

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/63



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0170
Naslov programa	Molekulski mehanizmi uravnavanja celičnih procesov v povezavi z nekaterimi boleznimi pri človeku
Vodja programa	11711 Vita Dolžan
Obseg raziskovalnih ur	28210
Cenovni razred	B
Trajanje programa	01.2009 - 12.2013
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 481 Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.05 Biokemija in molekularna biologija
Družbeno-ekonomski cilj	09. Izobraževanje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

V okviru raziskovalnega programa smo proučevali molekularne mehanizme, ki uravnavajo celične procese pri normalnih razmerah, stresu in boleznih. Bazične raziskave na izoliranih encimih, modelnih organizmih, celičnih linijah in človeških tkivih smo nadgradili z aplikativnimi raziskavami in kliničnimi študijami, da bi našli nove potencialne diagnostične in prognostične označevalce, opredelili in raziskali nove tarče zdravljenja in farmakogenetske označevalce odgovora na zdravljenje.

Naše delo je potekalo na treh glavnih področjih:

1. Na področju bazične encimatike smo doprinesli k razvoju kinetičnih analitičnih metod za študij kompleksnih reakcijskih mehanizmov. Izjemen dosežek predstavlja izpeljava prve eksplicitne integrirane Michaelis-Mentenove enačbe. Pojasnili smo reakcijske mehanizme fosfoglukomutaze, holinesteraz, s steroidi inducirane glivnega citokroma P450, kratkoveržnih dehidrogenaz-reduktaz in aldo-keto reduktaz. Z različnimi pristopi, tudi z virtualnim reševanjem knjižnic fragmentov, smo identificirali nove inhibitorje in spojine vodnice za razvoj potencialnih novih zdravilnih učinkovin.

2. S proučevanjem celic CHO in modelnih organizmov smo prispevali k razumevanju signaliziranja preko G-proteinov, MAP in HOG signalne poti. Preučevali smo interakcijo dostavnih peptidov družine Pepfekt z lipidno membrano in tovorom siRNA in povezave med fiziološkimi učinki bioportidov in vezavo na G-proteine. Pri izjemno halotolerantnih (*H. werneckii*) in obligatno halofilnih (*W. ichthyophaga*) glivah smo s pomočjo inhibitorjev, sevov z izbitimi geni in z analizo genomov identificirali in okarakterizirali komponente HOG signalne poti prilagajanja na slanostni stres. Posebaj odmevna je bila objava genomov obeh modelnih organizmov. Analiza genomov je že pokazala na v celoti podvojen genom in multiple kopije genov za prenašalce kationov pri *H. werneckii* za razliko od obligatno halofilne *W. ichthyophaga*, pri kateri so prisotne multiple kopije hidrofobin, proteinov v celični steni.

3. Na področju translacijskih raziskav smo pri raku endometrija pokazali, da je v predrakavem tkivu metabolizem estrogenov lahko vodi do nastanka genotoksičnih estrogen kinonov, v rakavem tkivu pa sinteza estradiola stimulira proliferacijo že spremenjenega endometrija. Ugotovili smo, da sta pri endometriozi moteni biosinteza in metabolizem estrogenov in progesterona. Prvi smo ugotovili, da agonisti receptorjev za progesteron – progestini, ki se že več kot 40 let uporabljajo za zdravljenje endometrioze, delujejo tudi na pred-receptorski ravni, saj inhibirajo delovanje nekaterih encimov metabolizma progesterona. Identificirali smo tudi potencialne biokemijske označevalce endometrioze jajčnika.

S farmakogenomskimi raziskavami smo pri revmatoidnem artritisu, akutni limfoblastni levkemiji pri otrocih in mladostnikih in pri malignem mezoteliomu identificirali številne potencialno klinično uporabne označevalce odgovora na zdravljenje.

ANG

Within the research program we combined basic research on isolated enzymes, model organisms, cell lines and human tissues with applied research to better understand molecular mechanisms that regulate cellular processes in health, stressful conditions and in disease. The goal was to identify and investigate new potential diagnostic and prognostic biomarkers, novel targets for treatment and pharmacogenomic markers of treatment response.

Our research was focused on three levels:

1. At the level of basic enzymatics we developed new tools for kinetic studies of complex reaction mechanisms. An outstanding result is the derivation of the first explicit integrated form of classical Michaelis-Menten equation. We solved reaction mechanisms of fungal phosphoglucosyltransferase, several cholinesterases, steroid-inducible fungal cytochrome P450, short chain dehydrogenases/reductases (SDR) and aldo-keto reductases. We employed different approaches, including virtual screening of fragment libraries to find structurally different inhibitors and potential lead compounds for novel therapeutic compounds.
2. In the field of cellular signalization we studied signalling via G-proteins, HOG and MAP kinase pathway in CHO cells and model organisms. We characterized the interaction of cell-penetrating peptides of the Pepfekt family with lipid membrane and cargo (siRNA) and the physiological activity of bioportides upon their binding to G-proteins.

Employing the corresponding inhibitors, knock out strains and whole genome data, we characterized the components of HOG signalling pathway in adaptation to salt stress in obligate halophile *H. werneckii* and in extremely adaptable and halotolerant *W. ichthyophaga*. We published whole genomes of both model organisms. Bioinformatic analysis of these genomes indicates difference in the mechanisms of adaptation: whole genome duplication and multiple copies of cation transporters are present in halotolerant *H. werneckii*, while multiple copies of cell wall proteins, hidrofobins are present in the genome of *W. ichthyophaga*.

- 3 Third focus was on translational research. We have shown in endometrial cancer that in pre-cancerous tissue estrogen metabolism may lead to genotoxic estrogen quinones, while in cancer tissue estradiol synthesis stimulates proliferation of already altered endometrium.

Our data also revealed disturbed estrogen biosynthesis and metabolism and progesterone metabolism in endometriosis. We were the first to show that progesterone receptor agonists - progestins that have been used for treatment of endometriosis for the last 40 years, act at the pre-receptor level as they inhibit several progesterone metabolic enzymes. Our studies also led to identification of potential biomarkers of ovarian endometriosis.

Pharmacogenomic studies in rheumatoid arthritis, acute lymphoblastic leukemia in children and in malignant mesothelioma identified a number of potentially clinically useful markers of response to treatment.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu²

SLO

Programska skupina je v obdobju 2009-2013 dosegla in celo preseгла zastavljene cilje na vseh treh področjih raziskovanja, kar se kaže v več kot 150 izvirnih znanstvenih člankov, več kot 8000 citatov in 24 zaključenih doktorskih nalog.

1. Na področju **bazične encimatike** velik napredek pri razvoju metod predstavlja izpeljava

prve eksplisicne integrirane Michaelis-Mentenove enačbe, ki sovpada s 100 obletnico originalnega dela. Rešitev omogoča zelo enostavno kinetično karakterizacijo encimov, ki je v praksi možna že iz samo eno meritve časovnega poteka spreminjanja koncentracije substrata ali produkta.

Na področju **bazične encimatike** smo proučevali izolirane in rekombinantne encime, potencialne nove tarče zdravljenja, da bi pojasnili reakcijske mehanizme in omogočili razvoj novih inhibitorjev. Proučevali smo mehanizme delovanja različnih encimov: fosfoglukomutaze, več vrst holinesteraz, s steroidi induciranega glivnega citokroma P450, kratkoverižnih dehidrogenaz-reduktaz in človeških aldo-keto reduktaz.

Pri fosfofruktomutazi smo indentificirali MgF kot analog prehodnega stanja, ki je obstojen le v aktivnem centru encima s specifično arhitekturo. Pri holinesterazah smo razložili sterične ovire in z njimi povezano neproduktivno vezavo, pokazali vezavo aflatoksina na periferno mesto acetilholinesteraze (AChE), lokalizacijo holinesteraz v rakcu Palaemon serratus, delovanje repelenta DEET-a kot holinesteraznega inhibitorja, interakcijo med butirilholinesterazo in specifičnim kiralnim inhibitorjem etopropazinom. Razložili smo dogodke v interakciji AChE s karbamatnim insekticidom in njegovim razgradnim produktom, naravo specifične dvofazne počasne pretvorbe butirilthiolina z istim encimom ter začeli razvijati programska orodja za visoko zmogljivo analizo pri iskanju novih encimskih inhibitorjev.

Proučevali smo tudi encime, ki predstavljajo pomembne tarče za razvoj novih zdravnih učinkovin: človeške aldo-keto reduktaze (AKR1C1-AKR1C3) in encim 17beta-hidroksisteroid dehidrogenaza tipa 1 (17HSD17B1). Za AKR1C encime je značilna 3-keto-, 17-keto- in 20-ketosteroid reduktazna aktivnost in s tem njihova vpletenost v uravnavanje aktivnosti spolnih hormonov. Encim 17HSD17B1 *in vivo* deluje kot 17-ketosteroid reduktaza in predstavlja glavni encim biosinteze najaktivnejšega estrogena estradiola. Moteno izražanje genov *AKR1C1-AKR1C3* in *17HSD17B1* povezujejo z vrsto hormonsko odvisnih bolezni, med drugim z rakom prostate, rakom dojke in endometriozo.

V sodelovanju s FFA smo inhibitorje teh encimov iskali z različnimi pristopi. V knjižnici fragmentov smo izvedli virtualno reševanje in našli 24 strukturno različnih spojin, ki so imele nizke mikroM *Ki* vrednosti za AKR1C1 in/ali AKR1C3, med njimi tudi spojine povsem novega tipa, ki predstavljajo odlično osnovo za nadaljnjo optimizacijo spojin vodnic. Kot dobri inhibitorji AKR1C encimov so se izkazali tudi derivati N-Benzoil antranilne kisline in antranilne kisline, 2, 3-diarilpropenojske kisline, derivati ciklopentanov in nekatere druge spojine. Inhibitorje encima HSD17B1 smo našli med strukturnimi mimetiki substrata: kumarini in indoli in med flavonoidi. Inhibitorje pa smo našli tudi s pristopom virtualnega reševanja. Te študije smo nadgradili z vključitvijo inhibitorjev v nanodelce.

2. Na področju raziskav **celične signalizacije** smo na celicah CHO in na modelnih organizmih proučevali prenos z G-proteini, prenos po HOG signalni poti in po steroidni signalni kaskadi. Na celicah CHO smo raziskovali prenos signala preko podganjega receptorja za glukagonu podobni peptid-1 (RGP-1) na mono-ADP-riboziltransferazo (ART) in s pomočjo modelnih peptidov tretje znotrajcelične zanke RGP-1 določali ključne aminokisline za sklopitev z ART. Da bi razvili dostavne peptide z manj stranskimi učinki smo preučevali interakcije peptidov iz družine Pepfekt (PF3, PF6 in TP-10) z lipidno membrano in tovorom siRNA. Proučevali smo tudi dva biološko učinkovita dostavna peptida, bioportida camptide in nosangiotide. Prvi je analog dela tretje znotrajcelične zanke človeškega receptorja za kalcitonin tipa1, drugi pa dela zanke endotelijske sintaze dušikovega oksida, ki veže kalmodulin. Pomemben prispevek je bil določitev molekularnega mehanizma delovanja camptida: po vstopu v celico se neposredno veže na G-proteine in jih aktivira, čemur sledijo fiziološki učinki.

V okviru raziskav mehanizmov adaptacij na ekstremne pogoje smo uporabljali dva modelna organizma: izjemno halotolerantno črno kvasovkio *Hortatea werneckii* in obligatno halofilno glivo *Wallemia ichthyophaga*. Pri obeh smo se osredotočili na signalno pot HOG, ki zaznava spremembe osmolarnosti, npr. različne konc. NaCl in je ključna za ustrezen odgovor in prilagoditev celic. Pri obeh organizmih smo identificirali in okarakterizirali komponente HOG poti: senzorske proteine Sho 1 in vse 3 kinaze, ki so značilne za prenos signala po principu delovanja MAP kinazne kaskade. Pomen HOG poti za *H. werneckii* smo pokazali z uporabo inhibitorja končne MAP kinaze te poti HwHog1, ki je preprečil rast in transkripcijo tarčnih genov HwHog1. Vlogo HOG poti pri *W. ichthyophaga* smo študirali s pripravo seva z izbitim genom za MAP kinaze kinazo WIPbs2. Z analizo sekvenc celotnih genomov smo dokazali prisotnost ostalih komponent HOG signalne poti, homologov *S. cerevisiae*. Rezultate analiz celotnih genomov *H. werneckii* in *W. ichthyophaga* smo objavili v letu 2013. Objava genoma *H. werneckii* je bila prva objava genoma izjemno halotolerantne glive nasploh in je zelo odmevala tudi v tujini (blog The Tree of Life). Pokazali smo, da je genom *H. werneckii* v celoti podvojen in da so geni za prenašalce kationov prisotni v multiplih kopijah. Analiza genoma *W. ichthyophaga* pa kaže, da imajo pri prilagoditvi na visoke slanosti večjo vlogo celična stena in hidrofobni proteini, ki so umeščeni v celično steno in so prisotni v več kopijah.

Proučevali smo tudi tarčne gene HOG poti in iskali potencialne

kandidate za transgene, ki bi izboljšali toleranco na sol pri rastlinah oz. industrijsko pomembnih kvasovkah, ki so občutljive na povišane koncentracije NaCl. Pokazali smo, da vključitev posebne sekvence proteina Hal2 iz halotolerantne črne kvasovke *H.werneckii*, ki je vključena v halotoleranco, v homologni rastlinski gen, pri transgeni rastlini poveča toleranco na sol.

S poznavanjem molekularnih mehanizmov adaptacije na ekstremne pogoje in s pridobitvijo sekvence genomov gliv, ki jih preučujemo v okviru programa, nam je uspelo identificirati nekatere gene, ki so ključni za halo/osmo toleranco.

Nadaljevali smo tudi delo na identifikaciji novih ekstremofilnih gliv in uspeli identificirati nove glive iz okolij z ekstremno nizkimi temperaturami. Pokazali smo tudi, da izbrane halotolerantne in halofilne glive v pogojih visoke slanosti sintetizirajo specifične bioaktivne metabolite z antibakterijsko in hemolitično aktivnostjo.

3. Na področju **medicinsko diagnostičnih aplikacij** smo preučevali metabolizem in signaliziranje steroidnih hormonov kot novih biokemijskih označevalcev in tarč za zdravljenje hormonsko odvisnih bolezni, ter farmakogenomske označevalce odgovora na zdravljenje za prenos v klinično prakso.

Pri raku endometrija smo proučevali lokalno sintezo in metabolizem estrogenov. V smo proučevali tako izražanje genov vpletenih v te procese (PCR v realnem času), kakor tudi prisotnost proteinov (prenos Western). Na parafinskih rezinah tkiva smo prisotnost izbranih proteinov potrdili tudi na ravni celic z imunohistokemijskim barvanjem. Naše študije na ravni mRNA in proteinov v vzorcih tkiva kažejo, da je v okolnem endometriju (predrakavem tkivu) pomemben metabolizem estrogenov, ki lahko vodi do nastanka genotoksičnih estrogen kinonov, v rakavem tkivu pa je bolj pomembna sinteza estradiola, ki stimulira proliferacijo že spremenjenega endometrija. Proučili smo tudi vlogo encimov AKR1B1 in AKR1B10 v rakavem endometriju. Naše študije na ravni mRNA, proteinov in celic kažejo, da sta oba proteina prisotna v večji količini v pred-rakavem tkivu kar nakazuje njuno vlogo v kancerogenezi. Biosintezo in metabolizem estrogenov in progesterona smo proučevali tudi pri ginekološki bolezni endometriozi. Ugotovili smo, da sta pri tej bolezni moteni biosinteza in metabolizem estrogenov in progesterona. Za zdravljenje endometrioze se že več kot 40 let uporabljajo progestini, agonisti receptorjev za progesteron; kljub temu pa njihov mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen. V okviru programa smo na modelni celični linji endometrioze proučili vpletenost progestinov, ki se trenutno uporabljajo v terapiji, v metabolizem progesterona in lokalno sintezo estrogenov. Naše študije kažejo, da se progestini med seboj razlikujejo in na metabolizem progesterona in sintezo estrogenov vplivajo v različni meri. Prvi smo ugotovili, da progestini delujejo tudi na pred-receptorski ravni, saj inhibirajo delovanje nekaterih encimov metabolizma progesterona.

V zadnjem letu programa smo proučevali tudi potencialne biokemijske označevalce endometrioze jajčnika. V sodelovanju z University of Berne (prof. dr. Bersinger) smo preverili prisotnost izbranih proteinov, potencialnih biokemijskih označevalcev, pri bolnicah in zdravih ženskah. Ugotovili smo, da je protein glikodelin A prisoten v večji koncentraciji v serumu bolnic v primerjavi s serumom zdravih žensk oziroma kontrolne skupine.

Na področju farmakogenetike smo preučevali vpliv genetske variabilnosti encimov za presnovo zdravil, prenašalcev in molekularnih tarč zdravljenja na odgovor na zdravljenje z leflunomidom in metotreksatom (MTX) pri revmatoidnem artritisu (RA) in pri zdravljenju raka.

Prvi v svetu smo pokazali, da na plazemske koncentracije aktivnega metabolita leflunomida vplivajo tudi polimorfizmi citokromov P450, in da le-ti skupaj s polimorfizmi tarčnega encima DHODH povečajo tveganje za hude neželene učinke leflunomida pri bolnikih z RA. Na področju zdravljenja z MTX, antagonistom folata, smo prvi v svetovni literaturi smo opisali časovno odvisnost vpliva genetskih polimorfizmov in haplotipov reduciranega prenašalca folata SLCO19A1 na opustitev zdravljenja zaradi toksičnosti MTX pri bolnikih z RA. Identificirali smo številne polimorfizme v folatni in adenozijski poti, ki bi bili v klinični praksi uporabni kot označevalci odgovora na zdravljenje z MTX in bi lahko pomagali pri izbiri najbolj primerne temeljnega zdravila za posameznega pacienta.

Pokazali smo tudi, da polimorfizmi v folatni poti pomembno vplivajo na toksičnost zdravljenja z visokimi odmerki MTX in na preživetje otrok in mladostnikov z ALL. Na toksičnost zdravljenja s kemoterapijo in na raven poškodb na DNA pa je pomembno vplivala tudi genetska variabilnost mehanizmov za popravljanje napak na DNA. Največji doprinos na področju znanosti pa predstavljajo naše raziskave na področju farmakogenetike

zdravljenja malignega mezotelioma. Prvi v svetu smo identificirali genetske dejavnike v poti presnove in delovanja gemcitabina, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje tega prognozično izredno neugodnega raka. Pokazali smo tudi, da pri bolnikih z malignim mezoteliomom polimorfizmi v poti detoksifikacije cisplatina in v poteh popravljanja napak na DNA vplivajo na toksičnost zdravljenja in na preživetje bolnikov z malignim mezoteliomom. Potrebne pa so nadaljnje aplikativne raziskave, s katerimi bi razvili ustrezne klinično-farmakogenetske modele za uporabo v klinični praksi in prospektivne študije za validacijo teh modelov.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Uspešno smo realizirali vse zastavljene cilje in jih celo presegli. Naše delo na raziskovalnem programu je rezultiralo v pomembnih in zelo kvalitetnih raziskovalnih dosežkih na vseh treh področjih raziskovanja: na področju bazične encimatske smo doprinesli k razvoju kinetičnih analitičnih metod za študij zelo kompleksnih reakcijskih mehanizmov; s proučevanjem signalnih poti v celičnih sistemih in na modelnih organizmih smo prispevali k razumevanju procesov celičnega komuniciranja in adaptacije na stres; s proučevanjem bolezenskih procesov in odgovora na zdravljenje pa smo prispevali k boljšemu razumevanju molekularnih mehanizmov v zdravju in v bolezni in identificirali nove diagnostične in prognozične označevalce ter nove tarče za zdravljenje.

V evaluacijskem obdobju smo sodelavci programske skupine sodelovali pri objavi preko 150 izvirnih znanstvenih člankov; od tega se jih več kot dve tretjini uvršča med pomembne dosežke, tretjina med zelo kvalitetne dosežke. Na kakovost in pomen naših raziskav kaže tudi več kot 8000 citatov, na njihovo izvirnost in novost pa kar 24 zaključenih doktorskih nalog. Takšno realizacijo lahko smatramo za izjemno, še zlasti če upoštevamo, da so bili vsi raziskovalci na programu pedagoško polno obremenjeni, poleg tega pa jim je ob največ 20-procentni dodatni zaposlitvi na raziskovalnem programu pripadal temu ustrezno majhen delež sredstev za materialne stroške in opremo. Čeprav so raziskave na področju biokemije in molekularne biologije zelo drage in smo sedaj v cenovni kategoriji B izdatno podfinancirani, smo na enoto FTE dosegli izjemne rezultate, ki ne zaostajajo za dosežki raziskovalnih inštitutov. Podfinanciranje na področju raziskovalne opreme in materialnih sredstev pa se kaže predvsem v tem, da je ob tretjini objav v kategoriji zelo kvalitetnih dosežkov (A') le 3,3 % naših člankov objavljenih v najvišje rangiranih revijah na področju (A'').

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine⁴

V ocenjevalnem obdobju je delo potekalo skladno z načrtovanim programom na vseh treh področjih, ki so predstavljala jedro raziskovalnega programa. Nova spoznanja pa so pogosto vodila v razvoj novih aktualnih raziskovalnih tematik v okviru temeljnih, aplikativnih in podoktorskih projektov ter v tehnološke in industrijske projekte. Ta nova področja so bila zanimiva tudi za izvedbo doktorskih in diplomskih nalog., kar je zagotavljalo ustrezen pretok dodiplomskih, doktorskih in podoktorskih študentov. Na ta način je programska skupina omogočila izobraževanje kvalitetnega podmladka za obnovo programske skupine in pedagoškega kadra ob upokojitvi sodelavke leta 2012.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	26007001	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kinetična analiza beta-fosfoglukomutaze in njena inhibicija z magnezijevim fluoridom
		ANG	Kinetic analysis of beta-phosphoglucomutase and its inhibition by magnesium fluoride
			Prenos fosfatne skupine igra osrednjo vlogo v metabolizmu, regulaciji in signalizaciji na molekularni ravni živih organizmov. Ker so fosfatni estri pri fizioloških pogojih kinetično izredno stabilni, je učinkovita kataliza prenosa

	Opis	SLO	fosfatne skupine ključnega pomena za omenjene procese. Najboljše razumevanje učinkovite katalize bi omogočil 'posnetek' strukture encimov v trenutku prenosa fosfatne skupine, ko je ta v prehodnem stanju. Slednje je nemogoče, ker so takšni intermediati zaradi svoje kratke življenske dobe 'neulovljivi'. Zaradi tega lahko približno sliko katalitičnega procesa omogočijo le analogi prehodnih stanj, ki se z veliko afiniteto vežejo na aktivno mesto encimov in posnemajo strukturne in energijske razmere encimske katalize. MgF3 je kot izjemno dober analog prehodnega stanja encimov, ki katalizirajo prenos fosfatne skupine, zanimiva sonda za študij strukture in lastnosti aktivnih mest teh encimov. Za razliko od ostalih kovinskih fluoridov se namreč MgF3 ne tvori v raztopini, ker ima premajhno tvorbeno konstanto, in se lahko posledično stabilizira le v aktivnih mestih teh encimov. V tem delu smo na podlagi tega preučevali kinetiko beta-fosfoglukomutaze in analizirali in okarakterizirali inhibicijo tega encima z magnezijevim fluoridom.
		ANG	Phosphate transfer reactions play a central role in metabolism, regulation and signaling. As phosphate esters are kinetically extremely stable, efficient catalysis is crucial for the control of these cellular processes. A snapshot of an enzyme in a high-energy state would be immensely useful, as it would allow the very interactions that bring about catalysis to be observed. However, high-energy intermediates and transition states are extremely elusive species, and hence, transition state analogues that bind tightly in an enzyme active site have been of paramount importance in defining the structural and energetic framework for catalysis. MgF3 is particularly interesting to characterize as a potentially highly accurate transition state analog (TSA). The kinetic analysis of an MgF3 adduct is difficult as compared to other metal fluoride TSAs, because it does not exist in solution because of its low formation constant and must be assembled and stabilized in the active site. In this article, we provided a kinetic analysis of fluoride inhibition of beta-phosphoglucosyltransferase that allowed us to measure the stability constant and characteristics of the formation of the TSA.
	Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of the American Chemical Society; 2009; Letn. 131, št. 4; str. 1575-1588; Impact Factor: 8.580; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.488; A'': 1; A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Golčnik Marko, Olguin Luis F., Feng Guoqiang, Baxter Nikola J., Waltho Jonathan P., Williams Nicholas H., Holfelder Florian	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS ID	28926169	Vir: COBISS.SI
2.	Naslov	SLO	Prikaz subtilnih sprememb konformacije v vezavni zanki za substrat pri glivni 7 β -hidroksisteroid-dehidrogenazi
		ANG	Insights into subtle conformational differences in the substrate-binding loop of fungal 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase
	Opis	SLO	17 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza iz nitaste glive <i>Cochliobolus lunatus</i> (17 β -HSDcl)) je trenutno edini opisan encim med glivnimi hidroksisteroid-dehidrogenazami. Natančne strukturne analize kristalnih struktur apo in holo oblike encima, s kumestrolom inhibiranega ternarnega kompleksa in Y167F mutiranega encima so razkrile manjše konformacijske spremembe v vezavni zanki za substrat, ki bi lahko vplivale na encimsko aktivnost 17 β -HSDcl. V vseh kristalnih oblikah ima 17 β -HSDcl tetramerno zgradbo z 222 simetrijo. Povezave med monomernimi enotami preko Q osi so močnejše kot povezave preko P osi. NADPH se veže v aktivno mesto 17 β -HSDcl v iztegnjeni konformaciji. Kumestrol, nesteroidni rastlinski derivat z estrogensko aktivnostjo, zavira delovanje 17 β -HSDcl (2,8 μ M IC50; 100 μ M [4-estren-3,17-dion]) z vezavo v domnevno vezavno mesto steroida. Njegova vezava je poleg številnih vodikovih vezi dodatno stabilizirana s n-n interakcijami s Tyr212. Hitre kinetične analize so jasno pokazale, da je disociacija koencima najpočasnejša stopnja reakcije. To je poleg slabe

			topnosti steroida razlog, da se ternarni kompleks encim-koencim-steroid ne more kopičiti.
		ANG	17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase from the filamentous fungus <i>Cochliobolus lunatus</i> (17beta-HSDcl) is currently the only fungal HSD member that has been described and represents one of the model enzymes of the cP1 classical subfamily of NADPH dependent SDR enzymes. A thorough crystallographic analysis has been performed to better understand the structural aspects of this subfamily and provided insights into the evolution of the HSD enzymes. The crystal structures of the 17beta-HSDcl apo, holo and coumestrol-inhibited ternary complex, and the active site Y167F mutant reveal subtle conformational differences in the substrate-binding loop that likely modulate the catalytic activity of 17beta-HSDcl. Coumestrol, a plant-derived non-steroidal compound with estrogenic activity, inhibits 17beta-HSDcl (IC50, 2.8 mM; at 100 µM substrate 5α-estrone-3,17-dione) by occupying the putative steroid-binding site. In addition to an extensive hydrogen-bonding network, coumestrol binding is further stabilized by pi-pi stacking interactions with Tyr-212. A stopped-flow kinetic experiment clearly showed the coenzyme dissociation as the slowest step of the reaction and in addition to the low steroid solubility it prevents the accumulation of enzyme-coenzyme-steroid ternary complex formation.
	Objavljeno v	Biochemical Society; Biochemical journal; 2012; Vol. 441, part 1; str. 151-160; Impact Factor: 4.654; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.761; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Cassetta Alberto, Krastanova Ivet, Kristan Katja, Brunskole Švegelj Mojca, Lamba Dorian, Lanišnik-Rišner Tea, Stojan Jure	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	2514255	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genetski viri ekstremnotolerantnih gliv
		ANG	Genetic resources of extremotolerant fungi
	Opis	SLO	Razvili smo učinkovito metodo za identifikacijo biotehnološko zanimivih genov iz ekstremotolerantnih gliv. Metodo smo preizkusili s pripravo cDNA knjižnice izražene v <i>S.cerevisiae</i> , pri čemer je kot donor genov služila halotolerantna kvasovka <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> .
		ANG	An efficient highthroughput method for the identification of biotechnologically interesting genes of extremotolerant fungi was developed by constructing a cDNA expression library in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> and screening for gainoffunction transformants under stress conditions. The method was demonstrated with the identification genes from the halotolerant yeast <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> that increased the halotolerance of <i>S. cerevisiae</i> and might also be useful for the improvement of halotolerance in other industrial microorganisms or genetically modified crops.
	Objavljeno v	Elsevier Applied Science; Bioresource technology; 2012; Vol. 111; str. 360-367; Impact Factor: 4.750; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.504; A'': 1; A': 1; WoS: AE, DB, ID; Avtorji / Authors: Gostinčar Cene, Gunde-Cimerman Nina, Turk Martina	
4.	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS ID	30078937	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Selektivni inhibitorji aldo-keto reduktaz AKR1C1 in AKR1C3: identifikacija z virtualnim rešetanjem knjižnic fragmentov
		ANG	Selective inhibitors of aldo-keto reductases AKR1C1 and AKR1C3 discovered by virtual screening of a fragment library
			Človeške aldo-keto reduktaze 1C1-1C4 (AKR1C1-AKR1C4) delujejo in vivo

	Opis	SLO	kot 3-keto-, 17-keto- in 20-ketosteroid reduktaze in uravnavajo aktivnost androgenov, estrogenov in progesterona in s tem zasedenost in trans-aktivacijo receptorjev za androgene, estrogene in progesteron. Spremembe v izražanju genov AKR1C in delovanju encimov AKR1C so povezane s patofiziološkimi spremembami, zato encimi AKR1C predstavljajo pomembne tarče za razvoj novih zdravilnih učinkovin. V okviru te študije smo v knjižnici fragmentov izvedli virtualno reševanje visoke zmogljivosti in aktivnost izbranih spojin preverili z biokemijskimi metodami. Našli smo 24 strukturno različnih spojin, ki so imele nizke mikroM Ki vrednosti za AKR1C1 in AKR1C3 ali oba encima. Te spojine so vključevale salicilate in N-fenilantranilne kisline, pa tudi povsem nove spojine. Najboljša selektivna inhibitorja encima AKR1C3 sta imela Ki vrednosti 0,1 mikroM in 2,7 mikroM. Spojine, ki smo jih identificirali v tej študiji predstavljajo odlično osnovo za nadaljnjo optimizacijo spojin vodnic.	
		ANG	Human aldo-keto reductases 1C1-1C4 (AKR1C1-AKR1C4) function in vivo as 3-keto-, 17-keto- and 20-ketosteroid reductases, and regulate the activity of androgens, estrogens and progesterone and the occupancy and transactivation of their corresponding receptors. Aberrant expression and action of AKR1C enzymes can lead to different pathophysiological conditions. AKR1C enzymes thus represent important targets for development of new drugs. We performed a virtual high-throughput screen of a fragment library that was followed by biochemical evaluation on AKR1C1-AKR1C4 enzymes. Twenty-four structurally diverse compounds were discovered with low μ M Ki values for AKR1C1, AKR1C3, or both. Two structural series included the salicylates and the N-phenylantranilic acids and additionally a series of inhibitors with completely novel scaffolds was discovered. Two of the best selective AKR1C3 inhibitors had Ki values of 0.1 μ M and 2.7 μ M, exceeding expected activity for fragments. The compounds identified represent an excellent starting point for further hit-to-lead development.	
	Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of medicinal chemistry; 2012; Vol. 55, iss. 17; str. 7417-7424; Impact Factor: 5.614; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.567; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Brožič Petra, Turk Samo, Adeniji Adegoke O., Konc Janez, Janežič Dušanka, Penning Trevor M., Lanišnik-Rišner Tea, Gobec Stanislav		
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
5.	COBISS ID	28755417		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv polimorfizmov v poteh presnove in delovanja spojin platine na izid zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom	
		ANG	The influence of platinum pathway polymorphisms on the outcome in patients with malignant mesothelioma	
	Opis	SLO	Pri zdravljenju raka ključen problem v klinični praksi predstavlja pojav neželenih učinkov oziroma neodzivnost tumorja na zdravljenje. Znano je, da na odgovor na zdravljenje vpliva genetska variabilnost encimov, ki so udeleženi pri presnovi zdravil, so tarče njihovega delovanja ali popravljajo poškodbe DNA, nastale kot posledica genotoksičnosti zdravila. Namen naše raziskave je bil določiti vpliv polimorfizmov v poti delovanja spojin platine na izid zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom (MM). Ugotovili smo, da polimorfizmi genov GST niso vplivali na izid zdravljenja pri bolnikih z MM. V skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s spojinami platine je genotip ERCC1 8092C/C vplival na preživetje brez ponovitve bolezni. Genotipa XPD 312Asp/Asp in ERCC1 8092C/C sta bila povezana z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov in daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni. Naši rezultati kažejo na to, da polimorfizmi mehanizma popravljanja napak DNA vplivajo na učinkovitost in toksičnost spojin platine pri bolnikih z MM. Če bodo nadaljne farmakogenetske študije potrdile njihovo vlogo označevalcev izida zdravljenja, bi analiza teh polimorfizmov lahko pripomogla k	

		individualizaciji zdravljenja malignega mezotelioma.
	ANG	The occurrence of adverse events and resistance to treatment is one of the major clinical problems in cancer treatment. It has been well established that genetic variability in drug pathways or DNA repair mechanisms might influence treatment outcome. In addition, genetic polymorphisms in DNA repair mechanisms may influence the risk of malignant disease. The aim of our study was to evaluate the influence of platinum pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with MM. GST polymorphisms were not associated with treatment outcome in patients with MM. In the group of platinum-treated patients with MM, ERCC1 8092C/C genotype significantly influenced progression-free survival (PFS). XPD 312Asp/Asp and ERCC1 8092C/C wild-type genotypes also increased the odds of treatment-related toxic effects and of better PFS. Our results suggest that polymorphisms in RNA repair pathway influence platinum-treatment efficacy and toxicity. If confirmed as markers of clinical outcome in further pharmacogenetics studies, the analysis of these polymorphisms may contribute to the individualisation of cancer treatment.
	Objavljeno v	Kluwer Academic Publishers; Annals of oncology; 2012; Vol. 23, no. 4; str. 961-967; Impact Factor: 7.384; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.341; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Erčulj Nina, Kovač Viljem, Hmeljak Julija, Dolžan Vita
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	26258393	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uvod v peptide in proteine
		ANG	Introduction to peptides and proteins
	Opis	SLO	Knjiga je namenjena do- in podiplomskim študentom predmetov, ki obravnavajo strukturo in funkcijo peptidov in proteinov. Obsega 424 strani in je razdeljena v pet delov. Prvi del pokriva aminokisline kot gradnike peptidov in proteinov, biosintezo in zvijanje proteinov ter njihovo razgradnjo. Drugi del je prikaz metodologije za študij strukture in funkcije proteinov. V tretjem delu govorimo o proteinskem inženirstvu, pristopih k proteinski bioinformatiki in proteomiki. Četrti del je posvečen različnim razredom proteinov (encimi, receptorji, DNA vezavni protein, membranski protein, protitelesa, fibrilarni protein in bioaktivni peptidi). V petem delu se posvečamo na proteinskih napakah osnovanim boleznim in peptidom in proteinom kot zdravilnim učinkovinam. Knjiga je izšla pri založbi CRC Press (Francis & Taylor division), ki je prvo leto po izidu knjigo uvrstila med svoje best-sellerje. Poleg navedene knjige so raziskovalci programske skupine tudi avtorji 15 poglavij v knjigah in monografijah, ki so izšle pri mednarodnih založbah.
		ANG	The book is aimed to graduate and post graduate students interested in structure and function of peptides and proteins. It has 424 pages and consists of five parts. The first one covers the fate of peptides and proteins from the synthesis to degradation, including structural and folding aspects. Second part covers methods for protein studies. Protein engineering, protein bioinformatics and proteomics are the focus of the third part. In the forth part different classes of proteins and peptides are described in more detail. Finally, the last part focuses on diseases as the consequence of misstructured proteins and describes peptides and proteins used as drugs. The book was published by CRC Press (Taylor and Francis division) and the publisher rated it as a best-seller the first year after print.

		The researchers of the programme group also contributed 15 chapters to books and monographs published by international publishers. T
	Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
	Objavljeno v	CRC Press; 2010; XIV, 424 str.; A': 1; A': 1; Avtorji / Authors: Langel Ülo, Cravatt Benjamin F., Gräslund Astrid, Heijne Gunnar von, Land Tiit, Niessen Sherry, Zorko Matjaž
	Tipologija	2.01 Znanstvena monografija
2.	COBISS ID	29395673 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Gostujoči urednik posebne izdaje revije »The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology« in »Chemico Biological Interactions«
		<i>ANG</i> Guest Editor of Special Issue of »The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology« and »Chemico Biological Interactions«
	Opis	<i>SLO</i> Tea Lanišnik Rižner je bila vabljen gostujoča urednica posebnih izdaj revij: The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2013, vol. 137, 2-174, z naslovom »2nd Congress on Steroid Research« in (COBISS.SI-ID 29395673) in Chemico Biological Interactions, 2013, vol. 202, 1-3, z naslovom »Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 16« (COBISS.SI-ID 30520281). Tudi sicer vodja in člani programske skupine sodelujejo v uredniških odborih številnih mednarodnih znanstvenih revij s faktorjem citiranosti: Dolžan, Vita: članica uredniškega odbora European Journal of Clinical Pharmacology (IF 2,845, COBISS.SI-ID 25427712), Archives of industrial hygiene and toxicology (IF 1.048, COBISS.SI-ID 3833858) in področna urednica Acta dermatovenerologica APA (COBISS.SI-ID 31649024); Gunde-Cimerman, Nina: FEMS microbiology letters (IF 2.044, COBISS.SI-ID 25455104), International journal of medicinal mushrooms (IF 0.895, COBISS.SI-ID 1979418); Goličnik, Marko: Acta chimica slovenica (IF 1.328, COBISS.SI-ID 14086149).
		<i>ANG</i> Tea Lanišnik Rižner was a Guest Editor of the special issues of the Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2013, Vol. 137, 2-174, entitled »2nd Congress on Steroid Research« (COBISS.SI-ID 29395673) and a Guest Editor of a Special Issue of Chemico Biological Interactions 2013, Vol. 202, 1-3, entitled »Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 16« (COBISS.SI-ID 30520281). Also PI and other group members act in editorial boards of several scientific journals with IF: Dolžan, Vita: member of the editorial board of the European Journal of Clinical Pharmacology (IF 2,845, COBISS.SI-ID 25427712), Archives of industrial hygiene and toxicology (IF 1.048, COBISS.SI-ID 3833858) and field editor of Acta dermatovenerologica APA (COBISS.SI-ID 31649024); Gunde-Cimerman, Nina: FEMS microbiology letters (IF 2.044, COBISS.SI-ID 25455104), International journal of medicinal mushrooms (IF 0.895, COBISS.SI-ID 1979418); Goličnik, Marko: Acta chimica slovenica (IF 1.328, COBISS.SI-ID 14086149).
	Šifra	C.03 Vabljeni urednik revije (guest-associated editor)
	Objavljeno v	Pergamon Press; Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 2012; Vol. 129, iss. 1/2; str. 1-3; Impact Factor: 3.984; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.278; WoS: CQ, IA; Avtorji / Authors: Maser Edmund, Lanišnik-Rižner Tea
	Tipologija	1.20 Predgovor, spremna beseda
3.	COBISS ID	29981657 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Prijava EU patenta: Nova metoda za diagnostiko endometrioze
		<i>ANG</i> EU patent application: A novel method for the diagnosis of endometriosis
		V okviru patenta predstavljamo nov pristop neinvazivne diagnostike

	Opis	SLO	endometrioze jajčnikov z določanjem metabolitov v krvi bolnic. S tandemsko masno spektrometrijo smo našli 8 metabolitov značilnih za bolnice. S postopno logistično regresijo smo izbrali najboljšo kombinacijo biomarkerjev. Gre za skupen patent Univerze v Ljubljani in Helmholtz Zentrum Munchen. Poleg citiranega patenta so člani programske skupine avtorji 4 Evropskih in 2 ameriških patentnih prijav, zavedenih pod COBISS.SI-ID 29981657, 2424911, 25581273, 26729177, 1349980, 24196057, 22736857.	
		ANG	This patent presents a new approach in noninvasive diagnostics of ovarian endometriosis by determining metabolites in blood of patients. The analytes were quantified by electrospray ionization tandem mass spectrometry and eight lipid metabolites were identified as endometriosis-associated biomarkers. A stepwise logistic regression procedure was used for selecting the best combination of biomarkers. Inventors of this patent are from University of Ljubljana and Helmholtz Zentrum Munich. Besides the cited patent the members of the programme group hold 4 European and 2 USA patent applications, cited under COBISS.SI-ID 29981657, 2424911, 25581273, 26729177, 1349980, 22736857.	
	Šifra	F.32 Mednarodni patent		
	Objavljeno v	Europäisches Patentamt; 2013; 1 listina; Avtorji / Authors: Vouk Katja, Lanišnik-Rižner Tea, Adamsky Jerzy, Prehn Cornelia, Ribič-Pucelj Martina		
	Tipologija	2.23 Patentna prijava		
4.	COBISS ID	259014656		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Biokemija ustne votline	
		ANG	Biochemistry of the oral cavity	
	Opis	SLO	Knjiga je pregledno in sistematično napisan dopolnilni učbenik za študente dentalne medicine in celovito predstavlja najnovejša spoznanja na področju biokemije ustne votline, ki niso predstavljena v drugih splošnih biokemijskih učbenikih ali učbenikih biokemije za študente medicine. Poudariti je potrebno, da so vsi raziskovalci v programski skupini pedagoško polno obremenjeni učitelji in asistenti, katerih raziskovalna obremenitev predstavlja le 20% dopolnilne obremenitve. Vsi raziskovalci so vrhunski strokovnjaki na svojih področjih in s prenašanjem novih znanstvenih spoznanj, pridobljenih z lastnim raziskovalnim delom in sledenjem raziskavam v svetu, dvigajo kvaliteto pouka na dodiplomskem in podiplomskem študiju. Poleg navedene knjige so raziskovalci programske skupine v zadnjih 5 letih pripravili 6 univerzitetnih učbenikov z recenzijo, 6 laboratorijskih praktikumov in navodil za vaje in 4 srednješolske učbenike z recenzijo.	
		ANG	The book is a systematically written supplementary textbook for students of dentistry. It brings the latest knowledge on the selected topics of biochemistry of the oral cavity that are not presented in other general biochemistry textbooks or biochemistry textbooks for medicine students. It should be noted that all the researchers in the programme group have a full teaching load as lecturers or teaching assistants, with only an additional 20% of employment for research. All the researchers are leading experts in their fields. We incorporate new scientific insights gained from our own research work and from keeping up-to-date with the latest scientific literature in our teaching, thus raising the quality of education at the undergraduate and postgraduate level. In addition to this book, in the past 5 years researchers of the programme group published 6 university textbooks, 6 laboratory and practicum instruction manuals and 4 highschool textbooks approved by the Ministry of education.	
	Šifra	D.10 Pedagoško delo		
Objavljeno v	Študentska založba; 2011; 123 str.; Avtorji / Authors: Črešnar Bronislava,			

5.			Plemenitaš Ana, Zorko Matjaž, Žakelj-Mavrič Marija
	Tipologija	2.03 Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo	
	COBISS ID	262270208	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Molekularna medicina in biotehnologija
		ANG	Molekularna medicina in biotehnologija
Opis		SLO	Programska skupina je sodelovala pri organizaciji simpozija z mednarodno udeležbo z naslovom Molekularna medicina in biotehnologija, ki je potekal na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani Ljubljana 27.-29. junija 2012. Prof. dr. Ana Plemenitaš je bila predsednica Programskega odbora. Simpozij je bil organiziran ob počastitvi 40. obletnice delovanja Inštituta za biokemijo in 20. obletnice delovanja Medicinskega centra za molekularno biologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Inštitut za biokemijo je raziskovalna ustanova, ki je v svoji 40-letni zgodovini prispevala k razvoju in prenosu novih metod in znanj v klinično prakso. V tem času je uspešno sodeloval s številnimi vrhunskimi raziskovalnimi ustanovami po svetu in tako prispeval v zakladnico znanj ved o življenju. Je tudi izobraževalna ustanova, kjer prenos znanja poteka na dveh ravneh, na dodiplomskem študiju, kjer se izobražujejo bodoči zdravniki in zobozdravniki, ter na doktorskem študiju, kjer sodelujejo študenti različnih naravoslovnih in bioloških ved. Simpozij smo oblikovali tako, da so odlični in uveljavljeni mednarodni in domači predavatelji, s katerimi imamo dolgoletna sodelovanja, seznanili našo medicinsko in znanstveno-raziskovalno skupnost s stanjem, izzivi in obeti na področju molekularne medicine in z njo povezane biotehnologije. Predstavili so nekaj »vročih« oz. »trendovskih« tem, zanimivih za vse, ki raziskujemo ali strokovno delamo na področju medicine in z njo povezanih ved. Ker je srečanje bilo organizirano ob 40. obletnici Inštituta za biokemijo Medicinske fakultete v Ljubljani in 20. obletnici Medicinskega centra za molekularno biologijo, so bili med domačimi predavatelji tudi profesorji omenjenih ustanov, vabljeni krajša predavanja pa so imeli tudi naši alumni – raziskovalci in zdravniki, ki so se v preteklih letih usposabljali na obeh ustanovah in danes vodijo naše ugledne medicinske diagnostične laboratorije.
		ANG	Members of the programme group contributed to the organization of the International symposium Molecular Medicine and Biotechnology which took place at the Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia, from 27th to 29th June 2012. Prof. dr. Ana Plemenitaš was the chair of the Programme committee. Symposium was organized to honor the 40th anniversary of the Institute of Biochemistry and 20th anniversary of the Medical Centre for Molecular Biology of the Faculty of Medicine. Institute of Biochemistry is a research institute which has in its 40-year history contributed to development and transfer of new methods and skills in clinical practice. During this time it has established successful cooperation with many top research institutes from around the world and thereby contributed to wealth of knowledge in medical and life sciences. Institute is also an educating establishment where knowledge transfer takes place on two levels: at undergraduate level, where future medical doctors and dentists are educated, and graduate studies, which involves students from various natural and biological sciences. The symposium brought together established and top-quality international and national experts, with whom we have long-standing collaboration. They presented "hot" or "trendy" topics interesting to all researchers in the field of medicine and life sciences. Since symposium was organized for the celebration of the 40th anniversary of the Institute of Biochemistry and 20th anniversary of the Medical Centre for Molecular Biology we have invited also professors from both institutes, and alumni researchers and medical doctors who have been trained over the years and are today

		running eminent medical diagnostic laboratories.
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
Objavljeno v	Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta = Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine; 2012; XXI, 139 str.; Avtorji / Authors: Hudler Petra, Videtič Alja, Juvan Peter	
Tipologija	2.25	Druge monografije in druga zaključena dela

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁷

A.05

Citiranost programske skupine: citati: 7406/8238, čisti citati: 6001/6805 (vir SICRIS).

A.07, D.09, F.03

Člani programske skupine so bili mentorji/somentorji 24 doktoratov (15 MRje). Prejeli so 4 Krkine nagrade, 4 nagrade UNESCO-L'Oréal za ženske v znanosti, 2 nagradi Zlati znak IJS, 1 nagrado Ad Futura in eno nagrado Maksa Samca za najboljši doktorat na področju Biokemije.

D.10, G.01

Vsi raziskovalci v programski skupini so pedagoško polno obremenjeni učitelji in asistenti, katerih raziskovalna obremenitev predstavlja le 20% dopolnilne obremenitve. So vrhunski strokovnjaki na svojih področjih in s prenašanjem novih znanstvenih spoznanj, pridobljenih z lastnim raziskovalnim delom in sledenjem raziskavam v svetu dvigajo kvaliteto pouka na dodiplomskih in podiplomskih študijih Univerze v Ljubljani.

E.01

Prof. Viti Dolžan je leta 2013 Slovensko biokemijsko društvo podelilo Lapanjetovo nagrado za izjemne raziskovalne dosežke na področju biokemije in za uspešen prenos raziskovalnih dosežkov v klinično prakso.

F.18, G.04, G.08

Z organizacijo znanstvenih in strokovnih srečanj, ter z intervjuji in sodelovanjem v televizijskih in radijskih oddajah in s strokovnimi in poljudnimi časopisi skrbimo za popularizacijo znanosti in za seznanjanje zdravstvenih delavcev in širše javnosti z napredkom na področju znanosti. Oktobra 2013 smo organizirali tudi mednarodni simpozij »11th Golden Helix Pharmacogenomics Day«, delavnico »Pharmacogenetics in higher education« in »Dan odprtih vrat Laboratorija za farmakogenetiko«.

Sodelovali smo pri ustvarjanju dokumentarne oddaje Zdravje Slovencev – Farmakogenetika (režija Ita Obersnu) premierno prikazane na Televiziji Slovenija novembra 2013.

F.17, F.21, F.22, G.04.

Ob raziskovalnem delu skrbimo tudi za prenos novih spoznanj in metod v klinično prakso, Poleg izboljšanja diagnostičnih postopkov in bolj racionalnem in bolniku prilagojenem zdravljenju s tem doprinasamo tudi k dvigu kvalitete življenja bolnikov.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Rezultati naše programske predstavljajo vrhunske raziskovalne dosežke, ki sooblikujejo razvoj na vseh treh področjih, kjer delujemo: na področju bazične encimatike smo doprinesli k razvoju kinetičnih analitičnih metod za študij zelo kompleksnih reakcijskih mehanizmov; s proučevanjem signalnih poti v celičnih sistemih in na modelnih organizmih smo prispevali k razumevanju procesov celičnega komuniciranja in adaptacije na stres; s proučevanjem bolezenskih procesov in odgovora na zdravljenje pa smo prispevali k boljšemu razumevanju molekularnih mehanizmov v zdravju in v bolezni in identificirali nove diagnostične in prognostične označevalce ter nove tarče za zdravljenje.

Na pomemben prispevek naših raziskav v svetovno zakladnico znanja kaže več kot 150 objavljenih izvirnih znanstvenih člankov v obdobju izvajanja programa; od tega se jih več kot dve tretjini uvršča med pomembne dosežke, tretjina med zelo kvalitetne dosežke. Na pomen naših objav za razvoj znanosti kaže tudi več kot 8000 citatov, na izvirnost in novost naših raziskav pa kar 24 zaključenih doktorskih nalog. Člani programske skupine so v obdobju

izvajanja programa nova znanstvena spoznanja predstavili v okviru več kot 50 predavanj in 280 prispevkov na mednarodnih srečanjih. Znanstvena področja na katerih delujejo pomembno sooblikujejo tudi kot uredniki in člani uredniških odborov znanstvenih revij. Na vpetost programske skupine v tehnološke in klinične raziskave kažejo temeljni, aplikativni in podoktorski raziskovalni projekti sodelavcev programske skupine. Večina kliničnih sodelovanj pa zaradi omejenega nabora raziskovalnih ur poteka neformalno in se izkazuje s skupnimi objavami in somentorstvom pri doktorskih nalogah.

ANG

The results of our research group made a major impact in the fields of our interest: in the field of basic enzymology we developed new kinetic methods for the analysis of complex reaction mechanisms; our studies of signal pathways in cell systems and model organisms helped to improved the current understanding of signal transduction and adaptation to stress; while studies of molecular mechanisms in health and diseases lead to identification of new diagnostic and prognostic biomarkers and new targets for treatment.

The important contribution of our research for science is evident from over 150 original scientific papers published in the evaluation period. More than two-thirds of these papers were rated as important achievements, one third as very important achievements. The impact of our publications on the respective research fields is reflected in over 8000 citations and the originality and novelty of our research topics is reflected in 24 completed doctoral theses. Members of the program group presented over 50 lectures and 280 contributions at international meetings. They also help to shape their respective scientific fields by serving as editors and members of editorial boards of scientific journals.

High potential for dissemination and translation of our novel findings into technological processes and clinical studies is reflected in several basic, applied and postdoctoral research projects of the group members. However, most of the clinical collaborations occurs outside formal research projects due to a limited set of research hours and is reflected only in joint publications and co-mentorship of doctoral theses.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Med raziskovalci programske skupine je kar 7 rednih profesorjev, kar kaže na njihove izjemne dosežke tako na področju znanstvene ustvarjalnosti, kot tudi pri pedagoškem in strokovnem delu. So nosilci več temeljnih in izbirnih predmetov s področja biokemije in molekularne biologije na dodiplomskem in podiplomskem študiju, v zadnjih 5 letih pa so bili mentorji 19 doktoratov in somentorji 6 doktoratov. Upoštevajoč dejstvo, da na Medicinski fakulteti ni diplom, 21 mentorstev in 18 somentorstev pri diplomskih delih kaže, da so naši učitelji zelo vpeti tudi v pouk na drugih fakultetah. S tem pomembno vplivajo tako na razvoj izobraževanja na Univerzi v Ljubljani, kot tudi na razvoj področja biokemije in molekularne biologije v Sloveniji. Z vidika polne pedagoške obremenjenosti pa raziskovalci programske skupine dosegajo nadpovprečne rezultate na enoto FTE.

Poleg razvoja visokega šolstva je raziskovalni program pomembno doprinesel k prepoznavnosti Slovenije. Preučevani halofilni organizmi so bili prvič izolirani v Sečoveljskih solinah, zato slovenski raziskovalci na tem področju dosegli izjemno mednarodno prepoznavnost, kar je zelo pomembno za promocijo Slovenije. Objavljeni so že tudi prvi izsledki raziskav celotnih genomov teh organizmov, ki bodo nedvomno vodili v nove patentne prijave in lahko imajo tudi velik pomen za gospodarstvo, saj so organizmi z izboljšano toleranco na sol zanimivi za bioremediacijo, biotehnologijo in agronomijo.

Naš program je tudi pomembno vplival k razvoju novih diagnostičnih in zdravstvenih postopkov, saj je pomemben del programa predstavljala translacija temeljnih raziskav v reševanje aktualnih kliničnih problemov. S kliničnimi raziskavami na področju hormonskih motenj, raka in revmatoidnega artritisa smo že identificirali nove potencialne diagnostične in prognostične označevalce, nove tarče za zdravljenje in farmakogenetske označevalce odgovora na zdravljenje. Nadaljevanje naših raziskav bo omogočilo prehod iz dosedanjega načina zdravljenja, ki je temeljilo na značilnosti celotne populacije bolnikov, v prediktivno, preventivno in personalizirano zdravljenje. Translacija našega raziskovalnega dela v klinično prakso ima zato tudi velik družbeno-ekonomski vpliv, saj učinkovitejše zdravljenje pomeni velik prihranek za zdravstvo, boljša pa je tudi kvaliteta življenja bolnikov.

ANG

The fact that 7 researchers in the programme group are full professors, speaks for our

outstanding achievements in terms of research excellence, and teaching and professional quality. We lectured several core and elective courses in the field of biochemistry and molecular biology at the undergraduate and post-graduate studies and mentored 19 PhD theses and comentored 6 PhD theses in the last 5 years. We also mentored 21 and comentored 18 graduation theses. Considering the fact that students at the Faculty of Medicine do not have graduation theses, these numbers show that we also actively participate in teaching at other faculties. Thus we significantly contribute to the quality of the undergraduate and graduate education at the University of Ljubljana, as well as to the development of the field of biochemistry and molecular biology in Slovenia. When taking into account our full-time teaching load, our programme group achieved outstanding results per FTE unit.

In addition to the development of higher education, the research program had significant impact on the international recognition of Slovenia. As the studied halophilic organisms were first isolated in Sečovelje salterns, Slovenian researchers in this field achieved unprecedented international recognition, which is very important for the promotion of Slovenia. The first results of studies on the genome of these organisms were already published, but the emerging results may lead to new patent applications and may also have a great importance for the economy, because organisms with enhanced tolerance to salt are interesting for bioremediation, biotechnology and agronomy.

Our research programme also had a big impact on health care. Translation of basic research to clinical applications constituted an important part of our programme. In the course of our clinical studies in the field of hormone-related disorders, cancer and rheumatoid arthritis, we have identified new potential diagnostic and prognostic markers, new targets for treatment as well as pharmacogenetic markers of response to treatment. When supported by replication and multicenter studies, our research may support the transition from the current treatments, based on the characteristics of the total patient population, to the predictive, preventive and personalized medicine. In addition to more effective treatment, which means big savings for health care system, also patients' quality of life will significantly improve.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	4
bolonjski program - II. stopnja	0
univerzitetni (stari) program	39

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
29474	Maja Anko	☐	☒	☒	
25438	Petra Bohanec Grabar	☐	☒	☒	
28395	Matej Kastelic	☐	☒	☒	
30705	Nina Erčulj	☐	☒	☒	
23759	Alenka Franko	☐	☒	☐	
30749	Anja Korenčič	☐	☒	☒	
31946	Nataša Beranič	☐	☒	☒	
29240	Neli Hevir Kene	☐	☒	☒	
27575	Petra Brožič	☐	☒	☒	
25593	Tina Šmuc	☐	☒	☒	

33507	Vida Kocbek	☐	☒	☐	
28887	Špela Petrič	☐	☒	☐	
31947	Tilen Konte	☐	☒	☒	
29348	Martin Fettich	☐	☒	☒	
0	Kristina Žumer	☐	☒	☐	
29599	Rok Tkavc	☐	☒	☒	
25974	Cene Gostinčar	☐	☒	☒	
28662	Domen Jaklič	☐	☒	☐	
29324	Mark Stanojević	☒	☐	☐	
35916	Barbara Faganel Kotnik	☐	☒	☐	
28352	Jure Aćimović	☐	☒	☒	
0	Štefan Starčević	☐	☒	☐	
28343	Mojca Brunskole Švegelj	☐	☒	☒	
31457	Katja Kavkler	☐	☒	☐	
28193	Marjetka Kralj Kunčič	☐	☒	☐	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij**Dr.** - Doktorat znanosti**MR** - mladi raziskovalec**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
29474	Maja Anko	☐	☒	A - raziskovalni zavodi	
25438	Petra Bohanec Grabar	☐	☒	C - Gospodarstvo	
28395	Matej Kastelic	☐	☒	A - raziskovalni zavodi	
30705	Nina Erčulj	☐	☒	C - Gospodarstvo	
30749	Anja Korenčič	☐	☒	A - raziskovalni zavodi	
31946	Nataša Beranič	☐	☒	C - Gospodarstvo	
29240	Neli Hevir Kene	☐	☒	A - raziskovalni zavodi	
27575	Petra Brožič	☐	☒	C - Gospodarstvo	
25593	Tina Šmuc	☐	☒	C - Gospodarstvo	
31947	Tilen Konte	☐	☒	B - Družbene dejavnosti	
29348	Martin Fettich	☐	☒	C - Gospodarstvo	
29599	Rok Tkavc	☐	☒	C - Gospodarstvo	
25974	Cene Gostinčar	☐	☒	A - raziskovalni zavodi	

28352	Jure Aćimović			A - raziskovalni zavodi	
28343	Mojca Brunskole Švegelj			C - Gospodarstvo	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
- B** - gospodarstvo
- C** - javna uprava
- D** - družbene dejavnosti
- E** - tujina
- F** - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2013

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Kamila Bujko	C - študent – doktorand	5	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.¹⁵

SLO

Helena Lenasi, EU 7.okvirni program: Z MAP kinaznimi kaskadami kontrolirana virulenca pri glivah: od signalov do bolezenskih odzivov (Signalpath)

Ana Plemenitaš in Nina Gunde-Cimerman, EU 7.FP: Novi visoko zmogljivi encimi in mikro organizmi za pretvorbe lignoceluloznih biomas do bioetanola (NEMO)

Tea Lanišnik Rižner, ICGEB CRP/SLO11-03 Vloga metabolizma progesterona pri endometriozii

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

ZAKLJUČENI INDUSTRIJSKI PROJEKTI:

1. Študije ekspresije transporterjev zdravilnih učinkovin v celičnih linijah (T.L. Rizner): Lek farmacevtska družba, Ljubljana, Slovenija 10.5.2012-30.11.2012
2. Študije ekspresije transporterjev zdravilnih učinkovin z uporabo PCR mrež II (T.L. Rizner): Lek farmacevtska družba, Ljubljana, Slovenija 8.3.2011-31.11. 2011.
3. Študije ekspresije transporterjev zdravilnih učinkovin z uporabo PCR mrež I (T.L. Rizner): Lek farmacevtska družba, Ljubljana, Slovenija 25.5.2010-31.3. 2011.
4. Kloniranje in ekspresija genov v bakteriji E.coli in izolacija encimov (T.L. Rizner): Lek farmacevtska družba, Ljubljana, Slovenija 15.11.2007-15.11. 2008.
5. Kloniranje in ekspresija genov v bakteriji E.coli in priprava usmerjeno mutiranih encimov (T.L. Rizner): Lek farmacevtska družba, Ljubljana, Slovenija 1.10.2006-30.9. 2007.
6. Proučevanje vloge 17beta-HSD pri endometriozii (T.L. Rizner): Bayer Schering Pharma AG Berlin, Nemčija 13.8. 2009-12.8.2010
7. Proučevanje vloge AKR1C1 pri endometriozii (T.L. Rizner): Bayer Schering Pharma AG Berlin, Nemčija 18.11. 2009-19.11. 2010
8. Proučevanje inhibitornih lastnosti progestinov (T.L. Rizner): Solvay Pharmaceuticals, Hannover, Nemčija 11.11. 2008- 10.11.2009

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Številna področja našega raziskovanja so zelo zanimiva za farmacevtsko industrijo. Na to kaže osem že zaključenih industrijskih projektov in 6 prijavljenih patentov. Tudi dostavni peptidi so tehnološko zanimivi za farmacevtsko industrijo, patenti so v pripravi. Farmakogenetika se v svetu že uveljavlja tudi v klinični praksi. Določanje polimorfizmov metaboličnih genov bi lahko pomagalo bolj zgodaj prepoznati bolnike, ki imajo večje tveganje za pojav neželenih učinkov zdravil in s tem pripomoglo k bolj učinkovitemu zdravljenju. Metodologija že zrela za prenos v klinično prakso, v okviru mednarodnega konzorcija za klinično implementacijo farmakogenetike, v katerem sodelujemo, smo za nekatera zdravila že pripravili smernice za prilagoditev zdravljenja, vendar pa se je potrebno dogovoriti, kdo bo plačnik takšnih storitev. Laboratorij za farmakogenetiko ima potencial, da bi lahko prerastel v novo strokovno in tržno dejavnost v okviru Medicinske fakultete. Za takšno dejavnost pa bo potrebna ustrezna infrastruktura in zagonska sredstva za ustrezno opremo, materialna sredstva in za registracijo in certifikacijo laboratorija. Potreben bi bil tudi dodaten visoko usposobljen strokovni kader.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	☐ DA ☒ NE
potrebni finančni vložek	
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v 2013¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Ekstremno halotolerantna gliva *Hortaea werneckii* je pomemben model za proučevanje mehanizmov tolerance za sol pri eukariontih, razumevanje kompleksne ekologije pa razkriva tudi vlogo pri patogenezi *tinea nigra*. Razrešili smo genom seva *H. werneckii* iz hipersolanih voda Sečoveljskih solin. Genom obsega 51.6 Mb in je večji od genomov večine filogenetsko sorodnih gliv. Večina genov je prisotna v dveh zelo podobnih kopijah, ki kodirajo dvakrat več proteinov kot običajno (23333). Velika genetska redundanca in pomnožitve genov za kationske prenašalce tekom evolucije sta najverjetneje povezani s halotolerantnostjo. To predstavlja velik biotehnološki potencial za izboljšavo odpornosti na sol pri neodpornih industrijsko pomembnih vrstah. Proučevanje tolerance *H. werneckii* ne bo le doprineslo k razumevanju življenja v hipersolanih okoljih, ampak bo identificiralo tudi pomembne tarče za izboljšave ekonomsko pomembnih rastlin in mikroorganizmov.

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Članica programske skupine je bila vabljen gostujoča urednica dveh posebnih izdaj revije *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (IF2012 3,984): „Special Issue on Steroids and Microorganisms“ (2012) in „2nd Congress on Steroid Research“ (2013) ter gostujoča urednica posebne izdaje revije *Chemico Biological Interactions* (IF2012 2,967), „Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 16“ (2013). S svojim uredniškim delom ter s sodelovanjem s farmacevtsko industrijo je prispevala k prepoznavnosti in aplikativnemu razvoju raziskovalnega področja. Vodi Laboratorij za proučevanje molekularnih osnov in biokemijskih označevalcev hormonsko odvisnih bolezni, edini laboratorij v Sloveniji, ki proučuje diagnostične označevalce hormonsko odvisnih bolezni. Čeprav ta deluje šele drugo leto, so v sodelovanju z University of Berne in Helmholtz Zentrum Munchen že našli nove označevalce endometriozе, ti rezultati pa so vodili tudi v patentno prijavo (WO 20137178794 A1).

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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirni obliki
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Vita Dolžan

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana,	14.4.2014
------------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/63

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (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](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) 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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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-RPROG-ZP/2014 v1.00a

D0-96-F6-15-AD-82-3B-B4-CC-F8-52-B3-F9-FE-9C-28-67-E7-CF-67

Priloga 1

Dosežek 1: Sekvenciran prvi genom ekstremno halotolerantne glive *Hortaea werneckii* iz Sečoveljskih solin

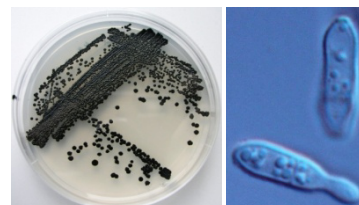
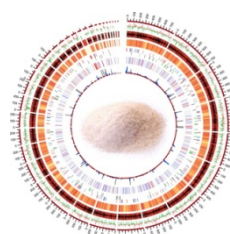
Vir: PLoS ONE 8(8): e71328. doi:10.1371/journal.pone.0071328

OPEN ACCESS Freely available online



Whole Genome Duplication and Enrichment of Metal Cation Transporters Revealed by *De Novo* Genome Sequencing of Extremely Halotolerant Black Yeast *Hortaea werneckii*

Metka Lenassi^{1,2*}, Cene Gostinčar^{2,3*}, Shaun Jackman⁴, Martina Turk³, Ivan Sadowski⁵, Corey Nislow⁶, Steven Jones⁴, Inanc Birol⁴, Nina Gunde Cimerman^{2,3}, Ana Plemenitaš¹



Ekstremno halotolerantna gliva *Hortaea werneckii* je pomemben model za proučevanje mehanizmov tolerance za sol pri eukariontih, razumevanje kompleksne ekologije pa razkriva tudi vlogo pri patogenezi *tinea nigra*. Razrešili smo genom seva *H. werneckii* iz hiperslanih voda Sečoveljskih solin. Genom obsega 51.6 Mb in je večji od genomov večine filogenetsko sorodnih gliv. Večina genov je prisotna v dveh zelo podobnih kopijah, ki kodirajo dvakrat več proteinov kot običajno (23333). Velika genetska redundanca in pomnožitve genov za kationske prenašalce tekom evolucije sta najverjetneje povezani s halotolerantnostjo. To predstavlja velik biotehnološki potencial za izboljšavo odpornosti na sol pri neodpornih industrijsko pomembnih vrstah. Proučevanje tolerance *H. werneckii* ne bo le doprineslo k razumevanju življenja v hiperslanih okoljih, ampak bo identificiralo tudi pomembne tarče za izboljšave ekonomsko pomembnih rastlin in mikroorganizmov.

BIOKEMIJA IN MOLEKULARNA BIOLOGIJA

Achievement 1: Genome sequencing of the first extremely halotolerant fungus *Hortaea werneckii* from Sečovlje solar salterns

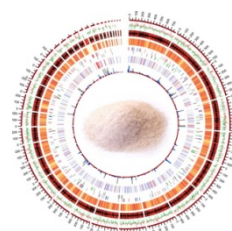
Vir: PLoS ONE 8(8): e71328. doi:10.1371/journal.pone.0071328

OPEN ACCESS Freely available online



Whole Genome Duplication and Enrichment of Metal Cation Transporters Revealed by *De Novo* Genome Sequencing of Extremely Halotolerant Black Yeast *Hortaea werneckii*

Metka Lenassi^{1,2*}, Cene Gostinčar^{2,3*}, Shaun Jackman⁴, Martina Turk³, Ivan Sadowski⁵, Corey Nislow⁶, Steven Jones⁴, Inanc Birol⁴, Nina Gunde Cimerman^{2,3}, Ana Plemenitaš¹



Extremely halotolerant *Hortaea werneckii* is one of the fungal species that are able to thrive in environments with high concentrations of salt. It is an important model for studying the mechanisms of eukaryotic salt tolerance, and understanding the complex ecology also sheds some light on the role in human pathogenesis (*H. werneckii* is a causative agent of the superficial human skin infection *tinea nigra*). To investigate this unusual phenotype we obtained a draft genomic sequence of a *H. werneckii* strain isolated from hypersaline water of the Sečovlje solar salterns. Two of its most striking characteristics that may be associated with a halotolerant lifestyle are the large genetic redundancy and the expansion of genes encoding metal cation transporters. The total assembly size of the genome is 51.6 Mb, larger than most phylogenetically related fungi, coding for almost twice the usual number of predicted genes (23333). The genome contains two highly identical gene copies of almost every protein. The analysis of predicted metal cation transporters showed that most types of transporters experienced several gene duplications at various points during their evolution. The resulting diversity of transporters presents interesting biotechnological opportunities for improvement of halotolerance of salt-sensitive species. Studying the extreme halotolerance of *H. werneckii* will not only contribute to our understanding of life in hypersaline environments, but should also identify targets for improving the salt and osmotolerance of economically important plants and microorganisms.

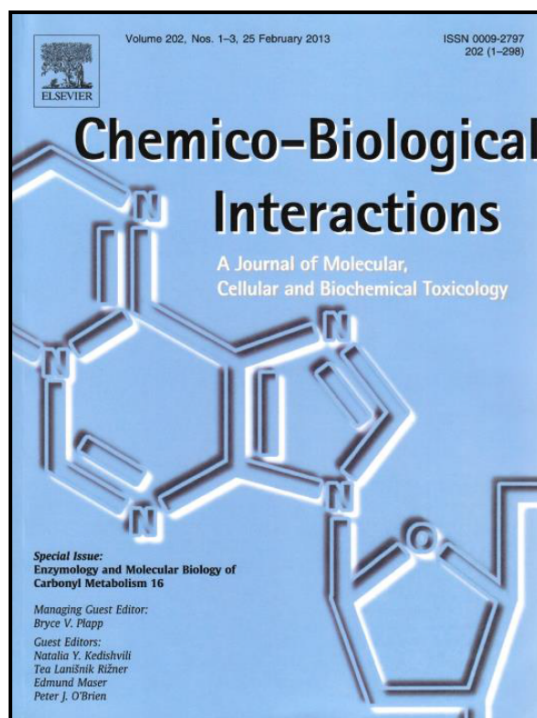
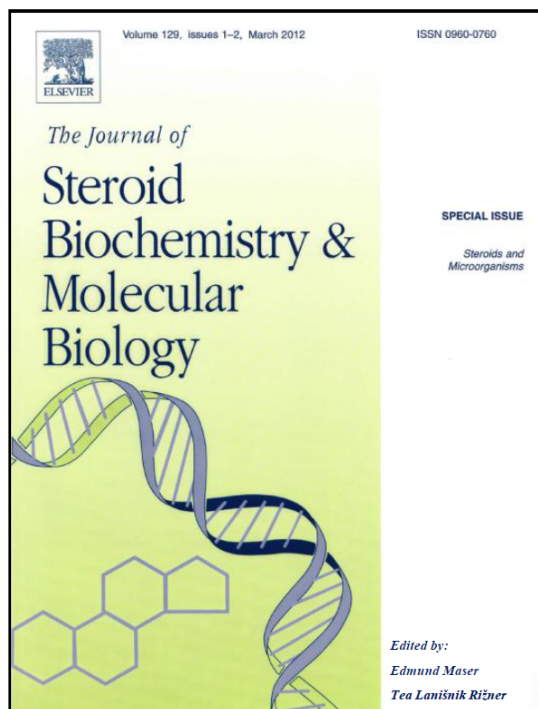
Priloga 2

NARAVOSLOVNO MATEMATIČNE VEDE

1.05 Biokemija in molekularna biologija P1-0170

Dosežek: Gostujoče uredništvo

Vir: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2012, 129, 1-2 in 2013, 137, 2-174;
Chem. Biol. Interact. 2013, 202, 1-3



Članica programske skupine je bila vabljena gostujoča urednica dveh posebnih izdaj revije *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (IF₂₀₁₂ 3,984): „Special Issue on Steroids and Microorganisms“ (2012) in „2nd Congress on Steroid Research“ (2013) ter gostujoča urednica posebne izdaje revije *Chemico Biological Interactions* (IF₂₀₁₂ 2,967), „Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 16“ (2013). S svojim uredniškim delom ter s sodelovanjem s farmacevtsko industrijo je prispevala k prepoznavnosti in aplikativnemu razvoju raziskovalnega področja. Vodi Laboratorij za proučevanje molekularnih osnov in biokemijskih označevalcev hormonsko odvisnih bolezni, edini laboratorij v Sloveniji, ki proučuje diagnostične označevalce hormonsko odvisnih bolezni. Čeprav ta deluje šele drugo leto, so v sodelovanju z University of Berne in Helmholtz Zentrum München že našli nove označevalce endometrioze, ti rezultati pa so vodili tudi v patentno prijavo (WO 20137178794 A1).