

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/187



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J4-2111
Naslov projekta	Molekulski mehanizem sprožitve proteazne aktivnosti bakterijskega represorja LexA
Vodja projekta	7042 Darja Žgur-Bertok
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4650
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	481 Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	4 BIOTEHNIKA 4.06 Biotehnologija 4.06.04 Mikrobna biotehnologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Poškodbe DNA bakterij sprožijo odziv SOS. Poleg popravljanja poškodb, odziv SOS igra ključno vlogo pri porajanju in širjenju rezistenc proti antibiotikom ter sintezi virulentnih dejavnikov patogenih bakterij. Protein LexA je ključni represor genov odziva SOS, ki z

vezavo na nukleotidna zaporedja operatorjev genov SOS, reprimira njihovo izražanje. Poškodbe DNA aktivirajo protein RecA, sledi samocepitve proteina LexA. Cilj projekta je bil razložiti molekularni mehanizem indukcije odziva SOS, sprožitve samo cepitve proteina LexA in pričetek priprave substance, ki bi spožitev preprečila. V ta namen smo izolirali očiščena proteina LexA, RecA*, več različic proteina LexA (necepljivega; protein, ki se močnejše veže na operatorska zaporedja; protein z obema mutacijama) kakor tudi nukleoproteinski filament s proteinom RecA*. S površinsko plazmonsko resonanco (SPR) smo proučevali vezavo omenjenih proteinov na operatorska zaporedja genov: *recA*, *tisB* za toleranco na antibiotike in *cka* za kolicin K. Ugotavljali smo konstante disociacije represorja in preživelost sevov z različicami LexA po tretiranju z agensi, ki poškodujejo DNA. Pripravili smo NTD in CTD domeni proteina LexA ter s SPR dokazali, da oba CTD in NTD, interagirata z RecA*. Dokazali smo, da RecA* sproži samocepitve le prostega LexA, in s tem nadgradili model sistema SOS. V sodelovanju s skupino prof. H.J. Steinhoff-a (Osnabrück, Nemčija) smo analizirali intradomenske razdalje v LexA in v ta namen pripravili mutanto LexA 29-191, ki ima vstavljena dva cisteinska ostanka. Izvedli smo analizo EPR razdalje znotraj monomera LexA v dimeru, ki omogoča modeliranje kompleksa LexA-RecA*, razumevanje pomena njune interakcije za cepitve LexA in odpira pot za pripravo substance, ki bi cepitve preprečila. Slednje ima terapevtski pomen saj s preprečitvijo indukcije odziva SOS, preprečimo porajanje rezistenc proti antibiotikom in povečamo učinkovitost klinično pomembnih antibiotikov. Substance pridobljene na zgoraj omenjeni način že testiramo.

V sodelovanju z dr. Majo Rupnik, smo raziskavo razširili na protein DinR, homolog proteina LexA bakterije *Clostridium difficile*, ki sodi med najpogostejše povzročitelje bolnišničnih črevesnih infekcij. Izolirali smo necepljivo različico proteina DinR, in protein RecA bakterije *C. difficile*. Dokazali smo, da RecA* sproži samo-cepitve proteinov LexA ali DinR, kar nakazuje ohranjenost odziva SOS med bakterijami. Dokazali smo, da ko je represor DinR vezan na specifično DNA, RecA* ne more sprožiti samo-cepitve v DinR. Posledično, je tako kot pri bakteriji *E. coli*, sprožitev odziva SOS odvisna od hitrosti sprostitve proteina DinR iz operatorjev. Z *in silico* analizo so ugotovili 15 potencialnih operatorskih mest DinR v genomu *C. difficile* in s površinsko plazmonsko resonanco (SPR) vezavo DinR potrdili. Rezultati kažejo, da se DinR različno hitro sprošča iz operatorskih mest in posledično nakazujejo kateri geni odziva SOS bodo prepisani prvi. Izdelali smo DNA vezavni motiv DinR za bakterijo *C. difficile*.

ANG

DNA damage induces the SOS response. Besides DNA repair, the SOS response plays a key role in the evolution and dissemination of antibiotic resistances as well as virulence factor production by pathogenic bacteria. LexA is the key regulator of the SOS response, repressing expression of SOS genes by binding to operator sequences. DNA damage activates the RecA protein which induces autocleavage of LexA. The goal of the project was to elucidate the molecular mechanism of SOS induction, autocleavage of LexA and preparation of substances that prevent induction. To that end we isolated wild type LexA, RecA*, several modified LexA proteins (noncleavable; with stronger binding and LexA with both mutations) as well as the nucleoprotein filament with RecA*.

Employing surface plasmon resonance (SPR) we investigated LexA protein binding to operator sequences of genes: *recA*, *tisB* significant for persister formation and *cka* for colicin K. We determined the repressor dissociation constants and survival of strains encoding the mutated LexA proteins following treatment with DNA damaging treatment. The NTD and CTD of LexA were isolated and employing SPR we showed that, both interact with RecA*. We demonstrated that RecA* induces self-cleavage only of free, unbound LexA and thus contributed to the model of the SOS system.

In collaboration with prof. H.J. Steinhoff (Osnabrück, Germany) we analysed the intradomain distances in LexA and for this purpose prepared the LexA 29-191 mutant with two incorporated cysteine residues. EPR analysis of the distance within the monomer

LexA in the dimer was performed for purposes of LexA-RecA* complex modeling, understanding the significance of their interaction for LexA cleavage and to prepare substances that would inhibit cleavage. The latter is of medical significance as by inhibiting SOS induction, the evolution of antibiotic resistance is inhibited and the efficacy of clinically significant antibiotics enhanced. A number of lead substances are already being tested.

In collaboration with dr. Maja Rupnik our research was further encompassed the DinR protein, a LexA homolog of *Clostridium difficile*, which provokes frequent nosocomial gastrointestinal infections. We isolated a noncleavable DinR mutant and the RecA protein of *C. difficile*. We showed that RecA* induces self cleavage of LexA and DinR, indicating conservation of the SOS response. We demonstrated that RecA* induces auto cleavage only of free DinR. Thus as in *E. coli*, induction of the *C. difficile* SOS response depends upon the rate of DinR dissociation. In silico analysis revealed 15 potential DinR binding sites in the *C. difficile* genome which were confirmed with SPR binding of DinR. Our results show variable dissociation rates of DinR and indicate which SOS genes will be initially expressed. A *C. difficile* DinR DNA binding motif was constructed.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Odziv SOS bakterij je induciran ob poškodbah DNA in omogoča njihovo popraviljanje. Ključni regulator odziva SOS je protein LexA, ki z vezavo na operatorska nukleotidna zaporedja reprimira transkripcijo SOS genov. Ob poškodbah DNA je izpostavljena enoverižna DNA na katero se veže protein RecA kar izzove njegovo aktivacijo v RecA*. Slednji nato interagira s proteinom LexA in stimulira njegovo samo cepitev. Dokazano je, da poleg popraviljanja poškodovane DNA odziv SOS igra ključno vlogo pri porajanju in širjenju odpornosti proti antibiotikom ter sintezi virulentnih dejavnikov patogenih bakterij. Cilj projekta je bil razložiti molekularni mehanizem indukcije odziva SOS, sprožitve samo cepitve proteina LexA, priprava substance, ki bi spožitev preprečila.

S tem namenom smo klonirali gene in izolirali proteine divjega tipa w.t., in mutirane različice LexA: (i) mutanta, ki se bolje veže na DNA (LexA71), (ii) necepljiva mutanta LexA119 in (iii) LexA71-119, z obema mutacijama. Izolirali smo tudi protein RecA. Izvedli smo *in vivo* poskuse komplementacije represorja LexA. Deletiran gen *lexA* seva RW542 smo nadomestili z genom za LexA divjega tipa ali z mutiranimi geni *lexA*: (i) za necepljivo različico (LexA119), (ii) mutirani, ki se bolje veže na DNA (LexA71) oz. (iii) z različico z obema mutacijama.

Ob tretiranju bakterij z antibiotiki, pogosto nastanejo perzisterji, bakterije ki so neobčutljive za antibiotike, vendar nimajo genetskega zapisa za odpornost proti antibiotikom. Nedavno so dokazali, da takšne bakterije nastanejo zaradi produkta gena *tisB*, katerega prepis je inhibiran z represorjem LexA. S površinsko plazmonsko resonanco (SPR) smo določili konstante disociacije represorja LexA iz vezavnih zaporedij genov *recA*, *tisB* ter *cka*, za sintezo kolicina K. Konstanta disociacije (1/s) za gen *recA* je bila 0,091, za *tisB* 0,013 in najnižja za gen *cka* 0,003. Z *in vitro* testi cepitve represorja LexA z aktiviranim proteinom RecA* smo dokazali, da je hitrost samo-cepitve LexA odvisna od hitrosti disociacije represorja iz DNA in, da se LexA71 3x stabilneje veže na izbrana operatorska zaporedja.

V okviru projekta smo tudi opravili test preživetja sevov, ki sintetizirajo zgoraj opisane proteine LexA, 30 min, 60 min, 180 min ter 360 min po dodatku 2,5-kratne minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) mitomicina C. Slednji se interkalira med DNA. Dokazali smo, da sev s plazmidom z zapisom za LexA71-119 ne preživi 60 min po tretiranju z antibiotikom, sev z LexA119 pa ne 180 minut po tretiranju. Seva z zapisom za LexA

divjega tipa ter sev, z mutiranim LexA71, tvorita bakterije tolerantne na visoke koncentracije antibiotika mitomicin C, perzisterje, tudi 6 h po tretiranju z antibiotikom. Rezultati kažejo, da *in vivo* z vplivom na afiniteto vezave represorja do tarčnih zaporedij, vplivamo na izražanje funkcij, ki so uravnane z LexA represorjem.

Ker razumevanje molekularnega mehanizma sprožitve odziva SOS, vključno z interakcijo med proteinoma LexA in RecA, odpira pot k preprečevanju sprožitve odziva in porajanja rezistenc proti antibiotikom smo v okviru projekta raziskovali tudi interakcije proteinov LexA in RecA. V ta namen smo poleg LexA proteina divjega tipa, pripravili dve mutirani različici - LexAS119A (necepljiva različica) in LexA QM (protein LexA v cepitvi zmožni konformaciji). Vsi trije proteini LexA so bili pripravljene v koncentraciji 0,5 mg/ml; 20 mM Na-fosfatni pufer, 200 mM NaCl. Izolirali smo tudi protein RecA in pripravili aktivni filament (RecA*) v pufru 20 mM Na-fosfatni pufer, 200 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 1mM ATP-γS, 0,5 mM reducent.

Za študijo interakcije proteinov RecA*- LexA smo "Crosslinker Sulfo-SBED" preko N-reaktivne pripeli na aktivirani protein RecA*. Aktiviranemu RecA* smo dodali protein LexA ali eno od njegovih različic ter z obsevanjem kovalentno povezali proteina RecA* in LexA. Da bi razjasnili kateri amino kislinski ostanki obeh proteinov interagirajo, smo v nadaljevanju uporabili proteazo kimotripsin. Izolirali smo biotinilirane povezane peptide RecA ter LexA. Petim do osmim na proteinski kompleks HPLC ločenim peptidom, smo nato določili N-terminalno zaporedje. V tem sklopu raziskav smo sodelovali s skupino prof. I. Križaja (IJS), dr. L. Kovačič, dr. A. Leonard.

Iz znanih kristalnih struktur RecA* in LexA ter peptidov, ki smo jih določili, da ležijo v razdalji 10 Å ob interakciji proteinov, smo s programom Haddock modelirali kompleks proteinov RecA*-LexA. Pripravili smo NTD ter CTD domeno proteina LexA. Na SPR čipu SA smo izdelali aktivni RecA* in preko injicirali LexA NTD ali LexA CTD ali LexA w.t. Dokazali smo, da ne le LexA CTD temveč tudi LexA NTD interagira z RecA*. V tem sklopu raziskav smo sodelovali z dr. G. Andeluhom (KI) ter V. Hodnik (BF).

V sodelovanju s skupino prof. H.J. Steinhoff-a (Osnabrück, Nemčija) smo izvedli analizo intradomenske razdalje v LexA. Pripravili smo mutanto LexA 29-191 (vstavili smo dva cisteinska ostanka); mutanto spinsko označili in jo zmešali v razmerju 1:2 z nemutirano različico LexA s histidinskim repkom. Kot kontrolo spinskega označevanja smo uporabili spinsko označen heterodimer LexA191-LexA. Heterodimere proteina LexA smo izolirali z Ni-NTA kromatografijo.

V nadaljevanju smo izvedli analizo EPR (electron paramagnetic resonance) razdalje znotraj monomera LexA v dimeru. Dokazali smo, da je predhodno narejena kristalna struktura (Luo, 2001, Cell) neprimerna, ko je protein v raztopini. Z študijo EPR smo dokazali, da je razdalja med CTD in NTD v podenoti dimera LexA nevezanega ali specifično vezanega LexA identična in sicer ~5,4 nm. Slednji rezultat je v skladu z nedavno objavljeno strukturo proteina LexA vezanega na DNA (Zhang, 2010, Nature).

Pridobljeni rezultati nam omogočajo natančno modeliranje kompleksa LexA-RecA* ; razumevanje pomena njune interakcije za cepitev LexA in odpira pot za pripravo substance, ki bi cepitev preprečila.

V okviru raziskav projekta smo tudi pričeli z določanjem kristalne strukture proteina LexA vezanega na DNA SOS vezavna zaporedja. V ta namen smo pripravili in izolirali mutanto represorja LexAEK71-SA119, ki je necepljiva in se bolje veže na DNA. Za pridobitev kompleksa mutiranega LexA proteina vezanega na DNA, smo pripravili nekaj mg *lexA* vezavnih zaporedij genov *tisB* in *cka* (operatorska zaporedja dolžin od 35-43 nukleotidov) ter konsenzno zaporedje (AT CTGT (AT)₄

ACAG AT). Sledila je inkubacija LexAEK71-SA119 z DNA ter zaključno čiščenje LexA-DNA s FPLC (>98% čistega proteina, koncentracije 35-40 mg / ml, protein v 10 mM Tris (pH 7.1 pri 4°C), 75 mM NaCl). S poskusom "nanoscreen" modificirano sestavo optimizacijskega pufru: 0.1M Bis-Tris propane (pH 6.8), 0.1M Na-tartrate, 12 % (w/v) PEG 3350, smo pridobili kristale za LexAEK71-SA119-konsenzna DNA, s sipanjem do resolucije 3Å. Da bi pridobili strukturni

vpogled v ohranjeno aktivno mesto proteina LexA smo podobno kot za mutanto LexAEK71-SA119, za kristalizacijo pripravili tudi mutanto LexAEK71.

V okviru raziskovalnega projekta smo, v sodelovanju z dr. Majo Rupnik iz Univerze v Mariboru, razširili raziskavo na protein DinR, homolog proteina LexA bakterije *Clostridium difficile*. Slednja je po Gramu pozitivna anaerobna paličasta bakterija in med najpogostejšimi povzročitelji bolnišničnih črevesnih infekcij. Pripravili in izolirali smo necepljivo različico proteina DinR, izolirali tudi protein RecA bakterije *C. difficile* in preverili navzkrižne teste cepitve RecA ter LexA iz *E. coli* ter *C. difficile*. Dokazali smo, da neodvisno od vrste bakterije, RecA sproži samo-cepitev proteinov LexA ali DinR, kar nakazuje ohranjenost odziva SOS med bakterijami. Dokazali smo, da ko je represor DinR vezan na specifično DNA, RecA* ne more sprožiti samo-cepitev v DinR. Posledično, je tako kot pri bakteriji *E. coli*, sprožitev odziva SOS odvisna od hitrosti sprostitve proteina DinR iz operatorjev.

Opravili smo *in silico* analizo prisotnosti operatorskih mest DinR v genomu bakterije *C. difficile*. S površinsko plazmonsko resonanco smo nato vezali represor DinR na domnevna operatorska mesta. *In vitro* smo dokazali 15 potencialnih mest vezave DinR v genomu *C. difficile*. Rezultati kažejo, da se DinR različno hitro sprošča iz operatorskih mest, in posledično nakazujejo kateri geni odziva SOS bodo prepisani prvi. Izdelali smo DNA vezavni motiv DinR pri bakteriji *C. difficile*.

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

Stopnja realizacije hipoteze je visoka. Z izolacijo proteina LexA divjega tipa in mutiranih različic proteina LexA ter nukleoproteinskih filamentov aktiviranega RecA* smo proučevali interakcije med proteinoma RecA* in LexA na molekularni ravni. Potrdili smo hipotezo, da CTD in NTD proteina LexA interagirata s proteinom RecA*. Z analizo EPR smo proučili razdalje znotraj monomera LexA. Na podlagi izsledkov že pripravljamo substance, ki bi preprečile sprožitev odziva SOS v času zdravljenja bakterijske okužbe. Prva testiranja potekajo na Fakulteti za Farmacijo in nekaj testiranih substanc kaže inhibicijo odziva SOS. Potrdili smo hipotezo, da RecA* sproži avtokatalitsko cepitev le iz DNA sproščenega/prostega proteina LexA in, da je sprožitev odziva odvisna od hitrosti sprostitve LexA iz operatorjev. LexA se iz posameznih genov SOS sprošča različno hitro. Hitrost sprostitve je odvisna od nukleotidnega zapredja LexA vezavnih zaporedij. Enako velja za protein DinR bakterije *C. difficile*.

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

Sprememb programa raziskovalnega projekta ni bilo.

V letu 2012 (1.1. -31.4.2012), sta projektno skupino zaradi odhoda na druga delovna mesta zapustili dr. Maruška Budič (26491) in dr. Silva Sonjak (23963).

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	2608719	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Dva represorja promotorja bakterije <i>Escherichia coli</i> preprečita predčasno izražanje kolicina in lizo celic
			Double locking of an <i>Escherichia coli</i> promoter by two repressors prevents

		ANG	premature colicin expression and cell lysis
	Opis	SLO	Represorja LexA in IscR reprimirata izražanja gena za sintezo kolicina K, cka. IscR stabilizira vezavo LexA na operator gena cka in je odgovoren za zamik v izražanju gena cka po poškodbah DNA. Bakterijske celice tako pridobijo čas za popravljanje poškodb.
		ANG	Repressors LexA and IscR inhibit expression of the colicin K gene, cka. iscR stabilizes lexA binding to operator sequences and provokes a delay in cka exčpression following DNA damage providing bacterial cells time to repair DNA damage.
	Objavljeno v		Blackwell Scientific; Molecular microbiology; 2012; Vol. 86, issue 1; str. 129-139; Impact Factor: 5.010; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.321; A': 1; WoS: CQ, QU; Avtorji / Authors: Butala Matej, Sonjak Silva, Kamenšek Simona, Hodošek Milan, Browning Douglas F., Žgur-Bertok Darja, Busby Steve J. W.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	2687055	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uravnavanje sinteze kolicinov za premagovanje stresa in uničujočega učinka kolicinov
		ANG	Regulating colicin synthesis to cope with stress and lethality of colicin production
	Opis	SLO	Številni mehanizmi na ravni transkripcije in posttranskripcije zagotavljajo, da so kolicini sintetizirani le v bakterijskih celicah, ki se spopadajo s stresom kot so poškodbe DNA in pomanjkanje hranil.
		ANG	Numerous mechanisms at the level of transcription and posttranscriptionally ensure that colicins are produced only in cells exposed to extreme stress such as DNA damage and starvation.
	Objavljeno v		Biochemical Society; Biochemical Society transactions; 2012; Vol. 40, no. 6; str. 1507-1511; Impact Factor: 3.711; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Žgur-Bertok Darja
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	2368847	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Interkonverzija med vezano in prosto konformacijo proteina LexA uravnava SOS odziv bakterij
		ANG	Interconversion between bound and free conformations of LexA orchestrates the bacterial SOS response
	Opis	SLO	Ob vezavi proteina LexA na DNA pride spremembe v konformaciji.
		ANG	A conformational change in the LexA protein occurs upon DNA binding.
	Objavljeno v		Oxford University Press; Nucleic acids research; 2011; Vol. 39, issue 15; str. 6546-6557; Impact Factor: 8.026; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Butala Matej, Klose Daniel, Hodnik Vesna, Rems Ana, Podlessek Zdravko, Klare Johann P., Anderluh Gregor, Busby Steve J. W., Steinhoff Heinz-Jürgen, Žgur-Bertok Darja
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	2484303	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Bakteriocini Escherichia coli: protimikrobna učinkovitost in prevalenca med izolati bolnikov z bakteriemijo.
		ANG	Escherichia coli bacteriocin: antimicrobial efficacy and prevalence among isolates from patients with bacteraemia.

	Opis	SLO	Zaradi porajanja odpornosti proti kolicinom je za protimikrobno terapijo učinkovita kombinacija petih kolicin.			
		ANG	Due to appearance of resistance against colicins, combinations of five colicins are effective during antimicrobial therapy.			
	Objavljeno v		Public Library of Science; PloS one; 2011; Vol. 6, issue 12; str. 1-7; Impact Factor: 4.092; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A': 1; WoS: CU; Avtorji / Authors: Budič Maruška, Rijavec Matija, Petkovšek Živa, Žgur-Bertok Darja			
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek			
5.	COBISS ID		2164303		Vir: COBISS.SI	
	Naslov	SLO	Prevalenca in asociacije gena tcpC, z zapisom za protein z domeno Toll/Interleukin-1 receptorja, pri sevih Escherichia coli iz okužb urinarnega trakta, kože in mehkih tkiv ter pri komenzalih.			
		ANG	Prevalence and associations of tcpC, a gene encoding a Toll/Interleukin-1 receptor domain-containing protein, among Escherichia coli urinary tract infection, skin and soft tissue infection, and commensal isolates			
	Opis	SLO	Prevalenca gena tcpC je statistično značilno povezana s sevi Escherichia coli izoliranih iz oseb z izvenčrevesnimi okužbami.			
		ANG	The prevalence of the tcpC gene is statistically significantly associated with Escherichia coli strains isolated from patients with extraintestinal infections.			
	Objavljeno v		American Society for Microbiology.; Journal of clinical microbiology; 2010; Vol. 48, no. 3; str. 966-968; Impact Factor: 4.220; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.177; A': 1; WoS: QU; Avtorji / Authors: Starčič Erjavec Marjanca, Jesenko Blaž, Petkovšek Živa, Žgur-Bertok Darja			
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek			

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine^z

	Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID		2326351	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uporaba multimedijskih učnih pripomočkov pri poučevanju genetike ter njihov vpliv na razumevanje in pomnjenje snovi ter motiviranost dijakov	
		ANG	The use of multimedia and its influence on comprehension, retention and motivation of students in genetics : doctoral dissertation.	
	Opis	SLO	Multimedijski učni pripomočki povečajo razumevanje in pomnjenje snovi ter motiviranost dijakov.	
		ANG	Multimedia enhances comprehension, retention and motivation of students in genetics.	
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v		[P. Starbek]; 2011; XII, 142 f., pril.; Avtorji / Authors: Starbek Petra	
Tipologija		2.08 Doktorska disertacija		
2.	COBISS ID		753527	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Poskus priprave in uporabe genetsko modificiranega kolicinogenega probiotičnega seva bakterije Escherichia coli za zaščito pred njenimi patogenimi sevi	
		ANG	Preparation an use of a genetically modified colicinogenic probiotic Escherichia coli strain	
			Z vnosom konjugativnega plazmida z genom za sintezo kolicina E7 in	

	Opis	SLO	kromosomskega gena imunosti proti kolicinu E7 v probiotični sev Nissle je bila pripravljena izboljšana različica komercialno dostopnega seva Nissle.	
		ANG	An improved probiotic strain ŽP, was prepared by introduction of a conjugative plasmid harboring the ColE7 activity gene and a chromosomal immunity gene into the commercial probiotic strain Nissle.	
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
	Objavljeno v	[Ž. Petkovšek]; 2012; XIII, 109 f.; Avtorji / Authors: Petkovšek Živa		
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
3.	COBISS ID	258514176		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Bakterij ne bomo prelisičili, pojavljali se bodo novi izbruhi	
		ANG	New bacterial outbreaks will occur	
	Opis	SLO	Prispevek opisuje porajanje in izbruh patogenega seva Escherichia coli leta 2011	
		ANG	Description of the emergence of a new pathogenic Escherichia coli strain in 2011	
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj		
	Objavljeno v	Delo; Delo; 2011; Leto 53, št. 167; str. 18; Avtorji / Authors: Žgur-Bertok Darja		
Tipologija	1.04 Strokovni članek			
4.	COBISS ID	29487833		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genski kod - kod življenja	
		ANG	Genetic code - the code of life	
	Opis	SLO	Prispevek ob obletnici odkritja genskega koda	
		ANG	Contribution on the 50th anniversary of the discovery of the genetic code	
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj		
	Objavljeno v	Tehniška založba Slovenije; Življenje in tehnika; 2011; Letn. 62, [št.] 12; str. 22-28; Avtorji / Authors: Starčič Erjavec Marjanca, Žgur-Bertok Darja		
Tipologija	1.04 Strokovni članek			
5.	COBISS ID	2322511		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Učno gradivo za program iz biologije genov	
		ANG	Study material for the program biology of the gene	
	Opis	SLO	Učno gradivo za seminarje v okviru stalnega strokovnega spopolnjevanja	
		ANG	Study material within the framework of permanent education of teachers	
	Šifra	D.10 Pedagoško delo		
	Objavljeno v	[s. n.]; 2010; 1 optični disk (CD-ROM); Avtorji / Authors: Ambrožič Jerneja, Butala Matej, Starčič Erjavec Marjanca		
Tipologija	2.05 Drugo učno gradivo			

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Na Urad za intelektualno lastnino, smo dne 12. 1. 2012, podali patentno prijavo št. P-201200007 "Sev ŽP bakterije Escherichia coli in nov mehanizem protimikrobnega delovanja", za katero nam je 10.5.2012 Urad za intelektualno lastnino izdal sklep o objavi v Biltenu za industrijsko lastnino po poteku 18 mesecev od datuma vložitve prijave ter, da bo z objavo patentne prijave objavljena tudi podelitev patenta.

Krkina nagrada za doktorsko delo Matija Rijavca, 2010.

Sodelovanje v okviru Evropskega projekta FP6 (Sixth EU framework programme for Research and Technological Development): Transnational Access, Dryland Research specific Support Action (SSA), Univerza Ben Gurion, Negev, Inštitut Jacob Blaustein v Izraelu (Darja Žgur-Bertok in Simona Kamenšek). Priprava skupne znanstvene objave.

Vabljen predavanja (Darja Žgur-Bertok):

FEMS konferenca: "Pathogenomics-From Basic Research to Practical Application", v Pécs, Madžarska od 22. – 25. 4. 2010.

Konferenca: "International scientific conference on bacteriocins and antimicrobial peptides, Genetics of colicin K production", v Košice, Slovaška od 21. -23. 2. 2012.

Konferenca Biochemical Society, "How bugs kill bugs: progress and challenges in bacteriocin research": Stress regulates colicin production, Nottingham, Velika Britanija 16. – 18.7. 2012.

10.Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1.Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Odziv SOS je v bakterijah induciran kot odziv na stres, ki ga izzovejo poškodbe DNA oz. zastoj v podvojevanju genoma. Kljub temu, da je bil odziv SOS odkrit že leta 1974 ostaja mnogo nejasnosti v zvezi z molekularnimi mehanizmi njegove indukcije. Novejše raziskave razkrivajo, da odziv SOS ne nadzira samo popravljanje poškodovane DNA bakterij temveč tudi razvoj in širjenje odpornosti bakterij proti antibiotikom. Med najbolj problematičnimi so Enterobakterije, sevi vrste *Staphylococcus aureus* in *C. difficile*. Slednja, v medijih poimenovana "superbakterija", danes po umrljivosti že presega zloglasne seve za metilicin odporne *S. aureus* (MRSA). Poglavitna regulatorja odziva SOS sta aktivator, protein RecA in represor, protein LexA. Razkrili smo strukturo na DNA vezanega proteina LexA in strukturo LexA, ki omogoča samocepitev ter indukcijo sistema SOS. Nadgradili smo model indukcije sistema SOS. V sodelovanju z dr. Majo Rupnik, smo prvi pričeli z raziskavami SOS odziva bakterije *C. difficile*. Slednja sodi med najpogostejše povzročitelje bolnišničnih črevesnih okužb. Ker smo dokazali, da protein RecA* bakterije *E. coli*, sproži samo-cepitev proteinov LexA ali DinR (homolog LexA bakterije *C. difficile*), naši izsledki nakazujejo širšo ohranjenost odziva SOS med bakterijami. Prvi smo z in silico analizo ugotovili 15 potencialnih operatorskih mest DinR v genomu *C. difficile*, jih z SPR vezavo DinR potrdili in izdelali DNA vezavni motiv DinR za bakterijo *C. difficile*.

ANG

The SOS response is in bacteria induced by stress provoked by DNA damage and arrest of DNA replication. Even though the SOS response was first described in 1974, the molecular mechanisms involved in induction of the response are still unresolved. Recent studies have revealed that the SOS response controls, besides DNA repair, also the development and dissemination of antibiotic resistance. Among the most problematic are Enterobacteria, *Staphylococcus aureus* and *C. difficile*. The latter has been designated by the media a "superbacteria", and with regard to mortality already surpasses methicillin resistant *S. aureus* (MRSA). The key regulators of the SOS response are protein RecA, the activator and the repressor, LexA. Our work was first to resolve the structure of the DNA bound LexA protein and that of LexA enabling self cleavage which is required for induction of the SOS response. Our results have provided important insight into the SOS system upgrading the current model of the SOS response. In collaboration with dr. Maja Rupnik, we were first to initiate studies of the SOS response of *C. difficile*. The latter is one of the most common causative agents of nosocomial intestinal infections. As we showed that, the *E. coli* RecA* protein, induces self-cleavage of LexA or DinR (*C. difficile* homolog of LexA) our results indicate that, the SOS response is widely conserved among bacteria. Employing in silico analysis, we were first to determine 15 potential DinR operator sites in the *C. difficile* genome. The operator sites were confirmed employing SPR and subsequently, a DinR DNA binding motif was constructed for *C. difficile*.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Uspešno zdravljenje bakterijskih okužb in omejevanje širjenja odpornosti proti antibiotikom zahteva uporabo učinkovitih protimikrobnih učinkovin. Zaradi prevalece determinant odpornosti proti antibiotikom je, tudi v Sloveniji, pogosto potrebno zaporedno zdravljenje z več antibiotiki ali s kombinacijami več antibiotikov. Bolj pogosto poteka zdravljenje v bolnišnicah kar izrazito poveča stroške zdravljenja, vpliva na kvaliteto življenja in še dodatno ogroža druge bolnike, saj so zdravstvene ustanove že sedaj prava legla determinant odpornosti proti antibiotikom. Povečuje se in se bo še povečevala umrljivost zaradi infektivnih bolezni. Izrazito tudi narašča umrljivost zaradi okužb z bakterijo *Clostridium difficile*, ki povzroča psevdomembranozni kolitis. Nujno potrebni so novi pristopi in nove tarče protimikrobnih spojin. Sistemi, ki izzovejo mutagenozo kot je sistem SOS, so nove tarče. Odkritje in uporaba spojin, ki inhibirajo mehanizme razvoja odpornosti, kot je odziv SOS, bo omogočilo bolj učinkovito zdravljenje s tradicionalnimi antibiotiki. Novi pristopi npr. kristalizacija in modeliranje tarčnega proteina skrajšajo pot iskanja primerne tarče in njegovega inhibitorja. Izsledki raziskave razjasnjujejo molekularne mehanizme samo-cepitve proteina LexA in sprožitve odziva SOS. Na podlagi naših izsledkov se že, v sodelovanju s Fakulteto za Farmacijo, pripravljajo in testirajo učinkovine, ki zavirajo odziv SOS. Hkrati, ker so bili naši izsledki objavljeni v vrhunski reviji področja (*Nucleic Acids Research*, IF=8,026), postavljajo slovensko znanost ob bok svetovni.

ANG

Successful treatment of bacterial infections and prevention of the dissemination of antibiotic resistances requires the use of efficient antimicrobial agents. Due to the prevalence of antibiotic resistance determinants, in Slovenia as well as elsewhere, consecutive treatment with several different antibiotics as well as with combinations of antibiotics has become frequent. More frequent is hospitalization which markedly increases health care costs, affects the quality of life and additionally endangers other hospitalized patients. A marked increase in mortality due to antibiotic therapy associated infection with *Clostridium difficile*, provoking pseudomembranous colitis, has also been established. Urgently needed are new approaches and new targets of antimicrobial agents. Discovery and use of substances which inhibit mechanisms provoking antibiotic resistance, as for example the SOS system, will also prolong the efficacy of clinically significant traditional antibiotics. Novel approaches such as, crystallography and modelling of target proteins, allow for more rapid and efficient quests for appropriate targets and their inhibitors. The results of our research project elucidate the molecular mechanism of self cleavage of the LexA protein. On the basis of our research and in collaboration with the Faculty of Pharmacy, new antibiotic substances which inhibit the SOS response are already being developed and tested. Additionally, our results were published in a journal ranking at the top of the field (*Nucleic Acids Research*, IF=8,026), placing Slovene science on a global scale, at a level comparable with the best.

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

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

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

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

F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	

G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura					

			☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
		1.	
		2.	
		3.	
		4.	
		5.	
Komentar			
Ocena			

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Raziskovalna objava:

BUTALA, Matej, KLOSE, Daniel, HODNIK, Vesna, REMS, Ana, PODLESEK, Zdravko, KLARE, Johann P., ANDERLUH, Gregor, BUSBY, Steve J. W., STEINHOFF, Heinz-Jürgen, ŽGUR-BERTOK, Darja. Interconversion between bound and free conformations of LexA orchestrates the bacterial SOS response. Nucleic acids res., 2011, vol. 39, issue 15, str. 6546-6557. 2368847.

Revija objave sodi v sam vrh področja. IF=8,026.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS

- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Biotehniška
fakulteta

Darja Žgur-Bertok

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	12.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/187

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepišite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava

sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

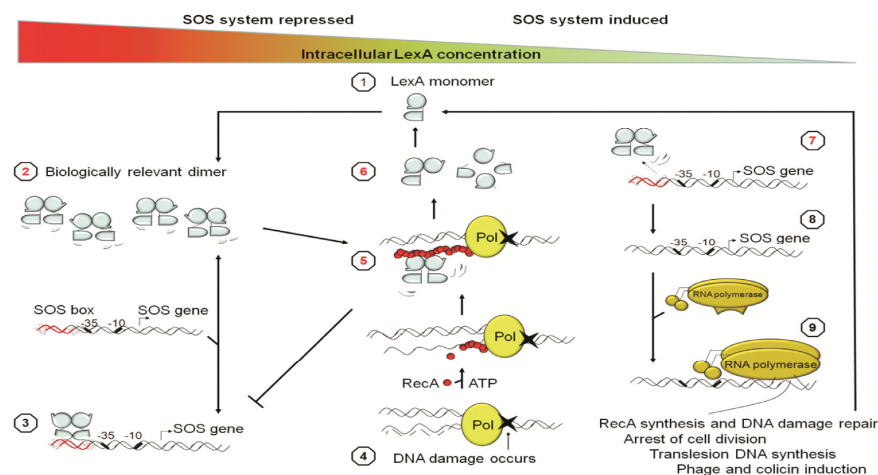
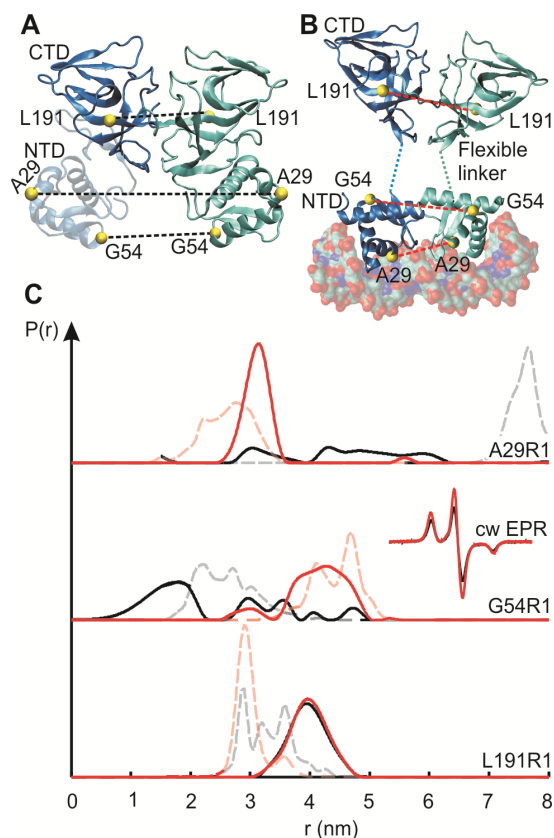
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

FB-BB-3E-4E-FE-E3-0C-CB-0F-5C-DA-AA-87-4F-E2-68-8C-35-A0-FF

4. Biotehnika

4.06.04 Mikrobna biotehnologija

Butala, M., Klose, D., Hodnik, V., Rems, A., Podlesek, Z., Klare, J. P., Anderluh, G., Busby, S. J. W., Steinhoff, H., Žgur-Bertok, D. Interconversion between bound and free conformations of LexA orchestrates the bacterial SOS response. *Nucleic acids res.*, 2011, 39 (15): 6546-57. IF=8,026.



Rezultati raziskave omogočajo pripravo protimikrobnih učinkovin, ki preprečijo indukcijo odziva SOS, mutagenezo, porajanje odpornosti proti antibiotikom in njihov razsoj.