

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/111



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-4168
Naslov projekta	Patogenomika in sistemska biologija novih virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah
Vodja projekta	7673 Dušan Kordiš
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7560
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Patogene bakterije so razvile številne antiimunske strategije, da bi se izognile gostiteljevemu imunskemu sistemu. Sposobnost patogenih bakterij, da povzročajo obolenja določajo številni virulenčni faktorji, ki delujejo posamično ali pa skupaj na

različnih stopnjah infekcije. Med raziskavo proteinaznih inhibitorjev smo odkrili zelo redek primer horizontalnega prenosa genov, ki kodirajo stefine in cistatine, in sicer iz eukariontov v bakterije (Kordiš & Turk 2009). Glavna vloga tako pridobljenih stefinov in cistatinov v bakterijah naj bi bila, da se izognejo imunskemu sistemu gostitelja. Naša hipoteza je, da so nekatere patogene bakterije na podoben način kot eukariotski paraziti neodvisno razvile novo antiimunsko strategijo, ter se tako lahko izognejo gostiteljevemu imunskemu sistemu. Horizontalno pridobljeni eukariotski proteinazni inhibitorji in sPLA2 v genomih patogenih bakterij bi lahko delovali v procesu evazije, invazije in razširjanja patogenov. Pridobivanje novih virulenčnih faktorjev za patogene bakterije s pomočjo horizontalnega prenosa genov iz eukariontov v bakterije dosedaj še ni bilo podrobneje raziskano. Da bi pojasnili izvor, razširjenost, evolucijo in genomiko novih virulenčnih faktorjev (proteinaznih inhibitorjev in fosfolipaz A2) pri patogenih bakterijah ter, da bi pojasnili funkcionalne posledice za patogene, smo izvedli obsežno komparativno in evolucijsko genomsko analizo novih virulenčnih faktorjev v številnih bakterijskih genomih. S pomočjo zelo obsežne komparativne genomske analize smo našli in okarakterizirali vse nove »eukariotske« proteinazne inhibitorje (analizirali smo 85 družin proteinaznih inhibitorjev) in PLA2 (analizirali smo 17 družin PLA2) v več kot 30.000 bakterijskih genomih. Analizirali smo genomsko organizacijo virulenčnih lokusov, lokacijo na kromosomih in njihovo kromosomsko mobilnost. Raziskali smo izvor, razširjenost in evolucijo novih virulenčnih faktorjev v patogenih bakterijah. Analizirali smo na novo pridobljene regulatorne regije pri novih virulenčnih faktorjih. S pomočjo kloniranja in izražanja genov ter z biokemijsko analizo rekombinantnih proteinov smo funkcionalno in strukturno okarakterizirali izbrane nove virulenčne faktorje iz patogenih bakterij. Proteinske interakcije novih virulenčnih faktorjev z imunskim sistemom gostitelja smo raziskali s pomočjo metod sistemske biologije. Pri delu smo uporabljali najnovejše raziskovalne metode primerjalne genomike, filogenomike, molekularne evolucije, sistemske biologije in bioinformatike. Za funkcionalno in strukturno karakterizacijo izbranih novih virulenčnih faktorjev iz patogenih bakterij smo uporabili najnovejše biokemijske in molekularno biološke metode. Rezultati projekta so omogočili pojasnitev nastanka, evolucije, genomske dinamike in bioloških vlog novih virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah.

ANG

Successful microbial pathogens have evolved a range of anti-immune strategies to overcome both innate and acquired immunity, which play critical roles in their abilities to cause disease. The ability of pathogenic bacteria to cause disease in a susceptible host is determined by multiple virulence factors acting individually or together at different stages of infection. Recently, we have found that eukaryotic cystatins and stefins have been acquired and co-opted by a few bacteria (Kordiš & Turk 2009). One of the major roles of horizontally acquired cystatins and stefins in bacteria could be to evade host immunity or to protect them when in close contact with diverse eukaryotic hosts. Our hypothesis was that some pathogenic bacteria have evolved independently by HGT a novel anti-immune strategy (similarly as eukaryotic parasites) to overcome host innate immunity. Horizontally acquired eukaryotic proteinase inhibitors and secreted phospholipases A2 (sPLA2) could function in genomes of pathogenic bacteria in the process of evasion, invasion and dissemination of pathogens. The acquisitions of novel virulence factors for pathogenic bacteria by horizontal gene transfer from eukaryotes is very rare and was not analysed extensively. To unravel the origin, distribution, evolution and genomics of the new virulence factors from pathogenic bacteria and to obtain clues about their functional consequences for the pathogens, the large and detailed comparative and evolutionary genomic analysis of the new virulence factors in numerous bacterial genomes has been performed. By using very extensive comparative genomic analysis we have obtained and characterized all new proteinase inhibitors (85 families of proteinase inhibitors have been analysed) and PLA2s (17 families of PLA2 have been analysed) of eukaryotic origin in more than 30.000 bacterial genomes. The genome organization of the new virulence loci, their chromosome locations and their chromosome mobility have been analysed. The origin, distribution and evolution of the new virulence factors in pathogenic bacteria have been explored. *De novo* acquired regulatory regions of the new virulence factors from pathogenic bacteria have been analysed. Some of the selected new virulence factors from pathogenic bacteria have been functionally and structurally characterized by gene cloning

and expression as well as by biochemical analysis of recombinant proteins. Systems biology approaches have been used for exploring protein interactions of new virulence factors with the host immune system. The latest methods and technologies of comparative genomics, phylogenomics, molecular evolution, systems biology and bioinformatics have been used. For the functional and structural characterization of the selected new virulence factors from pathogenic bacteria the latest methods and technologies of biochemistry and molecular biology have been used. The results of this project enabled the explanation of the origin, evolution, genome dynamics and biological roles of the new virulence factors in pathogenic bacteria.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Opis raziskovanja

Naša hipoteza je bila, da so nekatere patogene bakterije na podoben način kot eukariotski paraziti neodvisno razvile novo antiimunsko strategijo, ter se tako lahko izognejo gostiteljevemu imunskemu sistemu. Horizontalno pridobljeni eukariotski proteinazni inhibitorji in sPLA2 v genomih patogenih bakterij bi lahko delovali v procesu evazije, invazije in razširjanja patogenov. Da bi pojasnili izvor, razširjenost, evolucijo in genomiko novih virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah, smo izvedli obsežno filogenomsko analizo vseh novih »eukariotskih« proteinaznih inhibitorjev in PLA2 v več kot 30.000 bakterijskih genomih. Raziskali smo izvor, razširjenost in evolucijo novih virulenčnih faktorjev v patogenih bakterijah. Analizirali smo na novo pridobljene regulatorne regije pri novih virulenčnih faktorjih. Bakterijski cistatini in stefini verjetno igrajo pomembno vlogo v samoobrambi ali pa v napadu na gostiteljev imunski sistem, in sicer preko inhibicije cisteinskih katapsinov, ki so ključnega pomena za gostiteljev imunski sistem. Da bi dokazali, da so bakterijski cistatini in stefini funkcionalni proteini z ohranjeno biološko vlogo, smo z biokemijsko analizo rekombinantnih proteinov analizirali dva stefina ter en cistatin.

Ugotovljeni rezultati

A) Filogenomska analiza

A1) Analiza 85 družin proteinaznih inhibitorjev

Proteinazne inhibitorje, ki so eukariotskega izvora, smo analizirali v več kot 30.000 bakterijskih genomih s pomočjo filogenomske analize. Ugotovili smo, da imajo ti geni precej omejeno razširjenost v bakterijskih genomih. Dokazali smo, da je pri 9 družinah proteinaznih inhibitorjev prišlo do horizontalnega prenosa iz eukariotov v bakterije, te so I1, I2, I9, I25 (cistatinska naddružina), I31, I39, I43, I63 in I66 (oznake družin proteinaznih inhibitorjev so iz MEROPS Db). Pri 8 družinah proteinaznih inhibitorjev je prišlo do horizontalnega prenosa iz eukariotov v viruse, te so I2, I8, I25, I29, I32, I43, I51. Pri 4 družinah proteinaznih inhibitorjev pa je prišlo do horizontalnega prenosa iz bakterij v eukariote, te so I42, I87, I11 in I78. Dokazali smo, da je pri 2 družinah proteinaznih inhibitorjev (I51 in I63) prišlo do horizontalnega prenosa iz bakterij v viruse. Zanimivo je, da večina bakterij, ki je horizontalno pridobila eukariotske proteinazne inhibitorje ni patogena. Horizontalno prenešene eukariotske proteinazne inhibitorje smo našli le pri majhnem številu patogenih bakterij, in sicer le predstavnike I4, I25 in I31 družin proteinaznih inhibitorjev. Vendar pa prisotnost teh genov pri nepatogenih bakterijah predstavlja rezervoar virulenčnih faktorjev ter možnost za enostaven vnos v patogene bakterije, kot je razvidno iz analize novih cistatinov pri *V. cholerae*. Ugotovili smo, da se cistatinska naddružina (I25) najpogosteje pojavlja pri različnih patogenih bakterijah, npr. pri *Vibrio cholerae* (in še številnih drugih vrstah iz rodu *Vibrio*), *Clostridium difficile* in *C. botulinum* (in še drugih vrstah iz rodu *Clostridium*) ter pri rodu *Pseudomonas*.

Doslej so bili cistatini najdeni le pri različnih vrstah rodu *Vibrio* (v glavnem pri nepatogenih vrstah), pri *V. cholerae* pa smo doslej našli le stefine. V letu 2010 se je pojavil nov sev kolere, ki je povzročil >8000 smrtnih žrtev ter skoraj 640.000 obolelih samo na Haitiju. V genomu tega zelo patogenega seva kolere smo našli tudi cistatinske gene. Dokazali smo, da je do vnosa teh genov v *V. cholerae* prišlo s pomočjo horizontalnega prenosa, donor pa je bil *Vibrio harveyi*.

A.2) Analiza 17 družin PLA2

17 družin PLA2 smo analizirali v več kot 30.000 bakterijskih genomih s pomočjo filogenomske analize.

Ugotovili smo, da so od 11 doslej znanih družin sekretornih His-PLA2 pri bakterijah prisotni predstavniki 3 družin PLA2 (g11 (rastlinske PLA2), g12 in g14). Pri vseh treh družinah je prišlo do horizontalnega prenosa in sicer iz rastlin v simbiotske bakterije (g11), pri skupini g12 pa iz eukariontov v bakterije (zelo omejena razširjenost g12 PLA2 pri bakterijah). Pri skupini g14 PLA2 pa je prišlo do horizontalnega prenosa med glivami in bakterijami. Smer prenosa je bila najverjetneje iz bakterij v glive, vendar pa obratne poti ne moremo izključiti zaradi visoke ohranjenosti (do 50% identičnost proteinov) in omejene razširjenosti le pri glivah in bakterijah. Zanimiva je prisotnost sPLA2 pri dveh patogenih bakterijah, pri *Clostridium botulinum* in *Clostridium perfringens*. Pri Ser-PLA2 (vsebujejo naslednje družine PLA2: g4, g6, g7, g8, g15, g17) pa opazimo bistveno večje število teh genov tudi pri bakterijah (npr. patatin, ki spada v g6 PLA2), kar kaže na to, da so to precej stari geni oz. proteini, ki imajo ključno vlogo pri metabolizmu lipidov. Za nekaj Ser-PLA2 pri bakterijah so že dokazali da so virulenčni faktorji. Zaradi inkongruence v filogenetskih drevesih lahko pri nekaterih Ser-PLA2 sklepamo na prisotnost horizontalnega prenosa genov.

Genomski podatki za bakterije in dostopnost precejšnjega števila različnih sevov za določene bakterije nam omogočajo enostavno prepoznavanje horizontalnega prenosa genov v primeru, ko ima eukariotski gen zelo omejeno razširjenost pri bakterijah. Potrebno je tudi omeniti da je število prisotnih družin proteinaznih inhibitorjev in fosfolipaz A2 pri bakterijah izjemno omejeno. V glavnem lahko opazimo le od 1-3 gene, ki kodirajo proteinazne inhibitorje in le pri nekaterih vrstah tudi PLA2. Zelo redke so bakterije, ki imajo malo večje število genov za proteinazne inhibitorje in fosfolipaze A2. Pri eukariontih srečamo namreč ogromno različnih proteinaznih inhibitorjev in fosfolipaz A2.

B) Horizontalno pridobljeni eukariotski geni so bili regulatorno ponovno ožičeni

Horizontalno preneseni eukariotski geni v genomih patogenih bakterij ne morejo delovati vse dokler ne pridobijo bakterijskih promotorjev, kajti prokarioti in eukarioti uporabljajo različne sisteme za izražanje genov. Ponovno ožičenje regulatorne DNA (»rewiring regulatory DNA«), da si prisvoji transkripcijske faktorje, ki so povezani z virulenco, predstavlja pomemben mehanizem regulatorne evolucije pri patogenih bakterijah. Ugotovili smo, da ima bakterijski steffin pri *Vibrio cholerae* tipičen prokariotski promotor z -35 in -10 zaporedji, ter vezavni mesti za dva transkripcijska faktorja, argR in Fis, ki vplivata na izražanje številnih virulenčnih genov pri različnih patogenih. Bakterijski steffin pri *Clostridium difficile* pa ima promotor z -35 in -10 zaporedji in vezavnimi mesti za več transkripcijskih faktorjev, kot so lexA, argR2, tyrR, rpoD17, fnr, phoB, rpoN, arcA in argR. Čeprav sta si oba bakterijska stefina precej podobna na proteinskem nivoju (43% aminokislinska identičnost), pa sta njuna promotorja popolnoma drugačna. Tako velike razlike v promotorskih regijah med bakterijskimi stefini ter med eukariotskimi in prokariotskimi stefini kažejo na to, da so bili horizontalno pridobljeni eukariotski geni regulatorno ponovno ožičeni (»regulatory rewired«) in postavljeni pod novo regulatorno kontrolo pri patogenih bakterijah. Z analizo številnih promotorjev smo pridobili vpogled v regulatorno evolucijo genov, ki kodirajo nove virulenčne faktorje v genomih različnih patogenov.

C) Strukturno funkcionalna karakterizacija novih virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah

Analizirali smo gene, ki kodirajo steffin iz *Vibrio cholerae* (VCA0935) in fuzijski gen za chagasin in steffin iz *Bacteroides fragilis* (BF1388). Po optimizaciji ekspresije smo izrazili rekombinantna proteina in ju očistili s pomočjo afinitetne kromatografije. Biokemijsko aktivnost obeh inhibitorjev smo določili spektrofotometrično z inhibicijo papaina, cisteinske proteaze iz družine C1. Sintetičen gen za cistatin iz *Vibrio cholerae* (VCHENC03_4950) pa smo vstavili v bakterijski ekspresijski vektor pDEST-42 in ga izrazili v celicah *E. coli* seva BL21. Inhibicijo na papain smo dokazali v celičnem lizatu.

S pomočjo površinske plazmonske resonance (SPR) smo analizirali interakcije

med imobiliziranimi predstavniki papainske naddružine in rekombinantnimi bakterijskimi stefini. SPR analiza je pokazala visoko afiniteto vezave in močne interakcije med rekombinantnima inhibitorjema in različnimi proteazami iz papainske naddružine, ki so v μM in nM območju. Ugotovili smo, da rekombinantni steffin VCA0935 interagira z katepsinom B ($K_D = 340 \text{ nM}$), katepsinom L ($K_D = 2 \mu\text{M}$) in katepsinom S ($K_D = 30 \mu\text{M}$). Pri rekombinantnem fuzijskem inhibitorju BF1388 pa smo ugotovili močno interakcijo z katepsinom B ($K_D = 100 \text{ nM}$), interagiral pa je tudi z katepsinoma K in V.

Analizirali smo interakcije med različnimi predstavniki cisteinskih proteaz (katepsini B, K, L, S, V in papainom) ter rekombinantnimi inhibitorji (BF1388, VCA0935 in VCHENC03_4950). Afiniteto interakcij smo spremljali spektrofotometrično ter s pomočjo Hendersonove metode določili konstante inhibicije (K_i). Rekombinantni protein BF1388 inhibira papain ($K_i = 2,89 \text{ nM} \pm 0,26 \text{ nM}$), katepsin L ($K_i = 0,0051 \text{ nM} \pm 0,00014 \text{ nM}$) in katepsin V ($K_i = 0,18 \text{ nM} \pm 0,013 \text{ nM}$). Rekombinantni protein VCA0935 inhibira papain ($K_i = 2,61 \text{ nM} \pm 0,12 \text{ nM}$), katepsin B ($K_i = 9,05 \text{ nM} \pm 0,39 \text{ nM}$), katepsin K ($K_i = 0,18 \text{ nM} \pm 0,019 \text{ nM}$), katepsin L ($K_i = 0,010 \text{ nM} \pm 0,00038 \text{ nM}$), katepsin S ($K_i = 0,52 \text{ nM} \pm 0,058 \text{ nM}$) in katepsin V ($K_i = 0,34 \text{ nM} \pm 0,026 \text{ nM}$). Rekombinantni protein VCHENC03_4950 pa inhibira le papain ($K_i = 2,49 \text{ nM} \pm 0,10 \text{ nM}$) in katepsin V ($K_i = 48,45 \text{ nM} \pm 12,24 \text{ nM}$). Ker stefinska domena proteina BF1388 in cistatin VCHENC03_4950 inhibirata le nekatere proteaze, nam to kaže na specifično vlogo teh dveh inhibitorjev, medtem pa ima steffin VCA0935 širši spekter inhibicije.

Uporaba rezultatov

Sposobnost patogenih bakterij, da povzročajo obolenja določajo številni virulenčni faktorji, ki delujejo posamično ali pa skupaj na različnih stopnjah infekcije. Raziskave virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah so ključnega pomena za razumevanje patogeneze in za odkrivanje tarč za nova zdravila ter za oblikovanje novih cepiv. Pojasnili smo izvor, razširjenost, evolucijo in genomiko novih virulenčnih faktorjev (proteaznih inhibitorjev in fosfolipaz A2) pri patogenih bakterijah. Horizontalni prenosi genov med bakterijami (donorji) in eukarionti (akceptorji) izjemno redki. Pridobivanje novih virulenčnih faktorjev za patogene bakterije s pomočjo horizontalnega prenosa genov iz eukariontov v bakterije doslej še ni bilo podrobneje raziskano.

Z biokemijsko analizo rekombinantnih proteinov smo pridobili funkcionalni in strukturni vpogled v izbrane nove virulenčne faktorje iz patogenih bakterij. Biološko vlogo novih virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah smo dokazali na primeru dveh rekombinantnih stefinov ter rekombinantnega cistatina, vsi ti proteini so bili pridobljenih iz patogenih bakterij. Dokazali smo, da bakterijski stefini in cistatini inhibirajo različne predstavnike papainske naddružine cisteinskih proteaz. SPR analiza je pokazala visoko afiniteto vezave in močne interakcije med rekombinantnimi inhibitorji in različnimi proteazami iz papainske naddružine, ki so v nM območju.

Ugotovili smo, da imajo največji potencial za nove virulenčne faktorje pri patogenih bakterijah proteinazni inhibitorji iz cistatinske naddružine in sekretorne PLA2. Naši rezultati kažejo novo zanimivo biološko vlogo teh genov (novi virulenčni faktorji - proteinazni inhibitorji pomagajo patogenom oz. parazitom pri vstopu v gostitelja preko inhibicije gostiteljevih proteaz). Dokazali smo, da se proteinazni inhibitorji uporabljajo pri vseh patogenih organizmih (prokariotih, eukariotih in virusih), ter se tako patogeni izognejo gostiteljevemu imunskemu sistemu preko inhibicije gostiteljevih proteaz. Glede na rastoč in zaskrbljujoč porast odpornosti na antibiotike, odpirajo proteinazni inhibitorji nove možnosti v boju z nekaterimi patogenimi organizmi in sicer razvoj potencialnih zdravil (na osnovi kratke inhibitorne regije proteinaznih inhibitorjev).

Sodelovanje s tujimi partnerji: ta raziskava je bila plod domačega znanja in ni predvidela sodelovanja s tujimi partnerji.

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

Realizacija zastavljenih raziskovalnih ciljev je potekala skladno s predlogom. Da bi pojasnili izvor, razširjenost, evolucijo in genomiko novih virulenčnih faktorjev (proteaznih inhibitorjev in fosfolipaz A2) pri patogenih bakterijah ter, da bi pojasnili

funkcionalne posledice za patogene, smo izvedli obsežno komparativno in evolucijsko genomsko analizo novih virulenčnih faktorjev v številnih prokariotskih genomih. S pomočjo zelo obsežne filogenomske analize smo pridobili številne nove podatke o vseh novih »eukariotskih« proteaznih inhibitorjih (analizirali smo 85 družin proteaznih inhibitorjev) in PLA2 (analizirali smo 17 družin PLA2) v več kot 30.000 bakterijskih genomih. Pojasnili smo genomsko organizacijo virulenčnih lokusov, lokacijo na kromosomih in njihovo kromosomsko mobilnost. Ravno tako smo pojasnili izvor, razširjenost in evolucijo novih virulenčnih faktorjev v patogenih bakterijah. S pomočjo biokemijske analize rekombinantnih proteinov smo dobili funkcionalni in strukturni vpogled v izbrane nove virulenčne faktorje iz patogenih bakterij.

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

Ni bilo bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	25408295	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Evolucija PLA2 toksinov pri strupenih živalih
		ANG	Evolution of Phospholipase A2 toxins in venomous animals
	Opis	SLO	V vabljenem preglednem članku smo predstavili najnovejši pogled na evolucijo PLA2 pri živalih - nekateri od teh genov so bili namreč horizontalno prenešeni v patogene bakterije
		ANG	In an invited review we presented the current understanding of the evolution of PLA2 toxins in venomous animals - some of the metazoan PLA2 genes have been horizontally transferred to the bacterial pathogens.
	Objavljeno v		Slovensko kemijsko društvo =Slovenian Chemical Society; Acta chimica slovenica; 2011; Vol. 58, no. 4; str. 638-646; Impact Factor: 1.328;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.001; WoS: DY; Avtorji / Authors: Kordiš Dušan
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	26042407	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proteomska analiza strupov
		ANG	Conus consors snail venom proteomics proposes functions, pathways and novel families involved in its venomous system
	Opis	SLO	Genomska, transkriptomska in evolucijska analiza novih proteinskih družin
		ANG	Genomic, transcriptomic and evolutionary analysis of novel protein families and orphan genes
	Objavljeno v		American Chemical Society; Journal of proteome research; 2012; Vol. 11, no. 10; str. 5046-5058; Impact Factor: 5.056;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.089; A': 1; WoS: CO; Avtorji / Authors: Leonardi Adrijana, Biass Daniel, Kordiš Dušan, Stöcklin Reto, Favreau Philippe, Križaj Igor
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	26492711	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nastanek in regulatorno ožičenje domesticiranih genov
		ANG	Genesis and regulatory wiring of retroelement-derived domesticated genes

	Opis	SLO	Filogenomska analiza novonastalih genov z ključnimi biološkimi vlogami
		ANG	Phylogenomic analysis of novel genes with key biological roles
	Objavljeno v The University of Chicago Press; Molecular biology and evolution; 2013; Vol. 30, issue 5; str. 1015-1031; Impact Factor: 14.308; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.723; A'': 1; A': 1; WoS: CQ, HT, KM; Avtorji / Authors: Kokošar Janez, Kordiš Dušan		
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek		

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID		37001989	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proteinazni inhibitorji kot novi virulenčni faktorji patogenih bakterij	
		ANG	Protease inhibitors as new virulence factors of pathogenic bacteria	
	Opis	SLO	Genomska in evolucijska analiza novih predstavnikov cistatinske naddružine pri različnih prokariontih	
		ANG	Genomic and evolutionary analysis of novel representatives of cystatin superfamily in diverse prokaryotes	
	Šifra		F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Objavljeno v		[K. Javoršek]; 2013; 25 f.; Avtorji / Authors: Javoršek Kaja	
Tipologija		2.11 Diplomsko delo		
2.	COBISS ID		27333415	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proteazni inhibitorji so novi virulentni faktorji pri patogenih bakterijah	
		ANG	Protease inhibitors in pathogenic bacteria are novel virulence factors	
	Opis	SLO	Iz naše študije lahko potegnemo tri glavne zaključke. Prvič, pridobitev novih virulentnih dejavnikov za patogene bakterije s pomočjo horizontalnega prenosa genov iz evkariontih je zelo redka in doslej še ni bila podrobno analizirana. Drugič, čeprav so dokazali, da so proteaze pomembni virulentni dejavniki prokariotskih patogenov in eukariotskih parazitov na vseh stopnjah okužbe, pa obstaja zelo malo primerov, ko inhibitorji proteaz omogočajo patogenom da inficirajo evkariontske gostitelje in sicer z inhibicijo njihovih proteaz. Tretjič, bakterijski stefini in cistatini s širokimi inhibitornimi spektri za različne družine cisteinskih proteaz so še posebej primerni za inhibicijo številnih gostiteljevih proteaz med okužbo. Zato so bakterijski stefini in cistatini novi virulentni dejavniki, ki lahko delujejo pri invaziji in razširjenju patogenov.	
		ANG	Three main conclusions can be drawn from our study. First, the acquisition of novel virulence factors for pathogenic bacteria by horizontal gene transfer from eukaryotes is very rare and was not analysed extensively. Second, while there is strong evidence that proteases are essential virulence factors for prokaryotic and eukaryotic parasites and pathogens during all stages of infection processes, there are very few cases where protease inhibitors have been shown to assist pathogens in invading the eukaryotic hosts by inhibiting their proteases. Third, bacterial stefins and cystatins with inhibitory spectra for diverse families of cysteine proteases are especially suited to inhibit the numerous host proteases during infection. Therefore, the bacterial stefins and cystatins are novel virulence factors that could function in the invasion and dissemination of the pathogens.	
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	

3.	Objavljeno v		IUBMB = International Union of the Biochemisrty and Molecular Biology; Host-microbe interactions; 2013; Avtorji / Authors: Kordiš Dušan
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS ID		27092519 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Funkcionalna in strukturna analiza novih virulentnih dejavnikov pri patogenih bakterijah
		ANG	Functional and structural characterization of new virulence factors from pathogenic bacteria
	Opis	SLO	Funkcionalno in strukturno smo okarakterizirali dva stefina iz patogenih bakterij. Strukturno podprta poravnava proteinov je pokazala, da imajo bakterijski stefini in cistatini ohranjena inhibitorna motiva QXVXG in N - terminalni Gly. Nimajo pa PW ali PG motiva, ki je ohranjen pri evkariontskih cistatinih. To kaže na to, da je bila njihova cistatinska domena prilagojena na inhibicijo širšega nabora cisteinskih proteaz. Da bi dokazali, da so bakterijski stefini biokemijsko aktivni, smo izrazili <i>Vibrio cholerae</i> stefin (hipotetični protein VCA0935) in <i>Bacteroides fragilis</i> fuzijski inhibitor, ki vsebuje chagasinsko in cistatinsko domeno (hipotetični protein BF1388). Analizirali smo inhibitorne lastnosti rekombinantnih proteinov VCA0935 in BF1388 ter določili njihove interakcijske konstante z različnimi cisteinskimi proteazami (katepsini L, S, K, V, B in z papainom). Ugotovili smo, da VCA0935 in BF1388 rekombinantna proteina delujeta kot hitra in močna inhibitorja endopeptidaznih katepsinov K, S, V, L in papaina, njihova inhibicija eksopeptidaze katepsina B pa je bila šibkejša. Zelo zanimivo je, da patogenski stefini inhibirajo endopeptidazno aktivnost katepsinov S, K, L in V, ki so vsi pomembni akterji imunskega sistema.
		ANG	We performed a detailed functional and structural characterization of two stefins from pathogenic bacteria. Structural alignment has shown that bacterial stefins and cystatins possess both the inhibitory motif QXVXG and conserved N-terminal Gly residue. They lack however the PW or PG motif that is conserved in eukaryotic cystatins. This indicates that their modified cystatin domain has been adapted to inhibit a broad spectrum of cysteine proteases. In order to demonstrate the biochemical activity of bacterial stefins we expressed <i>Vibrio cholerae</i> stefin (hypothetical protein VCA0935) and <i>Bacteroides fragilis</i> fusion inhibitor containing chagasin and cystatin domains (hypothetical protein BF1388). We explored the inhibitory properties of recombinant VCA0935 and BF1388 proteins and determined their interaction constants with diverse cysteine proteases, cathepsins L, S, K, V, B and papain. Both VCA0935 and BF1388 were found to act as fast and tight binding inhibitors of endopeptidases cathepsins K, S, V, L and papain, however their interaction with exopeptidase cathepsin B was several orders of magnitude weaker. Interestingly, the pathogen stefins inhibits the endopeptidase activity of cathepsins S, K, L and V, which are all important players in the host adaptive and innate immunity.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		Association pour l'etude de l'evolution biologique; 17th Evolutionary biology meeting at Marseilles; 2013; Str. 109; Avtorji / Authors: Ferlin Minca, Kordiš Dušan
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

8.Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

D VODENJE

D.01 Vodenje (mednarodni in domači projekti): Dušan Kordiš vodi domače projekte, Igor Križaj

pa vodi oz. koordinira mednarodne in domače projekte.

D.09 Mentorstvo doktorandom: Dušan Kordiš in Igor Križaj sta mentorja več mladim raziskovalcem.

D.10 Pedagoško delo:

Dušan Kordiš: Na dodiplomskem izobraževanju je nosilec predmeta Genomska Biologija na UL FKKT, na podiplomskem izobraževanju pa nosilec predmeta Evolucijska genomika na triletnem doktorskem študijskem programu Biomedicina na UL ter na MPŠIJS.

Igor Križaj: na dodiplomskem izobraževanju poučuje naslednje predmete na UL FKKT: Struktura proteinov in Biološke membrane; na podiplomskem izobraževanju pa poučuje predmet Novejše Biotehnoške metode na ULBF ter predmet Proteinski toksini – karakterizacija in uporaba v celični biologiji na MPŠIJS.

F APLIKATIVNI REZULTATI

F.01 pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin: Za Slovenijo so genomske raziskave pomembne, saj doprinašajo k mednarodnemu ugledu slovenske znanosti, ki na tem področju nedvomno dosega svetovno raven. Naše raziskave na področju evolucijske genomike so omogočile uvajanje novih metod in tehnologij na področjih genomske biologije, »in silico« biologije, bioinformatike in molekularne evolucije v slovensko raziskovalno sfero. Posledica našega raziskovalnega dela je da Slovenija ne predstavlja bele lise na področju genomske biologije in evolucijske genomike.

F.02 pridobitev novih znanstvenih spoznanj: Dokaz za uspešnost in sodobnost naših raziskav na področju evolucijske genomike so objavljeni članki v zelo uglednih znanstvenih revijah, predavanja in vabljena predavanja na zelo uglednih mednarodnih znanstvenih konferencah ter citiranost naših raziskav.

9.Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1.Pomen za razvoj znanosti²

SLO

Rezultati raziskovalnega projekta so relevantni za številna pomembna vprašanja patogenomike, komparativne genomike patogenov, regulatorne genomike patogenov in sistemske biologije patogenov ter so naslednji: pojasnitev nastanka, evolucije in razširjenosti novih virulenčnih faktorjev v patogenih bakterijah; pojasnitev genomske organizacije virulenčnih lokusov, kromosomskih lokacij ter njihove kromosomske mobilnosti; pojasnitev regulatorne evolucije na novo pridobljenih promotorskih regij pri novih virulenčnih faktorjih in pojasnitev njihove biološke vloge. S filogenomsko analizo horizontalno pridobljenih eukariotskih proteinaznih inhibitorjev in sPLA2 v bakterijskih genomih smo pojasnili izvor, razširjenost, kompleksno evolucijo in genomiko novih virulenčnih faktorjev pri patogenih bakterijah. Biološko vlogo novih virulenčnih faktorjev iz patogenih bakterij smo pojasnili z biokemijsko analizo rekombinantnih proteinov ter z metodami sistemske biologije. Rezultati projekta so pomembni za številna znanstvena področja: komparativno genomiko, filogenomiko, regulatorno genomiko, mikrobiologijo, imunologijo ter za regulatorno in funkcionalno evolucijo.

ANG

The obtained results are relevant to a number of important questions in pathogenomics, comparative genomics of pathogens, regulatory genomics of pathogens and systems biology of pathogens. We have elucidated numerous questions regarding the new virulence factors from pathogenic bacteria such as their origin, distribution and evolution; genomic organization of the virulence loci, their chromosome locations and their chromosome mobility; regulatory evolution of de novo acquired promoter regions and their biological roles in pathogenic bacteria. Phylogenomic analysis of horizontally acquired proteinase inhibitors and sPLA2s of eukaryotic origin in bacterial genomes provided definitive answer on the origin, distribution, evolution and genomics of new virulence factors from pathogenic bacteria. Biological roles of new virulence factors in pathogenic bacteria have been elucidated by biochemical analysis of recombinant proteins and by systems biology approaches of selected new virulence factors from pathogenic bacteria. The obtained results are important for various scientific fields: comparative genomics, phylogenomics, regulatory genomics, microbiology, immunology, and for regulatory and functional evolution.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Naše raziskave na področju evolucijske genomike so omogočile uvajanje novih metod in tehnologij na področju genomske biologije, »in silico« biologije, bioinformatike in molekularne evolucije v slovensko raziskovalno sfero. Pridobivamo nova praktična znanja, informacije in veščine na področju evolucijske in komparativne genomike, virologije in proteomike. Posledica našega raziskovalnega dela je da Slovenija ne predstavlja bele lise na področju genomske biologije in evolucijske genomike. Novo pridobljeno originalno znanje predstavljamo v člankih v zelo uglednih znanstvenih revijah ter na zelo uglednih mednarodnih znanstvenih konferencah. Teoretična in praktična znanja iz področij genomike, proteomike in molekularne evolucije prenašamo študentom Univerze v Ljubljani. Zelo pomemben vidik teh raziskav je tudi vzgoja diplomantov in mladih raziskovalcev. Diplomanti in MR, katerim smo bili mentorji so odšli v farmacevtsko industrijo (KRKA, LEK) ali pa na druge fakultete in raziskovalne institute, kjer lahko uporabljajo novo pridobljena teoretična in praktična znanja iz področja genomike. Dokaz za uspešnost in sodobnost naših raziskav na področju evolucijske genomike so objavljeni članki v zelo uglednih znanstvenih revijah, predavanja in vabljena predavanja na zelo uglednih mednarodnih znanstvenih konferencah ter citiranost naših raziskav. Za Slovenijo so genomske raziskave pomembne, saj doprinašajo k mednarodnemu ugledu slovenske znanosti, ki na tem področju nedvomno dosega svetovno raven. Posledica naših raziskav na področju genomske biologije je izboljšanje prepoznavnosti in znanstvene konkurenčnosti Slovenije v svetu. Projekt se je ukvarjal z raziskavami virulenčnih faktorjev, in je v tem smislu del širših raziskovalnih aktivnosti na področju komparativne genomike pri bakterijah, ki jih izvajamo v sklopu raziskovalnega programa P1-0207, financiranega s strani ARRS.

ANG

Our original research in the field of genome research has enabled the introduction of new methods and technologies in the fields of genome biology, »in silico« biology, bioinformatics and molecular evolution in Slovenia. We acquire new and practical knowledge, information and skills in the field of comparative and evolutionary genomics. The consequence of our current research work is that Slovenia is now not excluded from the field of genome research. The results of our original research are published in leading scientific journals and presented at international scientific meetings. Theoretical and practical knowledge from the fields of genomics, proteomics and molecular evolution is transferred to the students and young researchers at the University of Ljubljana and IJS. Diploma students and young researchers are trained and educated in the field of genomics; this newly obtained knowledge is transferred into the pharmaceutical industry and to other research institutions. This project was connected to the research on the comparative genomics of bacteria, which is the part of research programme P1-0207.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	

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

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		

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

13. Izjemni dosežek v letu 2014¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Institut "Jožef Stefan"

Dušan Kordiš

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

10.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/111

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

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

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11)

[Nazaj](#)

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

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

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

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

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ 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](#)

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

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

¹¹ 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](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a

F9-52-B3-14-D4-F3-17-40-5A-E9-05-6D-20-2E-1C-0A-FD-61-9E-3D