upravnega odbora European Cell Death Organization (2005-) in generalni sekretar organizacije (2008-). B. Turk je član IUBMB Committee on Symposia and Interest Groups. B. Turk je bil gostujoči izvršni urednik revije Curr. Pharm. Des (2007) in je izvršni urednik revije Biol. Chem. (2008-).
		<i>ANG</i> V. Turk was a Member of IUBMB Executive Committee and Chairman of IUBMB Committee on Symposia and Interest Groups. He is a member of Editorial Board of Arch. Biochem. Biophys (2004-) and was a Section Editor (2004-2006). B. Turk was an International Proteolysis Society Councilor (2001-2005); Member of Board of directors of the European Cell Death Organization (2005-) and Secretary General (2008-). He is also a member of IUBMB Committee on Symposia and Interest Groups. B Turk was in 2007 Guest Executive Editor of Curr. Pharm. Des. and Executive Editor of the journal Biol. Chem (2008-).
	Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
	Objavljeno v	http://www.ecdo.eu ; http://www.iubmb.org ; Biological chemistry. Turk, Boris (član uredniškega odbora 2003-2008, urednik 2008-). Berlin; New York: Walter de Gruyter. ISSN 1431-6730. Current pharmaceutical design. Turk, Boris (gostujoči urednik 2007-). Schiphol: Bentham Science Publishers. ISSN 1381-6128.
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela
	COBISS.SI-ID	16094247
4.	Naslov	<i>SLO</i> Organizacija znanstvenih srečanj.
		<i>ANG</i> Meeting Organisation.
	Opis	<i>SLO</i> Skupina je vsako leto organizirala eno mednarodno srečanje s področja proteolize in njene regulacije (skupno 5), pri čemer sta se izmenjavali problematiki cisteinskih proteaz in splošne proteolize. V letu 2007, B. Turk je organiziral 15. ECDO letno srečanje posvečeno celični smrti v Portorožu. B. Turk in V. Turk sta bila člana organizacijskih in/ali znanstvenih odborov, vodje sekcij ter vabljeni predavatelja na številnih domačih in tujih

			znanstvenih srečanjih (npr. IPS kongresa leta 2005 in 2007, ECDO kongres 2006 in 2007), kar je vse izredno pomembno za promocijo Slovenije v svetu.
		ANG	The group organized one International Meeting on Proteases and their Regulation every year (5 in total), alternating between cysteine protease oriented meeting and general proteolysis meeting. In 2007, B. Turk organized the 15. ECDO annual conference on Cell Death in Portorož. B. Turk and V. Turk were members of Organizing and/or Scientific Committees and Session Chairs at numerous international and domestic meetings (e. g. IPS Meetings in 2005 and 2007, ECDO Meetings in 2006 and 2007, ...). Crucial for promotion of Slovenia worldwide.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	ISBN 961-6303-58-9; ISBN 961-6303-70-8; ISBN 961-6303-80-5; ISBN 978-961-6303-92-7; ISBN 978-961-264-001-9; http://www.ips2007patras.gr/ ; http://www.ecdo.eu/cagliari/Textfiles_PDF/Leaflet_V4.doc ; http://www.ecdo.eu/portoroz/textfiles_PDF/Information%20brochure_15ECDO.pdf ; http://www.protease.org/QuickCuts/QC6-QuickCuts-June%202004.pdf	
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
	COBISS.SI-ID	215376384	
5.	Naslov	SLO	Metode za zaščito razlin proti insekton ali nematodam s transformacijami nukleinskih kislin ki izražajo ekvistatin.
		ANG	Method for plant protection against insects or nematodes by transformations with a nucleic acid encoding equistatin.
	Opis	SLO	Patent obravnava pripravo krompirja kot GMO odpornega na Koloradskega hrošča, kar je rezultat našega odkritja da je ekvistatin, izoliran iz morskih vetrnic, efekten proteinski inhibitor cisteinskih in aspartatnih proteinaz. Delo je rezultat večletnega raziskovalnega dela naše in Nizozemske skupine, ki je rezultiralo v publikacijah ter nekaj patentih, vključno s patenti v EU in ZDA.
		ANG	The patent deals with genetically modified potato (GMO organism) which is resistant to Colorado potato beetle. This is the result of our discovery that equistatin from Sea anemonae effectively inhibits cysteine and aspartic proteinases. This work is the result of many years investigation of our and the Dutch group which resulted in several publications and patents including EU and USA.
	Šifra	F.32 Mednarodni patent	
	Objavljeno v	JONGSMA, Maarten Anthonie, ŠTRUKELJ, Borut, LENARČIČ, Brigita, GRUDEN, Kristina, TURK, Vito, BOSCH, Hendrik J., STIEKEMA, Willem J. Johannes. Method for plant protection against insects or nematodes by transformations with a nucleic acid encoding equistatin : Patent number: WO98/58068 : United States Patent 6,861,578. [S.l.: s.n.], March 1, 2005. 80 str.	
	Tipologija	2.24 Patent	
	COBISS.SI-ID	1746033	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Razgradnja beljakovin, ki poteka intra- in ekstra-celularno, je eden najpomembnejših življenjskih procesov pri katerem imajo proteolizni encimi ključno vlogo. V normalnih pogojih je proteoliza strogo regulirana predvsem z aktivacijo neaktivnih prekurzorjev proteaz ter endogenimi inhibitorji (Lopez-Otin in Overall, 2002; Turk, 2006). Z dosedanjimi raziskavami je naša raziskovalna skupina ključno doprinesla k poznavanju tega področja z naslednjimi odkritji: katepsinov S in X, inhibitorjev cistatina C in družin stefinov (A, B, C in D), kininogenov in kasneje tiropinov. Študije karakterizacije cisteinskih proteaz in njihovih inhibitorjev, razumevanje mehanizma delovanja in interakcij, določitve 3-D struktur (v sodelavi s skupino Nobelovega nagajenca dr. R. Huberja ter kasneje dr. D. Turka) ter raziskave njihove fiziološke vloge, kamor sodijo tudi naše pionirske raziskave povezave lizosomskih katepsinov z aktivacijo kaspaz pri apoptozi (Stoka in sod., 2001; Cirman in sod., 2004; Droga-Mazovec in sod., 2008)

ter raziskave avtofagije pri paraziti (Alvarez in sod. 2008), uvrščajo naše raziskave na tem področju v svetovni vrh. To dokazuje tudi velika citiranost naših del v tem konkurenčnem področju raziskav. Predloženi raziskovalni program odpira nove možnosti za nadaljnje razumevanje fiziološke vloge in regulacije preiskovanih proteaz v normalnih in patoloških stanjih (rak, nevrodegenerativna obolenja, vnetni procesi, itd.) kot tudi možnosti za racionalno načrtovanje zdravil. Zato utemeljeno pričakujemo, da bo dosedanje raziskovanje, ki je bilo opravljeno kvalitetno dobra osnova tudi za prihodnje šestletno obdobje. Aktualnost te problematike pa se kaže v izjemnem interesu najpomembnejših farmacevtskih multinacionalk, kjer proteaze in med njimi kathepsini že sedaj zavzemajo eno od ključnih mest v njihovih raziskavah. Raziskovalna problematika se vključuje tako v 6. kot v 7. OP. Sicer pa raziskave v programu spadajo med najbolj atraktivna področja biomedicine, agronomije in farmacevtike, da naštejemo le nekatere. Da spadajo dosedanja dosežki med vrhunske v svetovnem merilu dokazujejo številne objave v najpomembnejših mednarodnih revijah, med katerimi je tudi 12 člankov z IF > 10,0 po letu 1990 in posledična visoka citiranost del vodje programa Prof. dr. V. Turka (skoraj 11000 citatov, h-index 51, najbolj citiran znanstvenik v Sloveniji po letu 1991) kot tudi novega vodje programa Prof. dr. B. Turka (skupno ~3000 citatov, h-index 27) in ostalih sodelavcev ter mednarodna sodelovanja z vrsto odličnih raziskovalcev v svetu.

ANG

Protein processing and degradation, which can be intra- or extracellular, is one of the most important physiological processes with a key role of proteolytic enzymes. Under normal conditions proteolysis is a highly regulated process, where protease activities are largely controlled by activation of inactive zymogens and through inhibition by endogenous inhibitors. (Lopez-Otin in Overall, 2002; Turk, 2006). In the past, our research group has contributed significantly to the development of the field with the following discoveries: discoveries of cathepsins S, X, discoveries of endogenous inhibitors cystatin C, the stefins (A, B, C and D), kininogens and later thyrolyns. The studies of characterization of cysteine cathepsins and their inhibitors, understanding of their mechanism of action and their interaction with inhibitors, their 3-D structure determination (in collaboration with group of Nobel laureate dr. R. Huber and later dr. D. Turk), and the studies of the physiological roles of cysteine protease including our pioneering work on the connections between the lysosomal proteases and the caspases during apoptosis (Stoka et al., 2001; Cirman et al., 2004; Droga-Mazovec et al., 2008) and their role during autophagy in parasites (Alvarez et al., 2008), classify our research at the cutting edge in this area of research. This is reflected also in high citation of our works in this competitive field. The proposed research program offers new possibilities for further understanding of protease regulation, physiological processes involving proteases investigated in normal and pathological conditions (cancer, neurodegeneration, inflammation, etc.), as well as possibilities for rational drug design. Therefore, we have good arguments to expect that the proposed research will be accomplished successfully also in the next six year period. A major interest of the pharmaceutical companies for proteases and among them also the cathepsins are supporting the idea that this problematics is extremely important. Moreover, the research topics are among the topics of FP6 and FP7 research programmes. It can be concluded that the proposed research topics belong among the most attractive areas of research in the fields of biomedicine, agriculture and pharmacy, to list just some of them. A further confirmation for the high level of scientific achievements of the group is evident from numerous publications in the most important international journals, including 12 publications in the journals with IF > 10.0 since 1990 and consequently the high citation of the works of the programme leader Prof. Dr. V. Turk (over 11000 citations total, H-index 51; the most cited Slovene scientist after 1991) and the new programme leader Prof. Dr. B. Turk (~3000 citations total; H-index 27), as well as of the other researchers. Moreover, this is evident also from the list of international collaborations with a number of top class researchers worldwide.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Raziskave programske skupine so bazičnega značaja in kot take prispevajo z mnogimi odličnimi objavami v svetovno zakladnico znanj. Raziskave razgradnje beljakovin so ključnega pomena za razumevanje normalnih procesov v živih organizmih kot tudi pri bolezenskih stanjih. Skoraj ni bolezni, ki ne bi bila povezana s proteoliznimi encimi in njihovo povišano in/ali nekontrolirano aktivnostjo. Zaradi svojega pomena ter odličnih dosežkov raziskave omogočajo neposredno uporabo v modernih industrijskih laboratorijih in proizvodnji ter kliničnih laboratorijih. Prav tako pa so raziskave pomembne n.pr. pri bioterrorizmu ter različnih obolenjih z razvojem biosenzorjev ter diagnostiko.

Na tem programu je bilo že do sedaj opravljenih preko 200 diplomskih del, več kot 40 magistrskih in preko 30 doktoratov znanosti. Mnogi raziskovalci so nato odšli v druge laboratorije na institutih ter univerzah. Na Univerzi v Ljubljani (UL) raziskovalci te programske

skupine tvorijo jedro biokemijske smeri ter katedre za biokemijo FKKT UL. Mnogi raziskovalci so se zaposlili v farmacevtski industriji, tako npr. samo v letu 2007 trije v Lek v novih obratih za proizvodnjo rekombinantnih proteinov. Iz dosedanih raziskav je bil skupaj z raziskovalci Krke razvit program diagnostike na osnovi monoklonskih protiteles proti katepsinom in cistatinom za zgodnjo diagnostiko raka. Iz tega področja izhaja tudi več patentov. S tovarno Lek smo sodelovali pri razvoju antibiotikov ter na drugih programih. Obe tovarni sta tudi finančno podprli postavitev novih laboratorijev za celično biologijo ki omogočajo delo po najnovejših standardih. Iz navedenega sledi, da je predložen program aktualen, konkurenčen in interdisciplinaren. Te raziskave iz področij biokemije, molekularne in celične biologije so ključne za postavitev moderne biotehnologije. Odlična aktualna znanost ter njen prenos v moderno tehnologijo pa so ključnega pomena za trajen družbeno-ekonomski razvoj in konkurenčnost Slovenije ter njeno umestitev med razvite članice Evropske skupnosti. S temi dosežki tako doprinasamo tudi h kulturnemu dvigu Slovenije, saj sta tako znanost kot umetnost pri tem nepogrešljivi. Skupina je organizirala tudi vrsto mednarodnih srečanj na katerih so sodelovali tudi odlični tuji raziskovalci iz univerz in industrije vključno z več nobelovimi nagrajenci. Vzpostavljena je bila vrsta mednarodnih sodelav kar vse doprinaso k mednarodnemu ugledu Slovenije. Tako je dr. Vito Turk opravljal vodilne funkcije v Zvezi Evropskih Biokemijskih Društev in IUBMB, ter je član Slovenske Akademije Znanosti, EMBO, Evropske Akademije (London) itd. dr. Boris Turk je generalni sekretar European Cell Death Organization, bil je član izvršnega odbora Mednarodne Zveze za Proteolizo (IPS-2001-2005), je član EMBO od 2007 in dobitnik Zoisovega priznanja za pomembne dosežke na področju biokemije proteaz, pa tudi raziskovalci programske skupine so prejeli nekatera priznanja.

ANG

Programme team performs basic research and contributes to the world treasure knowledge by numerous excellent publications. Research of protein processing is of major importance for the understanding of physiological processes in living organisms in health and disease. There is almost no disease, which would not be associated with proteolytic enzymes and their increased and/or uncontrolled activity. Because of their importance and excellent achievements the research results enable immediate usage in modern industrial laboratories and in clinical laboratories. Similarly, studies are important for defense e.g. in bioterrorism, and for the development of biosensors and diagnostics.

Research within this programme lead to over 200 finished BSc theses, over 40 MSc theses and over 30 PhD theses. After finishing their studies, numerous researchers left the group and went to other institutes and universities. At the University of Ljubljana (UL) researchers from this programme form the core of the biochemistry program and chair of biochemistry at FKKT UL. A number of the researchers went to pharmaceutical industry, including the three PhD's who got employed in Lek in the new facility for recombinant protein production. As a result of previous investigations, a new diagnostic program for early cancer diagnosis was developed on the basis of monoclonal antibodies against cysteine cathepsins and cystatins together with the researchers from Krka pharmaceuticals. This research also resulted in several patents. With Lek d.d. we have been collaborating on antibiotics development and other programmes. Both Krka and Lek have financially supported establishment of our new laboratories for cell biology, which enable research at the highest standard (GLP). It can be concluded that the proposed application is very up-to-date, competitive and interdisciplinary. Investigations like this combining biochemistry, and molecular and cell biology are critically important for the development of modern biotechnology. Excellent and up-to-date science and its transfer to modern technology are of major importance for the sustainable socio-economic development and competitiveness of Slovenia and its classification among the developed members of EC. With our achievements we contribute also to the cultural rise of Slovenia as both science and arts are indispensable for that.

The group organized a number of international meetings with participation of numerous excellent foreign researchers from academia and industry, including several Nobel laureates. A number of international collaborations have been established, which all contribute to the international reputation of Slovenia. Dr. Vito Turk was so performing leading functions in the Federation of European Biochemical Societies (FEBS) and in IUBMB, he is a member of Slovene Academy of Sciences and Arts, EMBO, European Academy (London), etc. Dr. Boris Turk is currently Secretary General of European Cell Death Organization (ECDO), he was councilor of the International Proteolysis Society (IPS, 2001-2005), he is an EMBO member (2007-) and was awarded Zois amendment for the important achievements in the field of Biochemistry of proteolytic enzymes. In addition, other group members received various awards and amendments.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

--	--	--

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	3	3
- doktorati	11	9
- specializacije		
Skupaj:	14	12

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	5	1	
- gospodarstvo	6		
- javna uprava			
- drugo	2		
Skupaj:	13	1	0

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

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Current Pharmaceutical Design, B. Turk Guest Executive Editor	uredil 2 številki v letu 2007
2.	Biological Chemistry, B. Turk član uredniškega odbora; bo postal izvšni urednik v juliju 2008	član od leta 2003 (>40)
3.	Biochim. Biophys. Acta, V. Turk, Section Editor 2004-2006, član uredniškega odbora	član od leta 2004 (>30)
4.	Amyloids, E. Žerovnik član uredniškega odbora	član od leta 2005
5.	DOLINAR, Marko (ur.), TURK, Boris (ur.). 4th International Conference on Cysteine Proteinases and Their Inhibitors, Portorož, Slovenia, September, 11-15, 2004. Book of abstracts. Ljubljana: "Jožef Stefan" Institute, 2004. 129 str. ISBN 961-6303-58-9.	Knjiga abstraktov
6.	TURK, Boris (ur.), DOLINAR, Marko (ur.). IXth International Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Brdo, Slovenia, June 25-29, 2005. Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2005. 135 str. ISBN 961-6303-70-8.	Knjiga abstraktov
7.	DOLINAR, Marko (ur.), TURK, Boris (ur.). 5th International Conference on Cysteine Proteinases and their Inhibitors: From Structure to Regulation and Biology, Portorož, Slovenia, September 2-6, 2006. Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2006. 121 str. ISBN 961-6303-80-5.	Knjiga abstraktov
8.	DOLINAR, Marko (ur.), STOKA, Veronika (ur.), TURK, Boris (ur.). From single molecules to degradomics : book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2007. 149 str. ISBN 978-961-6303-92-7.	Knjiga abstraktov
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega

oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	1
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	5
Skupaj:	6

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

Skupina se je uspešno uveljavila v svetu na področju katepsinov ter njihovih inhibitorjev po letu 1980 ter danes sodi med vrhunske skupine na tem področju. To se odraža v številnih povezavah z vrsto uglednih skupin v svetu. Na osnovi vrhunskih znanstvenih rezultatov smo bili povabljeni k sodelovanju k trem evropskima projektom, dvema iz 6. OP in enem iz 7. OP, ki se je tudi že začel. To so STREP projekt Chemical Genomics by Activity Monitoring of Proteases (CAMP) na področju zarvojaaktivnostnih sond za cisteinske in metaloproteaze (koordinator prof. F.X. Aviles, University of Barcelona, Španija), ki vključuje 9 skupin, med njimi tudi multinacionalko Sanofi-Aventis. V okviru tega projekta sodelujemo tudi s skupino prof. A. Šalijs (UCSF, ZDA), ki je eden vodilnih svetovnih strokovnjakov s področja bioinformatike. Z njim bomo poleg dela na projektu sodelovali še pri iskanju novih substratov katepsinov ter njihovih inhibitorjev v človeškem genomu. Nadalje sodelujemo v okviru IJS (nosilec dr. M. Remškar) pri projektu NANOSAFE2, kjer proučujemo toksičnost nanodelcev in pri FP-7 projektu MICROENVIMET (Tumor microenvironment, koordinator prof. A. Noel, University of Liege, Belgija), v okviru katerega bomo proučevali vlogo proteaz pri razvoju mikrookolja tumorjev in ki se je ravnokar začel. Ključnega pomena je tudi projekt Human Frontiers Science Program (glej obširnejši opis pod 6.1), prestižen projekt v okviru katerega proučujemo vlogo proteaz pri nevrodegenerativnih obolenjih. Poleg omenjenih imamo na področju papainu sorodnih cisteinskih proteaz še dobre sodelave s prof. D. Brömmejem (University of British Columbia, Vancouver, Kanada), prof. L. Julianom (University of Sao Paulo, Brazilije) na področju kombinatorične kemije sinteze substratov za katepsine, prof. N. Katunumo (Tokushima Bunri University, Japonska) na področju specifičnih sintetskih inhibitorjev katepsinov ter njihove fiziološke vloge, prof. G. Pejlerjem (Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Švedska) na področju procesiranja proteaz z glikozaminoglikani, ter s prof. J.J. Cazzulom (Buenos Aires, Argentina) na področju parazitskih cisteinskih proteaz, predvsem kruzipaina in avtofaginov, ki imajo ključno vlogo pri Chagasovem obolenju (bilateralni projekt). Zelo plodne so tudi sodelave na področju apoptoze, pri katerih sodelujemo s prof. G. Salvesnom (The Burnham Institute, San Diego, ZDA, tudi v okviru HFSP), prof. D. Bredesenom (Buck Center for Research on Aging, Novato, ZDA) in prof. D. Huangom (Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne, Avstralija) ki spadajo med vodilne svetovne raziskovalce. Na področju apoptoze sodelujemo tudi z Evropskimi strokovnjaki in sicer s prof. P. Vandenabeelejem (University of Ghent, Belgija) predvsem na področju proevnetnih kaspaz ter substratov kaspaz, s prof. H. Walczakom (German Cancer Center, Heidelberg) na področju receptorjev iz družine TNF, z dr. L. Banksom (ICGEB, Trst) pa na področju MAGUK proteinov kot substratov kaspaz in z dr. M. Grütterjem (University of Zurich) na področju razvoja aktivnostnih sond za kaspaze. Nadalje sodelujemo s prof. C. Petersom (Albert Ludwigs University, Freiburg, Nemčija), ki je vodilni svetovni strokovnjak za knock-out eksperimente na katepsinih, s katerim sodelujemo tako na področju raka in apoptoze. S Prof. Petersom bomo še nadalje sodelovali pri iskanju fizioloških ligandov cisteinskih katepsinov na mišjih modelih, ki so jih razvili v njegovem laboratoriju in ki jih bo poslal v Ljubljano ter na področju raka in vloge katepsinov. Zelo plodne so bile sodelave s prof. Bogyem (Stanford University), s katerim sodelujemo tudi v okviru HFSP projekta. Tako smo sodelovali pri razvoju novih aktivnostnih sond, M. Fonovič pa se je izpopolnil tudi v proteomiki. Na področju proteomike smo začeli sodelovati tudi s prof. Gevaertom (University of Ghent), ki je nasploh eden vodilnih evropskih strokovnjakov za proteomiko proteaz. Na področju proteomike in identifikacije kemokinov kot katepsinskih substratov pa sodelujemo tudi s prof. C. Overallom (University of British Columbia, Vancouver). Na področju raka so pomembne še sodelave s prof. B. Sloane (Wayne State University, Detroit),

s katero smo tudi vključeni v skupen NIH projekt o vlogi proteaz pri raku dojke, ki je bil predlagan za sofinansiranje. Na področju inhibitorjev ter proteinskega zvitja pa imamo zelo uspešno sodelavo s skupino prof. J. Walthoja (University of Sheffield, V. Britanija), med drugim smo imeli tudi več skupnih mednarodnih projektov. Pomembne so še sodelave s prof. V. Hook (University of California San Diego) in s prof. A. Baicijem (University of Zurich), obe na področju inhibitorjev.

Naštete so samo nekatere najpomembnejše sodelave, sicer jih je še veliko več (glej poročilo o skupnih objavah ter skupne projekte).

1.10.2006 - 30.9. 2009 HFSP (Human Frontiers Science Program) "Intracellular protease signaling induced by homopolymeric amino acid (HPAA) tracts" (B. Turk co-PI, delež IJS 337 500 USD; celoten projekt 1.35 mio USD) RGP0024/2006-C

1.1.2006 - 31.12. 2008 FP6 STREP Chemical Genomics by Activity Measurements of Proteases (CAMP), LSHG-CT-2006-018830, (B. Turk, co-PI; IJS delež 396 000 EUR, celoten projekt ~2.7 mio EUR))

FP6 NANOSAFE 2, Safe Production and Use of Nanomaterials, NMP2-CT-2005-515843 (B. Turk, partner)

1.1. 2004 -31.12. 2005 BI-ES/04-05-013 Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja s Kraljevino Španijo: Identifikacija interakcijske mreže proteaz z metodami proteomike. Partner: prof. dr. Francesc Xavier Aviles, Universitat Autònoma de Barcelona

1.1. 2003-31.12. 2005 ICGB CRP/SLO02-01 Vloga proteinov s PDZ domenami iz družine MAGUK pri odlepljanju celic med apoptozo (45 000 USD), B. Turk, PI

1.3. 2008- 28.2. 2012 FP7 projekt MICROENVIMET sprejet v finansiranje, v fazi podpisovanja pogodbe (O. Vasiljeva, B. Turk, co-PI; delež IJS ~243 000 EUR; celoten projekt približno 3 mio EUR)

Študij interakcij med mikobakterijami in imunskimi antigen predstavitvenimi celicami (bilateralni projekt s Portugalsko, T. Zavašnik Bergant, 2008-2009)

University of Lisbon, Faculty of Pharmacy, CPM-URIA, Portugalska (prof. Elsa Anes, dr. Luisa Jordao)

Študij vpliva inhibitorjev cistatinov iz klopov na delovanje imunskih celic (bilateralni projekt s Češko, T. Zavašnik Bergant 2007-2008)

University of South Bohemia, Faculty of Biological Sciences, Department of Parasitology in Laboratory for Electron Microscopy (center /core facility), Češka

(Prof. Libor Grubhofer, Dr. Marie Vancova, Dr. Jana Nebesarova)

BI-AR/06-08/03 bilatelarni projekt z Argentino: Proteolizne aktivnosti v Trypanosoma cruzi: kruzipain, metakaspaza in serinska karboksipeptidaza, nosilec prof. dr. Vito Turk, argentinski partner prof. dr. Juan Jose Cazzulo (Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Universidad Nacional de General San Martín, San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina)

SLO-BiH/06-07- bilateralni projekt z BiH: Izbrane točkovne mutacije aromatomov v človeških stefinih A in B. Vpliv na stabilnost, dimerizacijo in zvijanje, nosilki doc. dr. Eva Žerovnik in dr. Selma Berbić (Medicinska fakulteta Univerze v Tuzli, BiH)

BI-IN/06-07-011 - bilateralni projekt z Indijo: Mehanizmi apoptoze in staranja v kvasovkah ter sesalskih celicah, doc. dr. Veronika Stoka, prof. dr. Nilanjan Roy (National Institute of Pharmaceutical Education and Research, Punjab, Indija)

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

Člani skupine so sodelovali v dveh Centrih odličnosti: Biotehnologija s farmacijo (vodja R. Komel) in Nanoznanosti in nanotehnologije (vodja D. Mihailović). Poleg tega smo ves čas sodelovali pri razvojnih projektih farmacevtskih tovarn Krka in Lek. B. Turk je tudi vodil ekspertno skupino neodvisnih sodnih izvedencev z IJS v sodnem sporu med tovarnoma Pfizer (Warner Lambert) in Lek zaradi kršitve patenta v letu 2006.

Razvoj novih zdravil in biočipov (RR projekt št. 3311-04-855023 v okviru CO- Biotehnologija s farmacijo - nosilec prof.dr. Borut Štrukelj, Fakulteta za farmacijo), 2004-2007; B. Turk Sinteza 1D anorganskih nanostruktur, bionanostruktur ter pripravo kompozitov (RR projekt št. 3311-04-85506 v okviru CO Nanoznanosti in nanotehnologije - nosilec dr. Aleš Mrzel), 2004-2007, B. Turk

Razvoj načrta pripravljenosti in ukrepov proti bioterorizmu -CRP projekt M3-0036 Znanje za varnost in mir/ MORS, MŠZŠ, nosilec projekta MF - Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, prof. Tatjana Avšič (2004 - 2006), B. Turk

BIO2/2007- razvojni projekt Razvoj hibridoma celične linije za produkcijo anti-PEG mAb, Lek farmacevtska družba d.d., nosilec doc. dr. Aleš Premzl (2007)

BIO2006 - razvojni projekt Optimizacija testa ELISA-PEG1. nosilec A. Premzl (2006)

Razvojni projekt Razvoj ELISA testa in izvedba meritev serumskih koncentracij substance X. Lek farmacevtska družba d.d., nosilec B. Turk (2005)

Razvojni projekt Izboljšave ekspresijskega sistema na sesalčjih celicah. Krka, tovarna zdravil, d.d., B. Turk (2004)

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Programska skupina ima dolgoletno sodelovanje z Lekom, d.d., tudi v okviru CO Biotehnologija s farmacijo, in predtem tudi s Krko, tovarno zdravil, d.d. Obe farmacevtski tovarni sta v preteklosti pomembno prispevali k ureditvi raziskovalnih laboratorijev, tako za celične kulture kot še prej k opremljenosti za proteinsko kristalografijo. Poleg tega je bil V. Turk v letih 1996-2005 direktor Instituta Jožef Stefan in je trenutno tudi Predsednik Mednarodne Podiplomske Šole Jožefa Stefana. Je tudi član Začasnega strokovnega telesa za tuje raziskovalce v Sloveniji. B. Turk je član Upravnega odbora Slovenskega Centra za funkcionalno genomiko in biočipe, medtem ko je V. Turk član Znanstvenega odbora istega centra.

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	Proteaze in njihova vloga pri rakavih obolenjih.
Opis	V publikaciji, namenjeni predsem visokošolcem so na poljuden način prikazani proteolizni encimi, s poudarkom na lizosomalne encime katepsine. Ti encimi imajo izjemno pomembno vlogo pri nastanku in razvoju primarnega tumorja in nastanka metastaz.
Objavljeno v	PREMZL, Aleš, TURK, Boris. Kem. šoli, 2006, letn. 18, št. 1, str. 24-29.
COBISS.SI-ID	19815207

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

Naslov	Krčimo prav tiste raziskave, ki jih ne bi smeli: dr. Boris Turk, tretji Slovenec v EMBO.
Opis	Sredi novembra 2007, je bil ddr. Boris Turk izvoljen za člana EMBO (European Molecular Biology Organization). S tem v zvezi je bil objavljen članek, ki obravnava na poljuden način raziskave skupine ter pomen organizacije 15. konferenca ECDO o celični smrti ki je potekala v Portorožu v oktobru 2007. Prav tako obravnava stanje znanosti o življenju (Life sciences) pri nas ter možnosti v prihodnje.
Objavljeno v	TURK, Boris. Krčimo prav tiste raziskave, ki jih ne bi smeli : dr. Boris Turk, tretji Slovenec v EMBO. Delo (Ljublj.), 29. nov. 2007, leto 49, št. 275, str. 20, portret.
COBISS.SI-ID	236795904

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

1.	Naslov predmeta	Proteoliza, Programirana celična smrt, Analiza in predikcija 3D struktur proteinov, Zvijanje, stabilnost in agregacija proteinov
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana
	Naslov predmeta	Encimi, Encimske tehnologije, Biokemija, Biokemija 2, Molekularna imunologija

2.	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL, FKKT
3.	Naslov predmeta	Encimske tehnologije, Načrtovanje in evalvacija raziskovalnega dela
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski/podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL, BF
4.	Naslov predmeta	Kemija, Biokemija,
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL, FF
5.	Naslov predmeta	Molekularna imunologija, Eksperimentalne metode v biokemiji, Regulacija metabolizma
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL, FKKT
6.	Naslov predmeta	Biokemija
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL, MF
7.	Naslov predmeta	Biokemija
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Politehnika, Nova Gorica

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☒	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☒	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☒	☐	

G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☒	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☒	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☒	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☒	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☒	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☒	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☒	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☒	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☒	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☒	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☒	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☒	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☒	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☒	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☒	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☒	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☒	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☒	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☒	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☒	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☒	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar¹⁵

Raziskovalna skupina se je svojim dolgoletnim programom na področju regulacije proteolize uvrstila med izjemno ugledne raziskovalne skupine v svetu, kar se odraža v številnih objavah v revijah z visokimi faktorji vpliva, velikem številu citatov, povabilih k sodelovanju na kongresih kot vabljeni predavatelji ali vodje sekcij, povabila k sodelovanju v projektih 6. in 7. OP., vključevanju v mednarodna strokovna telesa in uredniške odbore ter v številnih priznanjih in nagradah. Za Slovenijo in Slovenske raziskovalce so zelo pomembna tudi mednarodna znanstvena srečanja o proteazah, ki jih skupina organizira vsako leto in ki se jih udeležujejo številni vrhunski raziskovalci iz tujine vključno z Nobelovimi nagrajenci. Poleg izjemno pomembnih znanstvenih dosežkov skupine, je skupina tudi zelo aktivno vključena v vzgojno-izobraževalni proces na dodiplomskem in podiplomskem nivoju tako na UL kot na MPŠ Jožef Stefan, kar se odraža v številnih kvalitetnih diplomskih in doktorskih delih. Naši doktoranti so tako dobili podoktorske pozicije na najuglednejših Univerzah v Evropi in in v ZDA, tako kot npr. Alberts Ludwig University v Freiburgu, University of Stanford, Columbia University, Mount Sinai School of Medicine (samo tiste iz zadnjega časa), kar potrjuje odlične raziskave in usposabljanje v okviru skupine za Proteolizo. Poleg tega so samo v zadnjih treh letih 3 raziskovalci odšli farmacevtsko tovarn Lek, d.d., članico skupine Sandoz. Dva od teh sta bila izkušena raziskovalca več let po doktoratu. Te številke so še mnogo večje v daljšem času, kar kaže na to, da je usposabljanje v okviru naše skupine izjemno koristno za industrijo, glede na to, da sta tako Lek kot Krka zaposlila večje število raziskovalcev, ki so se usposobili v naši skupini. Zato verjamemo, da naše raziskave zelo pomembno prispevajo tudi k aplikativnim raziskavam v Sloveniji, še posebej na področju biotehnologije. Menimo, da gledano v celoti, naši odlični dosežki na področju upravičujejo povečanje programskih sredstev, da bomo lahko delali še bolj konkurenčno in primerljivo skupinam v razvitem svetu, kar pa seveda ni mogoče s premajhnimi sredstvi, ki jih dobimo sedaj.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblašcene osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Vito Turk	in/ali	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
		Institut "Jožef Stefan"

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Kraj in datum:

Ljubljana

17.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1223

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

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

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

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

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

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a