

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/6

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J4-9601
Naslov projekta	In vivo upodabljanje časovne in prostorske dinamike kalcijevega homeostata ob sistemskem vnetnem odgovoru na endotoksine
Vodja projekta	14360 Mojca Benčina
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.835
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

2. Sofinancerji¹

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Virusne in bakterijske okužbe so pogosto povezane z resnimi zdravstvenimi komplikacijami in predstavljajo resen medicinski in tudi ekonomski problem. Okužbe s patogeni prepoznajo celični receptorji prirojene imunosti, ki sprožijo celični odgovor na okužbo s sintezo citokinov in kemokinov. Ob pretiranem odzivu prirojene imunosti na bakterijske okužbe pride do pojava sepse. Odziv prirojene imunosti pa je nujen za uspešno aktivacijo adaptivne imunosti, kar se uporablja pri cepivih. Vsi naštetih procesi imajo skupne točke: (i) vezava značilnih vzorcev bakterij, virusov

in gliv na za njih specifične receptorje TLR; (ii) aktivacija receptorjev in signalizacija preko fosforilacije proteinov; in (iii) celični odgovor s sintezo sporočevalnih molekul.

Hipoteza:

Predvidevali smo, da opisane dogodke povezuje specifično zaporedje signaliziranja, ki aktivira proteinske kinaze in fosfataze, ki preko sosledja fosforilacijskih dogodkov, ki pa se razlikujejo glede na zunanji signal, privede do celičnega odgovora na okužbo. Vloga kalcijeve signalizacije v opisanem procesu prirojene imunosti še ni pojasnjena.

Cilji:

- (i) priprava genetsko kodiranih bio-senzorjev za spremljanje prostorskih in časovnih sprememb znotrajcelične koncentracije prostih kalcijevih ionov;
- (ii) definicija vloge znotrajceličnega kalcija pri signalizaciji preko Tollu-podobnih receptorjev pri celičnih linijah;
- (iii) definicija mehanizma aktivacije TLR ob virusnih okužbah;
- (iv) potrditev signalizacijskega kompleksa med receptorji TLR in receptorji in adapterskimi sporočevalci.

Rezultati:

(i) *Bio-senzorji*. Z namenom spremljanja časovne in prostorske dinamike prostih kalcijevih ionov, smo pripravili dve vrsti rekombinantnih bio-senzorjev. Za genetsko kodiran bio-senzor ekvarin je značilno, da je razgradnja luminiscentnega substrata z ekvarinom odvisna od prostih kalcijevih ionov in je razgradna koncentracijsko odvisna. Delovanje smo demonstrirali na modelnem organizmu. Uspešna uporaba omenjenega genetsko kodiranega bio-senzorja ekvarina pri glivah je bila osnova za pripravo bio-senzorja za celične linije. Pripravili smo stabilno celično linijo HEK293, ki konstitutivno izraža bio-senzor. Pokazali smo, da se ekvarin dobro izraža v različnih celičnih linijah in da se odziva na citosolne spremembe kalcija (publikacija v pripravi).

Drugi bio-senzor, kameleon, temelji na dveh različnih mutantah zelenega fluorescirajočega proteina, ki sta med seboj povezana s proteinom, ki spremeni konformacijo v prisotnosti kalcija. Potrdili smo, da bio-senzorji za prostorsko upodabljanje citosolnih sprememb kalcija, kameleoni, ne delujejo na način, kot je opisano v literaturi. Pripravili smo več novih bio-senzorjev, kameleonov, za spremljanje prostih kalcijevih ionov in jih izrazili v celičnih linijah HEK293. Po literaturi naj bi bio-senzorji omogočali prostorsko zasledovanje sprememb kalcija na celičnem nivoju. Poleg FRET detektorjev spremembe kalcijeve signalizacije smo pripravili tudi spremljajoče potrebne kontrole za izračun deleža FRET-a. FRET kontrole smo uporabili tudi v zadnjem sklopu eksperimentov, kjer smo FRET tehniko uporabili za določanje dimerizacije proteinov. Spoznanja o FRET parih smo objavili v publikaciji Millington in sod. (High-precision FLIM-FRET in fixed and living cells reveals heterogeneity in a simple CFP-YFP fusion protein. Biophysical chemistry. 2007, 127: 155-164).

Dodatno smo pripravili tudi genetsko kodiran biosenzor za merjenja znotrajcelične pH vrednosti, katerega delovanje in uporabnost smo testirali na modelnem organizmu (Bagar et al., Live-cell imaging and measurement of intracellular pH in filamentous fungi using a genetically encoded ratiometric probe. *Eukaryotic cell*. 2009, 8: 703-712.). Delovanje sonde za merjenje pH smo preverili tudi na celičnih linijah HEK293. Sondo smo izrazili v citosolu in tudi v endosomih (publikacija je v pripravi).

Uporaba rezultatov: Genetsko kodirani bio-senzorji so zelo uporabno orodje za in vivo spremljanje signalizacije. Bio-senzor za spremljanje kalcijeve signalizacije omogoča in vivo zaznavanje časovnih sprememb kalcija. Bio-senzor, ki se odziva na spremembe znotrajcelične vrednosti pH je uporaben za merjenje pH v organelih, kot so endosomi, kjer poteka proteolizno procesiranje in zorenje endosomov, ki je odvisno od vrednosti pH.

(ii) *Znotrajcelični kalcij*. Kalcijevo homeostazo tvori obsežna skupina proteinov, ki s svojim delovanjem uravnava nivo kalcija v celici. Glede na celično motnjo se sprememba citosolne koncentracije prostih kalcijevih ionov razlikuje po dinamiki, prostorski porazdelitvi in časovni amplitudi. Tovrstno raznolikost omogočajo proteini kalcijeve homeostaze. Podrobno analizo kalcijeve homeostaze smo opravil v okviru EU projekta Eurofungbase, ki je vključeval primerjavo genomov človeka, rastline *Arabidopsis* in gliv iz rodu *Aspergillus*. Rezultati so objavljeni v članku Benčina in sod. (A comparative genomic analysis of calcium and proton signaling/homeostasis in

Aspergillus species. Fungal genet. biol. (Print), 2009, 46: S93-S104).

V raziskavi smo opredelili vpliv endotoksinov na kalcijevo homeostazo. V eksperimentu smo uporabili embrionalne celične linije HEK293 transficirane s kalcijevim bio-senzorjem ekvarinom. Za omenjene celice smo se odločili, ker ne izražajo Tollu-podobnih receptorjev. Ob dodatku endotoksina celicam, ki so bile transficirane z ali brez receptorja TLR4, smo spremljali sproščanje kalcijevih ionov v citosol. V eksperimentih smo uporabili različne tipe endotoksinov - lipopolisaharidov. Aktivnost kalcijeve homeostaze smo merili (i) takoj ob dodatku endotoksina in (ii) po predinkubaciji z endotoksinom.

Rezultati so pokazali, da 2- in 18-urna predinkubacija z lipopolisaharidi (sLPS, tetraacilnim -406 in heksoacilnim -506 LPS) poveča amplitudo kalcijevega pulza na mehansko motnjo. Prav tako je razvidno, da je učinek koncentracijsko neodvisen. Rezultati so pokazali, da je prehodno povečanje prostih kalcijevih ionov neodvisno od vrste lipopolisaharida. Rezultati nedvoumno kažejo, da lipopolisaharidi nespecifično vplivajo na kalcijevo homeostazo brez posredovanja Tollu-podobnih receptorjev. Predvidevamo, da je povečana amplituda kalcija posledica aktivacije mehansko občutljivih kalcijevih kanalov.

Zgoraj opisane eksperimente smo ponovili tudi na stabilno transficiranih celičnih linijah HEK293, ki smo jih transficirali s Tollu-podobnim receptorjem 4 (TLR4). Potrdili smo, da je odziv kalcija na LPS neodvisen od prisotnosti receptorja. Kljub temu pa dodatek LPS-a specifično aktivira sproščanje kalcija v citosol.

Uporaba rezultatov: Potrdili smo, da dodatek endotoksina aktivira prirojeno imunost preko receptorja TLR4 in sproži nespecifični odziv kalcijeve homeostaze, ki se izraža s prehodnim dvigom znotrajcelične koncentracije prostih kalcijevih ionov.

(iii) *Receptorji TLR in vloga pri virusnih okužbah.* Receptor TLR3 prepozna infekcijo z virusi z vezavo dvoverižne RNA, ki je značilna za podvajanje virusov. TLR3 se aktivira le ob vezavi dvoverižne RNA, daljše od 21 baznih parov.

Na podlagi modela strukture receptorja TLR3 smo s točkovnimi mutacijami v N-terminalnem delu receptorja dokazali obstoj dodatnega mesta za vezavo dvoverižne RNA. Ligand se veže na dve mesti na ektodomeni TLR3, ki sta oddaljeni 50 Å, kar določa prepoznavanje daljših segmentov RNA od 21 bp. S točkovno mutagenozo smo določili vlogo histidinov in asparagina v vezalnem mestu in ugotovili, da gre pri His60 predvsem za elektrostatske interakcije. Določili smo izražanje in lokalizacijo receptorja TLR3 nativnega proteina in mutant. Izmerili smo vezavo dvoverižne RNA na TLR3 in potrdili hipotezo, da je vezava odvisna od konformacije dvoverižne RNA in ne zaporedja le-te. Rezultati so objavljeni v publikaciji Pirher in sod. (A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation. *Nature structural & molecular biology*. 2008, 15: 761-763).

Uporaba rezultatov: Rezultati so izjemno pomembni iz stališča medicine. Pokazali smo, da se lahko tudi siRNA, ki obsega 21 bp veže na TLR3 in na ta način povzroči produkcijo interferona beta kot nespecifičnega odziva na terapijo s siRNA. Pokazali smo, da sekundarna struktura, ki vpliva na konformacijo nukleinskih kislin vpliva na aktivacijo TLR3, kar je pomembno za dizajn dobre terapevtske interferenčne RNA.

(iv) *Dimerizacija receptorjev TLR in receptorjev z adapterskimi molekulami.* Dimerizacija receptorjev ob vezavi liganda je ključna za aktivacijo prirojene imunosti. Ni pa jasnih dokazov ali so receptorji na površini celic v pred-formiranih neaktivnih dimerih oziroma ali se dimeri vzpostavijo šele ob prisotnosti liganda. Za spremljanje dimerizacije smo razvili metodo, ki temelji na nefluorescirajočih polovicah zelenega fluorescirajočega proteina (GFP), ki v zadostni bližini tvorijo fluorescirajoč GFP. Nastanek aktivnega proteina GFP lahko opazujemo s konfokalnim mikroskopom.

Kot alternativno metodo spremljanja dimerizacije z razcepljenim GFP smo uporabil tudi metodi FRET in FRAP. Pripravili smo himerne proteine receptorja TLR označenega ali na N- ali na C-terminalnem delu z različnimi mutantami zelenega fluorescirajočega proteina, ki so dobri FRET pari. Dimerizacijo smo določali z dvema tehnikama konfokalne mikroskopije: FRAP (fluorescence recovery after photobleaching) in FRET (Fluorescence resonance energy transfer). Celice smo transficirali z obema tipoma himernih receptorjev. Pokazali smo, da naj bi bili receptorji TLR na celični površini v obliki pred-formiranih dimerov.

Na podoben način smo pokazali tudi dimerizacijo adapterske molekule MyD88, katerih dimer sodeluje pri prenosu signala od aktiviranih dimerov receptorja TLR v notranjost celice. Pripravili smo himerni MyD88 z N-terminalno polovico proteina GFP in himerni MyD88 s C-terminalno polovico proteina GFP. Himera MyD88 ohranja sposobnost aktivacije prirojene imunosti. Ko je prišlo do dimerizacije, smo to zaznali z nastalim funkcionalnim zelenim fluorescirajočim proteinom.

Uporaba rezultatov: Z uporabo metode, ki temelji na razcepljenem zelenem fluorescirajočem proteinu smo pokazali dimerizacijo proteina MyD88. Metoda razcepljenih zelenih fluorescirajočih proteinov se je pokazala za zelo dobro tehniko detekcije dimerizacije.

Sodelovanje s tujimi partnerji:

S področja raziskav aktivacije Tollu podobnih receptorjev imamo močno navezavo s tujimi partnerji, ki pa je na žalost neformalne oblike. Tako sodelujemo z naslednjimi ustanovami:

- Norway, NTNU Trondheim (prof. Espevik), bilateral collaboration;
- Italy, SISSA Trst and University of Padova (dr. Legname, prof. Spisni), bilateral collaboration;
- Great Britain, University of Sussex (prof. Triantafyllou), bilateral collaboration; in
- Germany, University Frankfurt (prof. Rutterjans), bilateral collaboration.

S področja raziskav homeostaze kalcija in pH sodelujemo z naslednjimi ustanovami:

- BI-AT/09-10-005, Austria, Innsbruck Medical University, Biocenter, Division of Molecular Biology, (dr. Marx); in
- Great Britain, University of Edinburgh (dr. Read).

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Predpostavili smo, da signalizacija preko Toll podobnih receptorjev vpliva na kalcijevo homeostazo. Posledično to pripelje do sprememb v kalcijevi signalizaciji, kot je aktivacija od kalcij kalmodulina odvisnih proteinskih kinaz in fosfataz.

Za dokazovanje omenjene hipoteze smo pripravili ustrezne genetsko kodirane biosenzorje, ki zagotavljajo natančno znotrajcelično prostorsko in časovno zasledovanje prostih kalcijevih ionov. Pripravili smo trajne celične linije HEK293, ki izražajo biosenzor ekvarin in izmerili vpliv aktivacije TLR4 na kalcijevo homeostazo.

Vzporedno smo pripravili genetsko kodiran senzor za merjenje znotrajceličnega pH, ki smo ga testirali na modelnem organizmu in uporabnost objavili v članku mlade raziskovalke Bagar in sod. (Live-cell imaging and measurement of intracellular pH in filamentous fungi using a genetically encoded ratiometric probe. Eukaryotic cell. 2009, 8: 703-712). V okviru sklopa analize kalcijeve in protonske homeostaze homeostaze opravili v okviru med-evropske povezave primerjalno analizo genomov modelnega organizma in človeškega in rastlinskega genoma.

Prav tako smo pripravili senzorje prostih kalcijevih ionov, ki omogočajo spremljanje prostorskih sprememb koncentracije kalcija. Delovanje senzorjev smo opisali (Millington et al., High-precision FLIM-FRET in fixed and living cells reveals heterogeneity in a simple CFP-YFP fusion protein. Biophysical chemistry. 2007, 127: 155-164).

Pokazali smo tudi, da se dvoverižna RNA veže na Tollu podoben receptor 3 (TLR3) preko dveh vezavnih mest. Razvili smo metodo, ki omogoča prostorsko detekcijo nastanka dimerov Tollu podobnih receptorjev, kar je pomembno za obravnavo mehanizma aktivacije receptorjev in detekcijo preformiranih dimernih struktur.

Potrdili smo, da aktivacija znotrajceličnih receptorjev nespecifično vpliva na sproščanje kalcijevih ionov v citosol in aktivacijo od kalcija odvisne signalne poti.

Potrdili smo tudi, da ima kalcij pomembno vlogo pri endocitozi in nastajanju mikroveziklov. Objava v pripravi.

Uvedli smo tudi dve mikroskopski metodi, FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) in FRET (Fluorescence resonance energy transfer), ki sta namenjeni ugotavljanju dimerizacije med enakimi ali različnimi proteini na celični površini. Metodi uporabljamo za določanje dimerizacije TLR receptorjev in vezavo adapterskih molekul. V omenjene raziskave smo vključili mladega raziskovalca.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

--

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Drugo vezavno mesto receptorja TLR3 za dvoverižno RNA in posledice za aktivacijo interferonov.
		<i>ANG</i> A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation.
	Opis	<i>SLO</i> Prvi smo dokazali mehanizem vezave liganda, dvoverižne RNA na Tollu podoben receptor 3. Pokazali smo, da molekule siRNA lahko sprožijo vnetne pojave preko vezave in aktivacije TLR3 receptorjev. Nakazali smo, da že manjše konformacijske spremembe v molekulah siRNA lahko preprečijo aktivacijo TLR3 receptorjev in s tem vnetne pojave. Odkritje je pomembno iz vidika uporabe siRNA pri zdravljenju bolezni.
		<i>ANG</i> We have been first demonstrating the mechanism of ligand binding to Toll like receptor 3. We have proved that siRNA triggers inflammation directed via activation of TLR3 receptor. Additionally, we have indicated that minor conformational changes in siRNA nucleotide could prevent TLR3 activation and unwanted inflammations. The discovery is important in designing drugs based on siRNA for disease treatment.
	Objavljeno v PIRHER, Nina, IVIČAK, Karolina, POHAR, Jelka, BENČINA, Mojca, JERALA, Roman. A second binding site for double-stranded RNA in TLR3 and consequences for interferon activation. Nature structural & molecular biology. Online ed., 2008, vol. 15, no. 7, str. 761-763.	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID 3954714	
2.	Naslov	<i>SLO</i> Primerjalna genomaska analiza signalizacije/homeostaze kalcija in protonov pri glivah vrste <i>Aspergillus</i>
		<i>ANG</i> A comparative genomic analysis of calcium and proton signaling/homeostasis in <i>Aspergillus</i> species
	Opis	<i>SLO</i> V sklopu raziskav kalcijeve in pH homeostaze pri filamentoznih glivah smo določili, s pomočjo bioinformatike, proteine, ki uravnavajo znotrajcelično koncentracijo kalcija in pH pri glivah. Identificirali smo za glive edinstven protein, kalcijev kanal, ki ni prisoten pri višjih evkariontih. Iz vidika priprave zdravil proti glivam je omenjeni protein zelo pomemben, saj ga lahko, ker je edinstven pri glivah, uporabimo kot tarčo za razvoj protiglivičnih učinkovin.
		<i>ANG</i> Calcium and pH homeostasis in filamentous fungi have been identified using bio-informatics. Unique fungal protein, calcium ion channel, was determined that is not present in higher eukaryotes. The named protein could be used for drug targeting in higher eukaryotes. The named protein could be used for drug targeting.
	Objavljeno v BENČINA, Mojca, BAGAR, Tanja, LAH, Ljerka, KRAŠEVEC, Nada. A comparative genomic analysis of calcium and proton signaling/homeostasis in <i>Aspergillus</i> species. Fungal genet. biol. (Print), 2009, supplement 1, issue 1, vol. 46, str. S93-S104, doi: 10.1016/j.fgb.2008.07.019.	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	
	4000538	

	COBISS.SI-ID	
3.	Naslov	<i>SLO</i> Upodabljanje in merjenje znotrajceličnega kalcija in pH v živih celicah gliv z uporabo genetsko kodiranih sond
		<i>ANG</i> Live-cell imaging and measurement of intracellular pH in filamentous fungi using a genetically encoded ratiometric probe
	Opis	<i>SLO</i> V raziskavi smo pokazali delovanje biosenzorjev za časovno in prostorsko spremljanje vrednosti pH v živih celicah z mikroskopom. Podrobno smo opisali delovanje biosenzorja, način detekcij, prednosti in slabosti v primerjavi z ostalimi že obstoječimi biosenzorji. Prvi smo pokazali, da je za glivo <i>Aspergillus niger</i> značilen robusten mehanizem vzdrževanja konstantne vrednosti pH. Potrdili smo predvidevanja, da šibke kisline, katere se uporablja kot konzervansi, povzročijo dolgotrajen padec znotrajcelične vrednosti pH, kar privede do inhibicije rasti.
		<i>ANG</i> New type of biosensors for spatial and temporal imaging of intracellular pH in live cells were developed and tested. The function and mode of action of biosensor are described and compared with other existing biosensors. We have demonstrated that filamentous fungus <i>Aspergillus niger</i> has robust system for preserving constant intracellular pH. We have confirmed assumptions that weak acids used as preservatives cause long term drop of intracellular pH which cause growth inhibition.
	Objavljeno v	BAGAR, Tanja, ALTENBACH, Kirsten, READ, Nick Duncan, BENČINA, Mojca. Live-cell imaging and measurement of intracellular pH in filamentous fungi using a genetically encoded ratiometric probe. <i>Eukaryotic cell</i> (2009), 8, 703-712
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	4115738
4.	Naslov	<i>SLO</i> Visoko-natančna FLIM-FRET v fiksiranih in živih celicah razkrivata heterogenost pri enostavnem fuzijskem proteinu CFP-YFP
		<i>ANG</i> High-precision FLIM-FRET in fixed and living cells reveals heterogeneity in a simple CFP-YFP fusion protein
	Opis	<i>SLO</i> S sodobno tehniko mikroskopije FLIM smo študirali pojav FRET proteinskih parov v fiksiranih in živih celicah. Cilj raziskave je bil opredeliti obnašanje dveh zelenih fluorescirajočih proteinov, ki se običajno uporabljajo kot pari FRET v raziskavah. Potrdili smo, da so lastnosti proteinskega FRET para neodvisne od tipa celice in njihove obdelave. Pokazali smo tudi, da je tehnika FLIM občutljivejša od tehnike FRET. Prav tako smo potrdili, da lahko proteinski FRET par uporabljamo za detekcijo medsebojne proteinske interakcije.
		<i>ANG</i> With the widefield photon-counting FLIM, the FRET of a protein FRET pair was studied in fixed and living cells. The aim of research was to determine behaviour of two green fluorescent proteins, which are usually used as FRET pair proteins. We confirmed that characteristics of protein FRET pair are independent on type of cells and their processing. We determined that FLIM technique is more sensitive than FRET technique. We confirmed that protein FRET pair could be used for detection of protein interaction.
	Objavljeno v	MILLINGTON, Michael, in sod. High-precision FLIM-FRET in fixed and living cells reveals heterogeneity in a simple CFP-YFP fusion protein. <i>Biophysical chemistry</i> . [Print ed.], 2007, vol. 127, iss. 3, str. 155-164. [COBISS.SI-ID 3671322], [JCR, WoS, št. citatov do 7.4.10: 15, brez avtocitatov: 14, normirano št. citatov: 6] kategorija: 1A2 (Z1);
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3671322
5.	Naslov	<i>SLO</i> Taksani z vezavo na MD-2 inhibirajo signaliziranje preko humanega TLR4
		<i>ANG</i> Taxanes inhibit human TLR4 signaling by binding to MD-2
	Opis	<i>SLO</i> Taksani, predvsem paclitaxel (taxol) in docetaxel (taxoter) so zanimivi za študij signalizacije pri imunskem odzivu organizma na bakterijsko okužbo. Poznano je, da paclitaxel, ki se sicer uporablja pri kemoterapevtskem zdravljenju, signalizira le preko mišjega receptorskega kompleksa MD-2/TLR4, preko človeškega pa ne. Pokazali smo, da se paclitaxel in docetaxel vežeta v hidrofojni žep človeškega MD-2, kjer je vezavno mesto za bakterijski endotoksin (LPS). Vezava taksana na MD-2 je inhibirala

		aktivacijo človeških celic z LPS.
	ANG	Taxanes, particularly paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere) are interesting to study signaling in the immune response of the organism to bacterial infection. It is known that paclitaxel, which is used in chemotherapy treatment, activates cells only through mouse receptor complex MD-2/TLR4 but not through human complex. We showed that the paclitaxel and docetaxel bind into the hydrophobic pocket of MD-2, where is the binding site of bacterial endotoxin LPS. Binding of taxanes to MD-2 inhibited the activation of human cells with LPS.
Objavljeno v		RESMAN, Nuša, GRADIŠAR, Helena, VAŠL, Jožica, MANČEK KEBER, Mateja, PRISTOVŠEK, Primož, JERALA, Roman. Taxanes inhibit human TLR4 signaling by binding to MD-2. FEBS lett.. [Print ed.], 2008, vol. 582, no. 28, str. 3929-3934. [COBISS.SI-ID 4065818], [JCR, WoS, št. citatov do 9.11.09: 3, brez avtocitatov: 0, normirano št. citatov: 0] kategorija: 1A1 (Z1);
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4065818

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

		Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat
1.	Naslov	SLO Prvo mesto na tekmovanju raziskovalnih projektov iz sintezne biologije na univerzi MIT v letih 2006, 2007, 2008 in 2009
		ANG First place at the competition of research projects in synthetic biology at the University MIT in the years 2006, 2007, 2008 and 2009
	Opis	SLO Usmerili smo se na področje sintezne biologije in organizirali ekipo študentov Univerze v Ljubljani, ki je izvedla v letih od 2006 do 2009 štiri raziskovalne projekte. Leta 2006 in 2008 smo osvojili najvišje priznanje na mednarodnem tekmovanju v Sintezni Biologiji (iGEM2006) na znameniti univerzi MIT, ZDA. O dosežkih so mediji obsežno poročali. Velik odmev je uspeh doživel tudi v mednarodni javnosti. Poleg znanstvenega rezultata je uspeh na tem tekmovanju zelo pomemben za promocijo kvalitete slovenske znanosti in izobraževanja v svetu in to v najbolj elitnih akademskih krogih.
		ANG Group initiated research using the approach of synthetic biology and organized a student team from the University of Ljubljana, which in the years 2006 to 2009 successfully completed research projects. In 2006 and 2008 our team won the "Grand Prize" award at the international competition in Synthetic biology iGEM2006 held at the elite university MIT, USA. The media extensively reported on both achievements. A wide response was encountered also in the international media: reports in journals and newspapers.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo
	Objavljeno v	BENČINA, Mojca. Slovenski študenti zmagali na prestižnem tekmovanju. Ljubljana: Kanal A, Svet na Kanalu A, 10. nov. 2008. [COBISS.SI-ID 4068378]
	Tipologija	3.11 Radijski ali TV dogodek
	COBISS.SI-ID	4068378
2.	Naslov	SLO Sodelovanje z industrijo
		ANG Collaboration with industry
	Opis	SLO (1) V sodelovanju z industrijo iz tujine: DSM Food Technology, Nizozemska smo razvili nov produkt, ki smo ga skupaj z raziskovalci iz firmo zaščitili s patentom (VAN PEIJ, N.N.M.E., PARENICOVA, L, BENČINA, M, IVIČAK, K: international publication no. WO2008053019 A2, 2008). (2) V sodelovanju s slovensko industrijo (Bia Separations d.o.o.) smo razvili nov proizvod in določili novo uporabo že obstoječemu izdelku. Dosežke smo opisali v mednarodno priznanih publikacijah.
		(1) With the industry from abroad, company DSM Food Technology, the Netherlands, we have developed a new product, which is protected with patent (VAN PEIJ, N.N.M.E., PARENICOVA, L, BENČINA, M, IVIČAK, K: international publication no. WO2008053019 A2, 2008).

		ANG	(2) In collaboration with Slovenian industry (Bia Separations d.o.o.), a new product was developed and new function of existing product was determined. Achievements were described in several scientific papers.
	Šifra		F.06 Razvoj novega izdelka
	Objavljeno v		VAN PEIJ, Noël N. M. E., PARENICOVA, Lucie, BENČINA, Mojca, IVIČAK, Karolina. Method for reducing the expression of a gene in a filamentous fungal cell : international publication no. WO2008053019 A2, publication date 8 May 2008. [S.l.: s.n.], 2008. 18 str. [COBISS.SI-ID 3937306]
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		3937306
3.	Naslov	SLO	Vpetost v mednarodni prostor
		ANG	EU projects and other international collaboration
	Opis	SLO	(1) Vodenje Slovenske ekipe raziskovalcev 6. okvirnega projekta EU s sinonimom EUROFUNGBASE (mreža odličnosti) s področja genetike filamentoznih gliv, ki je aktiven že tretje leto. Rezultate raziskave v okviru EU projekta smo povzeli v članku BENČINA et al., Fungal Genet. Biol. (3) Zastopanje Slovenije pri mednarodni organizaciji ICGEB (International Center for genetic engineering and biotechnology).
		ANG	(1) Coordination of Slovenian part EUROFUNGBASE integrated network - EU 6. Framework. Results of named research will be published in paper BENČINA et al., Fungal Genet. Biol. (3) Official Slovenian representative in the international organisation ICGEB (International Center for genetic engineering and biotechnology).
	Šifra		D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v		WORTMAN, Jennifer Russo, BENČINA, Mojca, KRAŠEVEC, Nada. The 2008 update of the Aspergillus nidulans genome annotation : a community effort. Fungal genet. biol. (Print), 2009, issue 1, vol. 46, str. S2-S13, doi: 10.1016/j.fgb.2008.12.003. [COBISS.SI-ID 4069402], [JCR, WoS, št. citatov do 7.4.10: 3, brez avtocitatov: 3, normirano št. citatov: 2] kategorija: 1A1 (Z1); tipologijo je verificiral OSICN
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		4069402
4.	Naslov	SLO	Male molekule: homeostaza kalcija in pH
		ANG	Small molecules: calcium and pH homeostasis
	Opis	SLO	Predstavila sem signalizacije preko kalcija in pH homeostazo in uporabnost genetsko kodiranih senzorjev za spremljanje znotrajcelične koncentracije kalcija in vrednosti pH.
		ANG	The purpose of lecture was to introduce and present advantages of genetically encoded sensors for detection of intracellular calcium and pH.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		BENČINA, Mojca. Small molecules: calcium and pH homeostasis!. V: VUJAKLIJA, Dušica (ur.). 4th Croatian microbiological congress with international participation : Zadar, Croatia, 24th-27th September, 2008 : programme and abstracts. Zagreb: Croatian Microbiological Society, 2008, str. 26. [COBISS.SI-ID 4017690]
	Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)
5.	Naslov	SLO	Mentorstva
		ANG	Supervising
	Opis	SLO	(1) Mentorstvo petim diplomskim študentom (COBBIS). (2) Mentorstvo mladim raziskovalkam, od katerih je ena zaključila doktorsko delo s področja prirojene imunost in signalizacije preko kalcija in pH. (3) Mentorstvo podiplomskim študentom iz Škotske, Hrvaške, in Avstrije, ki prihajajo v naše laboratorije z namenom.
		ANG	(1) Supervising five diploma students. (2) Supervising PhD students, from whom one finished her study from the field of innate immunity and pH and calcium signalling.

	(3) Supervising PhD students from Croatia, Scotland and Austria that are regularly coming for an extended stay in our laboratory.
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
Objavljeno v	BAGAR, Tanja. Spremljanje znotrajceličnih sprememb prostih kalcijevih ionov in vrednosti pH pri glivi <i>Aspergillus niger</i> : doktorska disertacija. [Ljubljana: T. Bagar], 2009.
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
COBISS.SI-ID	3249684

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

Tri patentne prijave na Slovenskem patentnem uradu in na PCT.

Polypeptide material composed of elastin-like segments and coiled coil segments.

Prijavitelj: Kemijski inštitut

Izumitelji: DOLES, Tibor, JELERČIČ, Urška, BOŽIČ, Sabina, VERCE, Marko, DEBELJAK, Nika, MIKLAVIČ, Špela, LUKAN, Anja, CIGLIČ, Monika, FEKONJA, Ota, GRADIŠAR, Helena, IVIČAK, Karolina, HAFNER BRATKOVIČ Iva, JERALA Roman, BENČIN Mojca

Polypeptide material with adjustable pore properties

Prijavitelj: Kemijski inštitut

Izumitelji: DOLES, Tibor, JELERČIČ, Urška, BOŽIČ, Sabina, VERCE, Marko, DEBELJAK, Nika, MIKLAVIČ, Špela, LUKAN, Anja, CIGLIČ, Monika, FEKONJA, Ota, GRADIŠAR, Helena, IVIČAK, Karolina, HAFNER BRATKOVIČ Iva, JERALA Roman, BENČIN Mojca

Self-assembled structures composed of coiled-coil elements

Prijavitelj: Kemijski inštitut

Izumitelji: DOLES, Tibor, JELERČIČ, Urška, BOŽIČ, Sabina, VERCE, Marko, DEBELJAK, Nika, MIKLAVIČ, Špela, LUKAN, Anja, CIGLIČ, Monika, FEKONJA, Ota, GRADIŠAR, Helena, IVIČAK, Karolina, HAFNER BRATKOVIČ Iva, JERALA Roman, BENČIN Mojca

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Rezultati projekta so pomembni za razumevanje procesa sistemskega vnetnega odgovora ob virusni ali bakterijski okužbi. Predstavljajo povezavo med prepoznavanjem specifičnih ligandov preko Tollu podobnih receptorjev in aktivacijo celičnega odgovora na njihovo prisotnost. Na področju poznavanja mehanizmov prirojene imunosti smo uspeli pojasniti mehanizem aktivacije receptorja TLR3 z ligandom dvoverižno RNA, kar smo tudi objavili v odmevni znanstveni reviji. Potrditev mehanizma vezave dsRNA na receptor TLR3 je medicinskega, farmacevtskega in biotehnološkega pomena, saj predstavlja podlago za razvoj zdravil.

V okviru projekta smo razvili dva genetsko kodirana biosenzorja in demonstrirali njuno uporabo v več različnih organizmih. Biosenzorji in njihova uporaba v biomedicinskih modelih pridobiva na pomenu v današnji biologiji, saj omogočajo spremljanje celičnih procesov v živih celicah na mikro nivoju. Aplikacija biosenzorjev v bioloških sistemih v kombinaciji z ostalimi metodami molekularne biologije (genomiko, funkcionalno genomiko in proteomiko) nam je omogočila določiti vlogo kalcija pri internalizaciji mikroveziklov in tudi raziskave vloge endosomalne vrednosti pH pri procesiranju vnetnih signalov.

Poznavanje mehanizmov molekulskega prepoznavanja je pomembno za razumevanje fizioloških procesov v celicah in organizmih in nepogrešljivo za načrtovanje farmacevtskih učinkovin.

ANG

Our results are important for understanding the mechanism of systemic inflammatory response at virus and bacterial infection. Results represent a link between molecular pattern recognition with Toll like receptors and downstream signaling. We determined the binding of double stranded RNA to TLR3 receptor, which we published in scientifically high ranking magazine. This knowledge is important for understanding the physiological processes in cells and organisms as well as a prerequisite for rational drug design.

Results of the project enabled the development of two genetically encoded biosensors and their usefulness was demonstrated in model organisms. The development of biosensors and their application in the biomedical model is of the utmost importance in today's biology. Application of biosensors in biological systems in combination with other methods of molecular biology (genomics, functional genomics and proteomics) has enabled us to determine the role of calcium in the internalisation mikroveziklov and research applications endosomalne pH in inflammatory signal processing.

Knowledge of the mechanisms of molecular recognition is important for understanding the physiological processes in cells and organisms and is indispensable for the design of active pharmaceutical ingredients.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Promocija države v tujini. Rezultate projekta smo objavili v uveljavljenih mednarodnih revijah, kar je pomembno za odmevnost raziskav. Z dosežki smo na poljuden način informirali tudi slovensko javnost in s tem doprinesli k popularizaciji znanosti.

Promocija znanosti. Promovirali smo naravoslovje in znanost v širši javnosti v Sloveniji in tujini preko izjemnih uspehov na tekmovanjih raziskovalnih projektov v najbolj eminentni akademski konkurenci, pri tem smo v krog izobraževanja vključili dodiplomske študente.

Dostopanje do tujih znanj in vključevanje v mednarodno delitev dela. V okviru projekta sodelujemo z raziskovalnimi enotami doma in iz tujine in izkoriščamo že obstoječe formalne kot neformalne mednarodne navezave in to na način izmenjave znanja in z delovnimi obiski raziskovalcev. S tem smo zagotovili povečano mobilnost v raziskovalni sferi in pretok znanja. Obdržali smo tudi izmenjavo podiplomskih študentov.

Vzgoja kadrov. V projekt smo vključili mlade raziskovalce in dodiplomske študente in s tem prispevati k povečanju števila visoko izobraženega kadra s celovitim znanjem na področju naravoslovja. Projekt je vpeljal nekaj inovativnih metod in uporabo nove tehnologije. S strokovnimi predavanji smo z novostmi seznanili strokovno javnost. Inovativen pristop pri reševanju zastavljenega problema je osnova za inovacije, ki so nekatere ustrezno zaščitene in kot take na voljo za prenos v gospodarstvo.

ANG

Promotion of the state abroad. The project results were published in internationally well established scientific journals, which is important for relevance of the results. The innovative technologies and methodologies were disseminated via presentations at conferences, publications and via student courses.

Promotion of science. We successfully promoted the natural science to the general audience in Slovenia and abroad via excellent success in the competition of research projects among the most eminent academic competitors. The undergraduate students were integrated in the research project.

Mobility in science. We intensified established international collaborations by promoting short exchange visits of researchers and knowledge transfer that increased the mobility in science. We supported an exchange of postgraduate students.

Education. Young researchers and diploma students were included into the research which increased number of highly educated researchers. The proposed research also centers innovative methods and technology which is available for scientific community and industry. Via lectures, lay and expert publications the knowledge was available to experts as well as wide audience.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☒ 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	Spodobnost 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!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
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 sofinancerje, navedene v 2. točki¹¹

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

	3.		
	4.		
	5.		
Komentar			
Ocena			

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Mojca Benčina	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/6

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v

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

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

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

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](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a

63-5F-34-9C-D6-80-96-86-22-F4-8D-31-87-2C-00-87-56-B3-51-73