

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/284



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J7-2230
Naslov projekta	Protivirusni proteini APOBEC3 in njihova vloga pri obrambi proti retroelementom
Vodja projekta	19649 Marija Nika Lovšin
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	7 INTERDISCIPLINARNE RAZISKAVE
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.01
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Proteini APOBEC3 so citidinske deaminaze s protivirusnim delovanjem. V našem projektu smo raziskovali njihovo protiretroelementno delovanje proti retrotranspozonom. S pomočjo modelnega retrotranspozona iz ribe cebrice ZfL2

smo pokazali, da sesalski proteini APOBEC3, APOBEC1 in AID inhibirajo retrotranspozicijo neodvisno od encimske aktivnosti. Pokazali smo tudi, da prode do inhibicije pred integracijo retrotranspozonske DNA v genom. DA bi raziskali, kdaj v evoluciji so pojavi protiretrotranspozonski učinek proteinov APOBEC, smo preverili protiretrotranspozonsko aktivnost različnim vretenčarskim APOBEC proteinom. Ugotovili smo, da se inhibitorski učinek proteinov APOBEC pojavi že pred nastankom sesalcev. Naše dognanje bistveno vpliva na razumevanje razvoja protivirusnih proteinov. Predlagamo, da je primarna vloga proteinov APOBEC v evoluciji zaščita pred retroelementi in, da se je protivirusna funkcija razvila šele pri sesalcih.

ANG

APOBEC3 proteins are cytidine deaminases with antiviral activity. In our study, antiretroelement activity of APOBEC proteins against retrotransposons was studied. By using zebrafish retrotransposon ZFL2 as a model, we have demonstrated that mammalian APOBEC3, APOBEC1 and AID proteins inhibit retrotransposition independent on their enzymatic activity. We have demonstrated that the inhibition occurs at the pre-integration step of retrotransposition. To reveal when in the evolution, the antiretroelement activity of APOBEC proteins has evolved, several vertebrate APOBEC proteins were analyzed for their antiretrotransposon activity. We have shown, that the inhibitory activity of APOBEC proteins predates mammals. Our findings importantly contribute to the understanding of the evolution of APOBEC function. Moreover, we propose, that the primary role of APOBEC proteins is antiretroelement defense and suggest that antiviral activity arose only later in the evolution of mammals.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Namen našega raziskovalnega projekta je raziskati vlogo proteinov APOBEC3 (A3) v boju proti retroelementom. Proteini APOBEC3 so citidinske deaminaze, ki v različnih gostiteljih inhibirajo retrotranspozicijo številnih retrovirusov in retrotranspozonov. Za študij vpliva proteinov A3 na retrotranspozicijo smo izbrali dva modelna retroelementa, in sicer LINE retrotranspozon iz ribe cebrice ZfL2 in LINE retrotranspozon iz jegulije UnaL2. Po dokazanem inhibitorskem delovanju proteinov A3A in A3B ter nekaterih njunih encimskih mutant na retrotranspozicijo našega modelnega retrotranspozona L2 s pomočjo testa retrotranspozicije v celičnih kulturah smo dobljene rezultate dodatno potrdili tudi z izvedbo kvantitativnega PCR. Kot matrico smo uporabili genomsko DNA, izolirano iz celic, ki so bile kotransfecirane s plazmidoma z zapisom za modelni retrotranspozon L2 in protein APOBEC. Plazmid z retrotranspozonom L2 je označen z neomicinskim markerjem, prekinjenim z intronom. Po prepisu v RNA se intron v celici izreže, reverzna transkriptaza, ki jo kodira retrotranspozon, pa prepíše RNA v cDNA. Integrirna aktivnost retrotranspozonskega proteina potem omogoči vgraditev cDNA v genom. S pomočjo oligonukleotidnih začetnikov, ki so prilegali na fragmente cDNA z izrezanim intronom, smo določili relativno frekvenco te cDNA v vzorcih genomske DNA. Hkrati smo testirali tudi genomsko DNA, izolirano iz celic, transfeciranih z humanim retrotranspozonom L1, kar je dalo primerljive rezultate, in potrdilo, da je mehanizem inhibicije retrotranspozicije ohranjen.

Ugotovili smo, da človeški proteini A3A, A3B, A3C in A3F močno inhibirajo retrotranspozicijo, medtem ko A3G, A3DE, A3H, AID, A2, A1 in mišji A3 nimajo nobenega vpliva. Testi retrotranspozicije v prisotnosti encimsko neaktivnih mutant A3A in A3B so pokazali, da encimsko neaktivni A3A in A3B preprečujeta retrotranspozicijo L2 retrotranspozona. Da bi ugotovili, na kateri stopnji retrotranspozicije pride do inhibicije, smo spremljali nivo cDNA in RNA retrotranspozonske RNA v celici. Ugotovili smo, da podobno kot pri človeškem L1 elementu, A3 proteini preprečujejo retrotranspozicije pred

integracijo nove cDNA v genom in vplivajo na razgradnjo retrotranspozonske cDNA v celici. Na RNA pa nimajo nikakršnega vpliva. Ker je naš modelni retrotranspozon iz cebrice, nas je zanimalo tudi ali lahko predstavniki družine APOBEC, ki so prisotni v cebrici, A2a, A2b in AID, tudi vplivajo na retrotranspozicijo L2 elementa. Rezultati našega testa retrotranspozicije v celičnih kulturah so pokazali, da ti proteini ne vplivajo na retrotranspozicijo. To kaže, da se je protivirusna in protiretrotranspozonska aktivnost proteinov A3 razvila kasneje med evolucijo. Študij APOBEC proteinov smo razširili tudi na in vivo raziskave. Skupaj s sodelavci iz Weizmann instituta v Izraelu smo ugotovili, da protein AID vpliva na izražanje retrotransposona L2 med embrionalnim razvojem cebrice. Vpliv cebričnega proteina AID na izražanje retrotranspozonov smo detektirali tudi pri človeških celičnih linijah.

Naš modelni retrotranspozon L2 je bil pridobljen iz ribe cebrice, pri kateri so prav tako prisotni proteini APOBEC (AID, A2a in A2b), katerih zapise smo vstavili v ustrezen bakterijski vektor ter potrdili njihovo deaminazno aktivnost s pomočjo bakterijskega testa mutagenosti. Tako pri testu retrotranspozicije kot pri metodi kvantitativnega PCR smo dobili negativne rezultate, kar nakazuje, da se je zaščitna vloga proteinov APOBEC pri obrambi proti retroelementom razvila šele kasneje tekom vretenčarske evolucije. Zato smo testirali tudi pred kratkim identificirane proteine APOBEC1 (A1) pri zelenem anoli kuščarju. Po potrditvi njihove citidin deaminazne aktivnosti s testom mutagenosti v bakterijah smo zapis za kuščarjev protein A1 vstavili v ustrezen sesalski vektor, in njegov izražanje potrdili v sesalskih celicah s prenosom Western. S testom retrotranspozicije na retrotranspozonu L2 iz ribe cebrice in humanem retrotranspozonu L1 v sesalskih celicah smo potrdili njihovo inhibitorno delovanje na humani element L1, učinek na relativno frekvenco cDNA v izolirani genomski DNA pa smo zaznali po daljšem času selekcije. Ugotovili smo, da proteini APOBEC iz anole kuščarja inhibirajo retrotranspozivijo L1 retrotranspozonov. Presenetljivo odkritje protiretroelementega delovanja APOBEC proteinov pri nesesalcih je narekovalo genomske analize, ki smo jih naredili skupaj s sodelavci iz Bar Ilan Univerze v Izraelu. Ugotovili smo, da so sledi editirajočega delovanja proteinov APOBEC bolj razširjene kot smo sprva pričakovali.

Naša hipoteza je bila, da so proteini A3 vpleteni tudi v metabolizem molekul RNA, zato smo pripravili vektorje z inserti za proteine A3B, A3C, A3DE in A3H s fuziranim proteinom GFP, za študije RNA vezavnih proteinov z metodo CLIP, ki jo izvajamo skupaj z laboratorijem dr. Uleta (Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, VB). Izražanje fuzijskih proteinov smo potrdili v sesalskih celicah, funkcionalnost proteina GFP pa s pomočjo fluorescenčne mikroskopije. Z metodo imunoprecipitacije smo potrdili, da so proteini APOBEC RNA vezavni proteini. Sledilo bo potrjevanje vezave in identifikacija molekul RNA, vezanih na testirane proteine A3.

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

Opravljen del se ujema z načrtovanim programom projekta in časovno razporeditvijo. Ugotovili smo tudi, da proteini APOBEC preprečujejo retrotranspozicijo in sicer vplivajo na razgradnjo retrotranspozonske cDNA v celici. Študija z encimsko neaktivnimi mutantami so pokazale, da encimska aktivnost ni potrebna za inhibitorno delovanje proteinov A3A in A3B. Ugotovili smo tudi, da ribji proteini APOBEC ne vplivajo na inhibicijo retrotranspozicije, pač pa na izražanje retrotranspozonov. Študije RNA tarč proteinov se nadaljujejo v okviru doktorskega študija mlade raziskovalke Nataše Lindič.

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

V letu 2011 se je projektu priključila podoktorska raziskovalka Maruska Budic, zaradi delavke na porodniškem dopustu.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

	Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	23252263	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Proteini APOBEC3 inhibirajo L1 neodvisno od vezave protein ORF1p
		<i>ANG</i>	APOBEC3 proteins inhibit LINE-1 retrotransposition in the absence of ORF1p binding
	Opis	<i>SLO</i>	V tem znanstvenem članku smo pokazali, da inhibicija retrotranspozicije človeškega L1 retrotranspozona poteka neodvisno od vezave proteinov A3 na protein ORF1p in, da ta proteina ne kolokalizirata v celici. Rezultati kažejo, da inhibicija poteče prek vezave proteinov A3 s proteinom ORF2p ali pa indirektno, po sedaj še neznanem mehanizmu.
		<i>ANG</i>	In this work we demonstrated that the inhibition of retrotransposition does not correlate with the binding of A3 proteins to the L1 retrotransposon ORF1p and that those proteins do not colocalise in the cells. Results of our study suggest that the inhibition occurs either through interaction with ORF2p or through indirect interactions.
	Objavljeno v	New York Academy of Sciences; Natural genetic engineering and natural genome editing; Annals of the New York Academy of Sciences; 2009; Vol. 1178, no. 1; str. 268-275; Impact Factor: 2.670; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.33; A': 1; Avtorji / Authors: Lovšin Nika, Peterlin Matija Boris	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	23645223	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Okvara jedrnega transporta povzroča kopičenje DNA vezavnega proteina transaktivacije.
		<i>ANG</i>	Nuclear import impairment causes cytoplasmic trans-activation response DNA-binding protein accumulation and is associated with frontotemporal lobar degeneration
	Opis	<i>SLO</i>	Glavna komponenta inkluzijskih proteinov pri pacientih z amiotrofno lateralno sklerozo je DNA vezavni transaktivacijski protein imenovan TDP43. Protein se v glavnem nahaja v jedru, v bolezenskih stanjih pa se z ačne kopičiti v citoplazmi. Ugotovili smo, da utišanje karioferina beta 1 in proteina celične apoptoze vplivata na kopičenje TDP43 v citoplazmi. Predlagamo, da ta protein povzroči okvaro pri prenosu TDP43 v jedro, kar vpliva na njegovo kopičenje v citoplazmi in posledično razvoj frontotemporalne lobarne degeneracije.
		<i>ANG</i>	Transactivation response DNA-binding protein (TDP43) accumulation is the major component of protein inclusions found in patients with amyotrophic lateral sclerosis. TDP43 is predominantly located in the nucleus, however, in disease it mislocalizes to the cytoplasm where it aggregates to form inclusions. Knockdowns of karyopherin beta and cellular apoptosis susceptibility protein resulted in marked cytoplasmic accumulation of TDP43. We propose that the latter protein associated with defective nuclear transport may play a mechanistic role in the pathogenesis of the TDP43 lobar degeneration.
		Macmillan Journals; Brain; 2010; Issue 6, Vol. 133; str. 1763-1771; Impact	

	Objavljeno v		Factor: 9.230;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.572; A': 1; Avtorji / Authors: Nishimura Agnes L., Župunski Vera, Rogelj Boris	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID		22616871	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Replikacija in patogeneza MMuLV virusa v misih z izključenim genom za protein A3	
		ANG	Enhanced replication and pathogenesis of Moloney murine leukemia virus in micedefective in the murine APOBEC3 gene	
	Opis	SLO	Človeški protein APOBEC3G, deaminaza iz družine proteinov AID/APOBEC, preprečuje replikacijo številnim retrovirusom, tudi virusu humane imunske pomanjkljivosti, HIV. Vpliv proteina APOBEC3 na okužbo z virusom M-MuLV smo študirali pri miših z izključenim A3 genom. Virus M-MuLV povzroči bistveno hitrejšo in hujšo infekcijo pri miših brez APOBEC3 kot pri miših divjega tipa. Pri mA3-/- miših je prišlo do razvoja levkemije bistveno počasneje kot pri miših divjega tipa. Naša študija kaže, da mA3 preprečuje razmnoževanje in patogenezo virusa M-MuLV in vivo.	
		ANG	Human APOBEC3G (hA3G), a member of the AID/APOBEC family of deaminases, is a restriction factor for human immunodeficiency virus (HIV). The role of mA3 in restriction of retroviral infection could be studied in mA3 -/- knockout mice, where the gene is inactivated. M-MuLV-infected mA3 -/- mice showed higher levels of infection at very early times compared to wild-type. M-MuLV-infected mA3 +/+ mice developed leukemia more slowly compared to animals lacking one or both copies of mA3 although the resulting disease was similar (T-lymphoma). These studies indicate that mA3 restricts M-MuLV in vivo.	
	Objavljeno v		Academic Press.; Virology; 2009; Vol. 385, no. 2; str. 455-463; Impact Factor: 3.042;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.964; Avtorji / Authors: Low A., Okeoma Chioma M., Lovšin Nika, Heras M. de las, Taylor T. H., Peterlin Matija Boris, Ross S. R., Fan H.	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID		8278100	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Karakterizacija RNA tarč proteina TDP-43 in regulacije spajanja	
		ANG	Characterizing the RNA targets and position - dependent splicing regulation by TDP-43	
	Opis	SLO	TDP-43 je jedrni protein, ki veže RNA molekule in tvori inkluzijska telesca pri frontotemporalni lobarni degradaciji (FTLD) in amiotrofični lateralni sklerozi (ALS). Ugotovili smo, da se TDP-43 in vivo preferenčno veže na skupke dolgih UG-bogatih zaporedij. Analiza vezave TDP-43 na RNA iz možgan pacientov s FTLD je pokazala, da je pri tej bolezni največja sprememba v vezavi na nekodirajoči RNA MALAT1 in NEAT1. Poleg tega smo ugotovili, da vezava proteina TDP-43 na pre-mRNA vpliva na alternativno povezovanje RNA, podobno kot je bilo ugotovljeno za Nova proteine. Veliko število alternativnih mRNA izooblik, ki so regulirane s TDP-43, kodirajo proteine, ki nadalje regulirajo razvoj živčevja ali pa so povezani z nevrološkimi boleznimi, kar kaže na pomembno vlogo TDP-43 pri regulaciji alternativnega spajanja v možganih.	
		ANG	TDP-43 is a predominantly nuclear protein that binds RNA and forms inclusion bodies in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We have found that TDP-43 preferentially binds long clusters of UG-rich sequences in vivo. Analysis of RNA binding by TDP-43 in FTLD brains revealed that the greatest increases in binding were to the MALAT1 and NEAT1 noncoding RNAs. Binding of TDP-43 to pre-mRNAs influenced alternative splicing in a similar position-	

		dependent manner to Nova proteins. Many 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; Avtorji / Authors: Tollervey James R., Curk Tomaž, Rogelj Boris, Brieske 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

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	24658471	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	So proteini APOBEC3 regulatorji genomske stabilnosti?
		ANG	Are APOBEC3 proteins regulators of genomic stability?
	Opis	SLO	Rezultati naših raziskav so bili predstavljeni na mednarodnem srečanju v tujini.
		ANG	Our results were presented at the international scientific meeting.
	Šifra	B.06	Drugo
	Objavljeno v	Noyan Tapan; Trends in genetics; 2011; Str. 84; Avtorji / Authors: Lindič Nataša, Lovšin Nika	
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	1	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Usposabljanje mlade raziskovale
		ANG	Training of a young researcher
	Opis	SLO	Mlada raziskovalka Nataša Lindič, univ.dipl. mikrob. je vključena v projekt od 1.10.2009 naprej. Vpisana je na Podiplomski študij Genetike na Biotehnični fakulteti, UL.
		ANG	Young researcher Nataša Lindič, B.Sc. joined the project in October 2009. She has been enrolled as a PhD student in the program Genetics at the Biological Faculty, University of Ljubljana.
	Šifra	B.06	Drugo
	Objavljeno v	0	
	Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
3.	COBISS ID	24639527	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proteini APOBEC so obrambni mehanizem proti retrotranspozonom
		ANG	APOBEC proteins as host defense mechanisms against retrotransposons
	Opis	SLO	Rezultati naših raziskav so bili predstavljeni v vabljenem predavanju na tujem institutu.
		ANG	Our results were presented in an invited talk at the foreign Institute
	Šifra	B.04	Vabljen predavatelj
	Objavljeno v	Weizmann Institute of Science, Department of Molecular Cell Biology;	

	2010; Avtorji / Authors: Lovšin Nika
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Vse od kar so odkrili proteine APOBEC3, so predmet najbolj vročih raziskav na področju virusa HIV1. Ker veljajo za obetavno tarčo protivirusnih terapij, jih proučujejo v številnih laboratorijih. Kljub temu njihovo delovanje še ni pojasnjeno. V tem projektu uporabljamo najmodernejše metode za študij proteinov APOBEC3 in raziskave so v samem vrhu raziskav virusov. Rezultati naših raziskav niso zanimivi samo za ozek krog znanstvenikov, ampak bodo močno prispevali k razumevanju retrovirusov kar bo narekovalo razvoj novih terapij. Poleg tega bomo razvili nove metode za analizo proteinov in RNA v celici. Rezultati metode CLIP lahko odprejo popolnoma novo področje raziskav proteinov APOBEC3. Predlagane raziskave bodo pripomogle k boljši kakovosti biokemijskih in biomedicinskih raziskav v Sloveniji.

ANG

Since their discovery in 2002, APOBEC3 proteins have been a "hot topic" in the field of HIV1 research. Being a promising target for antiviral treatment, they have been extensively studied. Yet, the mechanisms of their action are still not well understood. The proposed project uses state-of-the-art methods to examine APOBEC3 proteins, and it is on the cutting edge of viral research. Our findings are not interesting only to the scientific community, but will significantly contribute to our understanding of retroviruses and may prompt development of new antiviral therapies. In addition, we will develop novel methods for protein and RNA analyses in the cell. Our "CLIP" analysis of APOBEC3 targets may open a new field of APOBEC3 research. This advancement will be beneficial for the quality of biomedical and biological research in Slovenia.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Dolgoročni cilj naših raziskav je razvoj protivirusnih terapij. Zaradi toksičnosti zdravil, ki se sedaj uporabljajo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV1 in pojava rezistentnih sevov virusa HIV1 so se raziskave razvoja novih protivirusnih terapij preusmerile v analizo specifičnih interakcij med virusom in gostiteljsko celico, kar je bolj ciljan pristop k razvoju novih terapij. Proteini APOBEC3 igrajo pomembno vlogo pri privzeti imunosti, ki se bojuje proti endogenim in eksogenim virusom. Predmet naših raziskav je razumevanje njihovega delovanja, saj je leto neobhodno potrebno za razvoj novih metod zdravljenja. Farmakološko zanimivi rezultati, kot na primer nove RNA tarče proteinov, bodo prispevali k tesnejšemu sodelovanju z farmacevtsko industrijo in posledično boljši povezavi med znanostjo in gospodarstvom v Sloveniji.

ANG

The long term goal of the proposed study is the development of antiviral therapies. Due to the toxicity of currently used therapies and emergence of drug resistant HIV1 strains the drug development has changed its focus from inhibiting viral enzymes to defining specific interactions between virus and host cell with a potential to drug intervention. HIV1

depends heavily on hostcell factors that enable virus to enter the cell, multiply and cause an infection. APOBEC3 proteins play a major role in vertebrate innate immunity, which actively blocks exogenous and endogenous retroviruses. Understanding the mechanism of their antiretroviral activity, a subject of this proposal, is therefore crucial for the development of new therapies. Pharmacologically interesting results, such as novel APOBEC3 RNA targets, will enable further strengthening of our collaboration with the pharmaceutical industry and improvement of the relationship between the scientific community and the economy in Slovenia.

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	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

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	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev					

	dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

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
kemijo in kemijsko tehnologijo

Marija Nika Lovšin

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

15.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/284

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/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

A4-E3-81-A4-74-4D-2B-A0-35-80-70-AA-41-29-83-B0-C8-A7-39-65