

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/99



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z1-3673
Naslov projekta	Molekularni mehanizem negativne regulacije TLR4 signalne poti preko kompleksa RP105/MD-1
Vodja projekta	25436 Jožica Vašl
Tip projekta	Z Podoktorski projekt
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	10.2012 - 04.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.05 Biokemija in molekularna biologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.05 Druge medicinske vede

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Učinkovito prepoznavanje LPS (lipopolisaharid) zahteva koordinirano sodelovanje več proteinov. TLR4 signalna pot je natančno regulirana. Vezava LPS na MD-2 sproži tvorbo aktivnega homodimera TLR4/MD-2, ki signal prenese v celico preko znotrajcelične TIR domene TLR4. Receptor RP105 je homolog družine TLR, ki za razliko od TLR4 nima znotrajcelične TIR domene. Vzporedno s TLR4, katerega signalizacija je odvisna od proteina MD-2, je funkcionalnost RP105 odvisna od soizražanja proteina MD-1, ki je homolog MD-2. Znano je, da se kompleks RP105/MD-1 veže na kompleks TLR4/MD-2, kar inhibira nastanek aktivnega homodimera TLR4/MD-2 in onemogoča prenos signala v celico. Molekularni model aktivnega homodimera TLR4/MD-2/LPS, predlagan s strani naše raziskovalne skupine,

ki je bil kasneje potrjen z določeno kristalno strukturo, je predstavljala dobro osnovo za študij molekularnega mehanizma negativne regulacije TLR4 signalne poti preko kompleksa RP105/MD-1. LPS se veže v hidrofobni žep proteina MD-2, kar povzroči dimerizacijo TLR4 preko dveh vezavnih mest na zunajcelični domeni (ECD). Glede na homologijo med paroma RP105/MD-1 in TLR4/MD-2 ter znanimi biokemijskimi podatki smo predlagali hipotezo o molekularnem modelu heterotetramera RP105/MD-1:TLR4/MD-2. Hipotezo smo s pomočjo eksperimentalnih rezultatov, pridobljenih skozi podoktorski projekt, tudi potrdili.

Pokazali smo, da konstrukt $RP105TIR_{TLR4}$ inhibira TLR4/MD-2 signalno pot, kar je dodaten dokaz, da ni stvar v odsotnosti TIR domene, ampak drugačen mehanizem vezave RP105 s TLR4, kot je potrjen za aktiven tetramer $(TLR4/MD-2)_2$, ki omogoča signalizacijo ob aktivaciji z LPS. Slednja ugotovitev nas je vodila v še natančnejše molekularno modeliranje heterotetramera. Razmerje vseh proteinov ostaja isto predvidevamo pa, da imata ECD RP105 in TLR4 drugo interakcijsko površino kot TLR4/TLR4 ter se razlikujeta le v tem, da sta TIR domen prostorsko bolj narazen. Poleg zgoraj omenjenega smo potrdili našo drugo hipotezo, da inhibicijo ne določajo interakcije med MD-2 in MD-1, saj v našem modelnem sistemu dobimo inhibicijo TLR4/MD-2 signalizacije že s samim $RP105TIR_{TLR4}$. Pokazali pa smo tudi, da konstrukt $RP105TIR_{TLR4}$ z uvedbo TIR_{TLR4} pridobi lastnosti TLR4 v smislu konstitutivne aktivnosti pri presežnem izražanju proteina.

V zadnjem delu projektnega obdobja smo se lotili še analize interakcijskih površin MD-1 in MD-2. Pripravili smo izboljšan hibridni protein MD-2/MD-1, ki predstavlja potencialno terapevtsko učinkovino, katera bi v primeru LPS okužbe zavrla pretirano vnetje. Uspešno smo pripravili tudi nekaj usmerjenih točkovnih mutacij na h oz. mMD-2. Rezultati so nam dali podatke, kateri je tisti funkcionalni predel MD-2, ki razlikuje mišji model od človeškega. Podatki o razlikah med sistemoma so namreč zelo pomembni, saj se predklinične študije za terapevtike izvajajo v mišjem sistemu.

ANG

TLR4 signaling has to be precisely regulated since a suboptimal response may cause the organism to succumb to infection, while an excessive response may result in sepsis or autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and other disorders. Binding of LPS triggers formation of the active homodimer TLR4/MD-2, which initiates intracellular signal transmission via the intracellular TIR domain of TLR4. RP105 is a TLR homolog lacking an intracellular TIR domain. In parallel with TLR4, whose signaling depends on the secreted extracellular protein MD-2, the full function of RP105 is dependent on co-expression of the MD-2 homolog, MD-1. RP105/MD-1 interact with the TLR4 signaling complex, inhibiting its ability to fully respond to the microbial ligand.

The molecular model of the active TLR4/MD-2/LPS homodimer, which was suggested by our research team and afterwards confirmed by the determination of its crystal structure, provides us with an excellent base to investigate the molecular mechanism of negative regulation of TLR4 signaling by RP105 and its co-receptor MD-1. Briefly, LPS binds to the hydrophobic pocket of MD-2, which causes dimerization of the TLR4 membrane receptor mediated by two binding sites on the extracellular domain of TLR4. Based on the homology between the RP105/MD-1 and TLR4/MD-2 pairs and known biochemical data, we propose a hypothesis that the mentioned complexes form the RP105/MD-1:TLR4/MD-2 heterodimer. The hypothesis was confirmed by the experimental results obtained through post-doctoral project.

Briefly, we have shown that construct $RP105TIR_{TLR4}$ inhibits TLR4/MD-2 signaling pathway, which further proves that it's not about the absence of the TIR domain but different coupling mechanism RP105 with TLR4, as known for an active tetramer $(TLR4/MD-2)_2$, which enables LPS signaling. This finding led us to an even more accurate molecular modeling of heterotetramer.

The ratio of protein remains the same, while we proposed that ECD of RP105 and TLR4 have different interaction surface as TLR4/TLR4. In addition to the above, we have confirmed our second hypothesis that the inhibition is not determined by the interaction between MD-2 and MD-1, since we showed the inhibition of TLR4/MD-2 by $RP105TIR_{TLR4}$. We also showed that the construct $RP105TIR_{TLR4}$ with the introduction of TIR_{TLR4} obtained properties of TLR4 in terms of constitutive activity of the excessive expression of the protein.

In the last part of the project period, we have embarked on further analysis of the interaction surfaces of MD-1 and MD-2. We have provided an improved hybrid protein MD-2/MD-1, which represents a potential therapeutic agent, which in the case of the LPS infection inhibited excessive inflammation.

Additionally, we have successfully prepared some targeted point mutations on h and mMD-2. The results give us information, which is the functional area of MD-2, which differ mouse model from human. Information about the differences between the two systems is very important because pre-clinical studies for drug development are carried out in the mouse system.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Molekularni model aktivnega homodimera TLR4/MD-2/LPS, predlagan s strani naše raziskovalne skupine, ki je bil kasneje potrjen z določeno kristalno strukturo, predstavlja dobro osnovo za študij molekularnega mehanizma negativne regulacije TLR4 signalne poti preko kompleksa RP105/MD-1. LPS se kot monomer preko lipida A veže v hidrofobni žep proteina MD-2, kar povzroči dimerizacijo TLR4 preko dveh vezavnih mest na zunajcelični domeni (ECD). Glede na homologijo med paroma RP105/MD-1 in TLR4/MD-2 ter znanimi biokemijskimi podatki smo predlagali hipotezo, da omenjena para tvorita heterotetramer RP105/MD-1:TLR4/MD-2 v katerem ne more priti do dimerizacije TIR domen. Na podlagi predvidevanj, da je kontakt med MD1-TLR4 in MD-2-RP105 podoben geometriji proteinskih enot aktivnega tetramera (TLR4/MD-2)₂, smo predlagali molekularni model heterotetramera RP105/MD-1:TLR4/MD-2. Doslej so namreč predvidevali, da inhibicijo določa direktna interakcija med MD-2 in MD-1.

Filogenetska analiza je pokazala, da je RP105 od vseh TLR najbolj podoben TLR4. Mutacije ohranjenega cisteinskega vzorca ali delecija ECD pri receptorjema Toll in TLR4 so vodile v konstitutivno aktivno molekulo. V nasprotju je delecija ali mutacija TLR4 na domeni TIR dala neaktiven ali dominantno negativen receptor. Podatki torej nakazujejo, da ima RP105 očitno strukturo inhibitorja signalizacije TLR4, saj nima za signalizacijo neobhodno potrebne TIR domene. Zato smo se v prvem delu projekta lotili priprave konstrukta proteina RP105 (RP105TIR_{TLR4}), ki ima dodano transmembransko (TM) in TIR domeno TLR4. Konstrukt smo pripravili s pomočjo t.i. "Cold Fusion" tehnologije, kjer smo ločeno pripravili PCR fragment z ECD RP105 in lineariziran vektor s TM in TIR domeno TLR4. Tako fragment kot vektor sta na koncih imela vsaj 15 homolognih baznih parov, kar je po transformaciji kompetentnih celic omogočilo homologno rekombinacijo na želenem delu vektorja in rast le tistih bakterijskih celic v selekcijskem mediju, ki so vsebovale ustrezen vektor. Na podlagi našega predlaganega modela in predvidevanj, da je odsotnost TIR v RP105 razlog za njegov inhibični učinek smo pričakovali, da konstrukt RP105TIR_{TLR4} ne bo več inhibiral TLR4/MD-2 signalne poti. Še več, ob prisotnosti MD-1 smo pričakovali celo aktivacijo RP105TIR_{TLR4}, saj so nedavno poročali, da tudi MD-1 veže LPS. Biološko aktivnost konstrukta smo preverili na modelni sesalski celični liniji HEK293. V celice smo s pomočjo lipofekcije vnesli plazmide za TLR4, MD-2, RP105TIR_{TLR4}, MD-1 in CD14 v ustreznih kombinacijah in razmerjih ter reporterske plazmide za spremljanje aktivacije signalne poti, ki vodi do translokacije NF-κB v celično jedro. Po dodatku LPS smo s pomočjo merili aktivacijo luciferaznega gena. Najprej smo z dvojnimi luciferaznimi testom pokazali, da protein RP105 z dodano TIR_{TLR4} ni pridobil sposobnosti aktivaciji signalne poti, kar kaže na pomembno vlogo ECD RP105. Nato smo pokazali, da konstrukt RP105TIR_{TLR4} inhibira TLR4/MD-2 signalno pot, kar dokazuje, da razlog za inhibični učinek RP105 ni le odsotnost TIR domene. Poleg spremljanja luciferazne aktivnosti v lizatu celic smo spremljali tudi tvorbo citokina IL-8 v suprenatantu HEK293 celic in opazili še večji procent inhibicije konstrukta RP105TIR_{TLR4}, kar je dodaten dokaz, da ni stvar v odsotnosti TIR domene ampak drugačen mehanizem vezave RP105 s TLR4 kot je potrjen za aktiven tetramer (TLR4/MD-2)₂, ki omogoča signalizacijo ob aktivaciji z LPS. Slednja ugotovitev nas je vodila v še natančnejše molekularno modeliranje kompleksa TLR4/MD-2:RP105/MD-2 s pomočjo računalniškega programa Chimera. Razmerje vseh proteinov ostaja isto, predvidevamo pa, da imata ECD RP105 in TLR4 drugo interakcijsko površino kot TLR4/TLR4 ter se razlikujeta le v tem, da sta TIR domeni prostorsko bolj narazen. Aktualni model smo preverili in dodatno potrdili s pripravo še dodatnih kombinacij proteinskih konstruktov RP105 in TLR4.

Poleg zgoraj omenjenega smo potrdili tudi našo drugo hipotezo, da inhibicijo ne določajo interakcije med MD-2 in MD-1, saj v našem modelnem sistemu dobimo inhibicijo TLR4/MD-2 signalizacije že s samim RP105TIR_{TLR4} brez prisotnega MD-1, kar kaže na to, da prisotnost MD-1 ni nujna za inhibicijo. Pokazali pa smo tudi, da konstrukt RP105TIR_{TLR4} z uvedbo TIR_{TLR4} pridobi lastnosti TLR4 v smislu konstitutivne aktivnosti pri presežnem izražanju proteina.

Poleg izdelave molekularnega modela heterodimera smo raziskave našega projekta usmerili še na analizo interakcijskih površin na MD-1 in MD-2. Pripravili smo izboljšani hibridni protein MD-2/MD-1, ki veže TLR4, ne prepozna pa LPS ter hkrati onemogoča sekundarno interakcijo s sosednjim TLR4, ki je neobhodno potrebna za aktivacijo. Celično linijo HEK293hTLR4 smo transficirali s plazmidom za divji tip (wt) MD-2 in različnimi količinami plazmida za izboljšani hibrid MD-2/MD-1 v kombinaciji z NF-κB odvisnim luciferaznim reporterskim plazmidom, aktivirali z LPS in nato izmerili luciferazno aktivnost, ki je kazala na učinkovito inhibicijo hibrida. Hibrid MD-2/MD-1 je torej potrdil naša pričakovanja, saj smo pričakovali, da bo deloval kot TLR4 antagonist. Hibrid torej predstavljamo kot potencialno terapevtsko učinkovino, ki bi v primeru LPS okužbe zavrla pretirano vnetje, ker bi se vezala na TLR4.

V zadnjem letu podoktorskega projekta smo uspešno pripravili tudi nekaj usmerjenih točkovnih mutacij na MD-2, tako človekem (h) kot tudi mišjem (m). Točkovne mutacije smo uvedli v plazmid pEFBOS-MD-2 z metodo mestno-specifične mutageneze. Za vse mutante smo preverili nivo izražanja, ustreznost njihove celične lokalizacije, sposobnost veave LPS in aktivnost v sesalčjih celicah (luciferazna aktivnost in nivo izražanja vnetnega citokina IL-8). Najzanimivejša je mutacija na mestu 135, kjer smo valin zamenjali za alanin in kljub kemijsko majhni spremembi dobili presenetljiv rezultat. Mutanta hMD-2V135A je namreč kljub minimalni strukturalni spremembi, alin se namreč od valina razlikuje le po eni metilni skupini, pokazala opazne spremembe glede na wt hMD-2. Topna oblika hMD-2V135A namreč ne veže LPS in tudi ni aktivna,

kot je to značilno za wt hMD-2. Še več, omenjena mutanta je dejansko z eno samo zamenjavo aminokislinskega ostanka pridobila lastnosti wt mMD-2, ki v topni obliki ni aktiven. Rezultat nam torej daje podatek kateri je tisti funkcionalni predel MD-2, ki razlikuje mišji model od človeškega. Podatki o razlikah med sistemoma so namreč zelo pomembni, saj se predklinične študije za terapije izvajajo v mišjem sistemu. Rezultati so nas vodili v pripravo mutante mMD-2A135V, pri kateri pričakujemo, da se bo obnašala kot hMD-2. Mutanta mMD-2A135V je res pridobila lastnosti wt hMD-2, saj je tudi v topni obliki vezala LPS. Poleg zgoraj izpostavljenih mutant smo pripravile še celo vrsto drugih mutacij, ki so nam po delčkih potrjevale naše hipoteze. Naj naštejemo le nekaj mutant izmed njih: L61V, L61VI63V, V135A, V135AL61VI63V, C133F, C133L, C133FV135L, C133LV135A...

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Že iz 4. točke *Poročilo o realizaciji projekta* je razvidno, da je projekt potekal po planu in ni bilo večjih težav pri realizaciji. Realizirali smo zastavljene raziskovalne cilje ter potrdili raziskovalne hipoteze.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Ni sprememb programa raziskovalnega podoktorskega projekta.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	4829210
		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Molekularni mehanizem negativne regulacije TLR4 signalizacije z RP105 in njegovim koreceptorjem MD-1
		ANG Molecular mechanism of negative regulation of TLR4 signaling by RP105 and its coreceptor MD-1
	Opis	<p>Endotoksin (t.i. lipopolisaharid; LPS) je eden izmed najmočnejših aktivatorjev naravnega imunskega odziva, ki prepozna TLR4/MD-2 kompleks. Vezava LPS-a spodbudi tvorbo aktivnega homodimera TLR4/MD-2, ki preko intracelularne TIR domene TLR4 pošlje signal v celico. RP105 je TLR homolog, ki nima intracelularne domene. Signalizacija TLR4 je odvisna od sekrecije ekstracelularnega MD-2. Tudi RP105 je funkcijsko odvisen od izražanja MD-2 homologa, MD-1. Za razliko od MD-2, MD-1 ne veže LPS. RP105 in MD-1 direktno vežeta TLR4 signalni kompleks in inhibirata odziv na endotoksin.</p> <p>Molekularen model aktivnega homodimera TLR4/MD-2/LPS, ki je bil predlagan od naše raziskovalne skupine in bil kasneje tudi potrjen z določitvijo kristalne strukture, je odlična osnova za študijo molekularnega mehanizma negativne regulacije TLR4 signalizacije z RP105 an njegovim koreceptorjem MD-1. LPS se veže v hidrofobni žep MD-2, ki povzroči dimerizacijo TLR4 membranskega receptorja. Dimerizacija vključuje dva vezavna mesta na ekstracelularni domeni TLR4. Na osnovi homologije med RP105/MD-1 in TLR4/MD-2 ter znanimi biokemijskimi podatki, smo postavili hipotezo, da RP105/MD-1:TLR4/MD-2 heterodimerizira in prepreči aktivacijo zaradi odsotnosti TIR domene na RP105. Da bi preverili našo hipotezo smo pripravili himerni protein, ki ima TIR domeno TLR4 pritrjeno na ektodomeno RP105. Pokazali smo, da je himerni protein celo boljši inhibitor TLR4 signalne poti, kot divji tip RP105. Rezultat kaže na to, da odsotnost TIR domene na RP105 ni edini faktor za RP105 inhibitorni vpliv. Na podlagi naših eksperimentalnih podatkov smo predlagali izboljššan molekularni model RP105/MD-1:TLR4/MD-2.</p> <p>Gram-negative bacterial endotoxin (i.e lipopolysaccharide; LPS) is one of the most potent stimulants of the innate immune system, which is recognized by the TLR4/MD-2 complex. Binding of LPS triggers formation of</p>

		<p>the active homodimer TLR4/MD-2, which initiates intracellular signal transmission via the intracellular TIR domain of TLR4. RP105 is a TLR homolog lacking an intracellular TIR domain. In parallel with TLR4, whose signaling depends on the secreted extracellular protein MD-2, the full function of RP105 is dependent on co-expression of the MD-2 homolog, MD-1. MD-1, in contrast to MD-2, does not bind LPS. RP105 is a specific inhibitor of TLR4 signaling in HEK 293 cells, a function conferred by its extracellular domain. RP105 and its helper molecule, MD-1, interact directly with the TLR4 signaling complex, inhibiting its ability to fully respond to the microbial ligand. Moreover, RP105-regulated TLR4 signaling in dendritic cells, as well as endotoxin responses in vivo, label RP105 as a physiological negative regulator of TLR4 responses.</p> <p>The molecular model of the active TLR4/MD-2/LPS homodimer, which was suggested by our research team and afterwards confirmed by the determination of its crystal structure, provides us with an excellent base to investigate the molecular mechanism of negative regulation of TLR4 signaling by RP105 and its co-receptor MD-1. Briefly, the lipid A moiety of monomeric LPS binds to the hydrophobic pocket of MD-2, which causes dimerization of the TLR4 membrane receptor mediated by two binding sites on the extracellular domain of TLR4. Based on the homology between the RP105/MD-1 and TLR4/MD-2 pairs and known biochemical data, we proposed a hypothesis that the RP105/MD-1:TLR4/MD-2 heterodimerizes and prevents activation due to the lack of TIR domain in RP105. To test our hypothesis, we prepared a chimeric protein where the TIR domain of TLR4 is attached to the ectodomain of RP105. We found that the chimeric protein acts as an even better inhibitor of TLR4 signaling than RP105 alone, which tells us that lack of the TIR domain in RP105 is not the only factor for its inhibitory effect. On the basis of our experimental results, we proposed a revised model of TLR4/MD-2:RP105/MD-1 interaction.</p>
	ANG	
Objavljeno v	Abstract book. Maribor: Zavod za zdravstveno varstvo, 2011, str. 254.	
Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	36955909	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Vpliv mutacij aminokislin v hidrofobnem žepu proteina MD-2 na vezavo endotoksina	
		ANG Role of MD-2 hydrophobic pocket on endotoxin binding	
	Opis	SLO Človeški (h) in mišji (m) MD-2 sta si tako strukturno kot funkcijsko izjemno podobna. Razlikujeta pa se v sposobnosti vezave LPS, ko TLR4 ni vezan na MD-2 (t.i. topen MD-2). mMD-2 namreč LPS ne veže, če ni vezan hkrati tudi na TLR4, med tem ko hMD-2 veže LPS tudi ko TLR4 ni prisoten. Divji tip mMD-2 aktivira celice z LPS le, če sta TLR4 in mMD-2 soizražena v istih celicah. Za identifikacijo aminokislinskih ostankov, ki determinirajo funkcijske razlike med topnim h in mMD-2, smo uporabili mestno specifično mutagenozo. Relativno majhna sprememba valina v alanin na 135 mestu hMD-2, je presenetljivo onemogočila vezavo LPS na topen MD-2 in posledično človeški celični odziv spremenila v mišjega.	
			Regardless of overall close structural and functional similarity, human (h) and murine (m) MD-2 show several species-related differences, including the ability of hMD-2, but not mMD-2, to bind LPS in the absence of TLR4. Wild-type mMD-2 can support TLR4-dependent cell activation by LPS only when mMD-2 and mTLR4 are coexpressed in the same cell. In this study,

	ANG	we used site-directed mutagenesis to identify the MD-2 residues that determine functional differences between soluble h and mMD-2. A relatively minute change of valine to alanine at amino acid 135 of hMD-2 surprisingly completely abolished LPS binding to soluble MD-2, converting the humane cellular response to murine-like response.
Šifra	D.10	Pedagoško delo
Objavljeno v	[D. Kert]; 2013; V, 33 f.; Avtorji / Authors: Kert Dominik	
Tipologija	2.11	Diplomsko delo

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Bakterijske infekcije so kljub dostopnosti antibiotikov še vedno eden glavnih vzrokov za nastanek bolezni. Bakterije imajo določeno sposobnost mutiranja. Antibiotiki uničijo tiste bakterije, ki so občutljive na njihovo delovanje, kar pa mutiranim sevom omogoča, da se še bolj razmnožujejo. Gre namreč za preživetje močnejšega. Uporaba antibiotikov dejansko spodbuja razvoj mutiranih super-bakterij, ki so odporne na zdravila. Zgleda, da zdravniki v bolnišnicah in klinikah povsod po svetu izgubljajo bitko proti pojavu vedno novih odpornih bakterijskih infekcij. To je tudi razlog, da je natančno poznavanje molekularnih mehanizmov bakterijskega odziva nujno potrebno.

Cilj našega projekta je bila podrobna določitev molekularnega mehanizma RP105/MD-1, ki deluje kot fiziološki inhibitor signalizacijske poti TLR4. Strukturna, biokemijska in funkcijska analiza inhibitornega kompleksa TLR4/MD-2:RP105/MD-1 je poglobila dosedanje znanje in razumevanje imunologije TLR4. Poleg tega so rezultati zagotovili razvoj metode, kjer bodo RP105/MD-1 in njegovi analogi uporabljeni kot specifični inhibitorji TLR4. Naš interdisciplinarni pristop, ki združuje strokovno znanje strukturne in celične biologije, predstavlja inovativen in izviren doprinos na zelo kompetitivnem področju naravne imunosti. Dolgoročno bodo lahko naši rezultati uporabni pri zdravljenju pretiranih oziroma neprimernih vnetnih procesov, kamor spadajo avtoimunske bolezni, patološki sistemski odzivi na različne poškodbe ter lokalizirane in sistemske infekcije, kot sta npr. sepsa in meningitis. Naša raziskovalna skupina ima obsežno strokovno znanje s področja načrtovanja inhibitorjev TLR receptorjev, saj smo že identificirali in tudi patentirali spojine, ki imajo potencial za zdravljenje vnetnih bolezni. Gre za inhibitorje TLR4/MD-2 aktivacije. Poznavanje in razumevanje vloge receptorskega kompleksa RP105/MD-1 v inhibiciji TLR4 signalizacije bi lahko razširilo uporabnost teh spojin in povečalo uspešnost zdravljenja omenjenih bolezni.

ANG

Bacterial infection continues to cause major disease problems despite the availability of antibiotics. Bacteria have a certain ability to mutate. Antibiotics kill bacteria that are susceptible to their action, but this leaves the field open for mutant strains to multiply even more. It is a case of survival of the fittest. The use of antibiotics actually encourages the development of the mutant, drug-resistant super-bacteria. It seems that doctors in hospitals and clinics around the world are losing the battle against an onslaught of continuously new drug-resistant bacterial infections. That is why a detailed understanding of the molecular mechanism of the response to bacteria is valuable.

Our goal in the proposed project was to determine the detailed molecular mechanism of RP105/MD-1 acting as a physiological inhibitor of the TLR4 signaling pathway. The structural, biochemical and functional determination of the inhibitory TLR4/MD-2:RP105/MD-1 complex had broadened the knowledge of TLR4 immunology. Moreover, the results provided the method of using RP105/MD-1 and its analogs as a specific inhibitor of TLR4. Our interdisciplinary approach

combining expertise of structural and cell biology represents an innovative and original contribution in this very competitive field of innate immunity. Moreover, in the long-term, our results could be used in the treatment of diseases marked by excessive or inappropriate inflammatory processes, including autoimmune diseases, pathological systemic responses to a variety of injuries and localized and systemic infection processes such as sepsis and meningitis. Our group also has great expertise in the design of TLR receptor inhibitors, where we have already identified and patented compounds with the potential for treatment of inflammatory diseases (inhibitors of TLR4/MD-2 activation). Describing a role of the RP105/MD-1 receptor complex in inhibition of TLR4 signaling could broaden the application of these compounds and increase the possibilities to treat these disorders.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Uporaba in bogatenje lastnega znanja je najboljši način trajnostnega razvoja, saj zagotavlja visoko dodano vrednost ob hkratnem ohranjanju okolja. Projekt je bil odprt tudi za sodelovanje z drugimi znanstvenimi institucijami v Sloveniji in s širšim evropskim in svetovnim okoljem. Raziskave na medicinsko pomembnih problemih vodijo k izboljšanju zdravja oz. k zmanjšanju ekonomske in družbeno-socialne škode zaradi bolezni. Predlagana raziskava vsebuje številna orodja sodobne strukturne in celične biologije. Raziskava temelji na odkrivanju osnovnih spoznanj s področja medicine s takojšnjo možnostjo aplikativnih raziskav v farmacevtski industriji. Pridobljena znanja bomo objavili v znanstveni reviji s faktorjem vpliva, saj je članek že v pošiljanju. Nova spoznanja smo predstavili na mednarodnih konferencah v obliki predavanj, kar je pomenilo promocijo za Slovenijo v svetu. Poleg strokovnih srečanj pa smo naše pridobljeno znanje predajali dijakom, diplomantom in doktorandom.

ANG

Taking advantage of and increasing knowledge is the best way of sustainable development ensuring a high added value concomitant with environmental protection. The project was opened for collaboration with other research organizations in Slovenia as well as in Europe and worldwide. The results of research could contribute to health improvement which would lead to lowering of economic and social damage due to diseases. The proposed research project comprises the tools of modern structural and cell biology. The research was based on seeking new basic knowledge in the field of medicine with concomitant possibility for applicative research in industry. The results obtained will be published in scientific journal with an impact factor and was presented in the form of poster at international conference, what was the promotion of Slovenia in the world. Apart from professional meetings, we passed our knowledge to undergraduate and PhD students.

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

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	

G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="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"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura					

			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	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		

13.Izjemni dosežek v letu 2013¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

--

13.2. 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:

Kemijski inštitut

Jožica Vaši

ŽIGKraj in datum:

Ljubljana	14.4.2014
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/99

- ¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)
- ² 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](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ⁴ 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](#)
- ⁵ 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](#)
- ⁶ 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](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)
- ⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)
- ⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹¹ Rubrike izpolnite / 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](#)
- ¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2014 v1.03
8F-ED-71-9C-3F-47-89-8A-57-E9-DD-F3-0A-0A-23-C4-82-6E-DB-1C