

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/179



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-2308
Naslov projekta	Strukturne in funkcijske raziskave proteinov celičnega signaliziranja iz mikobakterij
Vodja projekta	12048 Marjetka Podobnik
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4650
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.05 Biokemija in molekularna biologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.06
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.06 Biologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Ciklični AMP (cAMP) je pomembna sekundarna obveščevalna molekula v vseh organizmih. Za celice mikobakterij je značilno, da proizvajajo nenavadno visoke koncentracije cAMP, zato je smiselno raziskovati pomen cAMP pri fiziologiji ter virulenci mikobakterij. *Mycobacterium tuberculosis* je eden najhujših človeških patogenov. Živi znotraj makrofagov

in povišanje nivoja cAMP v makrofagih pospešuje rast mikobakterij. Natančna regulacija koncentracije cAMP v mikobakterijah je kritična verjetno ne samo za preživetje bakterije, ampak tudi za njeno sposobnost infekcije gostitelja. Signalne kaskade, v katerih sodeluje cAMP se sprožijo z aktivacijo adenilil ciklaz, ki sintetizirajo cAMP. Signal se potem prenaša preko večdomenskih proteinov, ki vežejo cAMP, ugasne pa s hidrolizo cAMP s cAMP-fosfodiesterazami. Naša skupina raziskuje mehanizem delovanje ter biološko vlogo mikobakterijskih cAMP-fosfodiesteraz ter cAMP-vezavnih proteinov. Namen teh raziskav je pridobiti nova spoznanja za boljše razumevanje celičnih procesov, ki jih regulira cAMP, in s tem prispevati k razumevanju odnosa med mikobakterijskim patogenom ter njegovim evkariontskim gostiteljem.

V nasprotju z velikim številom genov v genomu *M. tuberculosis*, ki kodirajo sesalskim encimom podobne adenilil ciklaze, je število znanih genov, ki kodirajo cAMP-fosfodiesteraze v mikobakterijah veliko manjše. V naši skupini smo nedavno identificirali in biokemično in strukturno okarakterizirali prvo in do danes edino znano cAMP-fosfodiesterazo iz mikobakterij, produkt gena Rv0805 v *M. tuberculosis*. Ta encim spada v Razred III fosfodiesteraz cikličnih nukleotidov in ni soroden nobeni od danes že dobro raziskanih sesalskih fosfodiesteraz.

V naši skupini smo leta 2007 objavili kristalno strukturo katalitične domene Rv0805, v letu 2009 pa tudi kristalno strukturo celotne molekule ter pokazali njegovo vlogo pri integriteti celične stene. Prvotni načrt tega projekta je bil, da s presejalnimi računalniškimi metodami poiščemo male molekule, ki bi bili potencialni inhibitorji Rv0805 ter to potrditi z biokemijskimi ter strukturnimi študijami. Zaradi nepričakovane odstopitve ene skupine sodelavcev od tega projekta zaradi finančne krize, smo morali spremeniti načrtani program. Zato smo se usmerili v raziskave sesalskega ortologa Rv0805, MPPED2, ter v preučevanje še neokarakteriziranih mikobakterijskih cAMP-vezavnih proteinov. Naše raziskave so torej vključevale biokemijsko in strukturno karakterizacijo prve znane sesalske fosfodiesteraze Razreda III, MPPED2, ki igra potencialno vlogo v razvoju živčnega sistema, ter prve znane mikobakterijske proteinske acetiltransferaze, ki vsebuje unikatno domensko sestavo, s cAMP-vezavno domeno na N-koncu ter acetiltransferazno domeno na C-koncu, ter njenega proteinskega substrata, univerzalnega stresnega proteina. Raziskava nas je privedla do zelo zanimivih rezultatov in je pomembno izhodišče za nove projekte.

ANG

Mycobacterial cells produce remarkably high concentrations of cyclic cAMP (cAMP), suggesting cAMP's potential in altering the signaling pathways within the bacteria as well as in modulation of host response and dictation of pathogenicity. *Mycobacterium tuberculosis* is one of the most devastating human pathogens. It lives inside the macrophage and it is known that increases in the level of the cAMP in macrophages facilitate the growth of mycobacteria. Therefore the regulating levels of cAMP in mycobacteria may be critical not only for its own viability, but also for its ability to infect the host. cAMP-mediated signaling cascades are triggered by the activation of adenylyl cyclases which produce cAMP. The signal is then transduced via various cAMP-binding proteins, finally culminating in the hydrolysis of cAMP by phosphodiesterases. Our research is focused on understanding of mechanism of action and biological roles of cAMP-phosphodiesterases and cAMP-binding proteins in order to contribute to better understanding of cellular processes that are regulated by cAMP. This may further help in deciphering the relationship between the mycobacterial pathogen and its eukaryotic host.

In contrast to redundancy of genes encoding mammalian-like adenylyl cyclases in *M. tuberculosis*, the number of genes known to encode cAMP-phosphodiesterases is much lower. We have recently biochemically and structurally characterized the first cAMP-phosphodiesterase from mycobacteria, the product of the Rv0805 gene in *M. tuberculosis*. This enzyme belongs to the Class III of cyclic nucleotide phosphodiesterases and shows no resemblance to well characterized mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases. We published the crystal structure of the catalytic domain of Rv0805 in 2007 and in 2009 we determined the structure of the full-length enzyme and showed its role in the cell wall integrity. The original plan of this project included the computational search of small

molecules as potential inhibitors of Rv0805 followed by biochemical and structural studies of these interactions. However, the collaborators who were supposed to do the computational part had to quit this collaboration due financial crisis based lack-of-funding from their side. Due to that we focused our research to the mammalian ortholog of Rv0805, MPPED2, which plays a potential role in the development of the nervous system, and of yet uncharacterized mycobacterial multidomain cAMP-binding proteins. Our research thus included biochemical and structural characterization of the first known mammalian Class III phosphodiesterase, MPPED2, and the first known mycobacterial protein acetyltransferase with unique domain substructure, including N-terminal cAMP binding domain and C-terminal acetyltransferase domain, as well as of its protein substrate, universal stress protein. This study led to very interesting results which are a good basis for new projects.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Kot že opisano v povzetku projekta v točki 3, smo večino časa v sklopu tega projekta izvajali strukturne in funkcijske raziskave na sesalskem ortologu Rv0805, proteinu MPPED2, ter mikobakterijskih cAMP-vezalnih proteinih in sicer v največji meri na (1) acetyltransferazi iz *M. smegmatis*, (2) in njenem proteinskem substratu, univerzalnem stresnem proteinu (USP) iz *M. smegmatis*, ter v nekoliko manjši meri na (3) transkripcijskih faktorjih iz *M. smegmatis* (CRP).

Ključne stopnje raziskav so obsegale:

- pripravo rekombinantni proteinov v topni obliki v *Escherichia coli*.
- biokemijska in biofizikalna karakterizacija tarčnih proteinov.
- kristalizacija tarčnih proteinov
- določitev kristalne strukture ter njena interpretacija.

Potek dela in dosežki projekta so :

1. Priprava rekombinantnih proteinov: v bakterijskem sistemu smo izrazili MPPED2 in več mikobakterijskih cAMP-vezalnih proteinov, tako divjega tipa kot več funkcionalnih mutantov, izraženih v različnih sevih bakterijskih celic *E. coli* (različni sevi BL21, vključno s takim, ki ne sintetizira cAMP). Za vsak protein posebej smo izdelali ustrezen postopek (protokol) čiščenja. Končna stopnja čistosti proteinov presega 90%, izolirali pa smo jih v količinah, ustreznih oziroma zadostnih za naše nadaljnje raziskave. Ravno tako smo pripravili čist še en poseben univerzalni stresni protein iz *M. tuberculosis*, ki sicer ni substrat za našo acetyl transferazo, zanimiv pa je, ker za razliko od ostalih univerzalnih stresnih proteinov, tudi sam veže cAMP.

2. Očiščene proteine smo okarakterizirali z osnovnimi biokemijskimi in biofizikalnimi testi: potrdili njihovo identiteto z analizo N-terminalnega aminokislinskega zaporedja ter masno spektroskopijo; pravilnost zvitja ter oligomerno stopnjo proteinov smo preverili z gelsko filtracijo ter s sipanjem svetlobe na teh proteinih (light scattering), ter cirkularnim dikroizmom (CD); s CD smo tudi preučevali časovno, temperaturno ter pH stabilnost proteinov, ter vpliv prisotnosti cAMP na spremembo spektrov; domensko strukturiranost proteinov smo preverili s pomočjo določenih proteaz z znanimi cepitvenimi mesti ter NaDS-PAGE elektrofotrezno analizo. Ravno tako smo merili njihovo encimsko aktivnost pri različnih pogojih *in vitro*. Spontano (naravno) vezavo ligandov na proteine smo določili z eksperimenti, kjer smo proteine denaturirali, sproščene ligande (male molekule) pa smo določili s pomočjo kromatografije (HPLC) ter masne spektroskopije.

3. Večino teh izoliranih in očiščenih proteinov smo uspeli kristalizirati. Sipanje X-žarkov na dobljenih kristalih smo tudi izmerili na sinhrotronu (Elettra, Trst). Uspešno smo določili strukture MPPED2 in dveh njegovih funkcionalnih mutantov ter cAMP-odvisne acetyltransferaze divjega tipa in dveh njenih funkcionalnih mutantov. Pri drugih proteinih pa še izboljšujemo kvaliteto kristalov.

4. Doktorandka Urška Dermol je v letu 2011 zaključila svoje doktorsko delo ter tako zelo uspešno zaključila svoj podiplomski študij, kjer je preučevala strukturne ter funkcijske lastnosti prve znane sesalske metalofosfodiesteraze, ki spada v Razred III cAMP fosfodiesteraz, proteina MPPED2, ter jo primerjala z Rv0805 iz *M. tuberculosis*. Njen članek:

DERMOL, Urška, JANARDAN, Vishnu, TYAGI, Richa, VISWESWARIAH, Sandhya S., PODOBNIK, Marjetka. Unique utilization of a phosphoprotein phosphatase fold by a mammalian phosphodiesterase associated with WAGR syndrome. *J. Mol. Biol.*, 2011, 412, 481-494 [COBISS.SI-ID 4760858]. Doktorska disertacija: DERMOL, Urška. *Strukturne in funkcijske raziskave fosfodiesteraz cikličnih nukleotidov Razreda III : doktorska disertacija = Structural and functional studies of the Class III cyclic nucleotide phosphodiesterases : doctoral dissertation*. Ljubljana: [U. Dermol], 2011. XVIII, 120 f., ilustr. [COBISS.SI-ID 4862746]. Mentorica: dr. Marjetka Podobnik

5. V letu 2011 je tudi zelo uspešno zaključil diplomsko delo iz tematike tekočega projekta študent mikrobiologije, Omar Naneh. Diplomsko delo: NANEH, Omar. *Izolacija, biokemijska karakterizacija ter kristalizacija univerzalnega stresnega proteina iz Mycobacterium smegmatis : diplomsko delo, univerzitetni študij = Isolation, biochemical characterization and crystallization on the universal stress protein from Mycobacterium smegmatis : graduation thesis, university studies*, (Biotehniška fakulteta, Enota medoddelčnega študija mikrobiologije, Ljubljana, Diplomske naloge, 489). Ljubljana: [O. Naneh], 2011. XVII, 80 f., [7] f. pril., graf. prikazi, tabele. [COBISS.SI-ID 3941496]. Mentor: dr. Tom Turk, somentorica: dr. Marjetka Podobnik. Omar Naneh je v letu 2011 postal tudi mladi raziskovalec na našem oddelku pod mentorstvom prof. Gregorja Anderluha.

7. V letu 2012 je dipomsko delo na tematiki tekočega projekta zaključil tudi študent biotehnologije Davor Obradović. OBRADOVIĆ, Davor. *Izolacija, karakterizacija ter kristalizacija nove acetiltransferaze iz Mycobacterium smegmatis : diplomsko delo = Isolation, characterisation and crystallisation of the new acetyltransferase from Mycobacterium smegmatis : graduation thesis*, (Biotehniška fakulteta, Študij biotehnologije, Diplomska dela, 73). Ljubljana: [D. Obradović], 2012. XV, 74 f., [3] f. pril., ilustr., preglednice. [COBISS.SI-ID 6955641]. Davor Obradović je zdaj mladi raziskovalec na Biotehnični fakulteti pod mentorstvom prof. Petra Mačka.

6. Na tem projektu intenzivno sodelujemo s skupino prof. Sandhye S. Visweswariah z Indian Institute of Science, Bangalore, Indija, s katerimi uspešno kombiniramo naša komplementarna strokovna znanja in izkušnje. V letu 2011 nas je za 3 mesece obiskala dr. Jaysahree G. Pai, ki je bila takrat postdoktorska sodelavka v laboratoriju prof. Visweswariah. Delala je na tematiki tekočega projekta (transkripcijski faktorji iz *M. smegmatis* ter univezalni stresni proteini iz *M. tuberculosis*, ki veže cAMP). Skupina prof. Visweswariah je preučevala predvsem kinetiko tarčnih proteinov ter mutagenezo.

7. Na osnovi določenih kristalnih struktur acetiltransferaze iz *M. smegmatis* ter njenih dveh mutant (ena v vsaki domeni, pomembni za aktivnost proteina) ter vzporednih biokemijskih in biofizikalnih raziskav smo ugotovili naslednje:

- acetiltransferaza iz *M. smegmatis* je za razliko od njenega ortologa iz *M. tuberculosis* že zelo aktivna tudi v odsotnosti cAMP (visoka bazalna aktivnost).
- to visoko bazalno aktivnost omogoča njena struktura, ki lahko zasede različne konformacije v raztopini, in s tem 'aktivno' strukturo tudi v odsotnosti cAMP.
- mutacija v vezalne mestu za cAMP prepreči vezavo cAMP, vendar je encim tudi brez tega aktiven, skoraj tako kot divji tip v odsotnosti cAMP. Ta mutacija ključnega arginina v lizin prepreči vezavo cAMP ne samo zaradi razlik v stranski skupini zamenjane aminokislina, ampak tudi zaradi zmanjšane fleksibilnosti celotne molekule zaradi te mutacije.
- mutacija v C-terminalni acetiltransferazni domeni, kjer je zamenjan ključni glutamat, potreben pri katalizi in verjetno tudi vezavi acetil-koencima A (AcCoA) kot donorja acetilne skupine, v alanin, prepreči bazalno aktivnost, protein pa pridobi nekaj aktivnosti v prisotnosti cAMP, vendar ne 100%. Domnevamo, da prisotnost cAMP poveča produktivno vezavo AcCoA, ter da je aminokislina, asparagin, v bližini mutiranega glutamata, še dodatno odgovorna za katalizo, še posebej v primeru mutacije glutamata v alanin.
- peptid, ki povezuje obe domeni v tem encimu je konformacijsko zelo fleksibilen in to med drugim omogoča tudi posebnost v aktivnosti encima v odsotnosti cAMP.
- vse te ugotovitve bomo nadgradili z *in vivo* raziskavami v *M. smegmatis*, da bi ugotovili tudi biološko vlogo te posebne proteinske acetiltransferaze. Raziskave *in vivo* so že nadgradnja tega projekta in se trenutno izvajajo v laboratoriju prof. Visweswariah.

V primeru MPPED2 pa smo prišli do naslednjih pomembnih zaključkov:

- čeprav lahko oba ortologa Rv0805 in MPPED2 na osnovi strukturnih in funkcijskih lastnosti uvrstimo v Razred III fosfodiesteraz cikličnih nukleotidov, pa ju specifične razlike v njihovih strukturah usmerjajo v različne biološke funkcije.
- naši rezultati kažejo na to, da ta dva proteina verjetno ne delujeta zgolj kot fosfodiesterazi. Rv0805 namreč igra vlogo tudi kot modifikator celične stene neodvisno od svoje encimske aktivnosti. Za MPPED2 smo ugotovili, da ima veliko manjšo encimsko aktivnost kot Rv0805 in da je njegova aktivnost regulirana tudi z AMP oz GMP. Zato verjetno deluje primarno kot ogrodni protein pri izgradnji večjega proteinskega kompleksa in/ali pa v določenem trenutku kot AMP (GMP) regulirana fosfodiesteraza.
- dejstvo, da sta oba proteina potencialno odgovorna za določena bolezenska stanja, zagotavlja zanimive biološke raziskave v prihodnosti.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Kot že omenjeno na začetku tega poročila, smo bili kmalu po začetku projekta primorani delno spremeniti program projekta zaradi odstopa raziskovalcev iz Astre Zenece (Indija) zaradi finančnih razlogov na njihovi strani, za katere smo načrtovali, da bodo izvedli presejalne računalniške teste za iskanje potencialnih inhibitorjev Rv0805. Program smo seveda hitro in učinkovito spremenili oziroma prilagodili razmeram ter se zato bolj usmerili na MPPED2 ter mikobakterijske cAMP vezavne proteine, torej acetiltransferazo ter transkripcijske faktorje. Zgodbi z MPPED2 in z acetiltransferazo sta zdaj popolni glede na naš načrt. Članek o MPPED2 je bil objavljen v 2011, članek o acetiltransferazi pa trenutno pišemo. Ostale proteine (USP, CRP) pa smo uspeli pripeljati vse do kristalov, tako da pričakujemo določitev struktur v bližnji prihodnosti. Pridobili smo torej veliko rezultatov, zato smo z izvedbo načrtanega plana zelo zadovoljni.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Kot že omenjeno in razloženo v zgornji točki, smo zaradi objektivnih razlogov program projekta morali spremeniti že na začetku izvajanja projekta in o tem smo poročali že pri vmesnih poročilih. Kasneje pa večjih programskih odstopanj ni bilo več. V vednost podajam tudi naslednje: vodja tega projekta, dr. Marjetka Podobnik, je bila 4 mesece v letu 2010 ter v drugi polovici 2011 in v začetku leta 2012 na bolniški odsotnosti oz. polovičnem delovnem času zaradi težke bolezni (2010) ter okrevanja po težki operaciji oz. bolezni (2011/2012). Skupaj torej približno eno leto trajanja tega projekta. To sicer ni vplivalo na vsebino raziskav in tudi sicer se je cela ekipa trudila držati samega tempa izvajanja projekta, je pa seveda odsotnost dr. Podobnikove vendarle deloma upočasnilo izvajanje, saj je dr. Podobnik idejni vodja tega projekta, pa tudi pomembna izvajalka eksperimentov in pisanja člankov. Zato bo načrtovana publikacija o acetiltransferazi izšla šele v letu 2013, namesto v letu 2012.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	4259610
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Mikobakterijska fosfodiesteraza cikličnega AMP igra vlogo tudi pri prepustnosti celične stene
		ANG A mycobacterial cyclic AMP phosphodiesterase that moonlights as a modifier of cell wall permeability
		Mycobacterium tuberculosis uporablja veliko mehanizmov za preživetje v

Opis	SLO	makrofagih, in cAMP, ki ga naredi bakterija, je pomemben pri ravnovanju gostiteljevega celičnega odgovora. Čeprav genom <i>M. tuberculosis</i> vsebuje veliko genov, ki kodirajo sesalskim podobne adenilil ciklaze, pa je bil odslej identificirana samo ena cAMP fosfodiesteraza, ki lahko zmanjša nivo cAMP, ki ga naredi bakterija. V tem delu smo predstavili kristalno strukturo cAMP-fosfodiesteraze Rv0805 celotne dolžine iz <i>M. tuberculosis</i> , katere ortologi se nahajajo samo v genomih počasi raščočih in patogenih mikobakterij. Dimerna katalitična domena Rv0805 ima tipično zvitje metalofosfoesteraze, medtem pa ko je Cterminalna regija sestavni del aktivnega mesta in s tem pogojuje uporabo več različnih substratov. Lokalizacija Rv0805 ob celični steni je odvisna od prisotnosti tega Cterminalnega dela. Izražanje divjega tipa ali pa mutacijsko inaktivirane oblike Rv0805 v <i>M. smegmatis</i> spremeni prepustnost celične stene za hidrofobne citotoksične molekule. Rv0805 tako lahko igra ključno vlogo pri patogenosti mikobakterij, in to ne samo s hidrolizo bakterijskega cAMP, ampak tudi kot protein, ki vpliva na osnovno vlogo celične stene.	
	ANG	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> utilizes many mechanisms to establish itself within the macrophage, and bacterially derived cAMP is important in modulating the host cellular response. Although the genome of <i>M. tuberculosis</i> is endowed with a number of mammalianlike adenylyl cyclases, only a single cAMP phosphodiesterase has been identified that can decrease levels of cAMP produced by the bacterium. We present the crystal structure of the fulllength and sole cAMP phosphodiesterase, Rv0805, found in <i>M. tuberculosis</i> , whose orthologs are present only in the genomes of slow growing and pathogenic mycobacteria. The dimeric core catalytic domain of Rv0805 adopts a metallophosphoesterasefold, and the Cterminal region builds the active site and contributes to multiple substrate utilization. Localization of Rv0805 to the cell wall is dependent on its C terminus, and expression of either wild type or mutationally inactivated Rv0805 in <i>M. smegmatis</i> alters cell permeability to hydrophobic cytotoxic compounds. Rv0805 may therefore play a key role in the pathogenicity of mycobacteria, not only by hydrolyzing bacterial cAMP, but also by moonlighting as a protein that can alter cell wall functioning.	
	Objavljeno v	American Society of Biological Chemists.; The Journal of biological chemistry; 2009; Vol. 284, no. 47; str. 32846-32857; Impact Factor: 5.328; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.643; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Podobnik Marjetka, Tyagi Richa, Matange Nishad, Dermol Urška, Gupta Arun K., Mattoo Rohini, Seshadri Kothandaraman, Visweswariah Sandhya S.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	4760858	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Edinstven način uporabe fosfoprotein fosfataznega zvitja pri sesalski fosfodiesterazi, ki je povezana z WAGRovim sindromom	
	ANG	Unique utilization of a phosphoprotein phosphatase fold by a mammalian phosphodiesterase associated with WAGR syndrome	
Opis	SLO	Protein, ki vsebuje metalofosfodiesterazno domeno (na kratko MPPED2), je evolucijsko zelo ohranjen in njegove ortologe najdemo vse od črvov do človeka. Gen za človeški MPPED2 se nahaja v posebni regiji na kromosomu 11, v kateri pride do delecije pri pacientih z WAGRovim sindromom (Wilmsov tumor, aniridija, genitourinarne anomalije in zaostanek v umskem razvoju), MPPED2 pa naj bi tudi deloval kot tumorski supresor. Točne celične vloge MPPED2 še niso znane, njegova nizka fosfodiesterazna aktivnost pa kaže na to, da hidroliza substratov ni njegova primarna funkcija. V tem delu predstavljamo strukture MPPED2 in dveh njegovih mutant, s čimer pokažemo, da nizka aktivnost MPPED2 ni samo posledica zamenjave ključnega histidina v aktivnem mestu z glicinom, ampak tudi zaradi vezave AMP oziroma GMP v aktivnem mestu. Ta lastnost, skupaj z	

		ostalimi strukturnimi elementi tega proteina, omogočajo, da MPPED2 uporablja ohranjen fosfoproteinofsfatazno zvitje na sebi lasten način, ki morda omogoča, da lahko pride do kombinacije encimske aktivnosti ter vloge tega proteina kot ogrodnega ali adapterskega proteina.
	ANG	Metallophosphoesterase-domain-containing protein 2 (MPPED2) is a highly evolutionarily conserved protein with orthologs found from worms to humans. The human MPPED2 gene is found in a region of chromosome 11 that is deleted in patients with WAGR (Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation) syndrome, and MPPED2 may function as a tumor suppressor. However, the precise cellular roles of MPPED2 are unknown, and its low phosphodiesterase activity suggests that substrate hydrolysis may not be its prime function. We present here the structures of MPPED2 and two mutants, which show that the poor activity of MPPED2 is not only a consequence of the substitution of an active-site histidine residue by glycine but also due to binding of AMP or GMP to the active site. This feature, enhanced by structural elements of the protein, allows MPPED2 to utilize the conserved phosphoprotein-phosphatase-like fold in a unique manner, ensuring that its enzymatic activity can be combined with a possible role as a scaffolding or adaptor protein.
	Objavljeno v	Academic Press; Journal of molecular biology; 2011; Vol. 412, issue 3; str. 481-494; Impact Factor: 4.001; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Dermol Urška, Janardan Vishnu, Tyagi Richa, Visweswariah Sandhya S., Podobnik Marjetka
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	4515866 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO 4D biologija za zdravje in bolezni ANG 4D biology for health and disease
	Opis	SLO Glavni cilj delavnice "4D biologija za zdravje in bolezni", ki se je odvijala 16. in 17. marca 2010 v Bruslju, je bil najti najboljše možne organizacijske principe za proteomiko v velikem obsegu, interaktomiko in strukturno genomiko/biologijo, ter postaviti vizijo za visoko pretočne raziskave in shranjevanje podatkov v velikem obsegu, ki so rezultat bioloških in medicinskih raziskav. Glavni zaključki te delavnice so: (i) Nužen je razvoj novih tehnologij in pristopov do analize podatkov. Potreben je razvoj biofizikalnih metod, ki bi zajemale široko časovno in prostorsko območje in karakterizirale strukturo in kinetiko interakcij. Okrepiti je potrebno vlogo matematike, fizike, računskih in inženirskih orodij v biologiji, potrebno pa je tudi razvijati nova orodja. (ii) Podatkovne baze se morajo osredotočiti na izboljševanje definicij ontologij in standardov, tako da so tako sistemski kot meta-podatki pravilno in učinkovito razumljeni in uporabljeni. (iii) Raziskovalne infrastrukture naj se bolj zavzemajo za razvoj multidisciplinarnih raziskav ter podpirati izmenjavo znanja med področji in omogočati dostop do različnih tehnologij. (iv) Razumevanje bolezni na molekularni ravni je ključnega pomena. Sistemski pristop bi lahko predstavljal nov vzorec delovanja v iskanju biomarkerjev in novih tarč pri boleznih človeka. (v) Potrebno je ustrezna ponudba izobraževanja in prakso, da bi s tem omogočili izmenjavo znanja med teoretiki, eksperimentalnimi biologi in zdravniki. Ti zaključki podajajo močno osnovo za usmeritev znanstvenih in kliničnih aplikacij v osebno medicino. The "4D Biology Workshop for Health and Disease", held on 16-17th of March 2010 in Brussels, aimed at finding the best organizing principles for large-scale proteomics, interactomics and structural genomics/biology initiatives, and setting the vision for future high-throughput research and large-scale data gathering in biological and medical science. Major conclusions of the workshop include the following. (i) Development of new technologies and approaches to data analysis is crucial. Biophysical

	ANG	<p>methods should be developed that span a broad range of time/spatial resolution and characterize structures and kinetics of interactions. Mathematics, physics, computational and engineering tools need to be used more in biology and new tools need to be developed. (ii) Database efforts need to focus on improved definitions of ontologies and standards so that system-scale data and associated metadata can be understood and shared efficiently. (iii) Research infrastructures should play a key role in fostering multidisciplinary research, maximizing knowledge exchange between disciplines and facilitating access to diverse technologies. (iv) Understanding disease on a molecular level is crucial. System approaches may represent a new paradigm in the search for biomarkers and new targets in human disease. (v) Appropriate education and training should be provided to help efficient exchange of knowledge between theoreticians, experimental biologists and clinicians. These conclusions provide a strong basis for creating major possibilities in advancing research and clinical applications towards personalized medicine.</p>
Objavljeno v		Elsevier; New biotechnology; 2011; Letn. 28, št. 4; str. 291-293; Impact Factor: 2.756; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.822; WoS: CO, DB; Avtorji / Authors: Abrahams Jan-Pieter, Apweiler Rolf, Balling Rudi, Podobnik Marjetka, Bertero Michela G., Bujnicki Janusz M., Chayen Naomi E., Chene Patrick, Corthals Gary L., Dylag Tomasz, Förster Friedrich, Heck Albert J. R., Henderson Peter J. F., Herwig Ralf, Jehenson Philippe, Kokalj-Jenko Saša, Laue Ernest, Legrain Pierre, Martens Lennart, Migliorini Christiano, Musacchio Andrea, Schertler Gebhard F. X., Schreiber Gideon, Sixma Titia K., Smit August B., Stuart David, Svergun Dmitrii Ivanovich, Taussig Michael J.
Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	5059610 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Mikobakterijska cAMP-fosfodiesteraza, ki povzroči mehanične spremembe v celični steni</p> <p>ANG A mycobacterial cyclic AMP phosphodiesterase that induces mechanical changes in the cell wall</p>
	Opis	<p>SLO Organizatorji konference International Conference on Chemistry for Health, Athens, 9-14 September 2012, so povabili dr. Podobnik, da bi predavala na tej konferenci. To je bila velika čast in obenem odlična priložnost za predstavitev rezultatov tega projekta, naše skupine ter Kemijskega inštituta, obenem pa tudi za navezavo stikov in izmenjavo informacij z znanstveniki s celega sveta, še posebej pa z gostiteljskega inštituta v Atenah.</p> <p>ANG Organizers of the International Conference on Chemistry for Health, Athens, 9-14 September 2012, invited dr. Podobnik to give a talk at this meeting. This was a great honor as well as an excellent opportunity for the presentation of the results of this project, our research group and the National Institute of Chemistry. Furthermore, it was a great opportunity to exchange scientific knowledge and make new contacts with scientists from all over the world, especially from the host institute in Athens.</p>
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	[s. n.]; Final program & abstract book; 2012; Str. 37; Avtorji / Authors: Podobnik Marjetka
		1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

Tipologija		(vabljeni predavanja)	
2.	COBISS ID	5171482	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Fosfodiesteraze cikličnih nukleotidov Razreda III: strukturna in funkcijska primerjava Rv0805 in MPPED2.	
	ANG	Class III cyclic nucleotide phosphodiesterases : structural and functional comparison of Rv0805 and MPPED2.	
Opis	SLO	Dr. Podobnik se je udeležila konference International Conference on Biomolecular Forms and Functions, 8-11 January 2013, Bangalore, s postrom, na katerem je predstavil rezultate na raziskavah cAMP fosfodiesteraz. Za tematiko je bilo veliko interesa, še posebej s strani doktorskih študentov. V tem času je dr. Podobnik tudi obiskala skupino prof. Visweswariah na Indian Institute of Science, Bangalore, s katero imamo bilateralni projekt, katerega vsebina se prekriva z vsebino tega projekta, o katerem poročamo. S prof. Visweswariah in člani njene skupine smo prediskutirali naše rezultate ter naredili načrte za prihodnje raziskave. Poleg tega se je dr. Podobnik srečala tudi z vodji drugih oddelkov na inštitutu.	
	ANG	Dr. Podobnik attended the International Conference on Biomolecular Forms and Functions, 8-11 January 2013, Bangalore, with a poster. There was a lot of interest in our work, especially from PhD students. In parallel to attending the conference, dr. Podobnik visited the collaborator's group (Prof. Visweswariah) at the Indian Institute of Science in Bangalore, where the conference was held as well. Dr. Podobnik and Prof. Visweswariah are the leaders of the bilateral project which topic is closely related to this current project. During this visit they discussed results and future plans. Dr. Podobnik also met with other group leaders at the institute.	
Šifra		B.06	Drugo
Objavljeno v		[s. n.]; Abstracts; 2013; Str. 186; Avtorji / Authors: Podobnik Marjetka, Shenoy Avinash R., Dermol Urška, Tyagi Richa, Matange Nishad, Visweswariah Sandhya S.	
Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
3.	COBISS ID	4862746	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Strukturne in funkcijske raziskave fosfodiesteraz cikličnih nukleotidov Razreda III: doktorska disertacija	
	ANG	Structural and functional studies of the Class III cyclic nucleotide phosphodiesterases : doctoral dissertation.	
Opis	SLO	Dr. Podobnik je bila mentorica Urški Dermol, katere disertacija je vsebovala strukturne in biokemijske raziskave dveh članov Razreda III cAMP fosfodiesteraz, Rv0805 in MPPED2. Urška Dermol je veliko prispevala k realizaciji projekta, o katerem poročamo. Za doktorat je dobila odlično oceno. Je avtorica na člankih, opisanih v poglavjih 7.1. in 7.2.	
	ANG	Dr. Podobnik was a PhD supervisor to Urška Dermol whose thesis included structural and biochemical studies on two members of Class III cAMP phosphodiesterases, Rv0805 and MPPED2. Urška Dermol contributed a lot to the realization of the reported project. Her PhD thesis was graded with the highest marks. She authored two papers, described in chapters 7.1. and 7.2.	
Šifra		D.09	Mentorstvo doktorandom
Objavljeno v		[U. Dermol]; 2011; XVIII, 120 f.; Avtorji / Authors: Dermol Urška	
Tipologija		2.08 Doktorska disertacija	
4.	COBISS ID	3941496	Vir: COBISS.SI
Naslov		Izolacija, biokemijska karakterizacija ter kristalizacija univerzalnega	

		<i>SLO</i>	stresnega proteina iz <i>Mycobacterium smegmatis</i> : diplomsko delo
		<i>ANG</i>	Isolation, biochemical characterization and crystallization on the universal stress protein from <i>Mycobacterium smegmatis</i> : graduation thesis
	Opis	<i>SLO</i>	V tem diplomskem delu je Omar Naneh pod somentorstvom oz. delovnim mentorstvom dr. Podobnikove izoliral in uspešno kristaliziral univerzalni stresni protein (USP), ki je substrat unikatne mikobakterijske cAMP odvisne acetiltransferaze, ki je del poročanega projekta. Za diplomu je dobil odlično oceno. Omar Naneh je trenutno mladi raziskovalec prof. Gregorja Anderluha, torej v isti raziskovalni skupini, kjer je tudi dr. Podobnik.
		<i>ANG</i>	In this work, a diploma student Omar Naneh under supervision of Dr. Podobnik, purified and crystallized universal stress protein (USP) which is a substrate of the unique mycobacterial cAMP-dependent acetyltransferase, which is a part of the reported project. His thesis was graded with the highest mark. Omar Naneh is currently a PhD student of Prof. Gregor Anderluh and is thus a member of the same research group as Dr. Podobnik
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	[O. Naneh]; 2011; XVII, 80 f., [7] f. pril.; Avtorji / Authors: Naneh Omar	
	Tipologija	2.11 Diplomsko delo	
5.	COBISS ID	6955641	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Izolacija, karakterizacija ter kristalizacija nove acetiltransferaze iz <i>Mycobacterium smegmatis</i> : diplomsko delo
		<i>ANG</i>	Isolation, characterisation and crystallisation of the new acetyltransferase from <i>Mycobacterium smegmatis</i> : graduation thesis
	Opis	<i>SLO</i>	V tem diplomskem delu je Davor Obradović pod somentorstvom oz. delovnim mentorstvom dr. Podobnikove izoliral, biokemijsko okarakteriziral in uspešno kristaliziral divjo tip in enega od mutantov mikobakterijske acetiltransferaze, ki je del poročanega projekta. Za diplomu je dobil odlično oceno. Davor Obradović je trenutno mladi raziskovalec prof. Petra Mačka na Biotehnični fakulteti v Ljubljani.
		<i>ANG</i>	In this work, a diploma student Davor Obradović under supervision of Dr. Podobnik, purified, biochemically characterized and crystallized the mycobacterial cAMP-dependent acetyltransferase, wild type and one of the functional mutants, which is a part of the reported project. His thesis was graded with the highest mark. DAVOR Obradović is currently a PhD student of Prof. Peter Maček at the Biotechnical Faculty in Ljubljana.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	[D. Obradović]; 2012; XV, 74 f., [3] f. pril.; Avtorji / Authors: Obradović Davor	
	Tipologija	2.11 Diplomsko delo	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

V letu 2012 je vodja projekta, dr. Marjetka Podobnik, pridobila naziv višje znanstvene sodelavke na Kemijskem inštitutu. Poleg tega ji je bila v letu 2012 podeljena funkcija predsednice komisije na Kemijskem inštitutu za Preglove nagrade za najboljše doktorsko delo, v letu 2013 pa je postala tudi koordinatorka Preglovih predavanj na Kemijskem inštitutu. Vse te funkcije so priznanja dr. Podobnik za njeno kvalitetno znanstveno delovanje.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Rezultati tega projekta doprinesejo k razvoju znanosti na več različnih nivojih: (1) osnovni principi mehanizmov celičnega signaliziranja, kjer sodeluje cAMP, (2) cAMP-vedeno signaliziranje v mikobakterijah, ki so posebne v tem, da vsebujejo nenavadno visoke koncentracije cAMP, in (3) vloga mikobakterijskega cAMP in sodelujočih signalnih proteinov v odnosu patogen-gostitelj.

Znotraj tega projekta smo razvijali dve ločeni zgodbi o cAMP signaliziranju. (I) Nadaljevali smo naše raskave na cAMP fosfodiesterazi iz *M. tuberculosis* in njenem prvem znanem ortologu iz sesalcev, MPPED2 proteinu, ki igra potencialno vlogo v razvoju živčnega sistema. Primerjava strukture in funkcije teh dveh proteinov lepo pokaže racionalno logiko narave (nivo 1). Namreč, preučevana ortologa iz razvojno zelo oddaljenih organizmov kažeta zelo veliko podobnost v tri dimenzionalni strukturi in osnovnem encimskem mehanizmu, zato tudi spadata v isti Razred III fosfodiesteraz, kot tudi v naddružino metalofosfoesteraz. Zelo zanimivo pa je ugotovitev na osnovi naših rezultatov, katere in kako so razlike v podrobnostih v strukturah tema dvema proteinoma prikrojile zelo različne biološke vloge. (II) Druga naša zgodba govori o unikatni mikobakterijski cAMP-odvisni acetyltransferazi, ki pa očitno ni tako odvisna od cAMP v primeru nepatogene *M. smegmatis*, medtem pa ko ortolog iz patogene *M. tuberculosis* ne naredi nič brez cAMP. In ravno z našimi raziskavami odkrivamo razloge za te razlike, ki jih iščemo predvsem v majhnih razlikah v strukturah teh proteinov, ki vplivajo na razlike v encimski aktivnosti in tudi celo mehanizmu same reakcije (nivo 2). Na osnovi poznavanja teh razlik nato lahko načrtujemo poskuse, s katerimi preverjamo biološko vlogo tarčnih proteinov ter predvsem delov njihovih struktur, ki so za to najbolj kritični ozirima odgovorni. Še posebej nas to zanima pri interakcijah teh mikroorganizmov z gostiteljem (nivo 3).

Naše rezultate tudi objavljamo v znanstvenih revijah visoke kvalitete, aktivno pa se udeležujemo tudi mednarodnih konferenc, kjer jih predstavimo v obliki predavanj in postrov.

ANG

Results of this project contribute to the development of science at several levels: (1) general principles of mechanisms of cAMP mediated cell signaling, (2) cAMP mediated cell signaling in mycobacteria, which are organisms with extremely high cAMP concentrations, and (3) role of mycobacterial cAMP and corresponding signaling proteins in the pathogen-host cross-talk.

During this project we have developed two separate stories on cAMP signaling. (I) We continued our research on mycobacterial cAMP phosphodiesterase Rv0805 from *M. tuberculosis* and its first known ortholog from mammals, MPPED2 protein, that plays a potential role in the development of the nervous system. Our results have confirmed the rationality of the Nature (level 1). Namely, the two orthologs between the evolutionary very distant organisms show high resemblance in the three dimensional structure and the main principles of enzymatic mechanism, which classifies them into the same Class III of phosphodiesterases as well as the superfamily of metalophosphoesterases. However, based on our results we are able to say which differences in structural details and how lead to very distant biological roles for these two proteins. (II) On the other hand, there is the unique mycobacterial cAMP-dependent acetyltransferase, that however, does not seem to be that cAMP dependent in the case of non-pathogenic *M. smegmatis*, while in pathogenic *M. tuberculosis*, this enzyme is completely cAMP dependent. With our research we try to understand the differences in the structures of the orthologs between different mycobacteria that impact their enzymatic activity and cAMP dependent mechanism of action (level 2). Knowing this differences helps us with designing experiments in vivo to see the impact of certain structural elements as well as components in the cell in the biological role of these proteins, especially in the virulence towards eukaryotic hosts (level 3).

Our results are published in high quality scientific journals and have also been presented in the forms of invited talks and posters at the international scientific meetings.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Cilj, da z rezultati naših raziskav pripevamo k čim večjemu razvoju znanosti, se istočasno preslikuje tudi v našo željo, da s tem lahko prispevamo k razvoju Slovenije. To se kaže na več nivojih.

(1) S tem, ko objavljamo v svetovnih znanstvenih revijah prispevamo k razvoju znanja tudi na

poročju medicinskih ved, in tako posredno lahko vplivamo na boj proti infekcijskim in ostalim boleznim, ki pa so žal prisotne tudi v Sloveniji.

(2) Ravno tako s publiciranjem ter aktivnimi udeležbami na mednarodnih kongresih in obiskih raziskovalnih institucij v tujini predstavljamo ne samo svojo znanost, ampak tudi to, da je bilo delo narejeno v Sloveniji. Vedno tudi predstavimo financiranje našega dela, ki pride s slovenskih institucij in tudi vzpostavljamo sodelovanja na mednarodni ravni, da bi kot slovenski znanstveniki lahko čim več prispevali za znanje za razvoj.

(3) Naša skupina ima že dolgo sodelavo s skupino prof. Sandhye S. Visweswariah z Indian Institute of Science, Bangalore. Trenutno imamo že drug bilateralni projekt (ARRS in indijska vlada), že dvakrat pa smo dobili tudi štipendijo od AdFutura za 3-mesečne obiske indijskih post-doktorskih študentov v Sloveniji. Tudi prof. Visweswariah pride na delovni obisk najmanj enkrat letno. Člana naše skupine, dr. Podobnik in dr. Anderluh sta v preteklem letu obiskala Indian Institute of Science in Bangalore, kjer je naše delo že zelo dobro znano.

(4) Ta projekt je omogočil tudi doktorsko tezo Urška Dermol ter dve diplomii (Omar Naneh in Davor Obradović). Poleg tega je na projektu sodelovalo tudi več dodiplomskih študentov, ki so si na tak način pridobivali znanje in prakso v laboratoriju. To kaže na pomemben doprinos našega dela k izobraževalnemu sistemu v Sloveniji.

ANG

Our aim to contribute as much as possible to development of science in the same time translates to our interest to contribute to wellbeing and development of Slovenia.

This is reflected at the following levels:

(1) by publishing in world-wide recognized scientific journals we contribute to the development of scientific knowledge as well as possibilities to implicate our knowledge in the battle against infectious and other diseases, that are present in Slovenia as well.

(2) By publishing, giving talks and posters at the conferences or when visiting other research institutions worldwide, we represent not only our science but also Slovenia. We always clearly show and acknowledge all the funding schemes that help with the realizations of our projects, and we also try to make more collaborations with other groups to show how Slovenian science and nation in general can contribute to the development of the whole world.

(3) We have a long-standing collaboration with the laboratory at the Indian Institute of Science, Bangalore, a group of Prof. Sandhya S. Visweswariah. We have a bilateral grant (Slovenian Research Agency and India Government) and we have been already granted two three-months AdFutura fellowships for two Indian post-docs. Prof. Visweswariah visits Slovenia at least once a year, and Dr. Podobnik and Prof. Anderluh have recently visited The Indian Institute of Science in Bangalore, where our laboratory and also other Slovenian research groups have already been quite well known.

(4) Coming from the contents and the funding of this project, there was one PhD thesis (by dr. Urška Dermol) and two diplomas (Omar Naneh and Davor Obradović) as well as smaller research projects done by several undergraduate students. This is to show the important contribution of our group and this project in the education process in Slovenia.

**11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni**

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	

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

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	

G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura					

			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

<p>Vabljen predavanje dr. Marjetke Podobnik na konferenci : Conference on Chemistry for Health, Athens, 9-14 September 2012</p> <p>Naslov: Mikobakterijska cAMP-fosfodiesteraza, ki povzroči mehanične spremembe v celični steni</p> <p>A mycobacterial cyclic AMP phosphodiesterase that induces mechanical changes in the cell wall</p> <p>Priložen je diapozitiv.</p>
--

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

<p>Dr. Marjetka Podobnik - predsednica komisije za Preglove nagrade za izjemno doktorsko delo v letu 2012 (Kemijski inštitut).</p> <p>Priložen je diapozitiv.</p>

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Kemijski inštitut

Marjetka Podobnik

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	13.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/179

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevaljalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00
E0-60-D9-6B-EB-32-29-49-4F-AD-91-53-96-31-3E-48-C1-B7-49-5C

VEDA: 1. Naravoslovje

Področje: 1.05 Biokemija in molekularna biologija

Dosežek 1: Vabljeni predavatelj, Vir: COBISS 5059610



International Conference on
Chemistry for Health

INSTITUTE OF BIOLOGY, MEDICINAL CHEMISTRY & BIOTECHNOLOGY
National Hellenic Research Foundation

ARCADE project

Athens • 9-14 September 2012
National Hellenic Research Foundation

International Conference on Chemistry for Health, Athens, Greece, 9-14 September 2012
Chemistry in Combating Major Diseases

**A Mycobacterial Cyclic AMP
Phosphodiesterase That Induces
Mechanical Changes in the Cell Wall**

Marjetka Podobnik

National Institute of Chemistry Ljubljana, Slovenia
Laboratory for Molecular Biology and Nanobiotechnology



<http://www.chemistryforhealth2012.eu/42/1/english/42/41/index.htm>

Točka 14.1.

Organizatorji konference International Conference on Chemistry for Health, Athens, 9-14 September 2012, so povabili dr. Podobnik, da bi predavala na tej konferenci. To je bila velika čast in obenem odlična priložnost za predstavitev rezultatov tega projekta, naše skupine ter Kemijskega inštituta, obenem pa tudi za navezavo stikov in izmenjavo informacij z znanstveniki s celega sveta, še posebej pa z gostiteljskega inštituta v Atenah.

Podana je povezava na spletno stran (vabljeni predavatelji) ter prvi diapozitiv predavanja dr. Podobnik.

VEDA 1. Naravoslovje

Področje: 1.05 Biokemija in molekularna biologija

Dosežek 2: _Preglova komisija za doktorate___, Vir: Kemijski inštitut, Ljubljana

Kemijski inštitut Ljubljana Slovenija National Institute of Chemistry Slovenia
<http://www.ki.si>

Svečani prednovoletni sprejem in podelitev Preglovih nagrad Kemijskega inštituta za izjemna doktorska dela

Program:
- direktor prof. dr. Janko Jamnik: predstavitev dosežkov Kemijskega inštituta
- slavnostni nagovor:
- podelitev priznanj in nagrad:

6. december 2012

Kemijski inštitut Ljubljana Slovenija National Institute of Chemistry Slovenia
<http://www.ki.si>

Strokovna komisija :

dr. Marjetka Podobnik (predsednica)
Laboratorij za molekularno biologijo in nanobiotehnologijo

doc. dr. Jože Grdadolnik
Laboratorij za strukturo biomolekul

doc. dr. Gregor Mali
Laboratorij za anorgansko kemijo in tehnologijo

doc. dr. Janez Mavri
Laboratorij za računalniške bioznanosti in bioinformatiko

prof. dr. Albin Pintar
Laboratorij za okoljske vede in inženirstvo

Točka 14.2.

V letu 2012 je bila dr. Marjetki Podobnik podeljena funkcija predsednice komisije na Kemijskem inštitutu za Preglove nagrade za izjemno doktorsko delo. Zgornja slika predstavlja naslovni diapozitiv prireditve v letu 2012 ter imena izbrane komisije.