

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/160

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-9219
Naslov projekta	Posredovanje interakcije med membranskimi strukturami
Vodja projekta	5916 Veronika Kralj-Iglič
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	3.150
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
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

Mikrovesikulacija je zadnja faza procesa brstenja membrane, pri čemer se z membrano obdani deli celične notranjosti odpuščajo v izvencelični prostor. Vse celice lahko odpuščajo mikrovesikle, ki se lahko gibljejo z limfnim in krvnim obtokom in prenašajo vsebino do oddaljenih celic. Mikrovesikli, ki izvirajo iz trombocitov (mikroparticli), vsebujejo biološko aktivne molekule, ki sodelujejo pri nastajanju krvnih strdkov in tako predstavljajo katalitsko površino za nastajanje strdkov. Razumevanje procesov, ki vodijo

do mikrovesikulacije, je zato pomembno pri diagnostiki in zdravljenju tromboemboličnih zapletov, ki imajo negativne medicinske, družbene in ekonomske posledice. Potencialne diagnostične in terapevtske metode bi bile lahko široko uporabne v klinični praksi v medicini in veterini.

Ker so mikrovesikli zelo majhni (manjši od mikrometra) jih ne moremo direktno opazovati pod optičnim mikroskopom, medtem ko priprava za elektronsko mikroskopijo lahko vzorce precej spremeni. Umetne membrane, sestavljene iz fosfolipidnih molekul, so zato primeren modelni sistem za študij procesov, ki potekajo v celičnih membranah, saj je fosfolipidna dvojna plast temeljna sestavina biološke membrane. Orjaški fosfolipidni mehurčki, pripravljene iz fosfolipidnih molekul, pa so dovolj veliki (do nekaj 10 mikrometrov), da jih lahko opazujemo pod optičnim mikroskopom. Tako lahko na modelnem sistemu umetnih membran, ki ga lahko direktno opazujemo, študiramo pojave, ki so pomembni tudi pri 100 krat manjših sistemih celičnih membran.

Da bi bolje razumeli z mikrovesikulacijo povezane mehanizme strjevanja krvi, smo v okviru projekta eksperimentalno študirali vpliv različnih protiteles in plazemskih proteinov, ki *in vivo* delujejo pro oz. anti-koagulantno, na lastnosti orjaških lipidnih mehurčkov, in kolektivne interakcije med njimi. Pravimo, da te molekule posredujejo interakcijo med membranami. Opazovali smo brstenje membran, medsebojno adhezijo mehurčkov in adhezijo brstov na materinsko membrano. Brstenje membrane in adhezijo mehurčkov smo teoretično opisali z modeli, ki izhajajo iz mikroskopskega opisa posameznih gradnikov sistema in metod statistične mehanike. Pri teoretičnem opisu smo iskali konfiguracijo (obliko, lateralno in orientacijsko porazdelitev, električno polje), ki ustreza minimalni prosti energiji sistema. Zastavili smo ustrezne variacijske probleme in jih rešili na različne načine. S teorijo, ki temelji na orientacijskem urejanju membranskih gradnikov, smo razložili stabilnost opaženih tankih membranskih vratov, membranskih nanotub in inverznih heksagonalnih lipidnih faz. S teorijo, ki temelji na orientacijskem urejanju proteinov, ki posredujejo interakcijo med membranama, smo razložili opažen privlak med membranama, ki nosita naboja enakih predznakov.

Sledili smo v prijavi zastavljenemu namenu projekta, ki je bil: boljše razumevanje interakcij med membranami, mikrovesikli in dodanimi učinkovinami, ki so pomembne pri nastajanju krvnih strdkov.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Zastavljeni cilji so bili v celoti doseženi.

V skladu s predlogom smo obravnavali interakcije med membranami, mikroparticli, mikrovesikli in plazemskimi sestavinami. Poskuse smo izvajali na modelnem sistemu: orjaških fosfolipidnih mehurčkih in mikrovesiklih, izoliranih iz periferne krvi. Opazovali smo kolektivne interakcije med mehurčki ob prisotnosti antifosfolipidnih protiteles in kofaktorja za njihovo vezavo na lipide (beta 2 glikoproteina I). Ugotovili smo, da pride do medsebojne adhezije mehurčkov. Izdelali smo hipotezo, da je adhezija membranskih brstov na materinsko membrano osnova zaviranja mikrovesikulacije, kar ima lahko antikoagulantni učinek. Izdelali smo teorijo brstenja membrane kot posledico lateralne in orientacijske preporazdelitve membranskih sestavin. V okviru teorije se membranske sestavine lateralno porazdelijo glede na njihovo značilno obliko in glede na lokalno ukrivljenost membrane. Pri tem je pomembna simetrija sestavine glede na os pravokotno na membrano. Izdelali smo teorijo za opis privlačne interakcije med enako nabitima membranama. Interakcijo med brstom in membrano posredujejo proteini, pri katerih je naboj prostorsko porazdeljen. Ravnovesna prostorska in orientacijska porazdelitev proteinov v raztopini ustreza energijsko najnižjemu stanju, kar je doseženo, če se proteini orientacijsko uredijo v bližini membran.

Iz tematike projekta smo v letih 2007 - 2009 objavili 17 člankov v revijah, ki jih indeksira SCI:

- IGLIČ, A. et al., *Blood cells mol. diseases* 2007, 39, 14-23.
 URBANIJA, J. et al., *Chem. phys. lipids* 2007, 150, 49-57.
 IGLIČ, A. et al., *J. biomech.* 2007, 40, 579-585.
 IGLIČ, A. et al., *J. biomech.* 2007, 40, 11, 2492-2500.
 BOHINC, K. et al., *J. Phys. Chem. C*, 2007, 111, 27, 9709-9718
 GIMSA, U. et al., *Mol. membr. biol.*, 2007, 24, 243-255.
 FRANK, M. et al., *Autoimmun Rev*, 2008, 7, 240-245
 LOKAR, M. et al., *Bioelectrochemistry*, 2008, 73, 2, 110-116.
 VERANIČ, P. et al., *Biophys. j.*, 2008, 95, 4416-4425.
 URBANIJA, J. et al., *Eur. biophys. j.*, 2008, 37, 1085-1095.
 URBANIJA, J. et al., *J. chem. phys.*, 2008, 129, 1-5.
 MAREŠ, T. et al., *J. phys. chem., B* 2008, 112, 16575-16584.
 JANŠA R. et al., *Blood cells mol. dis.* 2008, 41, 124-132.
 MAY S. et al., *J. Phys. Chem. B*, 2008, 112, 1685-1692.
 ŠUŠTAR, V. et al., *Blood cells mol. dis.*, 2009, 42, 223-227.
 FRANK, M. et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009, 874-886
 SCHARA, K. et al., *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2009, 14, 636-656.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Program ni bil spremenjen.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Organiziranje membranskih sestavin v nanodomene je povezano z lokalno ukrivljenostjo membrane
		ANG	Organization of membrane constituents into nanodomains is connected to the local membrane curvature
			Membranske sestavine se v membrani porazdelijo tako, da je skupna

	Opis	SLO	energija membrane najmanjša. Pri tem je pomembno, koliko oblika molekule odstopa od razpoložljive oblike v membrani, ki je določena z njeno lokalno ukrivljenostjo. V poglavju, objavljenem v monografiji smo predstavili rezultate poskusov, ki kažejo na lateralno segregacijo membranskih sestavin. Predstavili smo tudi teoretični opis lateralnega razvrščanja membranskih sestavin glede na ukrivljenost membrane s posebnim poudarkom na originalnem prispevku orientacijskega urejanja membranskih sestavin.
		ANG	The lateral distribution of membrane constituents in the membrane is determined by the minimum of the membrane free energy. Each molecule contributes to the energy by reflecting the mismatch between the intrinsic curvature of the molecule and the local membrane curvature at the site of the molecule. In the chapter published in the monography, experiments which show lateral segregation of membrane constituents and the corresponding theoretical description were presented, with special emphasis on the original contribution - the role of in-plane orientational ordering of membrane constituents.
	Objavljeno v	Kralj-Iglič V., Veranič P.: Curvature-Induced Sorting of Bilayer Membrane Constituents and Formation of Membrane Rafts, In: Advances in planar lipid bilayers and liposomes, Vol. 5 (editor: A. Leitmannova Liu), Elsevier, 2007, 129-149.	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	
	COBISS.SI-ID	22771929	
2.	Naslov	SLO	Mehanizem stabilizacije tankega membranskega vratu
		ANG	Mechanism of stabilization of thin membrane neck
	Opis	SLO	Pri brstenju membrane nastane ozek vrat, ki povezuje brst z materinsko celico. Ker so membranske sestavine več ali manj lateralno gibljive, se molekule tudi lateralno preporazdelijo, tako da je njihova energija najmanjša. Tako se v vratu akumulirajo molekule, ki jim ustreza sedlasta oblika membrane. Take molekule so anizotropne glede na os pravokotno na membrano in je zato njihova orientacija v ravnini membrane pomembna. Pokazali smo, da se anizotropne molekule akumulirajo v ozkem vratu in se tam orientacijsko uredijo, kar stabilizira vrat.
		ANG	In membrane budding, a thin neck is formed, which connects the bud with the mother cell. Since membrane constituents are more or less laterally mobile, molecules exhibit lateral redistribution in such way that their energy is minimal. In the neck, accumulation of molecules which favor saddle-like membrane shape takes place. Such molecules are anisotropic with respect to the membrane normal and their energy depends on the in-plane orientation. We have shown that anisotropic molecules accumulate in the thin neck where they exhibit orientational ordering and thereby stabilize the neck.
	Objavljeno v	Iglič A., Babnik B., Bohinc K., Fošnarčič M., Hägerstrand H., Kralj-Iglič V.: On the role of anisotropy of membrane constituents in formation of a membrane neck during budding of a multicomponent membrane, J Biomech., 2007, 40, 579-585.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	5752660	
3.	Naslov	SLO	Antikoagulantni učinek plazemskih proteinov
		ANG	Anticoagulant effect of plasma proteins
	Opis	SLO	S poskusi smo pokazali, da dodajanje določenih vrst proteinov suspenziji orjaških fosfolipidnih mehurčkov povzroči adhezijo mehurčkov med seboj. Opazili smo, da v primeru, ko mehurček brsti, s proteini posredovana interakcija lahko povzroči, da se brst prilepi na membrano. Brstenje se zato ne zaključi z vesikulacijo. Na osnovi teh rezultatov smo zastavili hipotezo, da pri podobnem procesu in vivo plazemski proteini posredujejo privlačno interakcijo med brstom in materinsko membrano in zavrejo mikrovesikulacijo, kar ima antikoagulantni učinek.
ANG		We have shown experimentally that adding molecules of a certain species to the suspension of giant phospholipid vesicles causes adhesion of vesicles to each other. We have observed that in the process of budding, such mediated interaction can cause adhesion of the bud to the mother membrane. So the budding does not end with pinching off the vesicle. Based on these results	

			we have proposed a hypothesis that in a similar in vivo process the plasma proteins mediate attractive interaction between membranes which suppresses microvesiculation and therefore plays an anticoagulant role.
	Objavljeno v		Urbanija J., Tomšič N., Lokar M., Ambrožič A., Čučnik S., Rozman B., Kandušer M., Igljč A., Kralj-Igljč V.: Coalescence of phospholipid membranes as a possible origin of anticoagulant effect of serum proteins, Chem. Phys. Lipids., 2007, 150, 49-57.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		23283161
4.	Naslov	SLO	Preverjanje hipoteze o zaviranju mikrovesikulacije zaradi adhezije brstov na membrano
		ANG	Validation of the hypothesis on suppression of microvesiculation due to the adhesion of buds to membrane
	Opis	SLO	Plazemski proteini lahko posredujejo privlačno interakcijo med membrano brsta in materinske celice in tako preprečijo mikrovesikulacijo. Izolirali smo mikrovesikle iz periferne krvi zdravih prostovoljk in določili njihovo koncentracijo, plazmo istih oseb pa smo dodali suspenziji orjaških fosfolipidnih mehurčkov in opazovali njihovo adhezijo. Ugotovili smo negativno zvezo med koncentracijo mikrovesiklov in učinkom adhezije. Ta rezultat podpira hipotezo pod točko 3.
		ANG	Plasma proteins can mediate attractive interaction between the membrane of the bud and of the mother cell and thereby prevent microvesiculation. We have isolated microvesicles from the peripheral blood of healthy volunteers and determined concentration of microvesicles while their plasma was added to giant phospholipid vesicles and adhesion was assessed. We have found a negative correlation between the concentration of microvesicles and the effect of adhesion. This result is in favor of the proposed hypothesis (issue 3).
	Objavljeno v		Frank M., Mancek-Keber M., Krzan M., Sodin-Semrl S., Jerala R., Igljč A., Rozman B., Kralj-Igljč V.: Prevention of microvesiculation by adhesion of buds to the mother cell membrane - a possible anticoagulant effect of healthy donor plasma, Autoimmun. Rev., 2008, 7, 240-245.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		23693785	
5.	Naslov	SLO	Celice so med seboj povezane s stabilnimi nanotubami
		ANG	Cells are connected by stable nanotubes
	Opis	SLO	Pokazali smo, da med urotelijskimi celicami obstojajo nanotube, pri čemer smo glede na sestavo in funkcijo ločili dve vrsti. Ista teorija, ki je pojasnila stabilnost ozkih vratov (točka 2) in temelji na orientacijskem urejanju membranskih sestavin, pojasni tudi stabilnost nanotub.
		ANG	We have shown that nanotubular connections exist between urothelial cells, where we have distinguished between two types of nanotubes regarding their composition and function. The same theory which explained the stability of thin necks (issue 2), based on the orientational ordering of membrane constituents, also explained the stability of nanotubes.
	Objavljeno v		Veranič P., Lokar M., Schuetz G.J., Weghuber J., Wieser S., Hagerstrand H., Kralj-Igljč V., Igljč A.: Different types of cell-to-cell connections mediated by nanotubular structures, Biophys J., 95 (2008) 4416-4425
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		24674009	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Prof. Veronika Kralj-Igljč je bila na trimesečnem gostovanju na Univerzi v Trstu, Oddelek za matematiko in informatiko
		ANG	Prof. Veronika Kralj-Igljč was a visiting professor at the University of Trieste, Department of Mathematics and Informatics for 3 months
			V okviru delovanja na Univerzi v Trstu smo izdelali teorijo za opis posredovane interakcije med membranama, ki nosita naboj istega

Opis	SLO	predznaka. Proteine, ki posredujejo interakcijo, smo opisali kot delce s prostorsko porazdeljenim nabojem, ki se v električnem polju uredijo, kar pojasni privlak, opažen pri poskusih. Pri opisu takega sistema smo prvi uvedli rigorozno obravnavanje mikroskopske gostote električnega naboja, kar nam je dalo odlično ujemanje tudi z računalniškimi simulacijami sistema.
	ANG	Within the visit to University of Trieste we have elaborated a theory of mediated interactions between membranes which carry charges of the same sign. The mediating proteins were described as particles with spatially distributed charge which exhibit orientational ordering in the electric field. This effect provides the explanation for the observed attraction. In the description, we have introduced an exact consideration of the microscopic charge density which yielded an excellent agreement with computer simulations of the system.
Šifra	B.05 Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi	
Objavljeno v	Urbanija J., Bohinc K., Bellen A., Maset S., Igljic A., Kralj-Igljic V., P. B. Kumar S.: Attraction between negatively charged surfaces mediated by spherical counterions with quadrupolar charge distribution, J Chem Phys, 129, 105101 (2008)	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	6624084	
2. Naslov	SLO	Prof. Veronika Kralj-Igljic je članica uredniškega odbora The Open Autoimmunity Journal
	ANG	Prof. Vernika Kralj-Igljic is a member of the editorial board of The Open Autoimmunity Journal
Opis	SLO	The Open Autoimmunity Journal je nova revija, namenjena problematiki, povezani z avtoimunimi boleznimi. Prof. Kralj-Igljic je sprejela vabilo v uredniški odbor, opravila recenzentska dela, objavili pa smo tudi članek v tej reviji.
	ANG	The Open Autoimmunity Journal is a new journal which is devoted to the problems connected to autoimmune diseases. Prof. Kralj-Igljic accepted the invitation to join the editorial board and reviewed manuscripts while we have published a paper in this journal.
Šifra	C.06 Članstvo v uredniškem odboru	
Objavljeno v	Junkar I., Šuštar V., Frank M., Janša V., Bedina Zavec A., Rozman B., Mozetič M., Hagerstrand H., Kralj-Igljic V.: Blood and synovial microparticles as revealed by atomic force and scanning electron microscope, Open Autoimmun J., 1, 50-58.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	4181530	
3. Naslov	SLO	Prof. Kralj-Igljic je vodila bilateralni projekt z R Avstrijo, ki se je zaključil l. 2009.
	ANG	Prof. Kralj-Igljic was a principal investigator of the bilateral project with Republic Austria which was completed in 2009.
Opis	SLO	V okviru slovensko-avstrijskega bilateralnega projekta smo študirali biološko relevantne nelamelarne lipidne faze. Meritve strukture teh faz s sipanjem rentgenskih žarkov so bile opravljene na sinhrotronu v Trstu s strani avstrijskih partnerjev, naša skupina pa je prispevala originalno teorijo, ki temelji na orientacijskem urejanju molekul v ravnini lipidnih enojnih plasti. Ta teorija je pojasnila prehod iz lamelarne v heksagonalno fazo zaradi naraščanja temperature.
	ANG	Within the Slovenian-Austrian bilateral project we have studied biologically relevant nonlamellar lipid phases. The structural data on these phases were obtained by X-ray scattering performed at synchrotrone in Trieste by Austrian colleagues. Our group contributed an original theory based on orientational ordering of lipid molecules in the plane of the monolayer. The theory provided the explanation for the transition from the lamellar phase to the inverted hexagonal phase which takes place due to the increase of the temperature.
Šifra	D.06 Zaključno poročilo o tujem/mednarodnem projektu	
Objavljeno v	Mareš T., Daniel M., Perutkova Š., Perne A., Dolinar G., Igljic A., Rappolt M., Kralj-Igljic V.: Role of Phospholipid Asymmetry in the Stability of Inverted Hexagonal Mesoscopic Phases, J Phys Chem B, 8 (2008) 16575-16584	

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	15026265
4.	Naslov	SLO Ustanovitev raziskovalnega laboratorija "Laboratorij za klinično biofiziko"
		ANG Foundation of the research laboratory "Laboratory of Clinical Biophysics"
	Opis	SLO Na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani je bila l. 2007 ustanovljena raziskovalna skupina "Laboratorij za klinično biofiziko", katerega glavni namen je prenos biofizikalnih metod na klinično zanimive probleme. Ker je posredovana interakcija med membranami klinično pomembna, tudi delo v okviru tega projekta spada v tovrstno problematiko.
		ANG In 2007, a research group "Laboratory of Clinical Biophysics" was founded at the Faculty of Medicine, University of Ljubljana with the aim to link biophysical methods with clinically important problems. Since the mediated interaction between membranes is clinically important, the work within this project can be regarded as relevant in this respect.
	Šifra	D.02 Ustanovitev raziskovalnega centra, laboratorija, študija, društva
	Objavljeno v	REČNIK, Gregor, KRALJ-IGLIČ, Veronika, IGLIČ, Aleš, ANTOLIČ, Vane, KRAMBERGER, Slavko, RIGLER, Igor, POMPE, Borut, VENIGUST, Rok. The role of obesity, biomechanical constitution of the pelvis and contact joint stress in progression of hip osteoarthritis. Osteoarthr. cartil., 2009, 17, 879-882.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	25556185	
5.	Naslov	SLO Člana projektne skupine sta bila mentorja pri treh doktoratih
		ANG Members of the project group were mentors to three Ph.D. students who defended their theses
	Opis	SLO Prof. Veronika Kralj-Iglič je bila mentorica pri doktoratu dr. Blaža Mavčiča na Medicinski fakulteti in pri doktoratu dr. Blaža Babnika na Fakulteti za elektrotehniko, prof. Aleš Iglič je bil mentor dr. Alešu Razingerju na Fakulteti za elektrotehniko.
		ANG Prof. Veronika Kralj-Iglič was a mentor to dr. Blaž Mavčič at the Faculty of Medicine and to dr. Blaž Babnik at the Faculty of Electrical Engineering. Prof. Aleš Iglič was a mentor to dr. Aleš Razinger at the Faculty of Electrical Engineering.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	BABNIK, Blaž. Vpliv surfaktantov na obliko, strukturo in elastične lastnosti liposomov, dobljenih z elektroformacijo : doktorska disertacija. Ljubljana: [B. Babnik], 2007. 103 str., [122] str. pril., ilustr.
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
COBISS.SI-ID	6124116	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Rezultati tega projekta prispevajo k razvoju področja biofizike membran, teorije električne dvojne plasti, pa tudi medicinske znanosti.

Na področju biofizike membran smo izdelali dve teoriji, ki sta pomembni pri procesu mikrovaskulacije: teorijo, ki opisuje z ukrivljenostjo membrane pogojeno lateralno in

orientacijsko porazdelitev membranskih sestavin in teorijo, ki opisuje posredovano privlačno interakcijo med membranama. Obe teoriji temeljita na istem principu: orientacijskem urejanju gradnikov sistema, ki zniža energijo, pri tem stabilizira obliko in porazdelitev, ter pojasni privlak med dvema membranama, ki nosita naboj enakega predznaka. Teorijo, ki opisuje lateralno in orientacijsko porazdelitev membranskih sestavin, smo uporabili pri opisu stabilnosti tankih vratov, ki povezujejo brst z materinsko membrano, membranskih nanotub in inverznih heksagonalnih lipidnih faz.

Pri opisu posredovane privlačne interakcije med membranama smo uporabili rigorozen opis mikroskopske gostote naboja, kar predstavlja novost v teoriji električne dvojne plasti, ki upošteva delce s prostorsko porazdeljenim nabojem.

Na področju medicinskih znanosti smo vzpostavili in vitro eksperimentalen sistem, katerega osnova je suspenzija orjaških fosfolipidnih mehurčkov, in ki je namenjen določanju sposobnosti raztopine, da posreduje privlačno interakcijo med membranama. Vpeljali smo metodo kvantifikacije interakcije med membranami s povprečnim kontaktnim kotom med zlepljenimi mehurčki. Metodo smo uporabili pri študiju učinka antifosfolipidnih protiteles, beta 2 glikoproteina I in plazem različnih oseb.

ANG

Results of this project contribute to the development of the field of membrane biophysics, theory of the electric double layer and to medical science.

In the field of membrane biophysics we have developed two theories which are important for the process of microvesiculation: a theory which describes the curvature-dependent lateral and orientational distribution of membrane constituents, and a theory which describes the mediated attractive interaction between membranes. Both theories are based on the same principle: orientational ordering of the system constituents which lowers the free energy of the system. Orientational ordering stabilizes the shape and the distribution, and also explains the attraction between the like-charged membranes. The theory which describes lateral and orientational ordering of membrane constituents provided explanation for the stability of thin necks connecting the bud and the mother membrane, membrane nanotubes and the inverted hexagonal lipid phase.

In describing the mediated attractive interaction between membranes we have introduced a rigorous consideration of the microscopic charge density, which is a novelty in the theory of the electric double layer of extended charges.

In the field of medical science we have established an in vitro experimental system based on phospholipid vesicles which could be used to assess the ability of the solution to mediate attractive interaction between membranes. We have introduced a method for quantitative assessment of the interaction between membranes, by an average contact angle between the adhered vesicles. The method was used to study the effect of antiphospholipid antibodies, beta 2 glycoprotein I and plasmas of different subjects.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Ekspirimenti z orjaškimi fosfolipidnimi mehurčki so pokazali na možen pomemben učinek plazemskih proteinov pri posredovanju interakcije med membranami. Na osnovi poskusov z antifosfolipidnimi protitelesi in njihovim kofaktorjem za vezavo na lipidne molekule beta 2 glikoproteinom I smo izdelali hipotezo o antikoagulantnem učinku plazemskih proteinov, ki s posredovanjem privlačne interakcije med membranama povzroči adhezijo brsta na materinsko membrano in tako prepreči nastanek prokoagulantnih mikrovesiklov. Potrditev te hipoteze (kot je nakazano v dveh izmed objav, ki so izšle iz tega projekta), bi pomenila pomemben korak pri razumevanju procesov strjevanja krvi. Tako rezultati projekta kažejo na potencialne možnosti razvoja metode za boljše določanje tveganja za tromboembolične dogodke (kot so možganska kap, pljučna embolija in srčni infarkt). Ker so to pogoste bolezni in imajo pomembne posledice za kvaliteto življenja prizadetih, pa tudi družbene in ekonomske posledice, bi imeli ob nadaljevanju raziskav lahko rezultati pomemben učinek na razvoj Slovenije.

ANG

Experiments with giant phospholipid vesicles have shown a possible important effect of plasma proteins in mediating attractive interaction between membranes. Based on experiments with antiphospholipid antibodies and the cofactor for their binding to phospholipids (beta 2

glycoprotein I) we have proposed a hypothesis on anticoagulant effect of plasma proteins. By mediating attractive interaction between membranes, plasma proteins cause adhesion of the bud to the mother membrane and thereby prevent pinching off procoagulant microvesicles from the mother membrane. Validation of this hypothesis, as indicated in two publications within this project, would mean an important step forward in understanding processes involved in blood clot formation. Therefore, results of the project indicate a possibility of the improvement of the method for assessment of the risk for thromboembolic events (such as stroke, lung emboly and miocardial infarction). Since these are common diseases with important consequences for the quality of life and social and economic consequences, continuation of the research could have an important favorable effect on the sevelopment of Slovenia.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input 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/varovanju 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

--

11. Samo za aplikativne projekte!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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 izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
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="text"/>	<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="text"/>	<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="text"/>	<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

--

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:

Veronika Kralj-Iglič	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščenca oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

16.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/160

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

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

C6-3C-71-72-03-92-97-48-D6-CC-0C-EB-14-83-A4-73-5F-06-C0-91