

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1101

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

| | |
|--|---|
| Šifra programa | P3-0310 |
| Naslov programa | Celična fiziologija1 10-7 |
| Vodja programa | 3702 Robert Zorec |
| Obseg raziskovalnih ur | 36.550 |
| Cenovni razred | D |
| Trajanje programa | 01.2004 - 12.2008 |
| Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji) | 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 1683 CELICA, biomedicinski center, d.o.o. |

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Dolgoročni cilj raziskav Raziskovalne programske skupine P3 310 CELIČNA FIZIOLOGIJA je razumeti mehanizme komunikacije med celicami v normalnih fizioloških in patoloških pogojih. Pri metazojih, katerih telo je sestavljeno iz velikega števila celic, so se razvili mehanizmi, ki zagotavljajo hitro komunikacijo med njimi. Osnovo te komunikacije predstavlja prenos akcijskih potencialov vzdolž aksonov in sproščanje kemičnih prenašalcev v zunajcelični prostor. V primeru nevronov se ti prenašalci izločijo v sinaptično špranjo, ki je ozek prostor med stikom dveh nevronov- sinapsa. Snovi, ki se sproščajo iz celic, so običajno v citoplazmi celic shranjene v mešičkih, ki so obdani z membrano. Po stimulaciji (običajno je to akcijski potencial, ki mu sledi zvišanje koncentracije prostih kalcijevih ionov v citosolu) se membrana mešičkov zlije (fuzira) s celično membrano (plazmalemo). Temu procesu pravimo eksocitoza. Pri eksocitozi nastane z vodnim medijem napolnjena fuzijska pora, ki omogoča, da molekule, shranjene v lumnu mešička, prehajajo v zunajcelični prostor. Ta proces pa ni prisoten izključno v nevronih, ampak tudi v drugih evkariontskih celicah. V obdobju tega raziskovalnega programa smo študirali različne tipe celic (celice hipofize, astrocite, adipocite, skeletna mišična vlakna, klonalne celice) z namenom odgovoriti na vprašanja v zvezi i) z mehanizmom dostave (transporta) mešičkov do plazmaleme, ii) s fuzijo mešičkov s plazmalemo, iii) s fuzijo mešičkov med seboj, iv) s posledicami fuzije mešičkov s plazmalemo - dostavo molekul na plazmalemo, v) z vprašanji, ki so povezana s citosolnim signaliziranjem, ki regulira transport mešičkov in fuzijo membran mešičkov. Ta ključna vprašanja so bila obravnavana v zvezi s specifičnimi boleznimi, z namenom spoznati nove poglede na mehanizme patoloških procesov na molekularnem nivoju.

Pri raziskavah smo uporabljali metode, ki omogočajo opazovanje/merjenje fizioloških parametrov na ravni posamezne celice in celo na ravni posameznega mešička. Poskusi so potekali na celicah iz primarnih celičnih kultur in klonalnih celicah. Izolirane celice smo raziskovali z različnimi metodami, npr. z elektrofiziološkimi metodami vpete napetosti krpice membrane (patch clamp), s katerimi se merijo spremembe v kapacitivnosti membrane (kapacitivnost membrane je parameter, ki je v linearnem razmerju s površino plazmaleme). Z

drugimi, optičnimi, metodami smo s specifičnimi molekulskimi sondami opazovali spremembe na površini plazmaleme, sledili specifično citosolno porazdelitev celičnih organelov, kot so sekrecijski mešički, lizosomi, zgodnji endocitotski predelki, mitohondriji in drugi; merili smo mobilnost teh organelov in njihove interakcije v pogojih aktivacije/manipulacije različnih sekundarnih prenašalnih sistemov.

V obdobju med letom 2004 do marca 2008 smo objavili 50 člankov v recenziranih revijah. V teh člankih smo opisali tri glavne novosti, ki so pomemben prispevek k razumevanju celične fiziologije. Dve od teh predstavljata novi, izoblikujoči se, paradigmi; prva prinaša nove koncepte o regulaciji lastnosti fuzijske pore, druga pa je povezana z vlogo intermediarnih filamentov pri regulaciji mobilnosti mešičkov. Na osnovi teh rezultatov se nam odpirajo nove priložnosti, da delo nadaljujemo in prispevamo dodatne rezultate v podporo novim paradigmam.

Natančnejši opis hipotez, ki so se razvile kot rezultat naših objav, je naslednji:

Fuzijska pora je energetsko stabilna struktura, katere lastnosti (čas odprtja pore, prevodnost pore) so regulirane s fiziološkimi parametri. Ta trditev je v določeni meri v nasprotju s trenutno uveljavljeno razlago, ki pravi, da je fuzijska pora nestabilna struktura in, da se po začetku procesa fuzije membrana mešička v celoti inkorporira v plazmalemo. V nasprotju s to razlago so meritve elementarnih fuzijskih dogodkov mešička v našem modelu pokazale, da je dominanten način fuzije reverzibilen dogodek (Vardjan in sod., 2007a, b). Naše nadaljnje raziskave so usmerjene v odkrivanje specifičnih vlog sekundarnih prenašalcev, kot so ciklični AMP (cAMP) in molekul (predvsem s SNARE povezane beljakovine), ki zagotavljajo fiziološko regulacijo lastnosti fuzijske pore. K razumevanju strukture pore smo uvedli nov preparat izoliranih membran s pripetimi mešički (Goncalves in sod. 2008).

Pred fuzijo se mešički, ki vsebujejo molekule kemičnih prenašalcev in membranske transporterje, dostavijo do mest fuzije. Njihov transport po citoplazmi prispeva k hitrosti in specifičnosti signaliziranja med celicami. S poskusi na astrocitih smo pokazali, da imajo pri tem transportu pomembno vlogo elementi citoskeleta (Potokar in sod., 2007). V patoloških razmerah (poškodbe, nevrodegenerativne bolezni, etc.) astrociti proliferirajo. Poleg tega pride pri njih do povečanega izražanja intermediarnih filamentov. Ta dejstva odpirajo vprašanja, ali spremembe v mobilnosti mešičkov vplivajo na biologijo astrocitov na splošno. Naša ključna hipoteza, ki temelji na predhodnih poskusih (Potokar in sod., 2008; Stenovec in sod., 2007) je, da se spremembe citoskeleta odražajo na dinamiki mobilnosti mešičkov in na signaliziranju s prenašalci v žičnem tkivu. Te spremembe so zelo verjetno povezane z vlogo astrocitov kot antigen predstavitvenih celic, katero bomo v prihodnje raziskovali na genetsko spremenjenih astrocitih s specifičnimi mutacijami citoskeleta.

Tretja usmeritev naših raziskav je povezana z raziskavami sprememb citoplazemske koncentracije glukoze v posamezni celici. Študirali smo inkorporacijo mešičkov, ki nosijo transportne beljakovine, kot je glutamatni transporter EAAT (Stenovec in sod.; 2007), z namenom, da bi preverili hipotezo, da regulirana eksocitoza lahko neposredno vpliva na transport transportnih molekul ob hkratnih spremembah površine celične membrane. V adipocitih smo pokazali, da z inzulinom sproženo zvečanje površine celične membrane (Chowdhury in sod., 2005) zelo verjetno vpliva na vnos glukoze in na koncentracijo glukoze v citosolu. V prihodnje bomo študirali glukozo v citosolu. Ta nov eksperimentalni pristop vključuje izražanje fluorescenčnih senzorjev za glukozo v posamezni celici, ki delujejo na osnovi procesa FRET in študij sprememb v koncentraciji glukoze v različnih pogojih. V astrocitih nas zanima monitoring sprememb koncentracije glukoze po različnih načinih stimulacije s kemičnimi prenašalci (ATP, noradrenalin, snovi, ki spremenijo koncentracijo prostih kalcijevih ionov v citoplazmi, snovi, ki vplivajo na delovanje mitohondrijev, itd.). Poleg tega smo nadaljevali delo na modelnih celicah adipocitov, ki imajo pomembno vlogo pri razvoju diabetesa tipa II in metabolnem sindromu na splošno.

Ob bazičnih raziskavah smo se usmerili tudi v aplikativne projekte, kot so razvoj tehnologije za proizvodnjo celičnih hibridomov (Gabrijel in sod. 2004; 2008), ki se uporablja za pripravo celičnih cepiv za zdravljenje raka; in v razvoj izdelkov celičnega in tkivnega inženirstva (napredni celični zdravstveni izdelki, tkivni filtri). V ta namen smo začeli razvijati metode za določanje kvalitete celičnih izdelkov, vpeljali smo standardne operativne postopke za kontrolo procesov proizvodnje izdelkov celičnega/tkivnega inženirstva. Sistem vodenja kakovosti predstavlja ključen okvir teh aktivnosti.

Bazične in aplikativne raziskave v našem laboratoriju potekajo v skladu z aktualnimi globalnimi

trendi. Pričakovati je, da bo biomedicina zagotavljala temelj za hitrejši razvoj v bližnji prihodnosti, še posebej kot opora biotehnološki industriji. Hkrati s temi usmeritvami aktivno prispevamo k izobraževanju laične javnosti prek medijev in objave poljudnih člankov v dnevnem časopisu.

Vse naše aktivnosti so bile usmerjene tudi v ustanavljanje mednarodnega sodelovanja prek neformalnih in formalnih bilateralnih in multilateralnih projektov. V zadnjem obdobju smo uspešno zaključili 3 EU projekte in 1 projekt sponzoriran s strani NIH. V letu 2007 smo zaprosili za financiranje 3 projektov; od teh je eden (akronim EduGlia) trenutno v procesu ocenjevanja druge stopnje. V letu 2008 smo nadaljevali pri vzpostavljanju mednarodnih povezovanj raziskovalcev prek postopkov ESF - EUROCORES, EUROMembrane, EuRoSys.

Naše delo je interdisciplinarno in pri takem delu je mednarodno sodelovanje obvezno. V letu 2008 smo organizirali mednarodno konferenco »Mechanism(s) of Exocytosis 2008«, ki je bila zasnovana tako, da je povzelo trenutno stanje in razvoj na tem področju ter določila nadaljne smernice. Znanstveni prispevki na tem kongresu so bili objavljeni v volumnu 1152 znanstvene revije *Annals of the New York Acad.*, *Ann N Y Acad Sci*.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Zastavljeni cilji programa Celična fiziologija so bili v celoti izvedeni. Ne samo na raziskovalnem področju, kjer so poskusi pokazali dve popolnoma novi raziskovalni paradigmi (mehanizem eksocitoze in dinamika transporta mešičkov v astrocitu v normalnih in patoloških razmerah) pač pa tudi na razvoju aplikativnih aspektov uporabe celic in tehnologij za razvoj naprednih medicinskih izdelkov. Na koncu leta 2008 smo od Slovenske akreditacije prejeli listino o podeljeni akreditaciji za dvodimenzionalno kalibracijo mikroskopske slike. Na koncu leta 2008 smo tudi pričeli z aktivnostmi pridobitve dovoljenja za izvajanje raziskav na človeških celicah, saj je v letu 2008 pričel veljati Zakon o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic za zdravljenje. V sklepu ugotavljamo, da realizacija ni bila uspešna le pri izvajanju temeljnih raziskav, pač pa tudi na področju aplikativnih študij.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Ni bilo spremem v vsebini programa.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

| Znanstveni rezultat | | | |
|---------------------|--------------|-----|---|
| 1. | Naslov | SLO | Meritve sproščanja hormonov iz posameznega mešička v kontrolnih in stimuliranih razmerah |
| | | ANG | Measurements of hormone release from a single vesicle in control and stimulated conditions |
| | Opis | SLO | Več desetletij velja, da je mehanizem sproščanja kemičnih prenašalcev in hormonov po eksocitozi enak v kontrolnih in stimuliranih pogojih. Naši rezultati študije kažejo, da v kontrolnih razmerah lahko poteče praznjenje mešička bistveno bolj počasi, kot po stimulaciji. Počasno sproščanje je lahko posledica kinetičnih lastnosti reverzibilno odpirajoče fuzijske pore |
| | | ANG | For decades it was thought that the release of chemical messengers and hormones is similar in control (spontaneous) and stimulated conditions. The results of our study revealed for the first time that under spontaneous conditions the rate of hormone release can be significantly slower. This is considered to be due to kinetic restrictions of the reversible fusion pore |
| | Objavljeno v | | STENOVEC, Matjaž, KREFT, Marko, POBERAJ, Igor, BETZ, William J., ZOREC, Robert. Slow spontaneous secretion from single large dense-core vesicles monitored in neuroendocrine cells. <i>FASEB J</i> , 2004, 18, 18 str. JCR IF: 6.82 |
| | Tipologija | | 1.01 Izvirni znanstveni članek |
| | COBISS.SI-ID | | 1748324 |
| 2. | Naslov | SLO | Regulirana eksocitoza v astrocitih |
| | | ANG | Regulated exocytosis in astrocytes |

| | | | |
|--------------|--------------|--|--|
| | Opis | SLO | Približno stoletje je veljalo, da so celice glije po funkciji bistveno drugačne od nevronov. V zadnjem času pa se je izkazalo, da imajo številne podobnosti. V naši študiji smo prvič pokazali, da v astrocitih poteka uravnavana eksocitoza, katere odvisnost od citoyolne aktivnosti kalcija je podobna tisti v nevronih. Pri tem pa je odzivnost povečevanja površine membrane za dva velikostna razreda bolj počasna. |
| | | ANG | For about a century it was thought that gila cells exhibit distinct functional differences in comparison to neurons. However it the last decade a number of studies indicated astrocytes have funtional similarities to neurons. Our study revealed for th efirst time that regulated exocytosis of astrocytes is similar to that in neurons: i.e. exhibits similar calcium sensitivity, but the kinetics is two orders more slower in comparison to neurons. |
| | Objavljeno v | KREFT, Marko, STENOVEC, Matjaž, RUPNIK, Marjan, GRILC, Sonja, KRŽAN, Mojca, POTOKAR, Maja, PANGRŠIČ, Tina, HAYDON, Philip G., ZOREC, Robert. Properties of Ca ²⁺ -dependent exocytosis in cultured astrocytes. <i>Glia</i> , 2004, 46: 437-445. JCR IF: 4.781 | |
| | Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek | |
| | COBISS.SI-ID | 17672153 | |
| 3. | Naslov | SLO | Vezikulatno sproščanje ATP iz astrocitov |
| | | ANG | Vesicular release of ATP from asrocytes |
| | Opis | SLO | ATP je kemični prenašalec, ki med atsociti uravnava komunikacijo med celicami, a ni povsem jasno, kako se iz astrocitov izloča. V spodnji študiji so objavljeni prvi pomembni podatki o tem, da je ATP skladiščen v mešičkih skupaj s peptidi, da se mobilnost teh mešičkov upočasni po stimulaciji in da se ATP izloči v zunajcelični medij po stimulaciji. |
| | | ANG | ATP is a chemical messengers that in astrocytes mediates cell to cell communication, however the mechanism of release of ATP from astrocytes is not clear. In this study we provide compelling evidence that ATP is stored in peptidergic vesicles , their mobility is attenuated during stimulation, and that their content is reeased into extracellular space following stimulation. |
| | Objavljeno v | PANGRŠIČ, Tina, POTOKAR, Maja, STENOVEC, Matjaž, KREFT, Marko, FABBRETTI, Elsa, NISTRINI, Andrea, PRYAZHNIKOV, Evgeny, KHIROUG, Leonard, GINIATULLIN, Rashid, ZOREC, Robert. Exocytotic release of ATP from cultured astrocytes. <i>J Biol Chem</i> , 2007, 282: 28749-28758. JCR IF: 5.581, | |
| | Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek | |
| COBISS.SI-ID | 23252697 | | |
| 4. | Naslov | SLO | Lastnosti fuzijske pore peptidergičnih mešičkov v mirovanju |
| | | ANG | Fusion pore properties of peptidergic vesicles in resting conditions |
| | Opis | SLO | Za sproščanje kemičnih prenašalcev in hormonov se predvideva, da poteka z nastankom stabilne pore, ki se v naslednji stopnji hitro razširi, da omogoči izstop molekul v lumnu mešička. Spodnja študija je prvič pokazala, da ima fuzijska pora v mirovanju subnanometerske premera, da je dominantna transientna eksocitoza tudi po stimulaciji, ko pa se premer fuzijske pore poveča in je čas v odprtem stanju podaljšan. |
| | | ANG | The release of chemical messengers and hormones from vesicles is thought to proceed through the formation of an initially stable fusion pore, which then expands to mediate the exit of molecules stored in the vesicle lumen. The results of our study revealed for the first time that at rest the fusion pore diameter is in the subnanometer range at rest and that tranisient exocytosis is the dominant mode of exocytosis even after stimulation, during which the effective fusion pore open time and fusion pore diameter get increased |
| | Objavljeno v | VARDJAN, Nina, STENOVEC, Matjaž, JORGAČEVSKI, Jernej, KREFT, Marko, ZOREC, Robert. Subnanometer fusion pores in spontaneous exocytosis of peptidergic vesicles. <i>J Neurosci</i> , 2007,17: 4737-4746. JCR IF: 7.49, SE | |
| | Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek | |
| COBISS.SI-ID | 22654169 | | |
| 5. | Naslov | SLO | Vloga citoskeleta pri transportu mešičkov do mesta fuzije z membrano |
| | | | The role of cytoskeleton on the trasnport of vesicles to the fusion site at the |

| | | |
|--------------|------|--|
| | ANG | plasma membrane |
| Opis | SLO | V astrocitih, ki imajo v premeru tudi več deset mikrometrov, ni jasno, kako se sekretorni mešički, ki potujejo proti plazmalemi transportirajo. V naši študiji smo pokazali, da je pri transportu peptidergičnih mešičkov vloga citoskeleta zelo pomembna. Poleg aktina in mikrotubulov je bilo prvič tudi pokazano, da imajo pri transportu mešičkov pomembno vlogo tudi intermediarni filamenti. |
| | ANG | In astrocytes, which have dimensions of several tens of micrometers, it is not clear how secretory vesicles are delivered to the fusion sites at the plasma membrane. In our study below we have demonstrated for the first time that vesicle delivery to the plasma membrane requires an intact network of cytoskeletal elements. Not only actin and microtubules, but also intermediary filaments. |
| Objavljeno v | | POTOKAR, Maja, KREFT, Marko, LI, Lizhen, ANDERSSON, J. Daniel, PANGRŠIČ, Tina, CHOWDHURY HAQUE, Helena, PEKNY, Milos, ZOREC, Robert. Cytoskeleton and vesicle mobility in astrocytes. Traffic, 2007, 8: 12-20. JCR IF: 6.533 |
| Tipologija | 1.01 | Izvirni znanstveni članek |
| COBISS.SI-ID | | 22326489 |

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

| Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat | | |
|--|--------------|---|
| 1. | Naslov | SLO Določanje kvalitete imunohibridomov |
| | | ANG Determination of the quality of immunohybridomas |
| Opis | SLO | Nove metode zdravljenja rakavih obolenj temeljijo na izdelovanju hibridnih celic med imunskimi in rakavimi celici z namenom, da se izboljša prezentacija antigenov rakavih celic. Pri tem pa je ključno določanje kvalitete hibridnih celic. V tej študiji smo vpeljali novo metodo spremljanja kvalitete hibridnih celic prek spremljanja fuzije lizosomov, ki so vpleteni v prezentacijo antigenov. Nova metoda temelji na rabi kvantitativne konfokalne mikroskopije živo obarvanih celic. |
| | ANG | A new strategy to treat cancer is based on making hybrid cells between immune and cancer cells to improve the cancer cells antigen presentation. However the quality of hybrid cells is not easily determinable. Here we monitored the fusion of lysosomes, which carry the function of antigen presentation in newly formed hybrid cells. The new method employs live imaging of fluorescently marked late endocytic organelles. |
| | Šifra | F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj |
| | Objavljeno v | GABRIJEL, Mateja, KREFT, Marko, ZOREC, Robert. Monitoring lysosomal fusion in electrofused hybridoma cells. Biochim. biophys. acta, Biomembr. 2008, 1778: 483-490. JCR IF: 3.64, |
| | Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek |
| | COBISS.SI-ID | 23815129 |
| 2. | Naslov | SLO Mednarodni simpozij Mehanizmi eksocitoze 2008; 15. srečanje mladih nevroznanstvenikov |
| | | ANG Mechanisms of Exocytosis 2008 |
| Opis | SLO | Mednarodni simpozij Mehanizmi eksocitoze 2008 je potekal od 22.-25. maja 2008 |
| | ANG | The International Meeting "Mechanism(s) of Exocytosis 2008", was held in Ljubljana, May 22-25th 2008. |
| | Šifra | B.01 Organizator znanstvenega srečanja |
| | Objavljeno v | INTERNATIONAL Meeting Mechanism(s) of Exocytosis (2008 ; Ljubljana) Book of abstracts / International Meeting Mechanism(s) of Exocytosis and 15th Young Neuroscientists Meeting, Ljubljana, Slovenia, 22-25 May 2008 ; [editors Marko Kreft ... et al.]. - Ljubljana : LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, 2008 ([Ljubljana] : Birografika Bori). - 75 str. |

| | | |
|--------------|--------------|--|
| | Tipologija | 2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci |
| | COBISS.SI-ID | 238984704 |
| 3. | Naslov | SLO Mednarodni simpozij za celično fiziologijo in bioinženirstvo |
| | | ANG International Cell Physiology & Engineering Meeting |
| | Opis | SLO Mednarodni simpozij za celično fiziologijo in bioinženirstvo; 12. srečanje mladih nevroznanstvenikov; Delavnica za napredno mikroskopijo 26-29. maj 2005 |
| | | ANG International Cell Physiology & Engineering Meeting; 12th Young Neuroscientists Meeting; Advanced Microscopy Workshop; 26-29. May 2005 |
| | Šifra | B.01 Organizator znanstvenega srečanja |
| | Objavljeno v | Book of abstracts / International Cell Physiology & Engineering Meeting [and] 12th Young Neuroscientists Meeting [and] Advanced Microscopy Workshop = Mednarodni simpozij za celično fiziologijo in bioinženirstvo [in] 12. srečanje mladih nevroznanstvenikov [in] Delavnica za napredno mikroskopijo, Lipica, Slovenija, EU, 26.-29. 5. 2005. - Ljubljana : Celica, 2005. - ISBN 961-91257-3-8. - Str. 41, 91. |
| | Tipologija | 2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci |
| COBISS.SI-ID | 220243200 | |
| 4. | Naslov | SLO Akreditacija laboratorija po sistemu SIST EN ISO/IEC 17025:2005 |
| | | ANG Accreditation of the laboratory SIST EN ISO/IEC 17025:2005 |
| | Opis | SLO V okviru akreditacijske listine Slovenska akreditacija priznava laboratoriju usposobljenost za opravljanje naslednje dejavnosti: Kalibracija dvokoordinatnega merilnega sistema slike (konfokalni mikroskop). |
| | | ANG Slovenian accreditation acknowledges the accredited body as being competent for performing the following activity: Twodimensional measureing image system (confocal microscope) |
| | Šifra | D.05 Akreditacija laboratorija |
| | Objavljeno v | Slovenska akreditacija reg. št 814-13/08, 13. november 2008 www.sa.gov.si |
| | Tipologija | 1.25 Drugi članki ali sestavki |
| COBISS.SI-ID | 220243100 | |
| 5. | Naslov | SLO Metoda za označevanje in opazovanje mešičkov v živih evkariontskih celicah. |
| | | ANG |
| | Opis | SLO METODA za označevanje in opazovanje mešičkov v živih evkariontskih celicah / Maja Potokar ... [et al.]. - Ljubljana : Urad RS za intelektualno lastnino, 31.12.2007. - 9 f. Patent podeljen na osnovi prijave št. P-200600112 z dne 04.05.2006, prijavitelj Celica d.o.o. - Št. patenta: SI 22325 A. - BSDOCID136202 |
| | | ANG |
| | Šifra | F.33 Patent v Sloveniji |
| | Objavljeno v | Ljubljana : Urad RS za intelektualno lastnino, 31.12.2007 |
| | Tipologija | 2.24 Patent |
| COBISS.SI-ID | 23741401 | |

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Raziskovalno delo izvedenega programa je pomembno na več ravneh. Predvsem nudi novo znanje o splošnih bioloških procesih na celični ravni, ki so trenutno še slabo raziskani, na primer eksocitoza, transport mešičkov, citosolna homeostaza sekundarnih prenašalcev in metabolitov. Poleg tega delo predstavlja modelni sistem za proučevanje »funkcionalne genomike in proteomike«. Pri večini zapletenih bioloških procesov, ki vključujejo delovanje različnih genov in

proteinov, ni mogoče spremljati fiziološkega procesa v času v živih organizmih. Pri študiju takšnih bioloških procesov se uporabljajo posamezne celice in pa številne tehnike, ki jih uporabljamo bodisi posamezno ali pa sočasno v kombinaciji z drugimi tehnikami. Pri tem želimo odgovoriti na vprašanja glede lastnosti posameznih funkcionalnih modulov, ki prispevajo k delovanju posamezne celice in pa celotnega organizma. Na takšen način lahko proučujemo proces eksocitoze pri laktotrofih. Dinamiko mešičkov pred in po eksocitozi lahko proučujemo tudi pri posameznih celicah, na primer pri astrocitih. Recentne raziskave kažejo, da so astrociti zelo pomembni pri procesiranju informacij v centralnem živčnem sistemu, tako v bolezenskem kot tudi normalnem stanju. Zelo slabo je proučen proces transporta mešičkov v citosolu, pri katerem sodelujejo sekundarni prenašalci in metaboliti. Pri proučevanju tega procesa so zelo pomembne optične tehnike v kombinaciji s fluorescenčnimi molekulkimi označevalci, s pomočjo uporabe le-teh pa se bodo na tem področju v prihodnje odprle nove pomembne smeri raziskav. Pri našem delu smo uporabili tudi preparate tkivnih rezin, in tako smo funkcijo posamezne celice lahko proučevali tudi v okolju, ki je bližje delovanju celice v tkivu. Čeprav predlagano raziskovalno delo ni neposredno povezano s specifičnim bolezenskim stanjem, verjamemo, da bo nekoč pripomoglo k ohranitvi in vzpostavljanju zdravja ljudi. Anteriorni hipofizni hormoni uravnavajo pomembne telesne funkcije kot so rast, razvoj, razmnoževanje in odzivi na stres. Sproščanje teh hormonov uravnavajo faktorji, ki jih sproščajo nevroni (pars intermedia) ali pa cirkulirajoči hipotalamusni faktorji. Le-ti uravnavajo eksocitozo preko interakcij s specifičnimi površinskimi membranskimi receptorji in posledično aktivacijo znotrajceličnih signalnih mehanizmov. Ključnega pomena pri razumevanju neuroendokrine integracije je, da razumemo mehanizme, ki uravnavajo eksocitozo. Šele pred nedavnim so opisali pomembno vlogo astrocitov pri delovanju centralnega živčnega sistema in sicer prav z raziskavami na posameznih celicah. Proučevanje vloge uravnavane eksocitoze v celicah, ki imajo pomembno vlogo pri presnovnem sindromu in sladkorni bolezni, bo pripomoglo k razvoju novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. V okviru raziskovalnega dela smo proučevali poleg temeljnih fizioloških/biofizikalnih aspektov eksocitoze, transporta mešičkov, citosolne signalizacije s sekundarnimi prenašalci in metaboliti, tudi nove aspekte fiziološke delovanja celic v tkivih, transporta mešičkov in homeostaze citosola in sicer v povezavi z neurodegeneracijo, možganskimi poškodbami, presnovnim sindromom in sladkorno boleznijo.

ANG

We believe that the work conducted is significant on several different levels. First, it is interesting in its own right, providing new information about ubiquitous biological processes - exocytosis, vesicle traffic, cytosolic homeostasis of second messengers and metabolites - that at present are not well understood. Second, these are model systems for the study of 'functional genomics and proteomics'. That is, for most complex biological processes involving the specific interactions of dozens of different genes and proteins, it is not possible to monitor the process in real-time in living organisms. For this one has to use single cells and multiple techniques used individually or simultaneously in combination to address questions related to the properties of functional modules contributing to the function of cells and organisms as a whole. Unitary exocytic events in lactotrophs, however, can be studied in this way. Understanding vesicle dynamics prior and after exocytosis can also be studied in single cells such as astrocytes, which are increasingly viewed as essential elements in information processing in the central nervous system in health and disease. The cytosolic events involving second messengers and metabolites that are associated with vesicle traffic are poorly understood and optical techniques in combination with fluorescent molecular probes provide an approach that promises new important directions to be opened in the future. In combination with tissue slices the function of single cells can be placed in the framework of a cell association. Finally, it seems reasonable to hope that this work, while not targeted to any particular disease, will be useful for helping to preserve and promote human health. Anterior pituitary hormones control important bodily functions including growth, development, reproduction, and responses to stress. The release of hormones is controlled by factors released from innervating neurons (pars intermedia), or by circulating hypothalamic factors which via their interaction with specific surface membrane receptors and subsequent activation of intracellular signalling mechanisms control exocytosis. Thus a key to understanding neuroendocrine integration is to understand the mechanisms that control exocytosis. Astrocytes play important roles in the CNS function that have only recently been described, much of this has to be thanked to single cell studies in particular. Addressing the role of regulated exocytosis in cells playing a role in metabolic syndrome and diabetes, will potentially generate new vistas that will help formulate new paradigms for diagnostic/therapeutic approaches. Therefore, the conducted research does not only examine fundamental physiological/biophysical aspects of exocytosis, vesicle traffic, cytosolic signaling with second messengers and metabolites, but additionally reveals new aspects of physiological regulation of hormone and neurotransmitter release, vesicle traffic and cytosolic homeostasis in terms of conditions related to

neurodegeneration, brain trauma, metabolic syndrome and diabetes.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Celična fiziologija je temeljna disciplina, ki prispeva k razvoju novih terapevtskih in diagnostičnih metod v moderni molekularni medicini. Strategija, ki podpira temeljne in aplikativne raziskave na celični ravni, predstavlja pot, ki bo omogočila prenos informacij v podporo hitrejšemu razvoju celotne družbe, vključno slovenske. Bazične raziskave so ključne za izobraževanje bodočih strokovnjakov in širše javnosti. Širša javnost mora biti poučena o razvoju celične biologije in molekularne medicine. Na primer, najnovejše obetajoče raziskave na področju izvornih celic, subcelične fiziologije, celičnega inženirstva, transplantacije celic, biologije in mehanizmov določenih bolezni, mehanizmov zdravljenja, itd. morajo biti predstavljene širši javnosti. Nadalje, reševanje problemov v okviru svetovnih problemov na najvišji možni metodološki ravni bo prispevalo k večji prepoznavnosti, kredibilnosti in kompetentnosti celotne slovenske družbe. Strokovno znanje s področja celične fiziologije, ki je v Sloveniji prisotno že nekaj desetletij, je potrebno za spodbujanje hitrejšega razvoja in ne le v Sloveniji, pač pa globalnem smislu.

ANG

Cell Physiology represents an essential discipline for the development of new therapeutic and diagnostic methods in modern molecular medicine. Therefore, the strategy to support fundamental research and applied research at cellular level represents a strategy to deliver and support a much more rapid development of the whole society, including that in Slovenia. Fundamental research is essential for the education of future experts and also lay public. The latter needs to be educated in term of understanding the new developments in cell biology and molecular medicine. For example: the promising new discoveries in stem cell research, subcellular physiology, cell engineering, cell transplantation, the biology and mechanisms of diseases, the mechanisms of treatment, and others need to be presented to the public. Furthermore, problem solving of universal problems at the highest possible methodological level is increasing the visibility, credibility and competence of the whole society. Expertise in the field of Cell Physiology, which has a tradition of several decades in Slovenia, promises to support more rapid development for Slovenia, contributing significance for global efforts with the family of other nations.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

| Vrsta izobraževanja | Število mentorstev | Od tega mladih raziskovalcev |
|---------------------|--------------------|------------------------------|
| - magisteriji | | |
| - doktorati | 9 | 4 |
| - specializacije | 2 | |
| Skupaj: | 11 | 4 |

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

| Organizacija zaposlitve | Število doktorjev | Število magistrov | Število specializantov |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|
| - univerze in javni raziskovalni zavodi | 8 | | 2 |
| - gospodarstvo | 1 | | |
| - javna uprava | | | |
| - drugo | | | |
| Skupaj: | 9 | 0 | 2 |

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v

obdobju¹⁰

| | Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran) | Število * |
|-----|--|------------------|
| 1. | KREFT, Marko (ur.), CHOWDHURY HAQUE, Helena (ur.), ZOREC, Robert (ur.). International Cell Physiology & Engineering Meeting [and] 12th Young Neuroscientists Meeting [and] Advanced Microscopy Workshop = Mednarodni simpozij za celično fiziologijo in bioinženirstvo [in] 12. srečanje mladih nevroznanstvenikov [in] Delavnica za napredno mikroskopijo, Lipica, Slovenija, EU, 26.-29. 5. 2005. Book of abstracts = Knjiga povzetkov. Ljubljana: Celica, 2005. 107 str. ISBN 961-91257-3-8. [COBISS.SI-ID 220243200] | 68 prispevkov |
| 2. | KREFT, Marko (ur.), ZOREC, Robert (ur.). Celično inženirstvo : navodila za vaje. 1. izd. Ljubljana: LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta: LCI, Celica, biomedicinski center, 2008. 94 str., ilustr. ISBN 978-961-91257-6-2. [COBISS.SI-ID 236976896] | 9 prispevkov |
| 3. | KREFT, Marko (ur.), ZOREC, Robert (ur.). Temelji fiziologije : navodila za vaje. 1. izd. Ljubljana: LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta: LCI, Celica, biomedicinski center, 2008. 106 str., ilustr. ISBN 978-961-91257-5-5. [COBISS.SI-ID 236976384] | 10 prispevkov |
| 4. | CHOWDHURY HAQUE, Helena, KREFT, Marko, ZOREC, Robert. Fiziomika : izbrane vaje iz celične in splošne fiziologije. 2. spremenjena in dopolnjena izd. Ljubljana: LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta: Celica BMSC, 2004. 93 str., ilustr. ISBN 961-91250-0-2. ISBN 961-91257-0-3. [COBISS.SI-ID 128063488] | 13 prispevkov |
| 5. | | |
| 6. | | |
| 7. | | |
| 8. | | |
| 9. | | |
| 10. | | |

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

| Sodelovanje v programski skupini | Število |
|---|----------------|
| - raziskovalci-razvijalci iz podjetij | |
| - uveljavljeni raziskovalci iz tujine | 3 |
| - podoktorandi iz tujine | 2 |
| - študenti, doktorandi iz tujine | 8 |
| Skupaj: | 13 |

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

| |
|---|
| NIH R01 NS36665-05 Capacitance and Fluorescence Monitoring of Exo/Endocytosis QLG3- 2001-02004 Dynamics of extracellular glutamate partner v FP5 okvirnem projektu. QLRT-2001-02918 Generation and characterization of neuroendocrine cells for therapy |
|---|

COST B17 Insulin resistance, obesity and diabetes mellitus in the elderly
BM0602: Adipose Tissue: A Key Target for Prevention of the Metabolic Syndrome
Valdoltra Hospital, Slovenia
University of Colorado Health Sciences Center, USA (Cooperation on the basis of the contract between University of Ljubljana and Colorado state University and University of Colorado, USA)
Penn Medical School, Philadelphia, USA

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

Poleg sredstev od ARRS smo prejeli tudi sredstva od strukturnih skladov
CO Biotechnology and Pharmacy ESSR

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Dolgoročno sodelovanje z družbo Lek, d.d.,
Platforma za biotehnologijo/ Mreža biotehnoških družb in ustanov)
Državna komisija za splošno maturo (Ministrstvo za šolstvo)
Vodenje znanstvenega sveta za interdisciplinarne vede (ARRS)

Recenziranje pri znanstvenih revijah:
Journal of Physiology,
Biophysical Journal,
Journal of Neuroscience,
Nature Methods
Nature Protocols
Neurochemistry International
Recenzent za Norveško raziskovalno agencijo
NIH

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

| | |
|---------------------|--|
| Naslov | Ali tudi mislimo z astrociti? : novi vidiki delovanja celic veznine osrednjega živčevja. |
| Opis | Ali tudi mislimo z astrociti? : novi vidiki delovanja celic veznine osrednjega živčevja / Robert Zorec, Maja Potokar, Marko Kreft. |
| Objavljeno v | V: Delo. - ISSN 0350-7521. - #Letn. #48, #št. #154 (2006), str. 23. |
| COBISS.SI-ID | 21588953 |

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

| | |
|---------------------|--|
| Naslov | TEMELJI fiziologije : navodila za vaje |
| Opis | TEMELJI fiziologije : navodila za vaje / [Uredil: Marko Kreft, glavni urednik: Robert Zorec]. - |
| Objavljeno v | 1. izd. - Ljubljana : LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta : LCI, Celica, biomedicinski center, 2008 ([Ljubljana] : Birografika Bori). - 106 str. : ilustr. ; 21 cm 200 izv. - Kazalo ISBN 978-961-91257-5-5 (Celica) |
| COBISS.SI-ID | 236976384 |

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

| | | |
|----|-----------------------------------|-----------------------------|
| 1. | Naslov predmeta | Patološka fiziologija |
| | Vrsta študijskega programa | dodiplomski: medicina |
| | Naziv univerze/fakultete | UL, MF, |
| 2. | Naslov predmeta | Splošna fiziologija |
| | Vrsta študijskega programa | dodiplomski: biokemija |
| | Naziv univerze/fakultete | UL, FKKT |
| 3. | Naslov predmeta | Celična fiziologija |
| | Vrsta študijskega programa | dodiplomski: biotehnologija |
| | Naziv univerze/fakultete | UL, BF |
| 4. | Naslov predmeta | Elektrofiziološke metode |
| | Vrsta študijskega programa | podiplomski BIOMEDICINA |
| | Naziv univerze/fakultete | UL, MF doktorski študij |
| 5. | Naslov predmeta | Celična biologija |
| | Vrsta študijskega programa | podiplomski. BIOLOGIJA |
| | Naziv univerze/fakultete | UL, BF doktorski študij |
| 6. | Naslov predmeta | Optične metode |
| | Vrsta študijskega programa | podiplomski: BIOMEDICINA |
| | Naziv univerze/fakultete | UL, MF, doktorski študij |
| 7. | Naslov predmeta | Fiziologija |
| | Vrsta študijskega programa | dodiplomski, medicina |
| | Naziv univerze/fakultete | UM, MF |

18. 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 | | | | |

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

| | | | | | | |
|--------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| 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="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="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.03 | Tehnološki razvoj | | | | | |
| G.03.01. | Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.03.02. | Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.03.03. | Uvajanje novih tehnologij | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.03.04. | Drugo: | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.04 | Družbeni razvoj | | | | | |
| G.04.01 | Dvig kvalitete življenja | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.04.02. | Izboljšanje vodenja in upravljanja | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.04.03. | Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.04.04. | Razvoj socialnih dejavnosti | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.04.05. | Razvoj civilne družbe | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.04.06. | Drugo: | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| G.05. | Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete | | | | | |
| 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 type="radio"/> | |
| G.07.02. | Prometna infrastruktura | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

| | | | | | | |
|--------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| 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"/> | |

Komentar¹⁵

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 5., 6. in 7. 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

Podpisi:

| | | |
|-------------------------------|--------|---|
| vodja raziskovalnega programa | | zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev |
| Robert Zorec | in/ali | Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta |
| | | CELICA, biomedicinski center, d.o.o. |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1101

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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, 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](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a