

Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/556

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P1-0207	
<b>Naslov programa</b>	Toksini in biomembrane	
<b>Vodja programa</b>	412	Igor Križaj
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	55.250	
<b>Cenovni razred</b>	D	
<b>Trajanje programa</b>	01.2004 - 12.2008	
<b>Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)</b>	103	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
	106	Institut "Jožef Stefan"
	481	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa<sup>1</sup>

V tem programskem obdobju smo pokazali, da amoditoksin A (AtxA), modelna nevrotoksična sekretorna fosfolipaza A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) iz modrasovega strupa, prehaja v citosol živčnih celic, hipokampalnih nevronov [COBISS.SI-ID 18531623]. Dvom o tem, da ta vrsta molekul, ki se sicer po sintezi izloča iz celic, lahko prenese dokaj redukcijske pogoje, ki vladajo v citosolu evkariontskih celic, smo nedvoumno ovrgli v poskusih na modelnem evkariontskem organizmu kvasovki *Saccharomyces cerevisiae* [COBISS.SI-ID 19336231]. V svetovnem merilu smo tako prvi pokazali, da so lahko sPLA<sub>2</sub> aktivne v citosolu celic in ta ugotovitev ima velik splošen pomen za pojasnjevanje mehanizmov (patofiziološkega delovanja ekso- in endogenih sPLA<sub>2</sub>). Odkrili smo, da toksin interagira s protein-disulfid-izomerazo (PDI), oksido-reduktazo v lumnu endoplazemskega retikla živčne celice, kar bi lahko bilo ključnega pomena pri njegovem vnosu v celico [COBISS.SI-ID 18862119]. S strukturnimi analizami smo sodelovali pri raziskavah antifosfolipidnega sindroma [COBISS.SI-ID 18578727], [COBISS.SI-ID 18108967]. Raziskovali smo komponente modrasovega strupa, ki vplivajo na strjevanje krvi, še posebej antikoagulantne sPLA<sub>2</sub>, in ugotovili, da je vzrok le-tega v vezavi toksina na aktivirani faktor strjevanja krvi X (FXa) [COBISS.SI-ID 19435559], in različne proteaze, hemoragične in ne-hemoragične. Opis fibrinogenolitične amoditaze, z visokim aplikativnim potencialom pri terapiji tromboz, smo že objavili [COBISS.SI-ID 20706855], delo, ki opisuje dva nova aktivatorja koagulacijskega FX pa je poslano v tisk. Postavili smo celosten model delovanja Atx na kvasovko *S. cerevisiae* kot modelno evkariontsko celico [publikacija v pripravi], ki pojasnjuje tudi proliferativno ali pa apoptotsko delovanje tega toksina na sesalske celice [COBISS.SI-ID 19336231]. Rezultati raziskav molekulskega mehanizma delovanja AtxA na živčno-mišičnih preparatih miške in podgane so analizirani in poslani v tisk. Razvili smo foto-reaktivni derivat AtxC, sulfo-SBED-AtxC [COBISS.SI-ID 20950823]. Z namenom razvoja metode za usmerjeno terapijo raka smo pripravili konjugat sulfo-SBED-AtxC in "usmerjevalnih" protiteles, ki je specifično prepoznal rakaste celice CaCo-2 in vanje vnesel toksin [COBISS.SI-ID 21313831]. Sodelovali smo pri razvoju kromatografske metode za hitro in natančno določanje vsebnosti

Atx v strupih modrasov [COBISS.SI-ID 21233959]. Ugotovili smo namreč visoko stopnjo odvisnosti med vsebnostjo Atx v strupu in primernostjo strupa za pripravo visoko kvalitetnega antiseruma z imunizacijo v živalih [sprejeto v tisk]. Omenjeni izsledki bodo precej pocenili pripravo antiserumov z visoko zaščitno močjo in omejili delo na živalih v procesu njihovega pridobivanja. Raziskave inhibitorjev sPLA<sub>2</sub> v prvi vrsti izvajamo z namenom odkrivanja molekul, s katerimi bi lahko regulirali delovanje tako endogenih kot eksogenih sPLA<sub>2</sub>.

Dokončali smo karakterizacijo proteinskega inhibitorja sPLA<sub>2</sub> iz seruma modrasa [COBISS.SI-ID 21233703].

S pomočjo proteinskega inženirstva smo ugotovili, da bazični ostanki v beta-regiji AtxA pomembno prispevajo k njegovi presinaptični nevrotoksičnosti, vendar za nevrotoksično delovanje kačjih sPLA<sub>2</sub> niso nujno potrebni [COBISS.SI-ID 18557223]. Področji C-terminalnega dela in beta-regije AtxA sta ključni za vezavo toksina na FXa, zaradi česar ima AtxA poleg močnega nevrotoksičnega tudi antikoagulantno delovanje [COBISS.SI-ID 19435559]. Na osnovi zaporedja omenjenih regij toksina smo sintetizirali tri kratke peptide, ki so prav tako preprečili strjevanje krvi, s čimer smo postavili molekulske osnove za razvoj novih zdravil z antitrombotičnim učinkom [COBISS.SI-ID 21621287]. Zaključili smo obsežno raziskavo o delovanju encimsko neaktivnih miotoksičnih sPLA<sub>2</sub> na primeru amoditina L (AtnL) modrasovega strupa [COBISS.SI-ID 21167399]. Z večjo študijo encimskega delovanja Atx, nekaterih strukturno podobnih sPLA<sub>2</sub> in mutant smo pokazali, da so ti toksini visoko aktivni encimi, ki učinkovito razgrajujejo plazemsko membrano različnih tipov celic, še posebej pa tarčnih - motoričnih nevronov. Za učinkovito encimsko delovanje AtxA zadošča že mikromolarna koncentracija Ca<sup>2+</sup> ionov [COBISS.SI-ID 19250727], kar dopušča encimsko delovanje nevrotoksične sPLA<sub>2</sub> tudi v citosolu sesalskih celic. Prav tako smo ugotovili, da citosolne koncentracije Ca<sup>2+</sup> omogočajo tudi interakcijo med Atx in citosolnim proteinom kalmodulinom (CaM) [sprejeto v tisk] ter s tem še dodatno podkrepili hipotezo o citosolnem delovanju Atx in sorodnih sPLA<sub>2</sub>. S serijo pripravljenih mutant na osnovi zaporedij AtxA in podobnega nevrotoksina iz Russellovega gada (*Daboia r. russelli*) smo ugotovili, da je za nevrotoksično delovanje AtxA in podobnih kačjih sPLA<sub>2</sub> najbolj pomemben C-terminalni del molekule, del področja stične vezavne površine (IBS), ki je sicer pomembna za encimsko delovanje, in nekaj površinskih ostankov v začetnem delu molekule [COBISS.SI-ID 21585959]. Z omenjeno publikacijo smo ovrgli sicer splošno veljavni koncept enostavnega "nevrotoksičnega mesta" na molekuli presinaptično nevrotoksičnih kačjih sPLA<sub>2</sub>. Z uporabo foto-reaktivnega derivata AtxC ter s fluorescenčno in z zlatom označeno mutanto AtxA (N79C) smo na celičnem modelu mišjih motoričnih nevronov nedvoumno dokazali, da toksin vstopi v živčno celico, kjer, med drugim, hitro preide v celični citosol [COBISS.SI-ID 21585959]. Po internalizaciji Atx v modelne celice motoričnih nevronov je prišlo do porušena integritete dveh proteinov, sinaptofizina in sinaptotagmina, ki se nahajata v membrani sinaptičnih veziklov, kot tudi do porušena integritete dela celičnega citoskeleta, povezanega z F-aktinom. Ugotovili smo, da je toksin v veliki meri vstopil v modelne celice s klatrinom posredovano endocitozo, nismo pa mogli izključiti nekaterih drugih možnosti vnosa, npr. s sinaptičnimi vezikli. Ti rezultati potrjujejo našo predhodno raziskavo, v kateri smo pokazali, da vezava AtxA na sPLA<sub>2</sub>R ni nujno potrebna za njegovo nevrotoksično delovanje [COBISS.SI-ID 20055079]. Vnos Atx smo uspešno omejili z dodatkom netoksične in encimsko aktivne sPLA<sub>2</sub>, amoditina I<sub>2</sub>, kar kaže na prisotnost specifičnih receptorjev na površini celic motoričnih nevronov, vpletenih v internalizacijo. Še vedno pa nismo uspeli nedvoumno ugotoviti, ali se na presinaptični membrani živčno-mišičnega stika žrtve kačjega ugriza nahajajo podobni ali enaki receptorji kot v modelnih nevronskih celicah. Na osnovi vseh naših rezultatov, pridobljenih v zadnjem obdobju, smo objavili pregledni članek v ugledni znanstveni reviji s področja toksinologije [COBISS.SI-ID 21173543], v katerem predstavljamo nov model molekulskega mehanizma presinaptične nevrotoksičnosti, po katerem naj bi kačje nevrotoksične sPLA<sub>2</sub> delovale tako zunaj- kot znotrajcelično na osnovi encimskega delovanja in specifičnih interakcij z določenimi celičnimi proteini.

Številne raziskave še niso zaključene in jih bomo nadaljevali v naslednjem programskem obdobju. Tako npr. še ni povsem jasna pot, po kateri toksin vstopa v nevrone, kako vpliva na mitohondrije in kakšna je vloga sPLA<sub>2</sub> v mitohondriju. Ne poznamo identitete že odkritih receptorjev za Atx, R25, R45 in R47. Nadaljevali bomo z iskanjem novih Atx-vezavnih molekul (proteinov, lipidov in glikolipidov) in z raziskovanjem topologije interakcije Atx z že znanimi vezavnimi proteini, CaM, PDI, 14-3-3-proteini in FXa. Zelo zanimivo je odkritje, da se encimska aktivnost Atx močno poveča v kompleksu s CaM. Kinetične študije aktivacije encimske aktivnosti Atx in drugih sPLA<sub>2</sub> v prisotnosti CaM še potekajo. V letu 2007 smo pričeli z

izvajanjem 5-letnega integriranega projekta "Conco" v okviru 6. OP EU, kjer smo, kot eden od 20 partnerjev iz 13 različnih držav, vključeni v analizo genoma in strupnega proteoma piscivornega morskega polža *Conus consors*, pripravo strupne sintetične polipeptidne knjižnice in izvajanje nekaterih farmakoloških raziskav z namenom odkrivanja spojin vodnic za razvoj novih bioloških učinkovin.

V sodelovanju z domačim visokotehnološkim podjetjem smo razvili manipulator za avtomatsko replikacijo urejenih kolonij mikroorganizmov (kvasovk). S tem smo lahko razvili eksperimentalno metodo visokozmogljivostne genetike, ki skupaj z lastnimi spremljajočimi orodji bioinformatike omogoča kvantitativno določanje hitrosti rasti sevov kvasovke z uporabo gojenja na trdnem gojišču. Ta metoda omogoča identifikacijo tarč delovanja zdravil ter mehanizmov delovanja majhnih molekul in proteinov. V sodelovanju z Univerzo v Gradcu smo razvili visoko zmogljivostno metodo za analizo biologije (nastanka, dedovanja, proliferacije in razgradnje) organelov, ki jo lahko merimo simultano pri vseh delecijskih mutantah posameznih genov kvasovke in tako bistveno hitreje kot s tradicionalnimi metodami določimo celotne nabore genov, ki so vpleteni v te celične procese [publikacija v pripravi]. V sodelovanju s Fakulteto za računalništvo in informatiko Univerze v Ljubljani smo pokazali, da je moč s kombinacijo podatkov o genski ekspresiji ter o genetskih interakcijah natančno napovedati mehanizem delovanja farmakološko aktivnih molekul ter metodo implementirali kot mrežno orodje [COBISS.SI-ID 4563284], [COBISS.SI-ID 4562772], [COBISS.SI-ID 19234599], [publikacija v pripravi].

V sodelovanju z Univerzo v Pavii smo razvili metodologijo za učenje regulatornih genskih mrež iz transkriptomskih podatkov, ki temelji na integraciji podatkov različnih tipov ter iz različnih virov znanja, in pokazali njeno uporabnost za analizo medicinsko pomembnih bioloških procesov [COBISS.SI-ID 21202727].

Proteini APOBEC3 so sesalski proteini naravne imunosti, ki sodelujejo pri obrambi organizma proti različnim retroelementom in retrovirusom. Ker človeški protein APOBEC3G prepreči razmnoževanje HIV-1 virusa, so te raziskave zelo pomembne pri razvoju novih protivirusnih terapij. Raziskava infektivnosti virusa MMTV med mišmi, ki imajo izključen gen za protein APOBEC3 in mišmi divjega tipa je pokazala, da se virus dosti lažje razmnožuje v miših, ki nimajo proteina APOBEC3. Kot prvi smo dokazali, da imajo APOBEC3 proteini pomembno vlogo pri zaviranju razmnoževanja retrovirusov v živem organizmu [COBISS.SI-ID 20903975]. L1 retrotranspozoni predstavljajo največjo posamezno komponento sesalskih genomov. Dokazali smo, da so imeli predniki kopenskih vretenčarjev zelo bogat L1 repertoar z velikim številom družinj ter da je do izgube L1 raznolikosti in do izjemnega povečanja v številu L1 kopij prišlo v predniku sodobnih sesalcev. Pojasnili smo tudi vzroke ter posledice izgube L1 raznolikosti in izjemnega povečanja števila L1 kopij na arhitekturo in evolucijo sesalskih genomov [COBISS.SI-ID 20498215]. Pojasnili smo raznolikost, izvor in evolucijo kromovirusov [COBISS.SI-ID 18458663], to so LTR retrotranspozoni (Metaviridae), ki vsebujejo kromodomeno [COBISS.SI-ID 18950183]. Dokazali smo, da so kromovirusi največja, najstarejša in najbolj razširjena skupina LTR retrotranspozonov (Metaviridae) pri evkariontih, ki je imela izjemen vpliv na evolucijo, strukturo in preoblikovanje evkariontskih genomov [COBISS.SI-ID 19206183]. Raziskali smo izvor, evolucijo in funkcionalno diverzifikacijo v zelo obsežni proteinski naddružini, ki vsebuje tiroglobulinsko (Tg1) domeno. Dokazali smo, da je Tg1 naddružina sestavljena iz velikega števila različnih modulov. Tg1 domena je specifična za živali (Metazoa) in je nastala v prednikih živali, najverjetneje kot inhibitor peptidaz, Tg1 domena pa se je nato hitro razširila v različne proteine ter se funkcionalno diverzificirala [COBISS.SI-ID 19851815]. Analizirali smo evolucijo sterolne 14-demetilaze (CYP51) pri prokariotih in evkariontih ter dokazali horizontalni prenos rastlinskih CYP51 v mikobakterije. Dokazali smo, da je bil horizontalni prenos genov precej pomemben pri nastanku izjemno raznolike CYP naddružine [COBISS.SI-ID 18458919].

Raziskave citolitičnih proteinov iz različnih virov so bile usmerjene predvsem v mehanizme njihovih interakcij z naravnimi ali umetnimi lipidnimi membranami. Tako smo pokazali, da se ostreolizin iz gobe *Pleurotus ostreatus* specifično veže na s holesterolom obogatene lipidne domene in da se ne nahaja v istih domenah, v katerih najdemo proteine, značilne za lipidne rafte, kar nakazuje na heterogenost membranskih domen v tekoči urejeni fazi [COBISS.SI-ID 18335961] in [COBISS.SI-ID 1854031]. Pokazali smo, da listeriolizin iz bakterije *Listeria monocytogenes* potrebuje določeno pražno koncentracijo holesterola za stabilno vezavo na liposome [COBISS.SI-ID 22569689]. Ugotovili smo, da ekvinatoksin, citolitični protein iz morske vetrnice *Actinia equina*, specifično prepozna sfingomielin v raztopini in ko je ta strukturni del lipidnih membran [COBISS.SI-ID 18918873]. Kot tak je lahko pomembno molekularno orodje za spremljanje razporeditve sfingomielina v celicah. Z ameriškim podjetjem Echelon Biosciences smo sklenili pogodbo o prodaji ekvinatoksina kot specifičnega označevalca za sfingomielin. Z molekulskega vidika smo pomembno osvetlili mehanizem tvorbe pore ekvinatoksina in pokazali, da ima N-terminalni del molekule ključno vlogo [COBISS.SI-ID 18475481], [COBISS.SI-ID 18476249] in [COBISS.SI-ID 22427353].

Nadaljnje *in vivo* ter *in vitro* raziskave alkilpiridinijevih polimerov iz morske spužve *Reniera sarai* so pokazale, da so le-ti selektivno citotoksični za celice pljučnega raka [COBISS.SI-ID 1648975]. Ker so polimeri potencialno uporabni kot netoksična protivegetativna sredstva za zaščito površin, smo ovrednotili tudi njihov učinek na morske bakterije, alge in ligninolitične glive [COBISS.SI-ID 1827407]. Na osnovi predhodnih ugotovitev, da alkilpiridinijevi polimeri iz haploskleridnih spužev omogočajo stabilno transfekcijo sesalskih celic s tujerodno DNA [COBISS.SI-ID 20884697], smo njihovo uporabo kot sredstev za transfekcijo zaščitili z mednarodnim patentom [COBISS.SI-ID 22088153].

Ustanovili smo infrastrukturni center za površinsko plazmonsko resonanco ("surface plasmon resonance", SPR; <http://web.bf.uni-lj.si/bi/sprcenter/index.html>). Tehnika omogoča spremljanje interakcij bioloških makromolekul v realnem času in je namenjena osnovnim raziskavam v biomedicini, lahko pa se uporablja tudi v diagnostiki. Metodologijo SPR smo v centru uporabili predvsem za razvoj novih pristopov, ki omogočajo vpogled v strukturne lastnosti lipidnih membran [COBISS.SI-ID 19940313] in vezave proteinov na lipidne membrane. Tako smo razvili metodo za spremljanje kinetike ekstrakcije lipidov iz membran [COBISS.SI-ID 1826895] in opisali interakcije proteina stefina B z lipidnimi membranami [COBISS.SI-ID 19071783] in [COBISS.SI-ID 21575719]. Objavili smo pregledni članek o uporabi metode SPR pri študiju interakcij perifernih proteinov z membranami [COBISS.SI-ID 1598543].

### 3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>2</sup>

Zastavljene raziskovalne cilje v okviru programa smo v celoti dosegli.

### 4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa<sup>3</sup>

V programu zastavljenih raziskovalnih ciljev nismo spreminjali.

### 5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>4</sup>

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Presinaptično toksična sekretorna fosfolipaza A2 se internalizira v nevrom-podobne celice, kjer se hitro prenese v citosol.
		ANG	A presynaptically toxic secreted phospholipase A2 is internalized into motoneuron-like cells where it is rapidly translocated into the cytosol.
	Opis	SLO	Rezultati kažejo, prvič doslej, na translokacijo katere koli sPLA2 iz zunajceličnega prostora v celični citosol. Takšen dogodek bi bil lahko pomemben pri razlagi delovanja vrste homolognih endogenih sPLA2-encimov sesalcev, katerih vloga v različnih celičnih procesih še ni povsem pojasnjena.
		ANG	We demonstrated, for the first time, the translocation of an sPLA2 from the extracellular space into the cytosol of a cell. Such an event may thus be important in explaining the action of a range of homologous endogenous sPLA2s enzymes in mammals whose roles in various cellular processes are not yet completely understood.
	Objavljeno v	JENKO PRAŽNIKAR, Zala, KOVAČIČ, Lidija, ROWAN, Edward G., ROMIH, Rok, RUSMINI, Paola, POLETTI, Angelo, KRIŽAJ, Igor, PUNGERČAR, Jože(2008) Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Res. 1783, 1129–1139.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	21453095		
2.	Naslov	SLO	APOBEC3 inhibira replikacijo mišjega virusa dojke <i>in vivo</i> .
		ANG	APOBEC3 inhibits mouse mammary tumour virus replication <i>in vivo</i> .
	Opis	SLO	Proteini APOBEC3 so sesalski proteini naravne imunosti, ki sodelujejo pri obrambi organizma proti različnim retroelementom in retrovirusom. Ugotovili smo, da se virus dosti lažje razmnožuje v miših, ki nimajo proteina APOBEC3. To je prva študija proteinov APOBEC3, ki je pokazala, da imajo ti proteini pomembno vlogo pri zaviranju razmnoževanja retrovirusov v živem organizmu.
			APOBEC3s are proteins of mammalian innate immunity and have an important role in antiviral defence. Mice lacking APOBEC3 were more

		ANG	susceptible to MMTV infection than wild type mice. This is the first study demonstrating the important role of APOBEC3 proteins in inhibiting viral replication in vivo.
	Objavljeno v		OKEOMA, Chioma M., LOVŠIN, Nika, PETERLIN, Matija B., MARKI, Susan Ross. (2007) Nature 445, 927-930.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		20903975
3.	Naslov	SLO	Filogenomska analiza L1 retrotranspozonov pri deuterostomih.
		ANG	Phylogenomic analysis of the L1 retrotransposons in deuterostomia.
	Opis	SLO	L1 retrotranspozoni predstavljajo največjo posamezno komponento sesalskih genomov. Dokazali smo, da so v genomih skupine Deuterostomia prisotne tri, doslej neznane izjemno divergentne L1 skupine. Kot prvi smo dokazali, da je do izgube L1 raznolikosti in do izjemnega povečanja v številu kopij prišlo v predniku sodobnih sesalcev (Cynodontia) in pojasnili tudi vzroke. Pomembnost dosežka leži v pojasnitvi čez 600 milijonov let dolge evolucije L1 retrotranspozonov pri skupini Deuterostomia, v pojasnitvi nastanka nenavadne arhitekture sesalskih genomov in vpeljavi paleogenomskih raziskav.
		ANG	L1 retrotransposons constitute the largest single component of mammalian genomes. We demonstrated that the genomes of Deuterostomia possess three highly divergent groups of L1 retrotransposons. This study establishes that the loss of L1 diversity and explosion in copy numbers occurred in the synapsid ancestors of mammals (Cynodontia). Importance of these findings is in the explanation of the 600 My of evolution of L1 retrotransposons in Deuterostomia, in the explanation of the origin of unique structure of mammalian genomes and in the involvement of paleogenomic investigations.
	Objavljeno v		KORDIŠ, Dušan, LOVŠIN, Nika, GUBENŠEK, Franc (2006) Syst. Biol. 55, 886-901.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		20498215
4.	Naslov	SLO	Interakcija evkariontskega citolizina, ki tvori pore, ekvinatoksina II z modelnimi membranami: raziskave z 19F NMR .
		ANG	Interaction of the eukaryotic pore-forming cytolysin equinatoxin II with model membranes: 19F NMR studies.
	Opis	SLO	Ekvinatoksin II (EqTII) je eden od bolje proučenih aktinoporinov, proteinskih tvorcev por v lipidnih membranah, ki zelo učinkovito lizirajo celice, če le-te vsebujejo sfingomielin. Študije interakcije EqTII z lipidnimi miceli in biceli smo se lotili z uporabo 19F NMR. Ugotovili smo, da pri vezavi na lipidni dvosloj sodelujeta začetni del z N-končnim alfa-heliksom in del beta-sendviča, ki je bogat s triptofanskimi in tirozinskimi ostanki. Gre za prvo takšno študijo, ki omogoča vpogled vezave aktinoporinov na ravni posameznih, natančno določenih aminokislinskih ostankov.
		ANG	Actinoporins lyse cells by forming pores in cell membranes. Sphingomyelin plays an important role in their lytic activity, with membranes lacking this lipid being largely refractory to these toxins. As a means of characterising membrane binding by the actinoporin equinatoxin II (EqTII), we have used 19F NMR to probe the environment of tryptophan residues in the presence of micelles and bicelles. This study is the first attempt to describe the molecular mechanism of sphingomyelin recognition by the protein molecule at the molecular level.
	Objavljeno v		ANDERLUH, Gregor, RAZPOTNIK, Andrej, PODLESEK, Zdravko, MAČEK, Peter, SEPAROVIC, Frances, NORTON, Raymond S. (2005) J. Mol. Biol. 347, 27-39.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		18918873
5.	Naslov	SLO	Tvorba pore pri ekvinatoksinu, evkariontskemu tvorcu por, terja gibljivo N-terminalno regijo in stabilen beta-sendvič.
		ANG	Pore formation by equinatoxin, a eukaryotic pore-forming toxin, requires a flexible N-terminal region and a stable beta-sandwich.
			Aktinoporini so proteini, ki tvorijo pore v lipidnih membranah. Med

Opis	SLO	nastankom pore prihaja do konformacijskih sprememb, kjer se del molekule vgradi v lipidno membrano in tvori poro preko membrane. V članku smo preverili hipotezo, da se konformacijske spremembe v molekuli aktinoporinov zgodijo samo v predelu N-terminalnega dela. Rezultati skupaj nakazujejo, da je za tvorbo pore pri aktinoporinih pomemben gibljiv N-terminalni del in stabilen osrednji del molekule.
	ANG	Actinoporins are pore-forming proteins that create pores in natural and model lipid membranes by the self-association of four monomers. It was shown recently that the N-terminal region (residues 10-28) of equinatoxin, an actinoporin from <i>Actinia equina</i> , participates in building of the final pore wall. Since the pore is formed solely by a polypeptide chain, other parts of the toxin should constitute the conductive channel. Results show that the flexible N-terminal region and stable beta-sandwich are pre-requisite for proper pore formation by the actinoporin protein family.
Objavljeno v	KRISTAN, Katarina, PODLESEK, Zdravko, HOJNIK, Vesna, GUTIERREZ-AGUIRRE, Ion, GUNČAR, Gregor, TURK, Dušan, GONZÁLEZ-MAÑAS, M., LAKEY, Jeremy H., MAČEK, Peter, ANDERLUH, Gregor (2004) J. Biol. Chem. 279, 46509-46517.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	18475481	

## 6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<p>SLO</p> <p>1. 15 Evropski simpozij o živalskih, rastlinskih in mikrobioloških toksinih. 2. Prvo srečanje slovenskih bioinformatikov.</p> <p>ANG</p> <p>1. 15th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins. 2. 1st Meeting of the Slovenian Bioinformaticists.</p>
	Opis	<p>SLO</p> <p>1. Na Brdu pri Kranju smo od 19. do 23.6.2004 organizirali 15. evropski simpozij o živalskih, rastlinskih in mikrobnih toksinih. Simpozij je, tako po organizacijski kot znanstveni plati, v celoti uspel in potrdil vlogo slovenskih raziskovalcev med vodilnimi na področju toksinologije v svetu. 2. Organizacija 1. srečanja bioinformatikov Slovenije, BIOINFO-2005, je prvi formalni sestanek slovenskih bioinformatikov z različnih institucij. Srečanje je pomembno zaradi identifikacije raziskovalcev s tega področja v Sloveniji, organizacije nadaljnjih sodelav in razvoja na tem področju.</p> <p>ANG</p> <p>1. From 19. to 23.6.2004 we organized the 15th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins at Brdo near Kranj. The symposium was very successful as regarding the organization as well as science. The event confirmed the position of our group among the leading groups in the field of toxinology. 2. Our organisation of the 1st Bioinformatics Meeting on December 2nd 2005 identified the researchers in the field and provided a forum for exchange of ideas and collaborations in Slovenia.</p>
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	<p>1. DOLINAR, Marko (ur.), KRIŽAJ, Igor (ur.), MAČEK, Peter (ur.). 15th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins, Brdo (Kranj), Slovenia, June 19-23, 2004. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2004. 92 str. ISBN 961-6303-57-0.</p> <p>2. ANDERLUH, Gregor (ur.), ZUPAN, Blaž (ur.), STARE, Janez (ur.). Zbornik. 1. izd. Ljubljana: Fakulteta za računalništvo in informatiko, 2005. IV, 82 str., ilustr. ISBN 961-6209-54-X.</p>
	Tipologija	2.30 Zbornik strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci
	COBISS.SI-ID	214138368
2.	Naslov	<p>SLO</p> <p>Patent: Uporaba polimernih alkilpiridinijevih soli iz morskih spužev (poli-APS in halitoksina) kot sredstev za transfekcijo celic s tujerodno DNA.</p> <p>ANG</p> <p>Patent: The use of polymeric alkylpyridinium salts from the sea sponges (poly-APS and halitoxin) as DNA transfection agents DNA.</p>
		V sodelovanju s sodelavci in Aberdeena (Škotska) smo patentirali uporabo polimernih alkilpiridinijevih soli iz morskih spužev (poli-APS in halitoksina)

Opis	SLO	kot sredstev za transfekcijo celic s tujerodno DNA. Opisana aktivnost je pomembna za morebitno uporabo teh spojin kot terapevtskih sredstev (genska terapija). 3-alkilpiridinijevi polimeri tvorijo prehodne pore v membranah in z njihovo uporabo lahko izzovemo stabilno transfekcijo sesalskih celic s tujerodno DNA.
	ANG	The use of polymeric alkylpyridinium salts from the sea sponges (poly-APS and halitoxin) as DNA transfection agents was patented in collaboration with the research group from Aberdeen (Scotland). The described activity may be further employed in gene therapy. 3-alkylpyridinium polymers form transient pores in membranes, by their action we can induce stable transfection of mammalian cells with foreign DNA.
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	SEPČIČ, Kristina, SCOTT, Roderick H., JASPARS, Marcel, PLATT, Bettina, RIEDEL, Gernot, MCLAGGAN, Debra. Sponge toxins. 08.11.2006. München: European patent office, 2006.	
Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	22088153	
3. Naslov	SLO	Članstvo v uredniških odborih revij Analytical Biochemistry in Toxicon.
	ANG	Membership in the Editorial Boards of Analytical Biochemistry and Toxicon.
Opis	SLO	1. Dr. Gregor Anderluh je bil povabljen v uredniški odbor mednarodne znanstvene revije Analytical Biochemistry (ISSN: 0003-2697). Faktor vpliva revije (2006) je 2.948. Je med vodilnimi revijami na področju analize kemije (9/68) in biokemijske metodike (18/56). 2. Dr. Igor Križaj je bil povabljen v uredniški odbor mednarodne znanstvene revije Toxicon (ISSN: 0041-0101). Faktor vpliva revije (2006) je 2.509. Je vodilna revija na področju toksinologije v svetu, med vodilnimi revijami na področju toksikologije (18/76) in v zgornji polovici revij na področju farmakologije in farmacije (73/199).
	ANG	1. Dr. Gregor Anderluh was invited in the Editorial Board of Analytical Biochemistry (ISSN: 0003-2697) which impact factor (2006) is 2.948. AB is one of the leading journals in the fields of analytical chemistry (9/68) and biochemical methodology (18/56). 2. In 2006, dr. Igor Križaj became a member of the Editorial Board of Toxicon (ISSN: 0041-0101) which impact factor (2006) is 2.509. Toxicon is the leading toxinology journal, it is among the leading journals in the field of toxicology (18/76) and in the upper half of the journals in the field of pharmacology and pharmacy (73/199).
Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije	
Objavljeno v	1. Analytical Biochemistry. Gregor Anderluh (član uredniškega odbora). [Print ed.]. : Elsevier: ACADEMIC PRESS, 1960-. ISSN: 0003-2697. ( <a href="http://www.elsevier.com/wps/find/journaleditorialboard.cws_home/622781/editorialboard">http://www.elsevier.com/wps/find/journaleditorialboard.cws_home/622781/editorialboard</a> ) 2. Toxicon. Križaj, Igor (član uredniškega odbora 2006-). [Print ed.]. Oxford: Pergamon press, 1962-. ISSN 0041-0101. ( <a href="http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/259/description#description">http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/259/description#description</a> )	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
COBISS.SI-ID	1835012	
4. Naslov	SLO	Ustanovitev in zagon infastrukturalnega centra za površinsko plazmno resonanco in postavitev laboratorija za visokozmogljivostno genetiko kvasovke.
	ANG	Establishment of the infrastructural centre for surface plasmon resonance and establishment of the laboratory for high-throughput yeast genetics.
Opis	SLO	1. Ustanovitev in zagon nacionalnega infastrukturalnega centra za površinsko plazmno resonanco za študij kinetike medmolekulskih interakcij v realnem času. Center je sestavni del Mreže raziskovalnih infastrukturalnih centrov Univerze v Ljubljani-MRIC UL (več o centru na: <a href="http://www.bf.uni-lj.si/bi/biokemija/SPR/SPR.html">http://www.bf.uni-lj.si/bi/biokemija/SPR/SPR.html</a> ). 2. Postavitev laboratorija za visokozmogljivostno genetiko kvasovke na IJS. Laboratorij je nacionalnega pomena, saj v njem poteka več nacionalnih raziskovalnih projektov s področij od računalništva do okoljskih znanosti ter aplikativni/industrijski projekt.

		1. Establishment of the national infrastructural centre for surface plasmon resonance aimed to study the kinetics of molecular interactions ( <a href="http://web.bf.uni-lj.si/bi/sprcenter/indexeng.html">http://web.bf.uni-lj.si/bi/sprcenter/indexeng.html</a> ). The centre is an integral part of the network of infrastructural centres at the University of Ljubljana. 2. Establishment of the laboratory for high-throughput yeast genetics at JSI. The laboratory is of a national importance since it provides experimental platform for national research projects ranging from computer to environmental sciences and an applicative/industrial project on drug discovery.
Šifra	D.02	Ustanovitev raziskovalnega centra, laboratorija, študija, društva
Objavljeno v	<a href="http://www.bf.uni-lj.si/bi/biokemija/SPR/SPR.html">http://www.bf.uni-lj.si/bi/biokemija/SPR/SPR.html</a>	
Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
COBISS.SI-ID	0000000	
5. Naslov	SLO	Zoisovi priznanji za pomembne znanstvene dosežke na področju biokemije in molekularne biologije za leto 2004 in leto 2005.
	ANG	Zois recognitions for important achievements in biochemistry and molecular biology for 2004 and 2005.
Opis	SLO	1. Dr. Igor Križaj je bil nagrajen za velik prispevek k proučevanju mehanizma nevrotoksičnosti sekrecijskih fosfolipaz A2 (sPLA2). S svojimi raziskavami in novimi pristopi je dr. Križaj odprl nove možnosti za raziskave drugih toksičnih sPLA2 iz kačjih strupov pa tudi telesu lastnih encimov in s tem odkrivanja molekularskih procesov, v katere so ti proteini vključeni. 2. Raziskovalno delo dr. Gregorja Anderluha obsega temeljne raziskave na področju celičnih membran in proteinov, ki reagirajo z njimi. Pojasnil je delovanje ekvinatoksina, proteinskega toksina iz morske vetrnice <i>Actinia equina</i> .
	ANG	1. Dr. Igor Križaj was awarded for his contribution to explanation the molecular basis of neurotoxicity of secreted phospholipases A2 (sPLA2). With his results and novel approaches he opened new ways to study other toxic sPLA2s as well as mammalian sPLA2s and with this discovery of molecular processes in which these proteins are involved. 2. The research of prof. dr. Gregor Anderluh involves studies of lipid membranes and proteins that react with them. He described the molecular mechanism of action of eukaryotic cytolysin from the sea anemone <i>Actinia equina</i> .
Šifra	E.01	Domače nagrade
Objavljeno v	1. Dr. Igor Križaj: ( <a href="http://www.mvzt.gov.si/si/delovna_podrocja/znanost_in_visoko_solstvo/znanost/deja">http://www.mvzt.gov.si/si/delovna_podrocja/znanost_in_visoko_solstvo/znanost/deja</a> ) 2. Dr. Gregor Anderluh: ( <a href="http://www.mvzt.gov.si/si/delovna_podrocja/znanost_in_visoko_solstvo/znanost/deja">http://www.mvzt.gov.si/si/delovna_podrocja/znanost_in_visoko_solstvo/znanost/deja</a> )	
Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
COBISS.SI-ID	0000000	

## 7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>6</sup>

### 7.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>7</sup>

SLO

Raziskave, ki so potekale v okviru predlaganega programa, lahko v grobem razdelimo na toksinološke raziskave, raziskave sesalskih sPLA2 in tvorcev por, fenomiko kvasovk in analizo genomov, tj. sklopov, ki se med seboj prepletajo in dopolnjujejo. Na področju toksinologije smo bili usmerjeni v analizo molekularnih mehanizmov delovanja različnih komponent živalskih strupov z namenom razvoja novih molekularnih orodij za raziskave v fiziologiji in medicini, za razvoj inovativnih bioloških zdravil (antitrombotiki, citostatiki, analgetiki, imunotoksini) in obrambo pred delovanjem strupov (detekcija in terapija, tako v povezavi z medicino kot bioterizmom). Toksini, ki smo jih raziskovali, delujejo na različne načine in na različne tipe celic. Poudarek je bil na študiju mehanizma delovanja nevrotoksinov, zlasti presinaptično nevrotoksičnih sPLA2, citolizinov, zlasti tvorcev por in miotoksičnih sPLA2, ter komponent



strupov, ki vplivajo na hemostazo. Dognanja na molekularni ravni bodo po pričakovanju imela velik pomen pri raziskavah strukture in dinamike bioloških membran (npr. regulirane ekso- in endocitoze), usmerjanja proteinov v celicah ter pri iskanju novih poti za terapijo tromboembolijskih bolezni npr. akutnega srčnega infarkta, pljučne embolije, kapi in periferne arterijske okluzije. Naše raziskave so bile usmerjene v pojasnjevanje in zdravljenje nevroloških motenj, ki so posledica nepravilnosti kroženja sinaptičnih veziklov, in uravnavanje hemostaze. sPLA2 so prožilci signalnih kaskad (lipidno signaliziranje) in ključni dejavnik v metabolizmu lipidov pri sesalcih. Poznavanje uravnavanja teh procesov je ključnega pomena za razumevanje bolezni in motenj metabolizma, kot so nekatere nevrološke bolezni, npr. Zelwegerjev sindrom, Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, kardiovaskularna obolenja, ateroskleroza, diabetes tipa 2 in debelost. Raziskave genov beljakovin modrasovega strupa so tudi pomembne za pojasnitev mehanizma pospešene ali adaptivne evolucije mnogih proteinskih družin v živalskih strupih. Raziskave med drugim nakazujejo, kateri deli toksinskih molekul so dostopni za razvoj novih funkcij, ne da bi se njihova 3D-struktura porušila. Na osnovi teh podatkov bo možno načrtovati beljakovine z novimi lastnostmi, kar je ključnega pomena za razvoj novih učinkovin. Raziskovalna problematika skupine je zelo aktualna naši že objavljeni rezultati pa mednarodno odmevni.

ANG

The research activities that were performed in the scope of our research programme can be broadly classified as toxinology-related research, studies of mammalian sPLA2s, pore forming proteins research, yeast phenomics and genome analysis – these have been complementary and interwoven topics that together build a coherent and powerful research programme. In the field of toxinology our research was focused on the mechanism of action of different components of animal venoms with the aim of developing new molecular tools for physiology and medical research, innovative biological drugs (antithrombics, cytostatics, analgetics, immunotoxins), and for new anti-venomation approaches (both in terms of detection and prevention/therapy) for medical or anti-bioterrorism applications. The toxins that we have studied have different modes of action and target different cells. We have been focused on the mechanism of action of neurotoxins (especially presynaptically neurotoxic sPLA2s), cytolysins (especially pore-forming proteins and myotoxic sPLA2s), and the venom components affecting haemostasis. The findings on their action on the molecular level are expected to provide an important contribution also in the more basic research of the structure and dynamics of biomembranes (e.g. regulated exocytosis and endocytosis) and protein targeting. They will also contribute to finding new ways to treat thrombo-embolic diseases such as acute heart failure, pulmonary embolism, stroke, and peripheral arterial occlusion. In addition, our research has been aimed at understanding and treating of neurological disorders which result as a consequence of abnormal synaptic vesicle cycling, and regulation of haemostasis. Secreted PLA2s are triggers of signalling cascades (lipid-mediated signalling) and one of the key factors in lipid metabolism in mammals. Understanding these processes is essential for higher-level complexity understanding of diseases and disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease, Zellweger syndrome, cardiovascular diseases, atherosclerosis, type 2 diabetes and obesity. Studying the genes encoding long-nosed viper's venom toxins is also important for explaining the mechanism of enhanced and adaptive evolution of various animal venom protein families. Our research results, among other, is also revealing which regions of the toxin molecules are amenable for development of new functions, without disrupting their 3D structure. Based on these data it will be possible to design proteins with new characteristics, which is crucial for the development of new biologically active molecules. The research topics of our programme group are very relevant and up to date. The results that we published are internationally recognized for their importance.

## 7.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>8</sup>

SLO

Raziskave programske skupine so bile tako bazičnega kot aplikativnega značaja. Poleg tega, da so prispevale v svetovno zakladnico znanja, imajo tudi praktično vrednost. Tako smo npr. razvijali postopke za pridobivanje bolj učinkovitih in varnih protistrupov, alternativnih protitumorskih sredstev, antikoagulantnih učinkovin, antitrombotikov in učinkovin za transfekcijo celic s tujerodno DNA (alkilpiridinijeve soli). Razvijali smo tudi netoksične antivegetativne premaze (antifouling) za zaščito podvodnih površin. Zelo pomemben vidik naših raziskav je bil usvajanje najnovejših tehnologij, zlasti na področjih funkcijske genomike. V okviru naših raziskav smo tako uvajali v svojih laboratorijih tehnologijo DNA-mikromrež, tehnologijo sistematičnega določanja genetskih interakcij (SGA), najnovejše bioinformatične metode in proteomiko. Ob tem smo tudi aktivno sodelovali pri razvoju najnovejših raziskovalnih metod. V sodelavi z domačim visokotehnološkim podjetjem smo razvili manipulator za avtomatsko replikacijo urejenih kolonij mikroorganizmov (kvasovk), ki nam omogoča

konkurenčnost v evropskem merilu pri analizi proteinskih toksinov in drugih biološko aktivnih snovi na genomski ravni, sodelovali smo pri razvoju novih bioinformatičnih orodij za analizo rezultatov genomskih poskusov in pri razvoju nove metode za študij interakcij med proteini in lipidnimi membranami na osnovi SPR. Kot taka, naša skupina predstavlja jedro, iz katerega izhajajo kadri, usposobljeni za delo z najnovejšimi tehnikami biokemije, farmakologije, molekularne biologije in genetike. Dejavnost skupine je pomembna tudi za postavitev sodobnih, na biotehnologiji temelječih podjetij in laboratorijev kot sestavnega dela slovenskega gospodarstva. Zato je naše največje farmacevtsko podjetje Lek-Novartis, z našo skupino v preteklem obdobju intenzivno sodelovalo. Naša dejavnost je bila prav tako pomembna za zdravstvo in obrambo - interes za delovanje na slednjem področju se kaže v podpori NATA našim raziskavam, povezanih z bojem proti bioterorizmu, in pa zanimanju MORS za naš razvoj biosenzorjev za občutljivo, hitro in mobilno detekcijo kemijskih in bioloških toksinov na terenu. Zelo pomembna je bila sodelava pri vzgoji mladih raziskovalcev in posredovanje v raziskavah pridobljenih znanj slovenskim študentom. Večina članov programske skupine je intenzivno vpeta v pedagoško delo na dodiplomskem in podiplomskem nivoju, na UL, UM, UNG in na Mednarodni podiplomski šoli Jožefa Stefana. Nekateri člani programske skupine so bili nosilci prenove visokošolskih programov v skladu z bolonjsko reformo. Vrsta mladih raziskovalcev, ki se je usposabljala ob naših raziskavah (izdelava diplomskih, magistrskih in doktorskih del) je odšla v raziskovalne laboratorije različnih raziskovalnih inštitutov in univerz, medicinske klinične laboratorije in v farmacevtsko industrijo. S številnimi objavami v visoko citiranih mednarodnih znanstvenih revijah, s predavanji na mednarodnih kongresih in akademskih institucijah ter v industriji in z organizacijo mednarodnih znanstvenih srečanj je naša raziskovalna skupina nedvomno prispevala k uveljavljanju slovenske znanosti, tega pomembnega dela nacionalne kulture in samobitnosti, v svetu. Skupina je vzpostavila mednarodne sodelave z vrsto uglednih raziskovalcev in institucij širom sveta. Člani naše skupine so opravljali ali opravljajo nekatere vodilne funkcije v organih evropskih in svetovnih strokovnih združenj (trenutno dr. Igor Križaj opravlja nalogo sekretarja Evropske sekcije IST in člana sveta Mednarodne IST), kar vse dodatno krepi našo nacionalno identiteto in prepoznavnost v svetu. Del naših raziskav je prispeval tudi k ohranjanju bogastva naravne dediščine naše avtohtone favne in k razumevanju njene relativno velike biološke raznovrstnosti, ki je ena od pomembnih značilnosti majhne Slovenije.

ANG

Our investigations not only contributed into the world treasury of knowledge, but had also practical values. We developed procedures for production of more efficient and safer antivenoms, novel tumour chemotherapeutics, anticoagulant substances and antithrombotics as well as new tools for intracellular delivery of DNA (alkylpyridinium salts). We developed non-toxic antifouling agents for the protection of the submerged surfaces. Very important aspect of our investigations was the introduction of the latest technologies, especially in the field of functional genomics. Thus we employed diverse novel technologies, such as DNA microarrays, technology of systematic determination of genetic interactions (SGA), latest bioinformatics methods and proteomics. We actively participated in the development of the new research methods. In collaboration with the Slovenian high tech company we developed a manipulator for the automatic replica plating of ordered yeast colonies that enabled us technological advantage and competitiveness at the European level in the analysis of protein toxins and other bioactive substances at the genome level. We participated actively in the development of new bioinformatics tools for the analysis of the results of the genome experiments. We also developed new SPR-based methods for the study of interactions between proteins and lipid membranes. Our research group represents innovative milieu, producing young researchers that are well trained with the latest research techniques of biochemistry, pharmacology, molecular biology and genomics. As such it is very important for Slovenian economy in setting up modern, biotechnology-based companies and laboratories. Therefore our biggest pharmaceutical company Lek-Novartis collaborated intensively with us in the past period. Our research activity was important also for health and defence – in the later we had NATO support for part of our research connected with the war against bioterrorism and the Slovenian Ministry of defence expressed an interest for our development of biosensors for sensitive, quick and mobile detection of chemical and biological toxins. Very important was our participation in the education of young researchers and in the transfer of research-based knowledge to the Slovenian students. Majority of members of our research group is strongly involved into the teaching activities at undergraduate and postgraduate levels, at the Universities of Ljubljana, Maribor and Nova Gorica as well as on the Jožef Stefan International Postgraduate School. Some of our members were holders of Bologna reform-based renovation of faculty programs. A number of young researchers were raised in our group and they moved into the research labs of diverse research institutes and universities, medical clinical laboratories and into the pharmaceutical companies. By numerous publications in high impact scientific journals, invited talks on international conferences, in academic institutions and in industry as well as with the

organization of international scientific meetings our research group contributed to the international reinforcement of the reputation of Slovenian science (important part of national culture and originality). Our research group established numerous international collaborations with respectable investigators and institutions around the world. Members of our research group have been performing some of the leading functions in the committees of European and international professional societies (dr. Igor Križaj has been a secretary of a European IST section and the IST board member), which helps in the international recognition of Slovenian science and in strengthening of our national identity. A part of our investigations contributed to the conservation of the richness of our national heritage (of our autochthonic fauna) and to the understanding of the quite big biodiversity, one of the important characteristics of the small Slovenia.

### 8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov<sup>9</sup>

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	2	1
- doktorati	6	6
- specializacije		
<b>Skupaj:</b>	8	7

### 9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	6		
- gospodarstvo		1	
- javna uprava		1	
- drugo			
<b>Skupaj:</b>	6	2	0

### 10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju<sup>10</sup>

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Toxicon - dr. Igor Križaj, član uredniškega odbora od 2006, ISSN: 0041-0101, <a href="http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/259/description#description">http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/259/description#description</a>	recenzent za 30 člankov
2.	Analytical Biochemistry - dr. Gregor Anderluh, član uredniškega odbora, ISSN: 0003-2697, <a href="http://ees.elsevier.com/yabio/">http://ees.elsevier.com/yabio/</a>	recenzent za 45 člankov
3.	Global Toxin Review - dr. Igor Križaj, dr. Gregor Anderluh, člana uredniškega odbora, <a href="http://globaltoxinreview.com/portal/">http://globaltoxinreview.com/portal/</a>	
4.	Open Chemical and Biochemical Methods Journal - dr. Gregor Anderluh, član uredniškega odbora, <a href="http://www.bentham.org/open/tocbmj/index.htm">http://www.bentham.org/open/tocbmj/index.htm</a>	recenzent za 1 članek
5.	Informatica medica slovenica - dr. Uroš Petrovič, dr. Gregor Anderluh, člana uredniškega odbora. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca: Slovensko društvo za medicinsko informatiko, 1994-. ISSN 1318-2129.	
6.	Kvarkadabra, časopis za tolmačenje znanosti - dr. Gregor Anderluh, član uredniškega odbora	pisec nekaj člankov

	<a href="http://www.kvarkadabra.net/">http://www.kvarkadabra.net/</a>	
7.	DOLINAR, Marko (ur.), KRIŽAJ, Igor (ur.), MAČEK, Peter (ur.). 15th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins, Brdo (Kranj), Slovenia, June 19-23, 2004. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2004. 92 str. ISBN 961-6303-57-0. [COBISS.SI-ID 214138368]	ureditev zbornika - 67 prispevkov
8.	ANDERLUH, Gregor (ur.), ZUPAN, Blaž (ur.), STARE, Janez (ur.). Prvo srečanje slovenskih bioinformatikov, Ljubljana, 2. december 2005. Zbornik. 1. izd. Ljubljana: Fakulteta za računalništvo in informatiko, 2005. IV, 82 str., ilustr. ISBN 961-6209-54-X. [COBISS.SI-ID 223325184]	uredil 24 člankov
9.	Proteus. Anderluh, Gregor (član uredniškega odbora 2005). Ljubljana: Prirodoslovno društvo Slovenije, 1934-. ISSN 0033-1805. [COBISS.SI-ID 7547138]	pisec nekaj člankov
10.	National geographic. Turk, Tom (član uredniškega odbora 2006-). Ljubljana: Rokus, 2006-. ISSN 1854-4851. [COBISS.SI-ID 225874688]	uredil 30 člankov

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

### 11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študen

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	1
- podoktorandi iz tujine	1
- študenti, doktorandi iz tujine	2
<b>Skupaj:</b>	4

### 12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne i mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju<sup>11</sup>

1. SLO-US 2001/43: Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja z ZDA: "Tissue acceptors for snake SLO-nosilec projekta: dr. Igor Križaj. Partner: Dr. Jay W. Fox, University of Virginia.
2. BI-IT /02-05-017: Program znanstvenega in tehnološkega sodelovanja med vlado RS in vlado italijan biophysical study of protein pore-forming toxins as potential partners in immuno- and mitotoxins". SLO dr. Mauro Dalla Serra, CNR-ITC Centro Fisica Stati Aggregati, Trento.
3. Proteus: FR 2002-5: Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja z Republiko Francijo: "L'étude de anticoagulantes de groupe IIA de mammifères et de venins de serpents". SLO-nosilec projekta: dr. Igo Pasteur, Paris.
4. BI-US/03-04/1: Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja z ZDA: "Analysis of the mechanism of DNA microarrays." SLO-nosilec projekta: dr. Uroš Petrovič; Partner: dr. Joseph L. DeRisi, University of
5. NATO PROGRAMME SECURITY THROUGH SCIENCE COLLABORATIVE LINKAGE GRANT No. 980899: "produce the neuromuscular blockade and how to prevent it." SLO-nosilec projekta: dr. Igor Križaj. Part Strathclyde, Glasgow, Scotland, UK; dr. John B. Harris, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne,
6. BI-US/04-05/16: Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja z ZDA: "Cytolytic and neurotoxic cor nosilec projekta: dr. Tom Turk; Partner: dr. William R. Kem, University of Florida, College of Medicine, Gainesville, FL.
7. BI-US/05-06/007: Program znanstveno-tehnološkega sodelovanja z ZDA: "Identification of interacti nuclear receptors". SLO-nosilec projekta: dr. Uroš Petrovič. Partner: dr. Joseph L. DeRisi, University of
8. BI-IT/05-08-021: Program znanstvenega in tehnološkega sodelovanja med vlado RS in vlado italijan phospholipases A2 in mitochondrial function and dysfunction." SLO-nosilec projekta: dr. Igor Križaj. Par Department of Internal Medicine, Section of Biochemistry, University of Perugia.
9. BI-FR/06-PROTEUS-005: Program znanstveno-tehnološkega sodelovanja z Republiko Francijo: "Stud site of phospholipases A2 by biochemical and crystallographic approach".SLO-nosilec projekta: dr. Igor d` Immunologie Structurele, Institut Pasteur, Paris.
10. BI-HR/06-07-008: Program znanstvenega in tehnološkega sodelovanja med vlado RS in vlado hrva of the long-nosed viper (Vipera ammodytes ammodytes) venom components". SLO-nosilec projekta: di Odjel za istraživanje i razvoj, Imunološki zavod, Zagreb.

11. BI-AT/07-08-014: Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja z Avstrijo: "Phospholipases A2 and yeast". SLO-nosilec projekta: dr. Uroš Petrovič; Partner: dr. Sepp D. Kohlwein, University of Graz.
12. CONCO (FP6 Integrated Project LSHB-CT-2007-037592, Contract Number 037592: "Applied venom for the accelerated, cheaper, safer and more ethical production of innovative biomedical drugs". SLO-nosilec projekta: dr. Reto Stöcklin, Atheris Laboratories, Geneva, Switzerland.
13. BI-FR/08-09-PROTEUS-007: Projekt znanstveno-tehnološkega sodelovanja z Republiko Francijo: "B phospholipases A2 from viperids in complexes with their binding proteins". SLO-nosilec projekta: dr. Ig Institut Pasteur, Paris.
14. Partnership in Science PSP No. 17/2006: Slovensko-britanski program mednarodnega sodelovanja: alkylpyridinium salts from the marine sponge Reniera sarai, a new tools for intracellular delivery of DNA. Partner: dr. Roderick H. Scott, School of Medical Sciences, College of Life Sciences and Medicine, Unive
15. Wellcome Trust projekt: "Molecular mechanisms of protein attachment to membranes". SLO-nosilec projekta: dr. Jeremy H. Lakey, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK.
16. Partnership in Science PSP No. 10/2007: Slovensko-britanski program mednarodnega sodelovanja: alkylpyridinium salts from the marine sponge Reniera sarai, a new tools for intracellular delivery of DNA. Partner: dr. Roderick H. Scott, School of Medical Sciences, College of Life Sciences and Medicine, Unive
17. BI-US/06-07-020: Program znanstveno-tehnološkega sodelovanja z ZDA: "Perforin interactions with dr. Gregor Anderluh. Partner: dr. Christopher J. Froelich, Evanston Northwestern Healthcare Research Ir
18. BI-IT/05-08-025: program znanstvenega in tehnološkega sodelovanja med vlado RS in vlado Italije: "Useful tools in biotechnology- molecular mechanisms of actin". SLO-nosilec projekta: dr. Gregor Anderluh, CNR-Istituto di Biofisica, Trento, Italia.

Neformalno smo sodelovali s skupinami: dr. Raymonda S. Nortona z Biomolecular Research Institute v Manasa z Državne univerze Baskije v Bilbau (Španija), dr. Mayre Tejuca z Univerze v Havani (Kuba), dr. Univerze v Trentu (Italija), dr. Angela Polettija z Univerze v Milanu (Italija), dr. Ponnampalama Gopalak Sigapuru, dr. Bruna Lomonta z Univerze v San Joseju (Kostarika), Borisa Lukšiča M.D. iz KB Split (Hrva (ZDA), dr. Frances Separovic z Univerze v Melbournu (Avstralija), dr. Marca Faimalija s CNR-Istituto pe (Italija), dr. Didiera Fourniera z Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale-CNRS v Toulousu (Frankfurtu (Nemčija), dr. Petre Scgwille s tehniške univerze v Drezdnu (Nemčija), dr. Siegfrieda Weisse raziskave, Braunschweig (Nemčija), dr. Markusa Paulmichla z Univerze v Innsbrucku (Avstrija), dr. Andr. (Poljska), dr. Roberta Gilberta z Univerze v Oxfordu (Velika Britanija) in dr. Zlatka Kniewalda s Prehran Zagrebu (Hrvaška).

### 13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS<sup>12</sup>

1. Industrijski projekt P0074/02 z Lek, d.d.: "Analiza N-terminalnih zaporedij proteinov". Nosilec projekta: dr. Gregor Anderluh
2. Industrijski projekt RU 97/2005 z Lek-Novartisom: "Razvoj učinkovin". Nosilec projekta: dr. Gregor Anderluh
3. Industrijski projekt BIO 78/2005 z Lek-Novartisom: "Razvoj učinkovin". Nosilec projekta: dr. Gregor Anderluh
4. Industrijski projekt BIO 14/2006 z Lek-Novartisom: "Razvoj učinkovin". Nosilec projekta: dr. Gregor Anderluh
5. Industrijski projekt BIO 07/2006 z Lek-Novartisom: "Analitika tarčne učinkovine GP2010". Nosilec projekta: dr. Gregor Anderluh
6. Delo po naročilu: "Analize N-terminalnih zaporedij proteinov za različne industrijske (Lek-Novartis) in kemijske inštitute". Nosilec projekta: dr. Igor Križaj.
7. Aplikativni projekt L2-1112-1539-08: "Tehnologije znanj za odkrivanje novih zdravilnih učinkovin: aplikativna molekularna genetika". Nosilec projekta: dr. Blaž Zupan, FRI. Partnerja: Lek-Novartis in IJS (dr. Gregor Anderluh)
8. Industrijski projekt BIO 01/2008 z Lek-Novartisom: "Razvoj učinkovin". Nosilec projekta dr. Gregor Anderluh

### 14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organov, sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni organi, itd.)

- Dr. Peter Maček, prorektor na Univerzi v Ljubljani.
- Dr. Peter Maček, predsednik državnega Odbora za Zoisove nagrade in priznanja.
- Dr. Peter Maček, ekspertna nacionalna kontaktna oseba za "Ideas" v 7. okvirnega programa EU.
- Dr. Peter Maček, član 10. razvojne skupine za organiziranost javnih razvojno-raziskovalnih in izobraževalnih institucij (v pristojnosti Službe Vlade RS za razvoj).

Dr. Igor Križaj, sekretar Evropske sekcije Mednarodnega toksinološkega združenja (European Section o

Dr. Igor Križaj - član sveta Mednarodnega toksinološkega združenja (Member of the Council of the Inte

Dr. Jože Pungerčar, član Upravnega odbora IJS 2004-2006.

Dr. Igor Križaj, član Upravnega odbora Slovenskega društva za nevroznanosti SiNAPSA, 2003 - 2005.

Dr. Igor Križaj, član Upravnega odbora Slovenskega biokemijskega društva (blagajnik) 2001 - .

Dr. Gregor Anderluh, član Upravnega odbora Slovenskega biokemijskega društva (sekretar) 2005 - .

Dr. Tom Turk, član Upravnega odbora Slovenskega biokemijskega društva, 2001-2005.

Dr. Gregor Anderluh, recenzent projektov 7. okvirnega programa EU (november 2007).

Dr. Dušan Kordiš, recenzent raziskovalnih projektov za Wellcome Trust.

Dr. Igor Križaj, član ad hoc ocenjevalne skupine pri ARRS za evalvacijo projektov CRP "Znanost za varn

Dr. Tom Turk, član ad hoc strokovnega telesa ARRS za evalvacijo prijav, prispelih na javni razpis o kon

raziskovalne dejavnosti.

Dr. Gregor Anderluh, koordinator za pripravo drugostopenjskega bolonjskega univerzitetnega programa

fakulteti, Univerza v Ljubljani.

Dr. Tom Turk, vodja komisije za pripravo tretjestopenjskega bolonjskega univerzitetnega programa "To

fakulteti, Univerza v Ljubljani.

Dr. Tom Turk predsednik državne predmetne komisije za splošno maturo-predmet biologija 2003 - .

Dr. Kristina Sepčič, vodja Dodiplomske študijske komisije na Oddelku za biologijo, Biotehniške fakultete

Dr. Tom Turk, predstojnik Oddelka za biologijo, Biotehniške fakultete, Univerze v Ljubljani, 1999-2004.

Dr. Igor Križaj, vodja Odseka za Molekularne in biomedicinske znanosti na IJS, 2007 - .

Dr. Jože Pungerčar, recenzent za bolonjske univerzitetne programe na Biotehniški fakulteti, Univerza v

Dr. Jože Pungerčar, koordinator za Gensko spremenjene organizme na IJS.

Dr. Jože Pungerčar, sodelovanje v terminološki komisiji Slovenskega biokemijskega društva.

Podpis pogodbe o prodaji proteinov iz morske vetrnice za nedoločeno obdobje z ameriškim biotehno

(<http://www.echelon-inc.com/>).

**15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo**  
**1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)<sup>13</sup>**

<b>Naslov</b>	Metode za analizo proteoma
<b>Opis</b>	Prispevek v slovenskem jeziku (terminologiji) podaja pregled metodološkega napredka in bodočih usmeritev na zelo novem področju bioloških znanosti, ki se ukvarja z analizo kompleksnih proteinskih mešanic v bioloških vzorcih in področju, ki se ukvarja z obširno identifikacijo proteinov, kvalitativno in kvantitativno, z visoko občutljivostjo in zanesljivostjo.
<b>Objavljeno v</b>	KRIŽAJ, Igor. Metode za analizo proteoma. V: RASPOR, Peter (ur.), JAMNIK, Polona (ur.). Posvetovanje Pomen biotehnologije in mikrobiologije za prihodnost, 31. januar in 1. februar 2008, Ljubljana. Proteomika, (Pomen biotehnologije in mikrobiologije za prihodnost, 05). Ljubljana: Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo, 2008, str. 19-31.
<b>COBISS.SI-ID</b>	21437479

**16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10,**

<b>Naslov</b>	KRIŽAJ, Igor. Podobe znanja - dr. Igor Križaj : Radio Slovenija, III. program, program ARS. 16.05.2008.
<b>Opis</b>	Poljudna predstavitev področij delovanja programske skupine Toksini in biomembrane.
<b>Objavljeno v</b>	Arhiv Radio Slovenija, III. program, program ARS ( <a href="http://www.rtv slo.si/ars/">http://www.rtv slo.si/ars/</a> ).
<b>COBISS.SI-ID</b>	21621799

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

1.	<b>Naslov predmeta</b>	Molekulska biologija proteinov
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Univerzitetni študijski program druge stopnje Biologija
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
2.	<b>Naslov predmeta</b>	Biokemija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Univerzitetni študijski program prve stopnje Biologija
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
3.	<b>Naslov predmeta</b>	Toksikologija s toksinologijo
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	UNI-biologija, biotehnologija
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
4.	<b>Naslov predmeta</b>	Izbrana poglavja iz toksinologije, Novejše biotehnološke metode, Bioinformatika v biologiji
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Podiplomski študij bioloških in biotehniških znanosti
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
5.	<b>Naslov predmeta</b>	Mikrob in patogeneza
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	UNI-mikrobiologija
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
	<b>Naslov predmeta</b>	Toksinologija, Osnove molekularne genetike, Molekularna genetika, Struktura proteinov, Biološke membrane,

6.		Molekularna evolucija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	UNI-biokemija
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
7.	<b>Naslov predmeta</b>	Molekulska genetika, Genska tehnologija, Biokemija bioloških membran, Bioinformatika, Evolucijska genomika Proteinski toksini - karakterizacija in uporaba v celični biologiji, Evolucijska genomika Biokemija  Biokemija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Podiplomski študij biomedicine  Podiplomski študij nanoznanosti  Univerzitetni študij  Visoka strokovna šola
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta  Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana  Univerza v Novi Gorici, Fakulteta za znanosti o okolju Univerza v Novi Gorici, Visoka šola za vinarstvo in vinogradništvo

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visoko-šolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in					



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

**Komentar**<sup>15</sup>

Rezultati naših raziskav, objavljeni v kvalitetnih mednarodnih znanstvenih revijah oz.
--

monografijah, na eni strani prispevajo k znanstveni prepoznavnosti Slovenije, na drugi pa k razvoju visoko usposobljenih kadrov (diplomanti, mladi raziskovalci) ter znanstveni in strokovni rasti raziskovalcev oz. univerzitetnih učiteljev. Več članov naše skupine sodeluje v dodiplomskih in podiplomskih izobraževalnih programih na različnih visokošolskih ustanovah. Svoje znanje in izkušnje iz laboratorijev tako neposredno prenašamo na študente in podiplomce.

Nekateri rezultati naše skupine so potencialno zanimivi za nadaljnjo razvojno dejavnost, npr. uporaba alkilpiridinijevih polimerov za transfekcijo oz. preprečevanje naseljevanja organizmov na podvodne površine («antifouling»), v primeru proteinskih toksinov EqtII in AtxA razvoj imunotoksinov in v primeru ostreolizina in tudi EqtII razvoj citokemičnih sredstev za označevanje specifičnih membranskih lipidnih domen z večjo vsebnostjo bodisi holesterola ali sfingomielina.

Na področju varovanja zdravja je zelo pomembno naše odkritje mehanizma antikoagulantnega delovanja AtxA, s katerim smo postavili osnovo za razvoj novega tipa učinkovin, antikoagulantov z anti-protrombinaznim delovanjem, ki so nujno potrebne v kliničnih primerih, v katerih je potreben nadzor nad strjevanjem krvi oz. nastajanje krvnih strdkov ni zaželeno (antitrombotiki). Nadalje je na področju varovanja zdravja pomembno odkritje netoksične fibrinogenaze v strupu modrasa, ki bo osnova za razvoj rekombinantnega encima za preprečevanje nastajanja fibrinskih strdkov.

Posebne pomena za slovenski raziskovalni prostor in preko njega za celotno družbo je uvajanje in posredovanje najnovejših raziskovalnih tehnologij, ki jih uporabljamo pri reševanju programskih nalog. Poleg že omenjene tehnologije površinske plazmonske rezonance (SPR), za uporabo katere se je med drugimi močno začela zanimati tudi slovenska farmacevtska industrija, uporabljamo pri naših raziskavah tudi nekatere najnovejše tehnike funkcijske genomike, npr. DNA-mikromreže in – kot edina skupina v Sloveniji – tudi sistematično določanje genetskih interakcij (SGA).

### 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 oče spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

### Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Igor Križaj	in/ali	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
		Institut "Jožef Stefan"
		Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta

Kraj in datum:

Ljubljana

15.4.2009

