

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/172

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L2-1112
Naslov projekta	Tehnologije znanj za odkrivanje novih zdravilnih učinkovin: analiza in načrtovnje eksperimentov v visokozmogljivostni genetiki
Vodja projekta	12536 Blaž Zupan
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7.080
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	1539 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za računalništvo in informatiko
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	106 Institut "Jožef Stefan"
Družbeno-ekonomski cilj	

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	Lek d.d.
	Naslov	Verovškova 57, 1526 Ljubljana
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Osnovni cilj projekta je razvoj in uporaba nabora računske-intenzivnih orodij za določitev mehanizma delovanja farmakološko aktivnih substanc. Rezultati projekta vključujejo zbirko orodij bioinformatike za podporo na kemijski genomiki temeljčega opisa delovanja zdravil ter načrtovanje eksperimentov pri odkrivanju zdravil, identifikacijo nabora označevalnih genov/mutant z visoko informacijsko vrednostjo za ločevanje med manj in bolj citotoksičnimi molekulami ter za napovedovanje mehanizma delovanja zdravil, ter razvoj visokozmogljivostne in natančne tehnike za določanje viabilnosti in rasti kolonij celic za potencialno uporabo v biosenzorju za hitro razvrščanje molekul glede na njihove kemijsko-genetske interakcije. Natančnejši rezultati so predstavljeni znotraj projektnih nalog T1-T5.

T0 Postavitev informacijskega okolja za delo v skupini.

Informacijsko okolje je bilo vzpostavljeno že v prvem projektnem letu, smo pa v tekočem letu obnovili strežniško infrastrukturo, ki projektu služi za aplikacijski strežnik (npr. ChemoComb), ter infrastrukturo z računsko gručo (~100 procesnih enot, povezanih v skupno infrastrukturo).

T1 Pridobivanje in organizacija podatkovnih zbirk.

Tekom projekta smo razvili infrastrukturo v programskem paketu Orange, ki omogoča pridobivanje in predobdelavo in shranjevanje podatkov iz zunanjih virov. Na podlagi te infrastrukture smo potem razvijali komponente, ki so bili specifične za izbrane zunanje vire, ter nam danes na primer omogočajo enostavno delo z vrsto različnimi podatki iz nabora baz National Center for Biotechnology Information (ZDA), European Bioinformatics Institute (EBI), raznih baz z genskimi skupinami, ontologijami, anotacijami, in baz z interakcijskimi podatki. Vse te baze so v Orange-u dostopne preko skriptnega vmesnika in z uporabo tehnik vizualnega programiranja.

T2 Razvoj pristopov k odkrivanju znanj v podatkih in k bioinformatiki v namene označbe zdravil.

V projektu smo razvijali tehnike za odkrivanje podskupin (angl. subgroup discovery) učinkovin, ki imajo sorodno strukturo in farmakološki učinek. Med temi je najbolj pomemben algoritem, ki kombinira razvrščanje v skupine (profil farmakoloških učinkov) in uvrščanje v skupine (identifikacija skupin učinkovin s pomočjo njihovih strukturnih opisov).

T3 Razvoj tehnik za načrtovanje eksperimentov.

Razvili smo računske tehnike, ki ne samo usmerjajo načrtovanje eksperimentov v smislu testiranja izbranih kemikalij, marveč tudi v smislu zmanjšanja potrebnih sevov, na katerih bi te učinkovine testirali. Algoritmi, ki jih na tem področju razvijamo, so podobni tehnikam za izbor atributov v strojnem učenju, le da smo za naše potrebe te pristope potrebno razširiti za obravnavo problemov z več razrednih spremenljivk.

T4 Implementacija in povezovanje.

Vse postopke smo sproti implementirali in opisali v dokumentaciji programskega sistema Orange Bioinformatics, v katerem smo tehnike, predlagane v tem projektu, tudi razvili.

T5 Pridobivanje eksperimentalnih podatkov.

Prvi korak tega sklopa projekta je bil razvoj izboljšane metode za določanje

fenotipske zmogljivosti kvasovk na agarju, pri čemer smo povečali gostoto kolonij celic na plošči z namenom zmanjšanja potrebne količine preiskovane snovi v presejalnem testu na genovski ravni. Z uporabo tanjših konic za replikacijo smo nadgradili predhodno razviti robotski manipulator s prejšnje največje možne gostote 384 kolonij/ploščo na 1536 kolonij/ploščo. Za določanje fenotipske zmogljivosti so v drugih laboratorijih v uporabi metode, ki temeljijo na meritvah površine kolonije, pri čemer niso upoštevane razlike v oblikah kolonij v prostoru. Da bi se izognili tej napaki, smo razvili pristop, kjer z uporabo presevnega optičnega čitanja plošč s kolonijami, v kombinaciji z lastnim, v ta namen razvitim algoritmom, pridobimo tridimenzionalno obliko posamezne kolonije. Tako razvito platformo smo uporabili za kemijsko genomiko izbranih komercialno dostopnih citotoksičnih snovi. Kemijsko-genomske presejalne teste v modelnem organizmu kvasovki *Saccharomyces cerevisiae* smo izvedli na osemnajstih komercialno dostopnih snoveh s citotoksičnim delovanjem (izbrane so bile tako genotoksične kot ne-genotoksične snovi): cis-platin, metil metansulfonat, mitomicin C, doksorubicin, mitoksantron, 4-nitrokvinolin n-oksidi, busulfan, trans-platin, rifampicin, NaCl, KCl, N-acetil-L-cistein, ranitidin, flufenamska kislina, amiodaron, tetraciklin, teofilin in EDTA. Z uporabo čitalca mikrotitrnih plošč smo izmerili rastne krivulje, s čimer smo določili delovne koncentracije posameznih snovi za presejalni test na genovski ravni. Z novo, v tem projektu razvito metodo za določanje fenotipske zmogljivosti na agarju smo nato izmerili hitrost rasti vsem viabilnim mutantam kvasovke *S. cerevisiae* z izbitim posameznim genom.

V nadaljevanju tega sklopa smo z namenom razvoja prototipske visokozmogljivostne eksperimentalne platforme za hitro razvrščanje molekul glede na njihove kemijsko-genetske interakcije naredili pregled različnih načinov detekcije viabilnosti celic in razvili algoritem za določanje lokalnih podobnosti med profili genetskih oziroma kemogenetskih interakcij. Preizkusili smo več različnih označevalcev viabilnosti celic in ugotovili, da sta najbolj primerna metilen modro in bromkrezol zeleno. Razvili smo metodo za natančno spremljanje stanja hranil in ekskrementov v gojišču, kar bistveno vpliva na rast posameznih kolonij in kar je potrebno upoštevati pri razvoju na kolonijah celic temelječih biosenzorskih naprav. Pokazali smo, da lahko s takšnim eksperimentalnim pristopom napovemo tarče delovanja nekaterim substancam, kar bo predvidoma omogočilo določitev biomarkerskih genov za napovedovanje genotoksičnosti.

Sodelovanje s tujimi inštitucijami

Pri razvoju eksperimentalnih metod smo sodelovali s skupino Prof. Charlesa Boonea s 'Terrence Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research' Univerze v Torontu, Kanada. Sodelovali smo tudi z Department of Biochemistry (A. Kuspa), Baylor College of Medicine, Houston, ZDA, in sicer pri razvoju računske podpore analize rasti pri *Dictyostelium discoideum*, pri čemer je ta priljubljeni modelni organizem podvržen delovanju različnih zdravil. Pri tem eksperimentu je bilo uporabljenih približno 1000 različnih zdravil.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Projekt je dosegel vse zastavljene cilje. Razvili smo nabora računsko-intenzivnih orodij za določitev mehanizma delovanja farmakološko aktivnih substanc, ki smo ga uporabili na objavljenih podatkih, kakor tudi na eksperimentalnih podatkih, pridobljenih v projektu. Razvite tehnike smo uspešno preverili tudi v praksi, o čemer pričajo publikacije v revijah s področja funkcijske genetike in sistemske biologije.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma

sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Po zaključenem prvem letu izvajanja projekta je prenehal delovati dotedanji sofinancer in sodelujoča skupina, enota Raziskave učinkovin v farmacevtski družbi Lek, d.d.. O spremembi smo vnaprej oziroma takoj, ko je bila znana odločitev lastnikov, obvestili ARRS, ki je 22.04.2009 odobril nadaljevanje izvajanja projekta, brez udeležbe ene od treh raziskovalnih skupin in z nespremenjenim načrtom doseganja treh osnovnih ciljev projekta: zbirke orodij bioinformatike, identifikacije nabora genov/mutant in prototipske visokozmogljivostne eksperimentalne platforme. Te cilje smo tudi dosegli.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Prva objava študije z uporabo visokozmogljivostne genetike v Sloveniji – določanje nevrotoksičnosti z modelnim mikroorganizmom	
		ANG	The first publication of a study using high-throughput genetics in Slovenia – analysis of neurotoxicity with a microorganism model	
	Opis	SLO	Z uporabo visokozmogljivostne genetike smo določili molekularni vpliv nevrotoksične fosfolipaze A2 v kvasovki <i>S. cerevisiae</i> . Z orodji bioinformatike smo na osnovi rezultatov presejalnega testa postavili hipoteze in jih v nadaljevanju s fokusiranimi pristopi tudi potrdili. S tem smo pokazali, da je kvasovka izjemno uporaben organizem tudi za določanje molekularskih tarč nevrotoksinov. To nam omogoča, da bomo v projektu razviti pristop za določanje genotoksičnosti uporabili tudi za določanje nevrotoksičnosti.	
		ANG	By using high-throughput genetics we determined molecular mechanism of action of a neurotoxic phospholipase A2 in yeast <i>S. cerevisiae</i> . Based on the results and with the help of bioinformatics tools we generated hypotheses, and tested them. With this study we demonstrated that yeast is an extremely useful organism also for identification of the molecular targets of neurotoxins. This enables us to use the approach developed in the project not only for the identification of genotoxic, but also neurotoxic substances.	
	Objavljeno v		MATTIAZZI, Mojca, JAMBHEKAR, Ashwini, KAFERLE, Petra, DERISI, Joseph, KRŽAJ, Igor, PETROVIČ, Uroš. Genetic interactions between a phospholipase A2 and the Rim101 pathway components in <i>S. cerevisiae</i> reveal a role for this pathway in response to changes in membrane composition and shape. <i>Molecular genetics and genomics</i> , 2010, vol. 283, no. 6, str. 519-530. ICR IF 2.579.	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID		23541287		
2.	Naslov	SLO	Objava metode za kombiniranje kemogenomskih in ekspresijskih podatkov	
		ANG	Publication of a method for combining chemogenomic and gene expression data	
	Opis	SLO	Razvili smo računsko metodo, s katero lahko raziskovalci samo na osnovi kemogenomskih in ekspresijskih podatkov predvidijo natančen mehanistični model delovanja preučevanega perturbagena. Metodo smo implementirali kot spletno stran in je dostopna na http://www.biolab.si/perturbagen/ .	
		ANG	We developed a computational method which allows the researchers to generate an accurate mechanistic model of a studied perturbagen on the basis of chemogenomic and gene expression data. We implemented the method as a web-site, accessible at http://www.biolab.si/perturbagen/ .	
	Objavljeno v		MATTIAZZI, Mojca, CURK, Tomaž, KRŽAJ, Igor, ZUPAN, Blaž, PETROVIČ, Uroš. Inference of the molecular mechanism of action from genetic interaction and gene expression data. <i>Omics (Larchmt. N.Y.)</i> , 2010, vol. 14, no. 4, str. 357-367. JCR IF 2.291.	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID		23789607		
3.	Naslov	SLO	Računska metoda za odkrivanje podskupin iz podatkov s kompleksnim opisom fenotipa	

		ANG	Subgroup discovery from data with complex description of the phenotype
	Opis	SLO	Eksperimenti v biomedicini lahko mnogokrat vključujejo kompleksne izide. Mutacije, izpostavljenost različnim kemikalijam ali pa različnim eksperimentalnim pogojem lahko privedejo do različnih fenotipov organizma, ki ga opazujemo, te pa lahko popišemo z množico spremenljivk. Za obravnavo takih podatkov in v namene odkrivanja povezav med vhodnimi in izhodnimi faktorji smo razvili tehniko odkrivanja podskupin ter jo uspešno uporabili v študiji na kvasovkah.
		ANG	Biomedical experiments often include complex description of the experimental outcome. Mutant strains and cells exposed to various chemicals or range of conditions may be demonstrate a phenotype that is described with a range of descriptors. We have proposed and successfully applied the method of subgroup discovery that can well address such data.
	Objavljeno v		DUARTE, Ricardo Franco-, UMEK, Lan, ZUPAN, Blaž, SCHULLER, Dorit (2009) Computational approaches for the genetic and phenotypic characterization of a <i>Saccharomyces cerevisiae</i> wine yeast collection. <i>Yeast</i> 26(12):675-692. JCR IF 1.805.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		7367764
4.	Naslov	SLO	Arhitektura nove generacije programskega sistema za odkrivanje znanj iz podatkov
		ANG	Architecture of new generation framework for data mining
	Opis	SLO	Razvili smo programsko arhitekturo za sisteme za odkrivanje znanj iz podatkov, ki je še posebej primerna za bioinformatične aplikacije in aplikacije v sistemski biologiji. Članek, ki ga citiramo, opisuje evolucijo razvoja tovrstnih sistemov in poda primerjavo med njimi.
		ANG	We have developed a software architecture for the new generation of data mining platforms, which is particularly useful for applications in bioinformatics and systems biology. The paper that we are citing is describing the evolution of such systems and compares a number of similar existing open source projects of this kind.
	Objavljeno v		Zupan B, Demšar J (2008) Open-source tools for data mining, <i>Clin. lab. med.</i> 28(1): 37-54. JCR IF (2007): 1.57.
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		6280532
5.	Naslov	SLO	Odkrivanje podskupin za iskanje povezav med kemijskimi strukturami in fenotipi v kemogenomiki
		ANG	A subgroup discovery approach for relating chemical structure and phenotype data in chemical genomics
	Opis	SLO	Delo predlaga tehniko odkrivanja znanj iz podatkov, kjer so ti opisani z naborom izhodnih spremenljivk. V delu pokažemo na uporabnost tehnike v kemogenomiki in pri analizi povezav med opisi kemijskih struktur in njihovimi vplivi na (genomski, mutantni) fenotip kvasovke.
		ANG	We propose a new computational approach to subgroup discovery from that with potentially many outcome variables. The proposed approach was successfully applied in chemogenomics to relate description of chemical structured and corresponding yeast (whole-genome, mutant-based) phenotypes.
	Objavljeno v		UMEK, Lan, KAFERLE, Petra, MATTIAZZI, Mojca, ERJAVEC, Aleš, GORUP, Črtomir, CURK, Tomaž, PETROVIČ, Uroš, ZUPAN, Blaž. A subgroup discovery approach for relating chemical structure and phenotype data in chemical genomics. V: DŽEROSKI, Sašo (ur.), GEURTS, Pierre (ur.), ROUSU, Juho (ur.). Machine learning in systems biology : proceedings of the Third International Workshop, September 5-6, 2009.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		7256404

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat

1.	Naslov	SLO	Gostujoči profesor in raziskovalec na Univerzi v Torontu
		ANG	Visiting professor and researcher at the University of Toronto
	Opis	SLO	Od septembra 2010 do avgusta 2011 je član projektne skupine dr. U. Petrovič gostujoči raziskovalec na 'Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research' (CCBR) Univerze v Torontu, Kanada. Raziskovalci na CCBR so izvedli pionirske raziskave na področju funkcijske genomike in visokozmogljivostne genetike pri kvasovki, U. Petrovič pa je vključen v projekte, kjer se te tehnike še dodatno razvijajo in izboljšujejo.
		ANG	Between September 2010 and August 2011 Dr. U. Petrovič, a member of the project team, has been a visiting professor and researcher at the Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research (CCBR) of the University of Toronto, Canada. Pioneering work in the field of functional genomics and high-throughput genetics has been performed at the CCBR, and U. Petrovič has been involved in the project where these approaches are being further developed.
	Šifra	B.05 Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi	
	Objavljeno v	Letno poročilo Inštituta »Jožef Stefan« za leto 2010	
	Tipologija	2.12 Končno poročilo o rezultatih raziskav	
	COBISS.SI-ID	2073200	
2.	Naslov	SLO	Zaključeni doktorat mlade raziskovalke, ki se je usposabljala v okviru projekta
		ANG	Completion of a Ph.D. program by a young researcher, who has participated in the project
	Opis	SLO	Na projektu je poleg ostalih sodelovala tudi mlada raziskovalka, ki je v okviru projektne vsebine pripravila in zagovorila svoj doktorat: Mojca Mattiazzi (somentorja: Uroš Petrovič in Igor Križaj). Bila je dejavna tudi pri publiciranju svojih rezultatov v mednarodnih revijah.
		ANG	Mojca Mattiazzi (co-advisors: Uroš Petrovič and Igor Križaj) was a young researcher that participated and much contributed to the project. She has recently defended her Ph. D. Dissertation. Mojca Mattiazzi has been very active in publishing the results of her research in a peer-reviewed international journals.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v	MATTIAZZI, Mojca. Homeostaza bioloških membran v evkariontski celici: vloga fosfolipaze A2 in cinka : doktorska disertacija. Ljubljana, 2010. XV, 138 str. pril., ilustr.	
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
COBISS.SI-ID	23893543		
3.	Naslov	SLO	Odkrivanje podskupin v podatkih z več odvisnimi spremenljivkami
		ANG	Subgroup discovery from the data with several output variables
	Opis	SLO	Lan Umek je razvijal nove računske postopke, ki lahko odkrivajo in opišejo podskupine eksperimentov z značilnimi povezavami med eksperimentalnim opisom eksperimentiranja (vhodne spremenljivke) in potencialno kompleksnim opisom izida eksperimenta (izhodne spremenljivke). V disertaciji je bila med drugim prikazana uporaba razvitih tehnik na področju kemogenomike.
		ANG	Lan Umek has developed a new computational tools to infer subgroups of data items with strong relations between experimental description (input features) and experimental outcome (output features). Among other practical demonstrations of utility of these methods he showed that they can be successfully employed in knowledge discovery in chemogenomics.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v	UMEK, Lan. Odkrivanje podskupin v podatkih z več odvisnimi spremenljivkami : doktorska disertacija. Ljubljana: [L. Umek], 2011. XV, 177 str.	
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
COBISS.SI-ID	8313684		
4.	Naslov	SLO	Razvoj orodja za odkrivanje znanj iz podatkov Orange

	ANG	Development of Orange, an open-source data mining toolbox
Opis	SLO	Vse računske metode, ki smo jih razvili v projektu, so implementirane v našem odprtokodnem sistemu za analizo podatkov Orange. Program smo tekom projekta razširili z delom za predobdelavo in shranjevanje različnih kemogenomskih javno dostopnih podatkov in podatkov s področja molekularne biologije. V njem smo razvili različne metode, ki so dostopne tako preko skript v Pythonu ali preko grafičnega uporabniškega vmesnika. Publikacija, ki jo navajamo, pa primerja Orange in sorodna odprtokodna orodja.
	ANG	Computational methods that are developed within the project are implemented in Orange, a data mining framework. During the project we have extended Orange with various server-based preprocessing and storage of public chemogenomics and molecular biology data. We have used Orange framework to develop various new data mining approaches that are available either through Python scripting or visual programming. Publication that we are citing here provides a comparison of Orange and similar open-source frameworks.
Šifra	F.06	Razvoj novega izdelka
Objavljeno v	Zupan B, Demšar J (2008) Open-source tools for data mining, Clin. lab. med. 28(1): 37-54. JCR IF (2007): 1.57.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	6280532	
5. Naslov	SLO	Izboljšana metoda za določanje fenotipske zmogljivosti kvasovk na agarju
	ANG	Improved method for agar-based yeast cell growth fitness determination
Opis	SLO	Povečali smo gostoto kolonij kvasovk na plošči z namenom zmanjšanja potrebne količine preiskovane snovi v presejalnem testu na genomski ravni. Nadgradili smo robotski manipulator, da dosega gostoto 1536 kolonij/ploščo (prej 384). Trenutno so v uporabi metode, ki temeljijo na meritvah površine kolonije, pri čemer niso upoštevane razlike v oblikah kolonij v prostoru. Da bi se izognili tej napaki, smo razvili pristop z uporabo presevnega optičnega čitanja plošč s kolonijami, ki v kombinaciji z lastnim algoritmom pridobi tridimenzionalno obliko posamezne kolonije.
	ANG	To minimize the amount of required substances to be tested in the genome-wide screening, a higher density yeast colony array was developed. We upgraded the custom-made robotic manipulator to perform pinning at 1536 colonies/plate (previously 384). Currently used methods measure yeast colony area, which however does not take into account differences in three-dimensional shapes of the colonies. We developed an approach whereby we obtain information on the 3D shape by transmission scanning and using a dedicated algorithm to determine the volume.
Šifra	F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije
Objavljeno v	Letno poročilo Instituta »Jožef Stefan« za leto 2008.	
Tipologija	2.12 Končno poročilo o rezultatih raziskav	
COBISS.SI-ID	2073200	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

V projektu so nastala različna računska orodja in orodja za odkrivanje znanj iz podatkov, ki izvirajo iz raziskav vpliva učinkovin na modelne organizme. Z orodji se je tekom projekta preko naše spletne strani (<http://orange.biolab.si>) seznanila tudi raziskovalna skupina v farmacevtskem gigantu AstraZeneca ter pred leti pričela s samostojno nadgraditvijo našega sicer odprtokodnega projekta (<https://github.com/egonw/AZOrange>). V letu 2010 pa so nas povabili tudi k formalnemu sodelovanju. Rezultat začetnih pogovorov sta dve uspešni vlogi skupnih projektov v koncernu AstraZeneca s pričetkom sodelovanja 1.5.2011 in 1.6.2011. To sodelovanju bo, poleg nadaljevanja sicerjšnjega raziskovalnega sodelovanja z IJS pomenilo tudi nadaljevanje industrijskih partnerstev, ki jih je projekt sicer planiral, a je del teh zaradi ukinitve raziskovalne skupine v podjetju Lek Sandoz zamrlo.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

V projektu smo razvili v svetovnem merilu najbolj natančno analizo rasti celic kvasovke v kolonijah na majhni površini, preko česar lahko določimo fenotipsko zmogljivost posameznih sevov. Ta razvoj je pomemben s stališča povečevanja natančnosti nekaterih tehnik, ki se uporabljajo v visokozmogljivostni genetiki, kakor tudi za razvoj biosenzorjev z živimi celicami mikroorganizmov.

ANG

In the project we developed the most accurate method to date for measuring growth rate of yeast cells in colonies in a small area, which enables determination of fitness phenotype of individual strains. This development is important from the perspective of increase in the accuracy of some of the techniques used in high-throughput genetics, as well as in the design of live cells-based biosensors.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

V projektu smo v Sloveniji vpeljali nove metode visokozmogljivostne genetike in preko njih omogočili razvoj znanj za povečevanje konkurenčnosti farmacevtske industrije. Projekt je pomemben tudi s stališča izobraževanja podiplomskih in dodiplomskih na hitro spreminjajočem in razvijajočem se področju funkcijske genomike.

ANG

In the project we introduced new high-throughput genetics method not previously known in Slovenia, and through that enabled know-how important for competitiveness of pharmaceutical industry. The project is important also because of the training of postgraduate and undergraduate students in the fast-evolving area of functional genomics.

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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Ni uporabljen
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Ni uporabljen
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Ni uporabljen
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških	

F.24	rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

Glede na izstop sofinancerja projekta iz skupine zaradi njegove ukinitve, v zadnjih dveh letih projekta nismo tarčno razvijali metod, da bi bili prilagojeni njegovim potrebam, pač pa smo se osredotočili na bolj splošen razvoj, ki je lahko uporabljen za večji spekter aplikacij. Tako smo poleg genotoksičnosti z razvitimi orodji iskali tudi označevalske gene/mutante nevrotoksičnosti. S tem smo spekter potencialnih uporabnikov s farmacevtske industrije razširili tudi na področje varnosti in varovanja hrane in okolja.

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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<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 checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" 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					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer	Lek d.d.
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	31.250,00 EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	14,00 %
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra
	1. V projektu smo razvili v svetovnem merilu najbolj natančno analizo rasti celic kvasovke v kolonijah na majhni površini, preko česar lahko določimo fenotipsko zmogljivost posameznih sevov.	F.04
	2. V projektu smo razvili prostodostopno programsko okolje, ki omogoča obdelavo podatkov iz visokozmogljive kemogenomike.	F.06
	3.	

	4.		
	5.		
Komentar	Projekt naj bi bil ključen za razvoj sodelujočega raziskovalnega oddelka v podjetju Lek d.o.o. Žal pa je koncem prvega projektne leta tuj lastnik podjetja (Sandoz) ta raziskovalni v celoti oddelek ukinil. Projekt je nato potekal brez sodelovanja sofinancerja, a kot v poročamo v poročilu, so rezultati projekta pomembni za razvoj biofarmacevtike in smo na tem področju že uspeli vzpostaviti zelo pomembna in obetajoča sodelovanja na področju raziskav (Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research, University of Toronto) in razvoja farmacevtske industrije (AstraZeneca).		
Ocena	V prvem projektne letu, ko je sofinancer sodeloval pri projektu, je bilo sodelovanje dobro in je potekalo po načrtu. Ob izstopu oziroma ukinitvi sofinancerja smo v okviru projekta iskali druge, tudi industrijske povezave in jih tudi uspešno našli ter s tem zagotovili nadaljevanje prenosa rezultatov dela v tem projektu v prakso.		
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:

Blaž Zupan	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/172

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ 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](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti 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 (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ 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](#)

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/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/2011-1 v1.01

C7-8E-09-BD-25-5F-E2-18-44-A1-A7-5B-F6-DA-CE-F7-B3-AE-6B-51