

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/83

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L1-0378
Naslov projekta	Fosfodiesteraza cikličnih nukleotidov iz Mycobacterium tuberculosis: struktura in funkcija
Vodja projekta	12048 Marjetka Podobnik
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.650
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	258 Lek farmacevtska družba d.d.
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	Lek farmacevtska družba d.d.
	Naslov	Verovškova 57, 1526 Ljubljana
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Vsebina tekočega projekta predstavlja nadaljevanje oziroma razširitev naših raziskav na prvi znani fosfodiesterazi cikličnih nukleotidov iz mikobakterij, natančneje encimu Rv0805 iz *Mycobacterium tuberculosis*. Temeljne raziskovalne naloge projekta so bile:

- (a) Določiti kristalno strukturo encima Rv0805 celotne dolžine (kristalno strukturo osrednje, katalitične, domene smo že določili (Shenoy et al., 2007, JMB 365, 211-225));
- (b) Preučiti katalitično raznolikost Rv0805 (naravni in sintetični substrati);
- (c) Preučevati potencialne interakcije Rv0805 z ostalimi bakterijskimi celičnimi komponentami;
- (d) Identificirati in okarakterizirati Rv0805 sorodne proteine iz drugih prokariontskih in tudi evkariontskih organizmov.

V celotnem poteku projekta smo uspešno sledili načrtanemu programu ter časovni razporeditvi, predstavljeni v predlogi našega projekta:

- A. Zaključevali smo osnovno načrtovano delo na mikobakterijski fosfodiesterazi Rv0805 ter rezultate objavili v članku Podobnik et al. (2009), J. Biol. Chem. 284, 32846-32857.
- B. Nadaljevali smo delo na sesalskem ortologu fosfodiesteraze Rv0805, članek je v pripravi.

Delo je potekalo po zastavljenem programu:

1. Priprava rekombinantnih proteinov: v bakterijskem sistemu smo izrazili več proteinov: Rv0805 ter več njegovih mutant ter divji tip podganjega ortologa encima Rv0805 ter več njegovih mutantnih oblik. Proteine smo uspešno izolirali po naših utečenih protokolih; za vsak protein posebej smo protokol čiščenja še ustrezno optimizirali. Končna stopnja čistosti proteinov presega 90%, izolirali pa smo jih v količinah, ustreznih oziroma zadostnih za naše nadaljnje raziskave.
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 mono/oligomerno stanje 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; poddomensko strukturiranost proteinov smo preverili uporabo proteaz z znanimi specifičnimi cepitvenimi mesti ter NaDS-PAGE elektrofotrezno analizo, aktivnost rekombinantnih proteinov pa smo preverili z ustreznimi encimskimi testi. 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. Izolirane in očiščene proteine smo uspešno kristalizirali. Sipanje X-žarkov na kristalih teh proteinov smo merili na sinhrotronih (Elettra, Trst in ESRF, Grenoble).
4. Na osnovi podatkov sipanja X-žarkov na proteinskih kristalih, smo določili tridimenzionalno strukturo Rv0805 celotne dolžine, samega proteina ter v prisotnosti AMP v aktivnem mestu. Ravno tako smo tudi določili kristalno strukturo podganjega ortologa Rv0805 celotne dolžine in dveh njegovih mutantnih oblik, ki ključno vplivata na encimsko aktivnost tega proteina. Na osnovi določenih kristalnih struktur smo načrtovali več novih mutant, katerih nadaljnja struktura in biokemijska analiza sta nam pomagali pri razumevanju mehanizma delovanja Rv0805 in njegovega sesalskega ortologa.
5. Natančneje smo preučevali encimsko aktivnost Rv0805 in sesalskega ortologa s pomočjo encimskih testov ter tudi analizirali nastale produkte z različnimi metodami (HPLC, masna spektroskopija). Ugotovili smo, da tudi sesalski ortolog, podobno kot Rv0805 razgrajuje sintetične linearne fosfodiestre in celo fosfonate, čeprav v manjši meri, cikličnih nukleotidov pa ne, kar pomembna razlika v primerjavi z Rv0805. Domnevamo, da je vzrok temu ključna razlika v sestavi oziroma zgradbi aktivnega mesta, saj je v sesalskem ortologu en od drugače visoko ohranjenih histidinov mutiran v glicin. In dejansko je tudi mutanta sesalskega proteina, kjer smo ta glicin zamenjali v histidin, veliko bolj aktivna kot divji tip in je tudi sposobna razgrajevati ciklične nukleotide. V naravi je tudi prisotna mutantsesalskega (točneje človeškega) proteina, kjer je eden od histidinov (drug kot v zgornjem primeru) v aktivnem mestu mutiran v arginin (v organizmih se je to posledica polimorfizma posameznih nukleotidov (SNP)). Ta mutanta je encimsko čisto neaktivna. Obe naštetih mutanti, bolj aktivno ter neaktivno, smo tudi analizirali, tako strukturno kot biokemijsko.
8. S pomočjo analize produktov encimske katalize, tako z Rv0805 kot sesalskim ortologom, s

pomočjo HPLC, smo preučevali vpliv različnih dejavnikov na encimsko aktivnost ter specifičnost cepitve fosfodiesterne vezi v različnih sintetičnih kot naravnih substratih.

9. Preučevanje interakcij Rv0805 z ostalimi bakterijskim proteini oziroma drugimi molekulami: skupaj z našimi sodelavci iz Indije smo prišli do zelo zanimivih rezultatov. Ugotovili smo namreč, da je v mikobakterijski celici Rv0805 lociran ob/na celični steni, katera je eden glavnih obrambnih mehanizmov teh bakterij, ki so lahko zelo patogene za ljudi in živali. Ugotovili smo tudi, da ta protein dejansko lahko vpliva na prepustnost celične stene in zdaj iščemo bolj podrobno, s katerimi komponentami celične stene dejansko pride do interakcij. Glede na dane rezultate pa tudi za sesalski ortolog ugotavljamo, da njegova (glavna) funkcija, glede na nizko encimsko aktivnost *in vitro*, tudi *in vivo* verjetno ni biti hidrolaza fosfodiesterne vezi, marveč da verjetno deluje bolj kot strukturni protein in sodeluje pri gradnji kompleksov z drugimi celičnimi komponentami. Bolj podrobne preiskave teh interakcij so smo že začeli in so zaradi svoje zahtevnosti tudi načrtovane v novih projektih.

10. Na osnovi zgoraj naštetih rezultatov načrtujemo nadaljnje poskuse na obeh encimih, ki nam bodo pomagali k boljšemu razumevanju strukture in funkcije teh proteinov in procesov, v katerih sodelujeta, in tako bomo nadaljevali delo na teh projektih tudi v prihodnje – z novo začrtanimi eksperimenti-projekti.

11. Rezultate dela na mikobakterijskem proteinu Rv0805 smo povzeli v znanstvenem članku, kot že omenjeno zgoraj, članek o sesalskem ortologu pa je v pripravi, rezultate pa smo tudi predstavili na več znanstvenih srečanjih v obliki vabljenih predavanj ter postrov.

Na tem projektu intenzivno sodelujemo s skupino prof. Sandhye S. Visweswariah z Indian Institute of Science, Bangalore, Indija, ter z raziskovalci iz Leka, Farmacevske družbe d.d., Ljubljana, s katerimi uspešno kombiniramo naše komplementarna strokovna znanja in izkušnje.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Izvajanje našega projekta v celotnem obdobju trajanja projekta uspešno sledilo začrtanemu programu.

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

V letu 2010/2011 sem vodja projekta, dr. Marjetka Podobnik, imela resne zdravstvene težave in bila po več mesecih težav tudi hospitalizirana zaradi vnetja trebušne slinavke (pankreatitis). Moje zdravstveno stanje se je sicer teko mesecev izboljšalo, na žalost pa je zaradi tega trpelo normalno delovanje naše raziskovalne skupine. Kljub temu je moja raziskovalna skupina zelo uspešno izpolnila začrtan program in zato smo zelo zadovoljni z našimi dosežki v tem času.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Produkti inozitol heksakisfosfatne kinaze vsebujejo difosfatne in trifosfatne skupine
		ANG	Inositol hexakisphosphate kinase products contain diphosphate and triphosphate groups
	Opis	SLO	V tej raziskavi smo prvi strukturno analizirali inozitol fosfate (IP), ki jih sintetizirajo tri izooblike sesalske inozitol heksakisfosfatne kinaze (IP6K) iz IP5 in IP6. Analize z NMR in masno spektroskopijo so pokazale, da gre za množico različnih molekul, ki pa imajo specifično stereokemijo, ki jo pogojuje arhitektura aktivnega mesta IP6K. Ugotovili smo, da IP6K sintetizira tako pirofosfatne (difosfo-) kot trifosfatne skupine na inozitolnem obroču. Vse tri izooblike IP6K pa imajo primerljive aktivnosti, tako <i>in vitro</i> kot <i>in vivo</i> .
		ANG	In this study, we were first to structurally analyze inositol phosphates (IPs) synthesized by three mammalian isoforms of inositol hexakisphosphate kinase (IP6K) from IP5 and IP6. The NMR and mass analyses revealed a number of products with diverse, yet specific, stereochemistry, defined by the architecture of IP6K's active site. We showed that IP6K synthesizes both

			pyrophosphate (diphospho) as well as triphospho groups on the inositol ring. All three IP6K isoforms share the same activities both in vitro and in vivo.
	Objavljeno v		DRAŠKOVIČ, P., SAIARDI, A., BHANDARI, R., BURTON, A., ILC, G., KOVAČEVIČ, M., SNYDER, S. H., PODOBNIK, M. Chemistry & Biology. [Print ed.], 2008, vol. 15, no. 3, p. 274-286. JCR IF (2008): 5.603
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3889434
2.	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
	Opis	SLO	Določili smo kristalno strukturo cAMP-fosfodiesteraze Rv0805 celotne dolžine iz <i>M. tuberculosis</i> . Dimerna katalitična domena Rv0805 ima tipično zvitje metalofosfoesteraze, unikatna C-terminalna regija pa sestavlja del aktivnega mesta in vpliva na substratno specifičnost ter tudi lokalizacija Rv0805 ob celični steni. Izražanje Rv0805 v <i>M. smegmatis</i> spremeni prepustnost celične stene za hidrofobne citotoksične molekule. To kaže na to, da Rv0805 lahko igra ključno vlogo pri patogenosti mikobakterij, tako s hidrolizo bakterijskega cAMP, kot tudi s vplivom na osnovno vlogo celične stene.
		ANG	We determined the crystal structure of the full-length and sole cAMP phosphodiesterase, Rv0805 from <i>M. tuberculosis</i> . The dimeric core catalytic domain of Rv0805 adopts a metallophosphoesterase fold, and the unique C-terminal region builds the active site and contributes to multiple substrate utilization and directs the localization of Rv0805 to the cell. Expression of 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, either by hydrolyzing cAMP, or by altering cell wall functioning.
	Objavljeno v		PODOBNIK, M., TYAGI, R., MATANGE, N., DERMOL, U., GUPTA, A. K., MATTOO, R., SESHADRI, K., VISWESWARIAH, S. S. J Biol Chem, 2009, vol. 284, no. 47, str. 32846-32857, JCR IF (2009): 5.328.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4259610	
3.	Naslov	SLO	4D biologija za zdravje in bolezni: poročilo delovnega srečanja
		ANG	4D biology for health and disease: workshop report
	Opis	SLO	Cilj delavnice "4D Biologija za zdravje in bolezni" je bil najti najboljše možne organizacijske principe za raziskave v večjem obsegu, ki zajemajo proteomiko, interaktomiko ter strukturalno genomiko/biologijo, ter postaviti vizijo za prihodnje široko razsežne raziskave ter smiselno zbiranje velike količine s tem pridobljenih podatkov, ki bi bili uporabni tako v bioloških kot v medicinskih znanostih. Sodelujoči na delavnici smo predlagali, kako bi lahko dosegli razvoj v znanosti ter obenem koristno uporabo rezultatov v kliniki, še posebej v smeri razvoja osebne medicine.
		ANG	The "4D Biology Workshop for Health and Disease" 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. The workshop provided a strong basis for creating major possibilities in advancing research and clinical applications towards personalized medicine.
	Objavljeno v		ABRAHAMS, Jan-Pieter, APWEILER, Rolf, BALLING, Rudi, PODOBNIK, Marjetka et al. New biotechnology, november 2010, letn. , št. , 3 str., doi: 10.1016/j.nbt.2010.10.003. JCR IF (2009): 2.0
	Tipologija		1.03 Kratki znanstveni prispevek
COBISS.SI-ID		4515866	
4.	Naslov	SLO	Raznolikost in biološki pomen fosforiliranih derivatov inozitola
		ANG	Diversity and biological significance of phosphorylated derivatives of inositol
			Iz molekule inozitola nastanejo številne biološko aktivne spojine, npr. polifosfoinozitolni lipidi in inozitol (poli)fosfati. V naravi najbolj razširjena

	Opis	SLO	oblika je inozitol heksakisfosfat (IP6) ali fitinska kislina, ki je znana po svojih ugodnih učinkih na organizme, potencialne antikancerogene in antiangiogenetske lastnosti pa kaže tudi prekursor IP6, inozitol-pentakisfosfat (IP5). IP5 in IP6 sta prekursorja inozitol pirofosfatov. Te molekule lahko brez pomoči encimov piro-fosforilirajo določene, že predhodno fosforilirane proteine, kar predstavlja novo obliko celičnega signaliziranja.
		ANG	Inositol is a precursor of many biologically active substances, like polyphosphoinositol lipids and inositol (poly)phosphates. Naturally most abundant is inositol hexakisphosphate (IP6) or phytic acid, which is famous for its positive effects on organisms. Medically interesting is also IP6 precursor, inositol-pentoxiphosphate (IP5), showing specific proapoptotic and antiangiogenic properties. IP5 and IP6 are precursors of higher inositol pyrophosphates. These molecules can nonenzymatically phosphorylate specific pre-phosphorylated proteins, which represents a novel mode of cell signaling.
	Objavljeno v	DRAŠKOVIČ, Petra, PODOBNIK, Marjetka. Farm. vestn., 2009, let. 60, št. 4, p. 195-200.	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID		4248090	
5.	Naslov	SLO	Pomembna vloga visoko urejenih membranski domen bogatih s steroli za aktivnost ostreolizina: EPR in FTIR raziskave
		ANG	EPR and FTIR studies reveal the importance of highly ordered sterol-enriched membrane domains for ostreolysin activity
	Opis	SLO	EPR/FTIR karakterizacija lipidnih membran, ki omogočajo vezavo ostreolizina, je pokazala, da ni samo povprečna membranska fluidnost liposomov, občutljivih na ostreolizin odgovorna za membransko aktivnost tega proteina. EPR spektri so namreč pokazali to, da so kemijske lastnosti sestavnih delov membrane, njihova specifična porazdelitev, in fizikalne karakteristike membranskih nanodomov, ki so rezultat prisotnosti sterola in sfingomieline (ali visoko urejenega fosfolipida, dipalmitoilfosfatidilholina), ključnega pomena za vezavo ostreolizina na membrano ter nastanek por.
		ANG	EPR/FTIR characterization of the lipid membranes that facilitate ostreolysin binding showed that the average membrane fluidity of ostreolysin-susceptible liposomes alone cannot account for the membrane activity of the protein. EPR spectra strongly suggest that chemical properties of membrane constituents, their specific distribution, and physical characteristics of membrane nanodomains, resulting from the presence of sterol and sphingomyelin (or a highly ordered phospholipid, dipalmitoylphosphatidylcholine), are essential prerequisites for ostreolysin membrane binding and pore-formation.
	Objavljeno v	REBOLJ, Katja, BAKRAČ, Biserka, GARVAS, Maja, OTA, Katja, ŠENTJURČ, Marjeta, MAČEK, Peter, SEPČIČ, Kristina. Biochim. biophys. acta, Biomembr.. [Print ed.], 2010, vol. 1798, no. 5, str. 891-902, JCR IF (2009): 3.998	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID		2185551	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Na poti do boljšega razumevanja vloge fosfodiesteraze Rv0805 v mikobakterijah: struktura in funkcija
		ANG	Towards better understanding of the role of the phosphodiesterase Rv0805 in mycobacteria: structural and functional studies.
	Opis	SLO	Na tem vabljenem predavanju sem (dr. Podobnik) predstavila naše delo na encimu Rv0805: določitev kristalne strukture Rv0805 celotne dolžine iz M. tuberculosis ter ostale rezultate, ki so opisani v našem članku Podobnik et al. (2009), JBC, 284, 32846-32857, oziroma kot opisano v 6, drugi dosežek.
		ANG	In this invited lecture I (Dr. Podobnik) presented our studies on Rv0805 enzyme: determination of the crystal structure of the full length Rv0805 from M. tuberculosis and other results as described in our paper Podobnik et al. (2009), JBC, 284, 32846-32857, and in the chapter 6 of this report

		(second achievement).
Šifra		B.04 Vabljeno predavanje
Objavljeno v		PODOBNIK, Marjetka. In: GOLICNIK, Marko (Ed.), BAVEC, Aljoša (Ed.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, p. 52
Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID		4259866
2.	Naslov	<i>SLO</i> Biologija v zdravju in bolezni
		<i>ANG</i> Biology for health and disease
	Opis	<i>SLO</i> Na tem srečanju sem (dr. Podobnik) z vabljenim predavanjem predstavila moj pogled, kot znanstvenice iz Slovenije, razvoja in pomena ter uporabe znanstvenih raziskav za zdravje (osebna medicina). Opis rezultatov tega znanstvenega srečanja je bil tudi objavljen. ABRAHAMS, Jan-Pieter, APWEILER, Rolf, BALLING, Rudi, PODOBNIK, Marjetka et al. 4D biology for health and disease : workshop report. New biotechnology, november 2010, doi:10.1016/j.nbt.2010.10.003.
		<i>ANG</i> Dr Podobnik was an invited lecturer at this meeting, where she presented her personal opinion (as well as an opinion as a scientist from Slovenia), about the development, contribution as well as application of the scientific results for health (personalized medicine). Results coming out of this meeting were published in a manuscript ABRAHAMS, Jan-Pieter, APWEILER, Rolf, BALLING, Rudi, PODOBNIK, Marjetka et al. 4D biology for health and disease : workshop report. New biotechnology, November 2010, doi:10.1016/j.nbt.2010.10.003.
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v	PODOBNIK, Marjetka. In: KOKALJ-JENKO, Saša (Ed.). Biology for health and disease : workshop on integrating proteomics, interactomics and structural biology via systems biology approaches : Brussels, 16-17 march 2010. Brussels: [s. n.], 2010
	Tipologija	1.13 Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	4449818
3.	Naslov	<i>SLO</i> Biokemijska in strukturna analiza katalitične raznolikosti izooblik sesalske inozitol heksakisfosfatne kinaze: doktorska disertacija
		<i>ANG</i> Biochemical and structural analysis of the catalytic versatility of the mammalian inositol hexakisphosphate kinase isoforms: doctoral thesis
	Opis	<i>SLO</i> Dr. Podobnik je bila mentorica mladi raziskovalki (doktorantki) Petri Draškovič, ki je v svoji doktorski disertaciji predstavila svoje raziskovalno delo na inozitol pirofosfatih in encimih, ki jih sintetizirajo. Delo je tudi povzeto v članku DRAŠKOVIČ, P., et al Chemistry & Biology (cell Press) 2008, vol. 15, 274-286. JCR IF (2008): 5.603
		<i>ANG</i> Dr. Podobnik was a mentor to a PhD student Petra Draškovič, who presented in her thesis her studies on inositol pyrophosphates and enzymes that synthesize them. This work was also published in DRAŠKOVIČ, P., et al Chemistry & Biology (cell Press) 2008, vol. 15, 274-286. JCR IF (2008): 5.603
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	DRAŠKOVIČ, Petra. Doktorska disertacija/Doctoral thesis. Ljubljana: [P. Draškovič], 2009. XVII, 129 f., [13] f. pril., ilustr., tabele.
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID	244652032
4.	Naslov	<i>SLO</i> Strukturne in funkcijske raziskave fosfodiesteraz cikličnih nukleotidov Razreda III
		<i>ANG</i> Structural and functional studies of the class III cyclic nucleotide phosphodiesterases.
	Opis	<i>SLO</i> S plakatom smo predstavili naše raziskovalno delo na mikobakterijskem encimu Rv0805 na zelo priznani ter redni mednarodni konferenci o tuberkulozi. Na tej konferenci je tudi naša sodelavka iz Indije, Prof.

		Visweswariah imela vabljen predavanje, s katerim je tudi predstavila naše skupno delo.
	ANG	We presented our scientific results on mycobacterial enzyme Rv0805 on a poster at this famous and regular international conference on Tuberculosis. Also, at this conference, our collaborator from India, Prof. Visweswariah presented our joint work as an invited speaker.
Šifra	B.06 Drugo	
Objavljeno v	PODOBNIK, Marjetka, DERMOL, Urška, TYAGI, Richa, VISWESWARIAH, Sandhya S. In: Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Tuberculosis: biology, pathology and therapy : Keystone, Colorado, January 25-30, 2009 : 2009 abstract book. [S. l.: s.n.], 2009, p. 127	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	4106778	
5.	Naslov	SLO Strukturne in funkcijske raziskave nove metalofosfodiesteraze iz možgan fetusa
		ANG Structural and functional studies on a novel mammalian metallophosphodiesterase from fetal brain
Opis	SLO	Na tem mednarodnem srečanju smo predstavili v obliki plakata naše raziskovalno delo na sesalskem ortologu encima Rv0805, ki se primarno nahaja v možganih fetusa. Na tej konferenci je tudi naša sodelavka iz Indije, Prof. Visweswariah imela vabljen predavanje, s katerim je predstavila naše skupno delo.
	ANG	At this international meeting we presented by a poster results of our study on a mammalian ortholog of Rv0805, which is primarily located in the fetal brain. Also, at this conference, our collaborator from India, Prof. Visweswariah presented our joint work as an invited speaker.
Šifra	B.06 Drugo	
Objavljeno v	DERMOL, Urška, TYAGI, Richa, VISWESWARIAH, Sandhya S., PODOBNIK, Marjetka. In: EMBO meeting, 2010, Barcelona, 4-7 September. Advancing the life sciences : abstracts, late abstracts. [Barcelona: European Molecular Biology Organization], 2010, p. 125.	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	4485658	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

V času tega projekta se je v okviru naše skupine pod mentorstvom dr. Podobnik izobraževalo pet dodiplomskih študentov z Univerze v Ljubljani. Študentka Biokemije, Mateja Zver, je opravila obvezno delovno prakso. Študent Mikrobiologije, Omar Naneh, je opravil praktični del diplomske naloge, ravno tako študent Biotehnologije, Davor Obradovič. Oba pišeta diplomu in bosta diplomirala v 2011. Poleg tega sta v naši skupini še študent Biotehnologije, Kristijan Tkalec ter študent Biokemije, Blaž Bakalar, ki sodelujeta pri izvajanju naših projektov.

Dr. Podobnik je v trajanju tega projekta sodelovala pri naslednjih svetovalnih dejavnostih (F.34).

- Znanstveni odbor za delo z gensko spremenjenimi organizmi v zaprtem sistemu (ZOZS) pri Ministrstvu za okolje in prostor Republike Slovenije.
- Upravni odbor Centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe, Institut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- Znanstveni (programski) odbor za srečanja Slovenskega biokemijskega društva (2009 in 2011)

Dr. Katja Rebolj je za svoje delo v okviru tega projekta prejela štipendijo Svetovne federacije znanstvenikov (World Federation of Scientists): SZF-K.Rebolj 01/2009 (september 2009-avgust 2010)

D.01 Vodenje domačih in mednarodnih projektov (dr. Podobnik):

- (1) ARRS: L1-0378-0104-08 (Fosfodiesteraza cikličnih nukleotidov iz Mycobacterium tuberculosis: struktura in funkcija; 2008-2011)
- (2) ARRS: J1-2308-0104 (Strukturne in funkcijske raziskave proteinov celičnega signaliziranja iz mikobakterij (2009-2012).

(3) Bilateralni projekt: dr. Podobnik in Prof. Visweswariah (Indian Institute of Science, Bangalore, India): ARRS: BI-IN/06-07-010 (2006-2008): Biochemical and Structural Characterization of enzymes involved in cyclic nucleotide metabolism from Mycobacterium tuberculosis).
(4) Bilateralni projekt: ARRS-BI-IN/10-12-012 (dr. Podobnik in Prof. Visweswariah). 2010-2012. Celično signaliziranje preko cikličnih nukleotidov v mikobakterijah: struktura in funkcija.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

O celičnem signaliziranju preko cikličnih nukleotidov v mikobakterijah je malo znanega, zato to področje predstavlja še precej neraziskano in zato toliko bolj zanimivo raziskovalno nišo. Pred sedmimi leti smo začeli sodelovanje z laboratorijem prof. Sandhye S. Visweswariah z Indian Institute of Science, Bangalore, Indija, ki na tem področju raziskav uspešno deluje že vrsto let. Skupaj z njimi smo prvi na svetu odkrili do sedaj edino znano fosfodiesterazo cikličnih nukleotidov razreda III, Rv0805 iz Mycobacterium tuberculosis. Ti rezultati predstavljajo tudi nasplošno prvo podrobno analizo kateregakoli člana Razreda III. Cilj naših raziskav je, da bi dobili čim bolj jasno sliko o procesih v celicah (tako bakterijskih kot tudi evkariontskih), povezanih s celičnim signaliziranjem, kjer sodelujejo ciklični nukleotidi kot sekundarne sporočevalne molekule, tako v normalnih pogojih v celicah, kot tudi v patoloških stanjih. Rezultati raziskav na encimih Razreda III, pridobljeni v obdobju trajanja tega projekta, prispevajo pomemben delež k razvoju razumevanja mehanizma delovanja encimov tega razreda. Še posebej zanimivi so rezultati, ki kažejo na to, kako majhne, toda točno določene spremembe v aminokislinskem zaporedju lahko povzročijo spremembo v substratni specifičnosti med sorodnimi proteini, kar je še posebej pomembno pri primerjanju evolucijsko različnih organizmov ter vlogo teh encimov v njih (npr. mikobakterija nasproti sesalcem). In nenazadnje, da se sam encim Rv0805 nahaja tudi na celični steni mikobakterij, za katero pa vemo, da je eden najpomembnejših struktur za preživetje v gostitelju in nasplošno v naravi in je tudi ena izmed tarč usmerjenega iskanja zdravil (antibiotikov). Ravno tako raziskave na sesalskem ortologu encima Rv0805 kažejo na to, kako je narava uporabila določeno ohranjeno zvitje polipeptidnega ogrodja v proteinih ter aminokislinske aktivnega centra, da potem ti proteini opravljajo drugačne funkcije v višjih organizmih glede na nižje razvite organizme. Tako je tudi sesalski ortolog Rv0805 je zelo zanimiv tako s znanstvenega kot medicinskega stališča, saj raziskave kažejo, da delecije v človeškem genu za ta protein po vsej verjetnosti povzročajo duševno zaostalost, ki se lahko pokaže že pri novorojenčkih (WAGROV sindrom).

ANG

Transduction of signals mediated by cyclic nucleotides is relatively poorly explored in mycobacteria. Since there is growing evidence that cyclic nucleotides may be involved in mycobacterial pathogenesis, this interesting scientific niche calls for more research projects. Seven years ago we started collaboration on this topic with a group of Prof. Sandhya S. Visweswariah from Indian Institute of Science, Bangalore, India, who has been successfully working in this field for several years. Together we identified to date the only known cyclic nucleotide phosphodiesterase of Class III, Rv0805 from Mycobacterium tuberculosis. Results coming from this work represent the first detailed analysis of the member of this class of enzymes. The main goal of our work is to contribute to understanding of the action of these enzymes in mycobacteria as well as in the cross talk with their eukaryotic hosts. Results coming from this project, represent steps closer to these objectives. Particularly interesting are those showing how small changes in amino acid sequences between the enzymes of the same superfamily or class but from different organisms affect their substrate specificities. Furthermore, our data that show localization of Rv0805 enzyme at the bacterial cell wall and how Rv0805 affects also the cell wall permeability. It is well known that a unique mycobacterial cell wall is a very important weapon in attacking the host and is thus important for bacterial survival in different environments. Therefore the cell wall- attached molecules are potential drug targets. This is an important basis for our future studies which will include further comparison of evolutionary different organisms and the role of the proteins from Class III in them. In fact, our recent results on Rv0805 ortholog from mammals indicate how the nature used a particular fold of the polypeptide chain and highly conserved active site residues, and modified them to the extent that enables this molecule a different biological role. Furthermore, the mammalian ortholog of Rv0805 is also very interesting from scientific as well as medical point of view, since there is growing evidence that deletion of this gene in humans may be involved in syndromes like mental retardation which can be observed in some newborn children (the WAGR syndrome).

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

1) Nova znanstvena spoznanja, ki izvirajo iz naših raziskav, prispevajo k boljšemu razumevanju osnovnih bioloških procesov v (patogenih) mikobakterijah, obenem pa tudi pomagajo pri razumevanju podobnosti ali razlik v bioloških procesih v organizmih na drugih evolucijskih stopnjah, ki so pogosto gostitelji teh bakterij. Poznavanje temeljnih zakonitosti delovanja bakterij ter odnosa patogen-gostitelj je zelo pomembno z medicinskega ter farmacevtskega vidika, še posebej v primeru bolezni kot je tuberkuloza, ki v zadnjem času zaradi razvoja novih sevov, odpornih na doslej znane antibiotike, v mnogih primerih postaja spet neozdravljiva bolezen, ki se lahko konča s smrtnim izidom. Ta problem je sicer izrazit v revnih deželah svetovnega Juga in Vzhoda, z gospodarskimi krizami in selitvijo beguncev ter povečevanjem revščine pa se prenaša tudi v razviti svet, zato je ukrepanje, ki temelji tudi na znanstvenih izsledkih, pomembno tudi v Sloveniji. Kot že rečeno v točki 9.1, pa upamo, da bodo tudi naši novi rezultati na podganjem ortologu Rv0805, pomagali k razumevanju kompleksnosti WAGRovega sindroma, ki prizadene zarodke oziroma kasneje novorojenčke, ki imajo delecijo v genu za ta protein. Z našimi raziskavami poskušamo predvsem osvetliti, kako ta protein deluje v normalnih pogojih in kaj bi torej predstavljalo njegovo pomanjkanje.

2) Promocija Slovenije oziroma slovenske znanosti: obisk mednarodnih konferenc (aktivna udeležba v obliki vabljenih predavanj in/ali plakatov), objavljanje člankov v mednarodnih znanstvenih revijah ter sodelovanje s tujimi znanstveniki. Na redne delovne obiske v Slovenijo pa prihaja tudi naša sodelavka iz Indije, Prof. Visweswariah, s katero imamo bilateralni projekt, na delovne obiske k nam prihajajo pa tudi člani njene raziskovalne skupine.

3) Izobraževanje kadrov in odpiranje novih delovnih mest: vodja projekta, Dr. Podobnik sodeluje v izobraževalnem sistemu v Sloveniji, saj je mentorica diplomantom in podiplomskim študentom Univerze v Ljubljani. Na tekočem projektu aktivno sodeluje doktorantka Urška Dermol, dipl. univ. ekol., katere tematika doktorskega dela je direktno povezana s tematiko tekočega projekta. V letu 2009 je pod mentorstvom dr. Podobnik doktorirala Petra Draškovič, iz tematike inozitol pirofosfatov, ki so tudi potencialne sekundarne sporočevalne molekule. Ravno tako je od maja 2009 dr. Podobnik tudi mentorica podoktorantki dr. Katji Rebolj.

ANG

1) New scientific achievements, originating from our recent work, contribute to better understanding of the basic biological processes in (pathogenic) mycobacteria, and in the same time help to understand similarities or differences in biological processes of evolutionary different organisms, many of which are hosts for these bacteria. Understanding of the basic mechanisms of the biological processes in mycobacteria as well as of the relationship pathogen-host, is very important also from the aspect of medicine and pharmaceutical companies (development of drugs), especially in the case of the diseases such as tuberculosis. Namely, the causative agent of this disease, Mycobacterium tuberculosis, has evolved strains which are extremely resistant towards existing antibiotics, and has been therefore becoming again one of the major death threats (based on the disease) in the world. This problem has been historically acute for the countries of the World's South and East, with poverty being one of the main reasons. However, with the major world economy crisis and increasing social differences leading into increased population of poor people, wars and refugees, deadly diseases are also spreading back to the developed countries. Therefore prevention as well as appropriate curative applying also scientific discoveries is important in Slovenia as well. As already mentioned above, we also hope that our discoveries on mammalian ortholog of Rv0805 will help understand the complexity of the WAGR syndrome, which affect fetus and later on newborns, with a deletion in the gene encoding this protein. With our studies we primarily wish to learn how this protein works under normal conditions, and therefore what would biochemically as well as medically mean if this protein was absent in the organism.

2) Promotion of Slovenia and its science: scientific meetings (active contributions in forms of invited lectures and/or posters), publications in the international scientific journals and collaboration with research groups around the world. Collaboration on this project with the group of Prof. Sandhya S. Visweswariah from Indian Institute of Science, Bangalore, India, who visits our group regularly once a year, as well as other members of her research group. This collaboration is also supported by a bilateral grant.

3) Contribution to Slovenian education system and availability of new job positions: Dr. Marjetka Podobnik, the leader of this project, is a mentor to PhD and diploma students. One of her PhD students, Urška Dermol, has been working on the topics of this project. Dr. Podobnik was also a mentor to Petra Draškovič, who finished her PhD in March 2009. Her research was oriented towards inositol pyrophosphates, another group of potential second messengers. Since May 2009, Dr. Podobnik is also a supervisor of a postdoctoral associate, Dr. Katja Rebolj.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

		<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	V celoti
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	

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

Komentar

--

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv

G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input 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 checked="" type="radio"/>	<input 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input 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"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input checked="" 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"/>	
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 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

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

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer	Lek farmacevtska družba d.d.		
		Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	43.167,00	EUR
		Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25,00	%
		Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.	Znanstveni članek: PODOBNIK M., et al. (2009). A mycobacterial cyclic AMP phosphodiesterase that moonlights as a modifier of cell wall permeability. J. Biol. Chem., 284, 32846-32857	A.01	
	2.	Predavanje: Podobnik M. Towards better understanding of the role of the phosphodiesterase Rv0805 in mycobacteria: structural and functional studies. Skupni kongres SBD/SGD, Otočec, 20.-23.9. 2009.	B.04	
	3.	Strokovni članek: Abrahams J-P., Apweiler R., Balling, R., Podobnik M. et al. 4D biology for health and disease: workshop report. New biotechnology, november 2010, letn. , doi:10.1016/j.nb	A.01	
	4.	Poster: Podobnik M., Dermol U., Tyagi R., Visweswariah S.S. Structural and functional ...: Keystone Symposia: Tuberculosis: biology, pathology and therapy: Colorado 25-30.1. 2009. COBISS.SI-ID 4106778	B.06	
	5.	Poster: Dermol U., Tyagi, R., Visweswariah S.S., Podobnik, M.. Structural and functional... EMBO meeting, Barcelona, 4.-7.9.2010. Advancing the life sciences: abstracts [COBISS.SI-ID 4485658]	B.06	
	Komentar	<p>O celičnem signaliziranju preko cikličnih nukleotidov v (patogenih) mikobakterijah je malo znanega, zato to področje predstavlja še precej neraziskano in zato toliko bolj zanimivo raziskovalno ter tudi farmacevtsko aplikativno nišo. Že sedem let raziskovalna skupina na Kemijskem inštitutu skupaj s sodelavci iz Indije raziskuje na tem področju in med drugim so prvi na svetu odkrili do sedaj edino znano fosfodiesterazo cikličnih nukleotidov razreda III, protein Rv0805 iz Mycobacterium tuberculosis. Ti rezultati predstavljajo tudi nasploh prvo podrobno analizo kateregakoli člana razreda III. Cilj naših skupnih raziskav je, da bi dobili čim bolj jasno sliko o procesih v celicah (tako bakterijskih kot tudi evkariontskih), povezanih s celičnim signaliziranjem, kjer sodelujejo ciklični nukleotidi kot sekundarne sporočevalne molekule, tako v normalnih pogojih v celicah, kot tudi v patoloških stanjih. Rezultati raziskav na fosfodiesteraz razreda III, pridobljeni v obdobju tega projekta, prispevajo pomemben delež k razvoju razumevanja mehanizma delovanja teh encimov (strukturne in funkcijske raziskave). Še posebej zanimivi so rezultati, ki kažejo na to, kako majhne, toda točno določene spremembe v aminokislinskem zaporedju lahko povzročijo spremembo v substratni specifičnosti med sorodnimi encimi, kar je še posebej pomembno pri primerjanju evolucijsko različnih organizmov ter vloge teh encimov v njih (npr. mikobakterija nasproti sesalcem). In nenazadnje, da se sam encim Rv0805 nahaja na celični steni mikobakterij, za katero pa vemo, da je eden najpomembnejših struktur za preživetje patogene bakterije</p>		

	<p>v gostitelju in nasploh v naravi in je tudi ena izmed tarč usmerjenega iskanja zdravil (antibiotikov). Ravno tako raziskave na sesalskem ortologu encima Rv0805 kažejo na to, kako je narava uporabila določeno ohranjeno zvitje polipeptidnega ogrodja v proteinih ter aminokislina aktivnega centra, da potem ti proteini opravljajo drugačne funkcije v višjih organizmih. Tudi sesalski ortolog Rv0805 je zelo zanimiv tako z znanstvenega kot medicinskega stališča, saj raziskave kažejo, da delecije v genu za ta protein po vsej verjetnosti povzročajo duševno zaostalost, ki se pokaže pri novorojenčkih (WAGROV sindrom). Zaradi medicinsko-farmacevtske relevance tega projekta na tem projektu sodelujejo tudi raziskovalci iz Leka. Raziskave so potekale po načrtanem programu.</p>		
Ocena	<p>Eno izmed pomembnih poslanstev Leka je razvoj in raziskave farmacevtskih učinkovin in farmacevtskih izdelkov, kjer želimo slediti smerem in potrebam v sodobni medicini in farmaciji. Zavedamo se razsežnosti bakterijskih bolezni, kot je tuberkuloza, tudi v današnjem času. Danes se v svetu kažejo že zelo velike potrebe po iskanju novih zdravilnih učinkovin proti tej hudi nalezljivi bolezni, saj antibiotiki, odkriti pred več desetletji v mnogih primerih obolenj niso več učinkoviti. Zato se tudi LEK z velikim zanimanjem vključuje v ta projekt, ki ga vodi dr. Marjetka Podobnik ter išče možnosti za potencialno aplikacijo njihovih raziskovalnih dosežkov v okviru programa podjetja LEK. Sodelovanje med skupinama je zelo konstruktivno in daje možnost komplementarnega sestavljanja znanja in izkušenj ter nadgrajevanje izobraževanja vseh udeleženi pri tem projektu.</p>		
2.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
	Ocena		
3.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		

	5.	
Komentar		
Ocena		

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Marjetka Podobnik	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

12.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/83

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti 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 (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov

(največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01

16-A9-A2-DF-EB-46-CE-C3-B7-01-55-4A-78-DC-01-F9-6D-5F-23-3B