

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/226



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z7-3665
Naslov projekta	Modeliranje transkriptoma
Vodja projekta	23399 Tomaž Curk
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	1539 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za računalništvo in informatiko
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	7 INTERDISCIPLINARNE RAZISKAVE
Družbeno-ekonomski cilj	13.02 Tehnološke vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.02
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.02 Računalništvo in informatika

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Najnovejši eksperimentalni pristopi, ki temeljijo na visokozmogljivem sekvenciranju (n.pr. metoda RNA-Seq), temeljno spreminjajo raziskave transkriptoma. Omogočajo znatno obsežnejši vpogled v celico na nivoju celotnega genoma in izražanje genoma na nivoju posameznega nukleotida ter tako spreminjajo naše razumevanje strukture in dinamike transkriptoma. Že z enim samim poskusom lahko zberemo več deset GB podatkov o izraženosti

genov. Tovrstno izobilje podatkov lahko obvladujemo in uspešno preučujemo le z novimi računsko-analičnimi orodji. Oblikovanje in dostopnost tovrstnih orodij tako igra ključno vlogo v sodobnih biomedicinskih znanstvenih raziskavah in odkritjih. Razvoj tovrstnih orodij ima potencialno velik vpliv na raziskovalce v genomiki in biomedicini.

Projekt je razvil vrsto računskih in vizualizacijskih metod za določanje in kvantifikacijo elementov transkriptoma na osnovi podatkov iz visokozmogljivega sekvenciranja RNA in podatkov o preferenčni vezavi transkripcijskih faktorjev. Uporabili smo vrsto metod za odkrivanje znanj iz podatkov in umetne inteligence za modeliranje relacij med elementi transkriptoma in jih vključili v inteligentnega asistenta, ki omogoča raziskovalno analizo podatkov o transkriptomu.

Glavni rezultati projekta so: 1) računski cevovod za kartiranje odčitkov zaporedij iz visokozmogljivega sekvenciranja (mRNA-Seq, CLIP, iCLIP), ki vključuje tudi metode za določanje in kvantifikacijo elementov transkriptoma ter preučevanje interakcij protein-RNA, 2) računske metode, formalizacija opisnega jezika in razvoj učinkovitih heuristik za modeliranje relacij med elementi transkriptoma in postavljanje novih hipotez o transkripcijski regulaciji, 3) implementacija inteligentnega, spletnega vmesnika za raziskovalno analizo, ki uporabnika usmerja k najbolj zanimivim rezultatom analize, in 4) uporaba razvitih programskih orodij za modeliranje transkriptoma socialne amebe *Dictyostelium discoideum* tekom večceličnega razvoja, medceličnega prepoznavanja in interakcij z bakterijami, ter za modeliranje izražanja in procesiranja genskih transkriptov in njihova vloga v nevrodegenerativnih boleznih človeka in mišjih modelov.

V projektu razvita orodja so prosto dostopna širši raziskovalni skupnosti. Razviti računski sistem iCount uporablja preko 30 raziskovalnih skupin po vsem svetu za preučevanje interakcij preko 60 proteinov z RNA. Razviti sistem in postopki so bili predstavljeni na več mednarodnih konferencah in uporabljeni v več zelo odmevnih študijah, objavljenih v priznanih revijah (Nature Structural and Molecular Biology, Nature Neuroscience, Genome Research, PLoS Biology, Genome Biology, itd.).

ANG

New experimental approaches based on high-throughput sequencing are revolutionizing transcriptome research. They allow a genome-wide insight into cells at a single nucleotide level and are altering our understanding of the structure and dynamics of the transcriptome. Even in a single experiment, high-throughput sequencing can gather a large quantity (tens of GBs) of short sequence data. This wealth of information can only be explored by new computational analytics tools, of which design and availability plays a central role in modern biomedical scientific discovery. The general lack of such tools represents a major bottleneck in the scientific workflows. Their development may have a great impact on the genomics and biomedical research community.

The project developed a set of computational and visualization methods for the identification and quantification of transcriptome elements based on RNA high-throughput sequencing and transcription factor binding preference data. Methods from data mining and artificial intelligence were used for modeling relations among the transcriptome elements and. We embedded them an intelligent assistant for explorative analysis of transcriptome data.

Main results of the project are 1) a computational pipeline for mapping high-throughput sequencing data (mRNA-Seq, CLIP, iCLIP), including methods for the identification and quantification of transcriptome elements and study of protein-RNA interactions, 2) computational methods, a descriptive language and efficient heuristics for modeling relations among transcriptome elements and inference of new hypotheses on transcription regulation, 3) implementation of an intelligent, web-based interface for explorative analysis that directs the researcher to the most interesting results, and 4) application of the developed tools to model the transcriptome of the social soil amoeba *Dictyostelium discoideum* during multi-cellular development, intracellular recognition and interaction with bacteria, and in modeling human and mouse model gene expression, transcript processing and their role in neurodegenerative diseases.

The software tools developed in the project are freely available to the wide research community. The iCount software is being used by more than 30 research groups across the world for the study of protein-RNA interactions of over 60 proteins. The software system and methods have been presented at many international conferences and used in many high-profile studies published in journals as Nature and Molecular Biology, Nature Neuroscience, Genome Research, PLoS Biology, Genome Biology, etc.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Skladno s predlaganim načrtom dela smo izvedli vse zastavljene naloge, ki so opisane v točki A.3 podrobne opisa vsebine predlaganega projekta ob prijavi:

T1: Organizacija in procesiranje podatkov

Organizirali in razširili smo nabore podatkov potrebne za izvedbo projekta. Poleg podatkov o ekspresiji (DS1) in preferenčni vezavi transkripcijskih faktorjev (DS2) amebe *D. discoideum*, so se najbolj povečali podatki RNA-Seq o ekspresiji genov ter podatki iCLIP o interakcijah protein-RNA v miši in človeku (DS3). Iz začetnih 200 eksperimentov na 10 proteinih je ta nabor podatkov skokovito zrastle na preko 3000 eksperimentov na več kot 60 proteinih, kar zaseda približno 1.5 TB diskovja samo za podatke in še enkrat toliko za shranjevanje rezultatov izpeljanih analiz. Temu primerno smo bili primorani nadgraditi strojno opremo, da bo z njo možno tudi v prihodnje obdelovati in hraniti eksponentno naraščajočo količino podatkov, ki jih zbirajo naši sodelavci biologi.

Pretežni del poznejših korakov analize temelji na uporabi predhodnega znanja o genskih modelih. V ta namen smo, po načrtih, v naši implementaciji uporabili spletno storitev BioMart (<http://www.biomart.org>) za avtomatično pridobivanje ažurnih podatkov o genomski lokaciji in pripisih funkcije posameznih genov (DS8).

T2: Implementacija računskega cevovoda za analizo in kvantifikacijo podatkov RNA-Seq

Razvili smo metode in implementirali računski cevovod, imenovan iCount, za analizo podatkov mRNA-Seq in iCLIP. Tipično procesiranje podatkov sekvenciranja je sestavljeno iz zaporedja korakov: demultipleksiranje sekvenc pridobljenih s hkratnim sekvenciranjem z barkodo označenih mRNA-jev iz več eksperimentov, kontrola kvalitete pridobljenih odčitkov, kartiranje na referenčni genom, filtriranje napačno razporejenih odčitkov med demultipleksiranjem zaradi napak v sekvenciranju, kvantifikacija ekspresije ali interakcije protein-RNA (odvisno od tipa eksperimenta in podatkov) na osnovi eksperimentalno uvedenih naključnih barkod v fragmente mRNA, generiranje genomskih kart vezavnih mest proteinov, določanje obogatenih vezavnih mest v genomu, analiza obogatenih sekvenc v bližini vezavnih mest, združevanje več eksperimentov (n.pr., bioloških ali tehničnih replik), diferencialna primerjava dveh eksperimentov, generiranje kart RNA, ki prikazujejo distribucijo vezavnih mest v okolici raznih genomskih mejnikov (n.pr., spojivna mesta eksonov, začetek in konec gena, itd.), generiranje poročil in statistik o izraženosti ali stopnji vezave (odvisno od tipa podatkov) preučevanega proteina v posameznem segmentu genoma, podsegmentu posameznega gena ali celotnem genu.

Cevovod smo implementirali v Pythonu. Za izvajanje določenih korakov uporabljamo znane, prosto-dostopne programe (n.pr., kartiranje odčitkov izvajamo s programom Bowtie [Langmead, 2009]). Podatkovna baza je implementirana s tehnologijo MySQL, za programski dostop uporabljamo SQLAlchemy. Poleg programskega dostopa smo, z uporabo tehnologij Ajax, mod_python in HTML5, implementirali še spletni strežnik in vmesnik za enostavni dostop do podatkov in rezultatov procesiranja. Le-ta sprva ni bil načrtovan, a se je izkazal kot ključen za hitro in učinkovito sodelovanje s kolegi biologi.

T3: Razvoj računskih metod za modeliranje transkriptoma

V okviru te naloge smo razvili in implementirali metode za sledeče analize (opisane v točki B.2 predloga projekta):

Metode za primerjavo dveh eksperimentov in določanje diferencialno izraženih regij genoma

Razširili smo metodologijo grafov MA (ang. MA-plots), ki je bila prvotno uporabljena za določanje diferencialno izraženih genov na osnovi podatkov iz mikromrež DNA. Podobno kot pri mikromrežah, se tudi pri kvantifikaciji ekspresije (ali nivoja interakcije RNA-protein) na osnovi podatkov o sekvenciranju srečujemo z dejstvom, da so v zbranih podatkih določeni geni že v osnovi bolj zastopani od drugih (n.pr., ker so daljši, ker se v celici bolj izražajo, itd.). Grafi MA to rešujejo tako, da razmerje v izraženosti med dvema eksperimentoma normalizirajo glede na absolutni nivo izražanja (vezave opazovanega proteina na RNA) v obeh eksperimentih. Preučili smo tudi druge, predvsem bayesovske pristope k analizi diferencialne izraženosti, kar še nameravamo vključiti v iCount.

Metode za določanje vezavnih mest in motivov zaporedij vezavnih mest proteinov

Na podlagi genomskih kart generiranih v iCountu, ki govorijo o točni genomski lokaciji in nivoju interakcije opazovanega proteina z RNA, izvajamo vrsto dodatnih analiz. Ena od analiz je določanje značilno obogatenih krajših zaporedij genoma (k-terk, ang. k-mers) v bližini vezavnih mest proteina. Razvili smo metodo, s katero v okolici vsakega vezavnega mesta

opazujemo frekvenco pojavitve posameznih k-terk ($k=5$) nukleotidov. Na osnovi permutacijskih analiz določimo pričakovano frekvenco posamezne k-terke, kar nato uporabimo za določanje statistične značilnosti dejansko opazovanih frekvenc.

V okviru naloge T3 smo tako implementirali metode za vrsto analiz opisanih v točki B.2 predloga projekta: metode za primerjavo dveh eksperimentov in določanje diferencialne ekspresije, metode za določanje položaja vezavnih mest proteinov in motivov zaporedij DNA oz. RNA v okolici vezave, formalizacijo opisnega jezika za določanje relacij med elementi transkriptoma ter modeliranje in učinkovite heuristike za gradnjo napovednih modelov. Pri slednjih dveh smo razširili metodo razvrščanja na podlagi pravil in z njo modelirali in uspešno napovedali vpliv proteina Bzpf na razvoj ameb *Dictyostelium*. Rezultat je naveden v točki 7 tega poročila (Huang et al., *Developmental biology*, 2011), s čimer smo izpolnili tudi nalogo **T5: Uporaba na dveh problemskih domenah.**

Standardizirali smo tipe podatkov s katerimi opisujemo rezultate analize. Poleg tipa smo za vsak izhod analize določili zaželeno stanje (n.pr., statistika, ki opisuje nivo diferencialne ekspresije mora biti po absolutni vrednosti čimvečja, vezava proteina na nekem mestu v genomu mora biti čimmanj pričakovana, relacija med posameznimi elementi transkriptoma mora biti čimmanj pričakovana). Standardizacija zapisov rezultatov je bila ključnega pomena za uspeh naloge T4.

T4: Razvoj prototipa in implementacija inteligentnega asistenta iDiscover

Implementirali smo prototip inteligentnega sistema oz. vmesnika iDiscover, ki črpa rezultate analiz podatkov izvedenih v nalogah T2 (računski cevovod iCount za analizo podatkov RNA-Seq in iCLIP) in T3 (računske metode za modeliranje transkriptoma). iDiscover gradi statistični model o (ne)pričakovanosti določenega rezultata na osnovi meta-analize primerjav rezultatov vrste analiz opravljenih na podatkih o 3000 eksperimentih (n.pr., analiza značilnih zaporedij DNA oz. RNA na mestih preferenčne vezave opazovanega proteina, določanje razpona genomskih področij z obogateno vezavo opazovanega proteina, ter vse ostale analize implementirane v nalogi T3). Tovrstne meta analize so ključne za rangiranje obsežnih rezultatov vrste privzetih analiz in učinkovitejše delo raziskovalcev-biologov pri preučevanju in primerjavi dobljenih rezultatov na konkretnem (enem) eksperimentu. Poleg iskanja nepričakovanih, ekstremnih rezultatov analiz oz. osamelcev (ang. outliers) so pri nekaterih tipih rezultatov zanimivi tudi tipični (povprečni) predstavniki. Katera od dveh možnosti se uporabi za določen tip je določeno s standardizacijo tipa rezultata, opisano v prejšnjem poglavju. Pomembna, sprva nenačrtovana funkcionalnost, je naštevanje argumentov (rezultatov analiz) na podlagi katerih sta dva eksperimenta podobno in/ali različna. Implementacijo orodja iDiscover smo predstavili na eni pomembnejših konferenc (Intelligent Systems for Molecular Biology, ISMB ECCB 2011) in v okviru vabljenega predavanja (Univerza Justus Liebig, Giessen, Nemčija), kar je navedeno kot pomemben prispevek v točki 8 tega poročila.

T6: Razširjanje rezultatov

Implementacijo sistema iCount (naloge T6.1) smo predstavili na mednarodni konferenci ECCB 2010 v Ghentu, Belgiji in EURASNET 2011 v Granadi, Španiji. Sistem iDiscover (naloge T6.2) smo predstavili na mednarodni konferenci ISMB ECCB 2011 na Dunaju, Avstriji. Oba sistema smo uporabili na več realnih bioloških problemih (naloge T6.3), katerih dosežki vključujejo 13 člankov v revijah (v točki 7 tega poročila je opisanih pet tovrstnih dosežkov).

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

Cilje, ki smo si jih zastavili v predlogu projekta smo v celoti dosegli in jih v nekaterih primerih preseгли.

Razvili smo računske in vizualizacijske pristope k opisovanju in modeliranju transkriptoma in jih uporabili za analizo podatkov RNA-Seq in iCLIP več proteinov (cilja 1 in 4 v točki A.2 in nalogi T1 in T2 v točki A.3 podrobnega opisa projekta). Metode smo implementirali v cevovodu za analizo podatkov imenovanem iCount. Ker se je potreba po enostavnem dostopu do rezultatov in podatkov izkazala kot ključnega pomena za učinkovito rabo sistema s strani uporabnikov raziskovalcev, smo v prvem letu projekta (2010) razvili spletni strežnik in vmesnik do podatkov in rezultatov. Vmesnik predstavlja pomemben temelj za inteligentni sistem iDiscover za podporo analize podatkov in avtomatično generiranje hipotez o uravnavanju transkripcije, ki smo ga razvili v drugem letu projekta (2011). Sistem omogoča poizvedovanje o rezultatih analize posameznih aspektov transkriptoma kakor tudi generiranje in rangiranje

zanimivih in nepričakovanih vzorcev v podatkih oz. rezultatih posameznih analiz (točka A.2, cilj 3, točka A.3, naloga T4). Ključno za delovanje iDiscover je povezava z računskim cevovodom iCount (točka A.2, cilj 1 in 2, realizirano 2010), za kar smo morali dodatno formalizirati oz. standardizirati pomen tipov izhodov posameznih analiz, opisano v prejšnji točki za nalogo T4.

Predlagane metode in razvito programsko opremo smo uporabili na realnih bioloških domenah (točka A.2, cilj 4 in točka A.3, naloge T3, T5 in T6.3) v kar trinajstih znanstvenih člankih. Pet jih navajamo v točki 7 tega poročila, kjer smo uporabili razvite računske metode za analizo temeljnih mehanizmov transkripcije, predvsem vpliva posameznih proteinov na alternativno spajanje genov v človeku in miši, ter razvoja amebe *Dictyostelium* (naloga T5), kjer smo uporabili razvite metode za analizo podatkov o preferenčni vezavi transkripcijskih faktorjev (del naloge T3, točka A.3).

Napovedano aktivno uporabo računskih orodij in metod s strani šestih sodelujočih laboratorijev smo krepko presegle že v prvem letu izvajanja projekta (konec leta 2010). Sistem trenutno uporablja preko 30 raziskovalnih skupin iz različnih inštitucij širom sveta. Temu primerno smo tudi znatno presegle napovedano število dvajsetih proteinov (cilj 4, točka A.3), za katere so naši kolegi biologi zbrali podatke iCLIP ter z našim računalniškim sistemom preučili interakcije med proteini in RNA. Do konca izvajanja projekta (2012) smo z iCountom analizirali preko 60 proteinov v več kot 3000 eksperimentih (različni organizmi, pogoji, tkiva, mutanti, itd).

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

Program in sestava raziskovalnega projekta se nista spremenjali tekom izvajanja projekta.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	7800916
		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	članek iCLIP reveals the function of hnRNP particles in splicing at individual nucleotide resolution
	ANG	paper iCLIP reveals the function of hnRNP particles in splicing at individual nucleotide resolution
Opis	SLO	Razvili smo metodo iCLIP (individual-nucleotide resolution UV cross-linking and immunoprecipitation), ki vključuje sekvenciranje in omogoča opazovanje interakcij med izbranim proteinom in RNA na nivoju posameznega nukleotida. Razvili smo algoritme in računski cevovod iCount za kartiranje odčitkov na človeški genom, filtriranje nekvalitetnih odčitkov, kvantifikacijo vezave na osnovi naključnih barkod, generiranje genomske kart vezavnih mest in za analizo obogatitvenih pentanukleotidov v bližini vezavnih mest. Preučili smo vpliv delcev hnRNP na alternativno spajanje genov.
	ANG	We developed individual-nucleotide resolution UV cross-linking and immunoprecipitation (iCLIP) followed by high-throughput sequencing to study protein-RNA interactions. We developed algorithms and the iCount pipeline for mapping iCLIP sequence reads to the human genome, quality-control filtering, removal of PCR duplicates and quantification of binding using random barcodes, generation of cross-link maps, identification of significant clusters of cross-links and analysis of enriched pentanucleotides. We then studied the positioning of hnRNP C particles and their role in alternative splicing.
Objavljeno v		Nature Pub. Group; Nature structural & molecular biology; 2010; Vol. 17, no. 7; str. 909-916; Impact Factor: 13.685; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.337; A'': 1; A': 1; WoS: CQ, DA, DR; Avtorji / Authors: König Julian, Zarnack Kathi, Rot Gregor, Curk Tomaž, Kayikci Melis, Zupan Blaž, Turner Daniel J., Luscombe Nicholas M., Ule Jernej

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	8022356	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	članek iCLIP predicts the dual splicing effects of TIA-RNA interactions
		ANG	paper iCLIP predicts the dual splicing effects of TIA-RNA interactions
	Opis	SLO	Uporabili smo metodo iCLIP in računski cevovod iCount za podrobno analizo vpliva proteinov TIA1 in TIAL1 na alternativno spajanje eksonov. Večina študij alternativnega spajanja se osredotoča na preučevanje elementov RNA v bližini spojivnih mest alternativnih eksonov. Za izbrana proteina TIA1 in TIAL1 smo pokazali, da na uravnavanje alternativnega spajanja posameznega eksona lahko pomembno vplivajo elementi RNA in posledično vezava proteinov v spojivnih mestih bolj oddaljenih, predhodnih eksonov.
		ANG	We used iCLIP and the computational pipeline iCount to study the role of TIA1 and TIAL1 proteins in alternative splicing. Studies of splicing regulation generally focus on RNA elements located in the proximity of alternative exons. For the two mentioned proteins we have shown that observing the recognition of distal regulatory sites in the preceding 5' splice sites may play an important role in fully understanding the regulation of alternative splicing.
	Objavljeno v	Public Library of Science; PLoS biology; 2010; Vol. 8, no. 10; str. 1-16; Impact Factor: 12.469; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.025; A": 1; A': 1; WoS: CQ, CU; Avtorji / Authors: Wang Zhen, Kayikci Melis, Briesse Michael, Zarnack Kathi, Luscombe Nicholas M., Rot Gregor, Zupan Blaž, Curk Tomaž, Ule Jernej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	8278100	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Interakcije z RNA in vpliv na alternativno spajanje tarč proteina TDP-43
		ANG	TDP-43-RNA interactions and role of TDP-43 in alternative splicing
	Opis	SLO	Na podlagi obsežnih bioinformatičnih analiz podatkov iCLIP smo ugotovili, da se TDP-43 preferencialno veže na daljša zaporedja UG in da sta nekodirajoča gena MALAT1 in NEAT1 glavni tarči v vzorcih pacientov s FTLD. Odkrili smo tudi nenavadno dolga področja vezave TDP-43 globoko v notranjosti intronov, ki so navzdol od utišanih eksonov. Velik delež alternativnih izooblik, ki jih uravnava TDP-43, tvorijo proteine, ki so povezani z nevrodegenerativnimi boleznimi, kar kaže na pomembno vlogo TDP-43 na alternativno spajanje v možganih.
		ANG	Based on extensive bioinformatics analyses of iCLIP data, we have found that TDP-43 preferentially binds long clusters of UG-rich sequences and that MALAT1 and NEAT1 are the main targets in subjects with FTLD. We identified unusually long clusters of TDP-43 binding at deep intronic positions downstream of silenced exons. A substantial proportion of alternative mRNA isoforms regulated by TDP-43 encode proteins that regulate neuronal development or have been implicated in neurological diseases, highlighting the importance of TDP-43 for the regulation of splicing in the brain.
	Objavljeno v	Nature America Inc.; Nature neuroscience; 2011; Vol. 14, no. 4; str. 452-459; Impact Factor: 15.531; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.602; A": 1; A': 1; WoS: RU; Avtorji / Authors: Tollervey James R., Curk Tomaž, Rogelj Boris, Briesse Michael, Cereda Matteo, Kayikci Melis, König Julian, Hortobágyi Tibor, Nishimura Agnes L., Župunski Vera, Patani Rickie, Chandran Siddharthan, Rot Gregor, Zupan Blaž, Shaw Christopher E., Ule Jernej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	8549204	Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	Analiza alternativnega spajanja povezanega s staranjem in neurodegeneracijo v človeških možganih
		ANG	Analysis of alternative splicing associated with aging and neurodegeneration in the human brain
	Opis	SLO	Primerjava vzorcev iz zdravih posameznikov, starih od 16 do 102 let, z vzorci iz bolnih posameznikov, smo odkrili presenetljivo podobnost v spremembah izražanja genov povezanih s staranjem in neurodegenerativnimi boleznimi. Analizirali smo tudi spremembe v alternativnem spajanju, ki kažejo da spremembe v staranjem v veliki meri vključujejo gene povezane s celično presnovo, medtem ko spremembe v neurodegeneraciji vključujejo gene, ki sodelujejo v delovanju nevronov. Določili smo tudi spremembe v izražanju genov, ki kodirajo proteine, ki vežejo RNA. Ti proteini so kandidati za regulacijo sprememb v alternativnem spajanju.
		ANG	Comparing samples from healthy individuals ranging from 16 to 102 years old with samples from diseased individuals, we uncovered a striking similarity in the changes in gene expression patterns associated with aging and the neurodegenerative diseases. We evaluated changes in alternative splicing in great detail, which showed that changes associated with aging largely affected genes associated with cellular metabolism, while disease-specific changes were associated with genes involved in neuron-specific function. Finally, we found changes in the expression of several genes coding for RNA binding proteins, which are likely responsible for at least part of the observed alterations in splicing.
	Objavljeno v	Cold Spring Harbor Laboratory Press; Genome research; 2011; Vol. 21, no. 10; str. 1572-1582; Impact Factor: 13.608; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.822; A'': 1; A': 1; WoS: CQ, DB, KM; Avtorji / Authors: Tollervey James R., Wang Zhen, Hortobágyi Tibor, Witten Joshua T., Zarnack Kathi, Kayikci Melis, Clark Tyson, Schweitzer Anthony C., Rot Gregor, Curk Tomaž, Zupan Blaž, Rogelj Boris, Shaw Christopher E., Ule Jernej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	8548180	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	članek BzpF is a CREB-like transcription factor that regulates spore maturation and stability in Dictyostelium
		ANG	paper BzpF is a CREB-like transcription factor that regulates spore maturation and stability in Dictyostelium
	Opis	SLO	V članku predlagamo, da protein BzpF opravlja funkcijo vezavnega proteina za odzivni element za cAMP (ang., CREB-like). BzpF je pomemben za signalizacijo od cAMP odvisne protein-kinaze A (PKA) in tako igra ključno vlogo v poznejših fazah razvoja organizma Dictyostelium. Mutanti z izbitim genom bzpF proizvajajo zelo okrnjene in nestabilne spore ter ne izrazijo vsaj 205 genov, ki kodirajo proteine za vezavo celuloze in sladkorja. Na osnovi obsežnih računskih analiz promotorskih regij in podatkov mikromrež o preferenčni vezavi proteinov na DNA (PBM) smo napovedali možne tarče proteina BzpF. Eksperimentalno smo potrdili, da je BzpF potreben za aktivacijo transkripcije vsaj 15 genov povezanih s PKA, katerih promotorske regije vsebujejo vezavna zaporedja proteina BzpF in so pomembni za poznejše faze razvoja.
		ANG	We propose that a CREB-like (cAMP response element-binding) protein BzpF integrates signaling through the cAMP-dependent protein kinase A (PKA), which plays a critical role in late development of Dictyostelium. We show that bzpF- mutants produce extremely compromised and unstable spores, and fail to express 205 genes, many of which encode cellulose-binding and sugar-binding proteins. Using extensive computational

		analyses of promoter sequences and data from protein-binding microarray (PBM) experiments we predicted putative Bzpf targets. We experimentally confirmed that Bzpf is necessary to activate the transcription of at least 15 PKA-regulated, late-developmental target genes whose promoters contain Bzpf binding sites.
Objavljeno v		Academic Press.; Developmental biology; 2011; Vol. 358, no. 1; str. 137-146; Impact Factor: 4.069; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.713; A': 1; WoS: HY; Avtorji / Authors: Huang Eryong, Talukder Shaheynoor, Hughes Timothy R., Curk Tomaž, Zupan Blaž, Shaulsky Gad, Katoh Mariko
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID	7925076	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Razvoj novega orodja za analizo podatkov sekvenciranja nove generacije
		<i>ANG</i>	Development of new tools for the analysis of next-generation sequencing data
	Opis	<i>SLO</i>	Razvili smo odprtokodni in prosto dostopni računski cevovod iCount, ki uporabnikom omogoča enostavno izvajanje zahtevnih računskih analiz podatkov eksperimentov ChIP-Seq, mRNA-Seq in iCLIP za preučevanju interakcij protein-RNA. Namestitev strežnika iCount na laboratorijski strojni opremi trenutno uporablja več kot 30 raziskovalnih skupin iz raziskovalnih ustanov širom sveta, in z njim preučuje interakcije med RNA in približno 60 proteini ter njihov vpliv na izražanje in alternativno spajanje genov. iCount smo predstavili na eni pomembnejših konferenc (ECCB10).
		<i>ANG</i>	We have developed iCount - an open-source and freely available computational pipeline. The system allows users to perform comprehensive and complex data analyses of ChIP-Seq, RNA-Seq and iCLIP experiments for the study of protein-RNA interactions. Over 30 research groups from institutions across the world are currently using our laboratory installation of iCount to study protein-RNA interactions of approximately 60 proteins and their role in alternative splicing. We have presented iCount at one of the most important conferences devoted to computational biology (ECCB10).
	Šifra	F.06	Razvoj novega izdelka
	Objavljeno v		ROT, G., KÖNIG, J., GORUP, Č., ZUPAN, B., ULE, J, CURK, T. iCount - comprehensive analysis of iCLIP data. European conference on computational biology ECCB10 : proceedings, 2010, 6.
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	8501076	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Razvoj orodja iDiscover za sistematično analizo podatkov o transkriptomu
		<i>ANG</i>	Development of iDiscover - a software tool for systematic analysis of transcriptome data
	Opis	<i>SLO</i>	Razvili smo inteligentni asistent za izčrpno raziskovalno analizo podatkov o transkriptomu imenovan iDiscover. Uporabnika usmerja k najbolj zanimivim rezultatom analize in tako omogoča tvorjenje novih hipotez o pravilih regulacije transkripcije. Podatke črpa iz računskega cevovoda iCount, ki uporabnikom omogoča enostavno izvajanje zahtevnih in obsežnih računskih analiz podatkov eksperimentov ChIP-Seq, mRNA-Seq in iCLIP za preučevanju interakcij protein-RNA, katerih rezultati so obsežni in zahtevni

		za interpretacijo. Z avtomatično primerjavo rezultatov vseh analiz v bazi, izvedenih na več tisoč različnih poskusih, sistem odkriva tako splošne vzorce, značilne za večje podskupine podatkov, kakor tudi relacije med elementi transkriptoma, ki so specifične le za dani eksperiment. iDiscover smo predstavili na eni pomembnejših konferenc (ISMB ECCB 2011).
	ANG	We have developed iDiscover, an intelligent assistant for comprehensive analysis of transcriptome data. The system guides the user towards most interesting results of analysis and thus supports the user in forming new hypotheses on regulation of transcription. It connects to iCount, which allows users to perform complex and comprehensive analyses of ChIP-Seq, RNA-Seq and iCLIP experiments for the study of protein-RNA interactions. By automatically comparing and sifting through the results of analyses present in iCount's on few thousands of experiments, it identifies general patterns typical of larger subgroups of data as well as experiment-specific relations among transcriptome elements. We have presented iDiscover at one of the most important conferences devoted to computational biology (ISMB ECCB 2011).
	Šifra	F.06 Razvoj novega izdelka
	Objavljeno v	CURK, T., GORUP, Č., ROT, G., ULE, J., ZUPAN, B. iDiscover : an intelligent assistant for integrative analysis of transcriptome data. V: ISMB ECCB 2011. [S. l.]: International Society for Computational Biology, 2011.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3.	COBISS ID	8594260 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Vabljen predavanje "Genome-wide protein-RNA mapping and analysis"
		ANG Invited lecture "Genome-wide protein-RNA mapping and analysis"
	Opis	SLO V okviru izobraževanja IRTG (International Research Training Group) na Univerzi Justus Liebig, Giessen, Nemčija sem na vabljenem predavanju 40 doktorskim študentom predstavil potek analize podatkov o interakcijah protein-RNA in ključne elemente programov za analizo iCount in iDiscover, ki smo jih razvili v projektu. Predavanje je vključevalo tudi praktičen del. Delavnica je potekala kot priprava študentov na simpozij s svetovno udeležbo "TRR81-Symposium Chromatin Changes in Differentiation and Malignancies."
		ANG I have delivered a lecture to 40 doctoral students at the IRTG (International Research Training Group) workshop, which was a satellite to the TRR81-Symposium "Chromatin Changes in Differentiation and Malignancies" and prepared the students for the symposium lectures. I have presented the workflow and methodologies for the analysis of protein-RNA interaction data. I have also presented the iCount and iDiscover programs that we have developed in this project. The presentation included also a practical, hands-on part.
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
	Objavljeno v	CURK, T. Genome-wide protein-RNA mapping and analysis. Giessen: International Research Training Group (IRTG) Workshop, September 2011.
	Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
4.	COBISS ID	9028436 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Vabljen predavanje in daljše znanstveno gostovanje na tuji inštituciji
		ANG Invited lecture and longer scientific visit abroad
		Po odmevnem predavanju o bioinformatičnih analizah podatkov o interakcijah protein-RNA, ki smo jih razvili v Sloveniji v sodelovanju z laboratorijem dr. Jernej Uleta iz MRC LMB, Cambridge, Združeno kraljestvo, je raziskovalec dr. Tomaž Curk prejel vabilo za daljši raziskovalni obisk

Opis	SLO	svetovno priznanega Evropskega laboratorija za molekularno biologijo (EMBL, Heidelberg, Nemčija), v laboratoriju prof. dr. Matthiasa Hentze. Desetmesečno gostovanje je začel septembra 2012 in bo posvetil razvoju novih računskih metod za določanje mesta interakcij na proteinih kakor tudi utrjevanju dolgoročnih raziskovalnih povezav.
	ANG	Following an invited lecture on the bioinformatics for the analysis of protein-RNA interactions, which were developed in Slovenia in collaboration with Jernej Ule's laboratory at MRC LMB, Cambridge, UK, researcher Tomaž Curk, PhD, received an initiation for a longer visit of Matthias Hentze's laboratory at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg, Germany. The ten-month visit started in September 2012. During the stay, Curk will develop new computational methods for the identification of interaction sites on proteins and also to plan long-term research collaboration.
Šifra	B.06	Drugo
Objavljeno v	Objavljeno v: Tomaž Curk, Discovering protein - RNA interactions with iCLIP, Heidelberg, University, 22 March 2012.	
Tipologija	3.14	Predavanje na tuji univerzi

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Pomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultat projektne skupine

Seminar o bioinformatičnih metodah za analizo podatkov iCLIP
Seminar on iCLIP bioinformatics

Na znamenitem Darwin College Univerze v Cambridgeu smo, 29.7.2010, v sodelovanju z laboratorijem dr. Jerneja Uleta (MRC LMB) izvedli enodnevni seminar o analizi podatkov iCLIP. Udeležilo se ga je ~25 raziskovalcev iz uglednih ustanov: MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, European Bioinformatics Institute, Hinxton, MRC Centre for Neurodegeneration Research, King's College London, Newcastle University, itd. Navzočim smo predstavili eksperimentalno metodo iCLIP, metode računske analize podatkov iCLIP in prototip sistema iCount ter nekaj primerov analiz treh različnih proteinov.

In collaboration with Ule Laboratory (MRC LMB) we have organized a one-day seminar on iCLIP bioinformatics. The meeting was held at Darwin College, Cambridge and was attended by ~25 researches from renowned institutes: MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, European Bioinformatics Institute, Hinxton, MRC Centre for Neurodegeneration Research, King's College London, Newcastle University, etc. We have presented the iCLIP experimental method, methods for data analysis, a prototype of the iCount pipeline and example iCLIP analyses where we studied three different proteins.

Tipologija: 3.13 Organiziranje znanstvenih in strokovnih sestankov

Šifra rezultata: F.18 posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

V projektu smo razvili računske metode in programsko opremo za analizo podatkov sekvenciranja nove generacije, s katerimi želimo bistveno izboljšati učinkovitost in zmogljivost raziskav transkriptoma. Razviti računski sistem in spletni strežnik iCount za analizo podatkov iCLIP in ostalih podatkov RNA-Seq trenutno uporablja preko 30 raziskovalnih skupin v Evropi in širom po svetu. To kaže na dejstvo, da razviti sistem iCount pomembno zapolnjuje splošno

pomanjkanje programskih orodij za tovrstne analize ter tako pomembno prispeva k napredku raziskav transkriptoma in razvoju analitičnih metod in programske opreme za analizo tovrstnih podatkov.

ANG

In this project we have developed computational methods and software tools for the analysis of next-generation sequencing data, which will improve the efficiency of transcriptome research. Over 30 research groups from research institutes around the world are currently using the iCount computational pipeline and web server for iCLIP and other RNA-Seq data analysis. There is a strong interest in iCLIP method by many RNA laboratories worldwide. The current number of users indicates that iCount is filling an important gap in the general lack of computational tools for such analyses and thus significantly contributing to the progress of transcriptome research and the advancement of bioinformatics.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Slovenija se je s tem projektom vključila v aktivni razvoj analitičnih metod in orodij bioinformatike za analizo podatkov visokozmogljivega sekvenciranja. Trenutna uporaba sistema iCount s strani preko 30 raziskovalnih skupin iz raziskovalnih ustanov širom sveta nakazuje, da Slovenija s tem projektom pridobiva potrebno ekspertizo ter pomembno prispeva k vodilnim raziskavam in razvoju področja analize podatkov RNA-Seq. Hkrati to vodi do širše razpoznavnosti in promocije slovenske znanosti in njenih inovativnih aplikacij na tem mladem a izredno dejavnem raziskovalnem področju transkriptoma.

ANG

With this project Slovenia is playing an active role in the development of analytical methods and bioinformatics tools for the analysis of high-throughput sequencing data. The current use of iCount by over 30 research groups from research institutes worldwide indicate that Slovenia is acquiring important expertise and significantly contributing to the leading research and development of RNA-Seq data analysis. This also leads to a wider recognition and promotion of Slovene science and its innovative applications on this young yet very active transcriptome research field.

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

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

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

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

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

Komentar

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	izdelkov/storitev na trgu					
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

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

--

14.2. 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:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
računalništvo in informatiko

Tomaž Curk

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljani	12.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/226

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00
1D-E3-DE-E1-7D-2A-47-B3-0F-AF-49-5F-B7-E8-CE-E8-88-A8-8D-18