



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1.Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P4-0116
<b>Naslov programa</b>	Mikrobiologija in biotehnologija živil in okolja Microbiology and biotechnology of food and environment
<b>Vodja programa</b>	5993 Ines Mandič Mulec
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	25823
<b>Cenovni razred</b>	
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	481 Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta 2592 ACIES BIO, biotehnoške raziskave in razvoj, d.o.o.
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	4 BIOTEHNIKA 4.06 Biotehnologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	08. Kmetijstvo
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	4 Kmetijske vede 4.04 Kmetijska biotehnologija

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2.Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

Objekt raziskovalnega programa so mikroorganizmi s svojo ključno vlogo v naravnih in različnih biopresensih okoljih. Pogoj za izkoriščanje potenciala na eni strani in obvladovanje neželjenih posledic mikroorganizmov na drugi strani je razumevanje njihovega delovanja. V

modelnih mikroorganizmih (*Bacillus*, *Vibrio*, *Campylobacter*, kvasovka) na katerih smo proučevali vpliv fizikalno-kemijskih stresnih dejavnikov (npr. založenosti s hranili, temperature, vlažnosti, koncentracije soli, kovinskih ionov in različnih protimikrobnih snovi) ter socialnih interakcij (signaliziranje, antagonizem, sinergizem, goljufanje) na mikroorganizme. Stresni odgovor smo proučevali na nivoju genoma, proteoma in metabolne aktivnosti mikroorganizmov. Poleg fiziološke ravni so naše raziskave obsegale tudi ekološko raven. Ekologijo mikrobnih združb smo proučevali na kompleksnih modelnih sistemih, v naravnih (npr. tla in vode) in bioprocесnih okoljih (npr. grozdje/mošt in druga živila) ter v bioreaktorjih za pridobivanje protimikrobnih učinkovin. Proučevali smo vpliv stresnih dejavnikov (onesnažil, kot so viški dušika ali farmacevtiki) na kroženje hranil, strukturo, dinamiko ter delovanje mikrobnih združb. V tem pogledu smo razvili klasične in molekularno-biološke metode odkrivanja, identifikacije in tipizacije mikroorganizmov v živilih in v okolju z namenom učinkovitejšega odkrivanja in sledenja mikroorganizmov v naravnih in bioprocесnih okoljih, kar zagotavlja proizvodnjo varnih živil in ohranjanje kakovostnega okolja. Ekologijo mikrobov smo proučevali tudi s pomočjo izolatov, kjer smo okarakterizirali nove vrste (kvasovke) in simpatično populacijo bacilov iz tal. Slednje smo okarakterizirali na nivoju socialnih interakcij in ekoloških značilnosti. Velik napredok smo tako dosegli pri razumevanju medcelične komunikacije modelnih organizmov, njihovih različnih socialnih interakcij ter poglobili znanja o strukturnih značilnosti bakterijskih biofilmov. Izjemen preskok smo naredili na področju mikrobine produkcije bioaktivnih učinkovin (na primer FK506, oksitetraciklin, kelokardin) pri aktinomicetah, kjer smo izboljšali biosinteze postopke in razširili razumevanje regulacije njihovih sinteznih poti. Uspelo nam je razviti nova orodja za metagenomske in encimske raziskave bakterijskih lakaz je združiti metagenomske prijeme s področjem encimatike. Svoja odkritja smo tudi patentirali v 2 mednarodnih patentih in 3 patentnih prijavah ter objavili v 133 raziskovalnih člankih, V okviru programa je doktoriralo 15 doktorandov.

ANG

The research program focuses on microorganisms and their significant role in natural and industrial environments. Understanding microbial function at the cellular level and at the level of microbial communities enables one to exploit their industrial potential and to control the negative consequences of their action. The influence of physico-chemical stress parameters (e.g. nutrients supply, temperature, humidity, concentrations of salts, metal ions and different antimicrobial agents) and biotic factors (social interactions) on microorganisms has been studied in model microorganisms (*Bacillus*, *Vibrio*, *Campylobacter*, yeast). Stress response has been studied at the level of the genome, proteome and metabolic activity of microorganisms. Beside the physiological the ecological aspect has also been studied in depth. The ecology of microbial populations and communities has been addressed in complex model systems in natural (soil, water) and bioprocess environments (grapes/must and other foods) as well as in bioreactors for the production of antimicrobial substances. The impact of various stress factors (pollutants, such as nitrogen surpluses or pharmaceuticals) on the nutrients flow, structure, dynamics and functioning of microbial communities, has also been studied. For that reason, classical and molecular-biological methods for detection, identification and tipization of microorganisms in food and environment have been developed to enable more efficient detection and monitoring of microorganisms in natural and industrial environments, which will add to the safe food production and the preservation of natural environment. Ecology of microorganisms has also been studied using isolates. We have characterized new species (yeasts) or a sympatric population of bacilli from soil, which we have been characterize at the level of social interaction quorum sensing types (phenotypes) and at the level of their ecological characteristics (ecotypes). Significant progress has also been achieved in the understanding sociality of model organisms, especially in *Bacillus subtilis* where we have developed all sophisticated tools needed to address evolutionary and ecological consequences of microbial sociality. We also significantly improved understanding of biofilm structural characteristics and have now in place all the methods needed to study these structures in depth. The remarkable leap was also achieved in the field of microbial production of bioactive substances in streptomycetes (FK506, oxytetracycline, chelocardin), where we improved biosynthetic processes and expanded the understanding of their regulation. We also developed metagenomics to study bacterial enzymes (e.g. laccases) from gene to protein level. Our discoveries resulted in approval of 2 international patents, 3 patent applications, in 133 research articles and in 15 doctoral thesis.

### **3.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)<sup>2</sup>**

SLO

**1. Proučevanje odziva modelnih organizmov in mikrobnih združb na spremembe v okolju:** Mikrobne združbe smo proučevali v tleh Ljubljanskega barja in tako postavili temelje mikrobine ekologije tal v Sloveniji. V sodelavi s svetovno priznanim ekologom J.I. Prosser smo objavili nova spoznanja o amonij oksidirajočih arhejah na Lj. barju (Stopnišek, 2011; Höfferle, 2010, 2012 - skupaj 123 cit.); raziskali fiziološko dinamiko metanogencev (Jerman, 2009), denitrifikatorjev/nitrifikatorjev (Pal, 2010, A") in v sodelavi z IJS in NIB proučili metanogene arheje v sedimentu Blejskega jezera (Mandič Mulec, 2012, izbran kot izjemen dosežek ARRS, A"). Poleg tega smo proučevali v sodelavi tudi vpliv naravno povečane koncentracije CO<sub>2</sub> v tleh na sestavo bakterijske in arhejske združbe (Šibanc, 2014, A"). Pomemben doprinos je viden tudi na področju raziskav mikrobnih združb v odpadni vodi (Kraigher, 2011, A"; Pal, 2012, A"; Filipič, 2012, A"). Raziskave raznolikosti komunikacijskih tipov in ekotipov na mm razdaljah v tleh (Štefanič, 2009; 2012, A' oba, drugi IF nad 5 ) so prinesle številna predavanja na kongresih in poglavja v mednarodnih publikacijah (Mandič Mulec, 2012; Van Elsas, 2013), objavo genoma našega seva *B. subtilis* PS216 (Durett, 2013); in prvo objavo s področja socialne evolucije v priznani reviji PNAS (Oslizlo, 2014 - izbran med 10 najodmevnnejših raziskovalnih dosežkov na Univerzi v Ljubljani v obdobju 2013-2014 ). Poleg tega smo objavili raziskavo o razširjenosti ComQXPA sistema zaznavanja kvoruma tudi izven vrste *B. subtilis* (Dogša, 2014). Naslednje področje so bili biofilmi, kjer smo razvili orodja za študij biofilmov npr. strukture in reoloških lastnosti (Dogša, 2013; Orehek, 2013; Benigar, 2014) in proučevali odpornost na antibiotike (Kurinčič, 2012; Smole Možina, 2013). Prvi smo proučili vpliv okoljskih dejavnikov na metabolizem (Danevčič, 2011) in produkcijo pigmenta pri bakteriji *Vibrio ruber* (Starčič, 2010); vlogo pri zaščiti pred UV (Borič, 2011) in vpliv viskoznosti na ekofiziologijo bakterijskih celic (Borič, 2012). Poleg okoljskih smo proučevali tudi enteropatogene bakterije, kjer smo v *in vitro* in *in vivo* modelu sesalčjih celičnih linij proučevali vpliv fiziološkega stresa na virulentnost, prehod v obliko VBNC (Klančnik, 2009; 2013; 2014), na adhezivnost in invazivnost kampilobaktrov (Šikić Pogačar, 2009; 2010). Proučevali smo tudi problematiko okužb s hrano in razvoj odpornosti na antibiotike pri bakteriji *Campylobacter* (Smole Možina, 2011; Mavri, 2012); vlogo izlivnih črpalk CmeABC in CmeDEF pri odpornosti proti antibiotikom (Mavri, 2012 a,b,c,) in naravnim učinkovinam (Klančnik, 2012). Pri kvasnih modelih smo proučevali komuniciranje med kvasovkami (Avbelj, 2013), kinetiko sinteze komunikacijskih molekul med fermentacijo mošta (Zupan, 2013) ter okarakterizirali kvasovko *S. cerevisiae* na celični in proteomske ravni (Zakrajšek, 2011). Proučili smo vpliv antioksidantov/bioaktivnih učinkovin na rast, celični antioksidativni obrambni sistem, energijski metabolizem, na raven proteoma ter tvorbo toksinov (Undeland, 2011; Petelinc, 2011, 2013a,b; Mavri, 2012; Zakrajšek, 2014; Jeršek, 2014; Generalič, 2014). Okarakterizirali smo tudi avtohtone mikroorganizme tradicionalnih belih sirov (Golič, 2013; Uročić, 2014), populacijsko dinamiko med fermentacijo namiznih oljk (Valenčič, 2010), določili spremembe v dolžinah kromosomov in izražanju proteinov celične stene med zaporedno fermentacijo piva (Deželak, 2014) ter vplive na sintezo hlapnih fenolov pri mešanih fermentacijah s kvarljivko *Dekkera bruxellensis* (Kosel, 2014) Objavili smo 5 novih vrst kvasovk iz živil in rastlinskega materiala v Sloveniji ter z alternativnim pristopom določanja genetske izolacije določili novo vrsto rodu *Hanseniaspora* (Čadež, 2012, 2013; 2014).

**2. Razvoj metod in sistemov obvladovanja varnosti in kakovosti v proizvodno prehranski verigi:** Optimizirali smo metodo mikrodilucije *in vitro* ter *in vivo* (Klančnik, 2009, 2011) in ovrednotili aktivnost različnih fenolnih izvlečkov (Klančnik, 2009, 2011, 2014; Katalinić, 2013). Ovrednotili smo pomen uporabe PCR na področju varnosti živil (Klančnik, 2012) ter vpeljali hitre metode kvantifikacije potvorb živil (Vovk, 2014) in različnih patogenih bakterij (Toplak, 2012; Traunšek, 2011; Piskernik, 2010) in stafilocoknih enterotoksinov (Trnčikova, 2010). V okviru dodatnega financiranja smo proučili alternativne bioaktivne odpadne snovi z modulatorno aktivnostjo (Kovač, 2014). Razvili smo tudi nove metode določanja virulence živilskih, patogenih kvasovk in odziv kvasovk *S. cerevisiae* na stres (Zupan, 2009, 2010). Določili smo vpliv fitofarmacevtskih sredstev in mikotoksinov na združbe kvasovk na grozdju in med fermentacijo mošta (Čadež, 2010; Bizaj, 2009a,b, 2014; Raspor, 2010).

**3. Razvoj procesov oziroma tehnologij mikrobne produkcije bioaktivnih spojin in encimov:** Pri razumevanju biosinteze sekundarnih medicinsko pomembnih metabolitov smo naredili velik napredok. Kot prvi smo odkrili biosintezeni izvor nenavadne alilne skupine na poliketidni strukturi imunosupresiva FK506 (Goranovič, 2010) ter razvili kemobiosintezi postopek, pri katerem proizvedemo ekskluzivno FK506, brez sorodne nečistoče FK520, ki je bil patentiran in bistveno poenostavil postopke izolacije (Kosec, 2012; US 2012295316 A1 izbran kot izjemen dosežek ARRS). Sekvencirali smo tudi genom *S. tsukubaensis*, producenta FK506, pri čemer smo z inovativnimi bioinformacijskimi pristopi sestavili zaporedja PKS genov konkurenčne metabolitu FK506 (Blažič, 2012). Za učinkovito biosintezo sekundarnih metabolitov je ključna regulacija prepisovanja genov v genskih skupinah, kjer smo pri FK506 ugotovili ključno vlogo regulatornih genov *fkbN* in *fkbR* (Goranovič, 2012). Na primeru

eritromicina smo v *S. erythraea* s proteomskim pristopom identificirali nov regulatorni gen SACE\_5599 (Kirm, 2013) in za oksitetraciklin v *S. rimosus* dokazali pomembno vlogo gena *otcG* (Lešnik, 2009). Za učinkovite raziskave transkripcije genov je bil ključen razvoj poročevalskega sistema na osnovi gena za kalkon sintazo iz *S. erythraea* (Magdevska, 2010). Posebej atraktiven del naših raziskav je bil namenjen razvoju novih biološko aktivnih analogov poliketidnih spojin. Za pridobivanje novih analogov kelokardina izredno dobro aktivnostjo na Gram-negativne patogene bakterije je bila ključna identifikacija njegove genske skupine v *Amycolatopsis sulphurea* (US 8361777 B2; Lukežič, 2013). Poleg tega smo z inovativnim kemobiosinteznim pristopom pridobili nove analoge FK506 s potencialno imunosupresivno in neviroregenacijsko aktivnostjo (EP 2658855 A2). Na področju encimov smo postavili novo področje raziskav diverzitete in strukture bakterijskih lakaz v tleh (Ausec, 2011) in metagenomih (Ausec, 2011; Jacquid, 2014). V okviru prvotno predvidenega programa smo ugotovili, da je povečana raven izražanja regulatornih genov pomemben mehanizem, ki omogoča bistveno povečanje donosov ciljnih bioaktivnih učinkov v industrijskih sevih, npr. donos eritromicina v bakteriji *Saccharopolyspora erythraea* (Kirm, 2013).

Povečan obseg finaciranja, ki smo ga pridobili v letu 2014 smo v celoti prenesli v leto 2015 in bomo zato o rezultatih teh raziskav podrobnejše poročali v poročilu za leto 2015. Če povzamemo le na kratko so bila ta sredstva do sedaj porabljena za vrednotenje doprinosu učinkovite oskrbe s substrati, metaboliti, ki vstopajo v biosinteze poti naravnih spojin. Osredotočili smo se predvsem na vpliv izražanja genov, udeleženih v metabolizem aminokislín. S primerjavo transkriptomskih in proteomskih podatkov naravnega in industrijskega seva smo ugotovili, da k večjemu donosu eritromicina prispevajo predvsem geni, ki sodelujejo v biosintezi oz. razgradnji valina. Na podlagi pridobljenih rezultatov trenutno pripravljamo znanstveni članek. Tudi na področju sociomikrobiologije smo dodatna sredstva namenili raziskavam sorodstvenega prepoznavanja in v letu 2015 bomo pripravili prvo publikacijo iz tega področja; del sredstev smo namenili tudi nadgradnji fluorescenčnega mikroskopa. Intenzivno raziskujemo tudi povezave med strukturo in funkcijo biofilma, kar se kaže tudi v objavah, ki so že zunaj in datirane z 2015. Ker so to objave z letom 2015, bomo o tem poročali več v naslednjem poročilu.

#### **4.Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

SLO

**V okviru programa smo dosegli in celo presegli vse zastavljene cilje.** V okviru ciljev vezanih na "Proučevanje odziva modelnih organizmov in mikrobnih združb na spremembe v okolju" smo objavili 74 raziskovalnih člankov (27 v A', 11 v A"). **Objavili smo 9 poglavij v mednarodnih monografijah, izvedli 6 predavanj na tujih Univerzah in 14 vabljenih predavanj na mednarodnih konferencah.** Znotraj področja, ki naslavlja temeljne mehanizme mikrobnih odzivov na stresne in druge dejavnike okolja, smo postavili metode za proučevanje mikrobnih združb v okolju in njihovih odzivov na spremembe; pridobili zanimive zbirke izolatov in jih taksonomsko ter ekološko okarakterizirali; postavili metode za 1) raziskave medceličnega signaliziranja in stresnih odzivov pri bakterijah in kvasovkah 2) proučevanje struktturnih značilnosti in funkcije biofilmov 3) mehanizmov odpornosti na antibiotike 4) virulence in 5) proteoma. Razumevanje povezav med mehanizmi odgovora (stresni, odpornost), preživelostjo ter virulentnostjo bakterij je ključno za kvantitativno oceno tveganja v proizvodnji varne hrane. **V okviru ciljev vezanih na "Razvoj metod in sistemov obvladovanja varnosti in kakovosti v proizvodno prehranski verigi"** smo ugotovili, da je za realnejšo oceno tveganja za zdravje ljudi, nujno ovrednotiti protimikrobn aktivnost naravnih izvlečkov tudi na modelih živil ter v realnem živilu. Dokazali smo, da so naravne protimikrobine učinkovine, kot so *Alpinia katsumadai* ter izvlečki rožmarina potencialno lahko vključeni kot dodatne bioaktivne snovi v novih konzervacijskih ali dekontaminacijskih postopkih pri zmanjševanju števila kampilobaktrov v mesno-predelovalni industriji. S proučevanjem, razvojem in vpeljavo alternativnih predvsem hitrejših metod smo doprinesli k boljšemu nadzoru in možnostim spremjanja pomembnih patogenih bakterij v živilsko predelovalni verigi. Rezultate **smo objavili v 46 raziskovalnih člankih (12 v A', 1 v A")**, **napisali 6 poglavij v mednarodnih monografijah, izvedli 17 predavanj na tujih Univerzah ter 23 vabljenih predavanj na mednarodnih konferencah.** Prav tako smo realizirali vse zastavljene cilje na področju "Razvoj procesov in tehnologij mikrobne produkcije bioproizvodov". Pridobili smo nova spoznanja na področju biosinteze in regulacije nekaterih industrijsko in medicinsko pomembnih učinkovin, kot so npr. FK506, eritromicin, tetraciklinski antibiotiki in postavili novo področje raziskav bakterijskih lakaz. Zastavljene cilje smo celo presegli, saj smo zagotovili znatno dodatno projektno financiranje s

strani javnih sredstev in industrijskih partnerjev. **Znotraj tega smo objavili 13 izvirnih znanstvenih člankov (5 v A', 3 v A"), 4 krat smo predavalni na mednarodnih konferencah. Pridobili smo tudi 2 mednarodna patenta in 3 patentne prijave, kar kaže na aplikativni pomen naših raziskav.**

Poleg tega smo mentorirali 28 doktoratov, 7 magisterijev in 130 diplom. Sodelovali smo pri organizaciji 9 dogodkov, 2 razstav, 23 intervjujih ter 23 radijskih ali televizijskih oddajah in dogodkih.

## **5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014<sup>4</sup>**

*SLO*

Med šestletnim financiranjem se je sestava programske skupine spremnjala. V letu 2013 se je upokojil prof. dr. Peter Raspotnik, ki je vodil programsko skupino od leta 2009 do upokojitve, v decembru leta 2013. V letu 2014 je vodenje programske skupine prevzela prof. dr. I. Mandić-Mulec.

## **6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>**

Znanstveni dosežek				
1.	COBISS ID		4358008	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Privatna povezava med signalom in odgovorom pri zaznavanju kvoruma pri Bacillus subtilis	
		<i>ANG</i>	Private link between signal and response in Bacillus subtilis quorum sensing	
	Opis	<i>SLO</i>	Raziskava je bila objavljena v eni najbolj priznanih znanstvenih revij na svetu, Proceedings of National Academy of Science (IF 9.8). V raziskavi smo na industrijsko pomembni bakteriji Bacillus subtilis, ki je znana producentka antibiotikov in encimov, preučevali povezavo med sintezo signala in odzivom nanj. Signaliziranje omogoča bakterijam zaznavanja kvoruma oz. oceno števila celic v populaciji. Odkrili smo nov molekularni mehanizem, ki zaščiti bakterije pred "goljufi" – to je tistimi bakterijami, ki ne proizvajajo zunaj celičnih signalov, temveč jih "kradejo" bližnjim celicam producentkom. Mutante, ki ne sintetizirajo signala (QS-) od "kraje" nimajo koristi, ker se na signal, ki ga sintetizirajo sosednje bakterije (QS+) prekomerno odzivajo. Posledica prekomernega odziva mutant je povečana sinteza lipopeptidnega antibiotika surfaktina, kar je energetsko potratno in negativno vpliva na rast mutant. Te so na antibiotic tudi bolj občutljive kot "poštene" producentke signala in njihovo število se v prisotnosti producentov signala zniža. Mehanizem tako izloči goljufe in utrdi sodelovanje med člani skupnosti. Naša študija prinaša nov pogled na medcelično signaliziranje bakterij in ponuja svežo razlago za evolucijsko stabilnost mikrobnih kemičnih komunikacij, ki temelji na privatni, znotraj celični povezavi med sintezo signala in odzivom. Delo je bilo izpostavljeno na Subtiwiki kot najboljše v mesecu marcu 2014 in vredno posebne pozornosti raziskovalcev. Delo je bilo izbrano med 10 najboljših na Univerzi v Ljubljani in RTV Slovenija 1 je posnala kratko oddajo o goljufivih bakterijah.	
			The work was published in one of the most prominent scientific journal in world, namely Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America which has 5 year impact factor of 10.5. In this work, we address a social process called Quorum Sensing (QS) where bacteria secrete and share signalling molecules that bind to specific receptors and induce adaptive responses within the population. We use the ComQXP QS system of Bacillus subtilis to study the intracellular co-dependence of two essential QS functions: signal production and signal response. We demonstrate that the QS signal-deficient mutants have a responsive QS system, disturbed balance between the primary and secondary metabolism and overproduce the secondary metabolite surfactin	

		<i>ANG</i>	in the presence of exogenously provided signal. Such mutants fail to compete with the socially active signal producers due to surfactin-related mechanisms that discriminate the two populations. We propose that a constraint on signal production preserves QS functionality in the natural microbial populations. The work addresses one of the most interesting and studied Gram positive bacterium which has wide industrial applications, is used as biopesticide and probiotic and is problematic in food spoilage due to its ability to form spores. The work was indicated on Subtiwiki site as the best paper in March 2014, it was chosen among the best published papers at the University of Ljubljana, which were published in the period of 2013-2014 and RTV Slovenia 1 featured a story about cheating bacteria and our research achievemnets.
	Objavljen v		National Academy of Sciences; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 2014; Vol. 111, no. 4; str. 1586-1591; Impact Factor: 9.809; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A": 1; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Oslizlo Anna, Štefanič Polonca, Dogša Iztok, Mandić-Mulec Ines
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID		4381048   Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	ComQXPA sistem zaznavanja celične gostote ni edinstven pri <i>Bacillus subtilis</i>
		<i>ANG</i>	ComQXPA quorum sensing systems may not be unique to <i>Bacillus subtilis</i>
	Opis	<i>SLO</i>	V članku smo preučevali raznolikost genetskega lokusa comQXPA, ki kodira sistem za zaznavanje gostote pri bakteriji <i>Bacillus subtilis</i> . Kodira štiri proteine: izoprenil transferazo ComQ, signal ComX, receptor ComP in transkripcijski dejavnik ComA. Bioinformacijska analiza comQXPA genov v 2620 celotnih in 6970 nepopolnih genomih prokariontov je pripeljala do odkritja 39 novih operonov comQXPA, med katerimi jih je bilo 20 v oddaljenih skupinah debla Firmicutes (npr. Clostridiales). Operoni so se grupirali v dve skupini podobnosti, ki sta kazali enako zaporedje, a nekoliko različno prekrivanje genov. V celotnem naboru operonov comQXPA smo našli visok polimorfizem, ki je značilen za izolate <i>Bacillus subtilis</i> in odgovoren za specifičnost prepoznavanja med sevi. Prisotnost polimorfizma v genomih daljnjih sorodnikov <i>B. subtilis</i> kaže, da je evolucija tega sistema za signaliziranje pod podobnimi seleksijskimi pritiski znotraj debla Firmicutes. Članek je, kljub nedavni objavi, že bil citiran.
		<i>ANG</i>	The work addresses the diversity and evolution of the comQXPA locus of <i>Bacillus subtilis</i> which encodes a quorum sensing (QS) system typical of Gram positive bacteria. It encodes four proteins, the ComQ isoprenyl transferase, the ComX pre-peptide signal, the ComP histidine kinase, and the ComA response regulator. These are encoded by four adjacent genes all situated on the same chromosome strand. We performed an extensive bioinformatics resulting in comprehensive census of comQXPA-like gene arrangements in 2620 complete and 6970 draft prokaryotic genomes. We found 39 novel com-like predictions revealing for the first time that in addition to <i>B. subtilis</i> and close relatives, 20 comQXPA-like loci are also present in other Firmicutes, even in Clostridiales. We also discovered differences in gene-overlap patterns in comQXPA loci in <i>B. subtilis</i> -like and non- <i>B. subtilis</i> -like clades. Pronounced sequence variability associated with the ComX peptide in <i>B. subtilis</i> clade that is a signature of phenotype (signalling specificity groups) evolution is also evident in the non- <i>B. subtilis</i> clade suggesting grossly similar evolutionary constraints in the underlying quorum sensing systems. The paper has been already cited.
	Objavljen v		Public Library of Science; PloS one; 2014; Vol. 9, iss. 5; str. 1-8, e96122; Impact Factor: 3.534; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A": 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Dogša Iztok, Choudhary

		Kumari Sonal, Marsetič Živa, Hudaiberdiev Sanjarbek, Vera Roberto, Pongor Sándor, Mandić-Mulec Ines	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	3779192	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Emisije CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> in N <sub>2</sub> O iz barij Južne Evrope	<i>ANG</i> Emissions of CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> and N <sub>2</sub> O from Southern European peatlands
	Opis	<i>SLO</i> Mokrišča igrajo pomembno vlogo pri emisijah toplogrednih plinov CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> in N <sub>2</sub> O, ki nastajajo med mineralizacijo organske snovi. Da bi preučili vpliv tipa tal (nizko, visoko barje) in okoljskih dejavnikov (temperatura, nivo podtalnice), so spremljali emisij CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> in N <sub>2</sub> O, temperaturo tal in nivo podtalnice tedensko ali dvotedensko na mestu samem z uporabo statičnih komor v več kot enoletnem obdobju na štirih merilnih mestih na Ljubljanskem barju. Študija je vključevala dve mesti nizkega in dve mesti visokega barja, ki so se razlikovala po vsebnosti organskega ogljika in dušika, pH, gostoti tal, zadrževalni kapaciteti za vodo in nivoju podtalnice. Rezultati so pokazali, da so na preučevanih mestih emisije CO <sub>2</sub> in CH <sub>4</sub> podobne kot na mokriščih v srednji in severni Evropi, medtem ko so emisije N <sub>2</sub> O znatno višje. Delo je bilo objavljeno v reviji, ki je prva na področju tal in objava ima že 26 čistih citatov.	<i>ANG</i> Peatlands play an important role in emissions of the greenhouse gases CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> and N <sub>2</sub> O, which are produced during organic matter mineralization. To examine the influence of soil type (fen, bog soil) and environmental factors (temperature, groundwater level), emission of CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> and N <sub>2</sub> O, soil temperature and groundwater level were measured weekly or biweekly in loco over a oneyear period at four sites located in Ljubljana Marsh, Slovenia using the static chamber technique. The study involved two fen and two bog soils differing in organic carbon and nitrogen content, pH, bulk density, water holding capacity and groundwater level. The results indicated that the examined peatlands emit similar amounts of CO <sub>2</sub> and CH <sub>4</sub> to peatlands in Central and Northern Europe and significantly higher amounts of N <sub>2</sub> O. This article was published in the number one journal in the field of soil and it has been cited already 26 times.
	Objavljeno v	Pergamon Press; Soil biology & biochemistry; 2010; Vol. 42; str. 1437-1446; Impact Factor: 3.242; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.473; A": 1; A': 1; WoS: XE; Avtorji / Authors: Danevčič Tjaša, Mandić-Mulec Ines, Stres Blaž, Stopar David, Hacin Janez	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	4334968	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Zmanjšanje mikrobioloških tveganj v mletem mesu s kombinacijo naravnih protimikrobnih učinkovin	<i>ANG</i> Reduction of microbiological risk in minced meat by a combination of natural antimicrobials
	Opis	<i>SLO</i> Proizvodnja varne hrane in preprečevanje navzkrižnih okužb je ena od osnovnih vlog, ki jo je treba zagotoviti v celotni živilsko proizvodni verigi. Določili smo protimikrobrovno aktivnosti naravnega izvlečka iz semen Alpinia katsumadai, naravne komponente epigalokatehin galata (EGCG) ter njune kombinacije na s hrano prenosljive patogene seve <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> in <i>Campylobacter jejuni</i> . Učinkovitost naravnih protimikrobnih snovi smo raziskali na posameznih patogenih bakterijah in njihovi mešani kulturi. Kot modelno živilo smo vključili piščančji mesni sok ter sterilno mleto meso. Kot vzorec hrane smo izbrali mleto meso z naravnim prisotno mikrofloro. Ugotovili smo, da na učinkovitost naravnih protimikrobnih snovi vpliva kombinacija naravnih izvlečkov/komponent ter	

		tudi temperatura skladiščenja. Tako smo dokazali potencialno uporabo ustrezne kombinacije naravnih protimikrobnih snovi pri zmanjšanju mikribološkega tveganja v mesni predelovalni industriji.
	ANG	Responsibility for food safety must be taken through the entire food-production chain, to avoid consumer cross-contamination. The antimicrobial activities of an Alpinia katsumadai seed extract and epigallocatechin gallate (EGCG), and their combination, were evaluated against individual food-borne pathogenic strains of <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> and <i>Campylobacter jejuni</i> , individually and as a cocktail, in chicken-meat juice and sterile minced meat as food models, and in minced meat with the naturally present microflora, as an actual food sample. The antibacterial efficiencies of the tested combinations are influenced by storage temperature. Food safety can be improved by using the appropriate combination of natural antimicrobials to reduce the microbiological risk of minced meat.
	Objavljen v	Blackwell Scientific Publications; Journal of the Science of Food and Agriculture; 2014; Vol. 94; str. 2758-2765; Impact Factor: 1.879; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 0.879; A': 1; WoS: AH, DW, JY; Avtorji / Authors: Klančnik Anja, Piskernik Saša, Bucar Franz, Vučković Darinka, Smole Možina Sonja, Jeršek Barbara
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	4320376   Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Vpogled v molekularne mehanizme aktivnosti propolisa z uporabo proteomike celičnih organelov in struktur</p> <p>ANG Insight into the molecular mechanisms of propolis activity using a subcellular proteomic approach</p>
	Opis	<p>SLO V raziskavi smo analizirali vpliv frakcije 70 % izvlečka propolisa na subproteomske ravni z dvodimensionalno elektroforezo. Iz kvasovke <i>S. cerevisiae</i> smo ekstrahirali proteine in jih z diferencialno detergentno frakcionacijo frakcionirali glede na subcelično lokacijo. Tako smo pridobili 4 subcelične proteome: citosolni, membransko/organelni, jedrni in citoskeletalni. Izpostavitev kvasovke frakciji izvlečka propolisa se je odražala v spremembah v ravni proteinov, ki so vpleteni v metabolizem ogljikovih hidratov in energetski metabolizem, antioksidativno obrambo, proteinov, ki so povezani z dinamiko aktinskih filamentov in s procesom zvijanja proteinov. Na podlagi informacije o identiteti diferencialno izraženih proteinov, njihovi funkciji in subcelični lokaciji smo pridobili boljši vpogled v procese, ki potekajo v celicah, ki so izpostavljene frakciji izvlečka propolisa. Članek je bil objavljen v 2. najbojni reviji na področju agrokemije in ponazarja uspešen razvoj analitskih metod proteoma in proteomike celičnih frakcij mikroorganizmov.</p> <p>ANG The effects of a fractionated 70 % ethanolic extract of propolis were analyzed at the subproteome level by two-dimensional electrophoresis. Differential detergent fractionation was used to fractionate proteins from the yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> according to their subcellular localization. Thus, four subcellular proteomes were obtained: cytosolic, membrane/organelle, nuclear, and cytoskeletal. Yeast treatment resulted in changes in the levels of proteins involved in carbohydrate and energy metabolism, antioxidant defense, actin filament dynamics, folding of proteins, and others. On the basis of this information, we can obtain better insights into the processes that are carried out in cells exposed to propolis extract. This paper that was published in the top journal in the field of agrochemistry also signifies our ability to perform advanced proteomics and subproteomics analysis of microorganisms.</p>
		American Chemical Society, Books and Journals Division; Journal of

Objavljeno v	agricultural and food chemistry; 2013; Vol. 61; str. 11502-11510; Impact Factor: 3.107; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 0.879; A": 1; A': 1; WoS: AH, DW, JY; Avtorji / Authors: Petelinc Tanja, Polak Tomaž, Jamnik Polona	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

## 7.Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID	4299896	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Metagenomika za bioraziskave - orodje in aplikacija
		<i>ANG</i>	Metagenomics for bioexploration - tools and application
	Opis	<i>SLO</i>	V obdobju financiranja programske skupine so člani pridobili 18 ARRS projektov (J4-4250, J4-3631, Z1-0776, L4-5530, L4-2188, V4-0558, J4-9331, V4-1079, V4-1110, L4-5532, Z1-2190, J4-2195, J4-2154, J4-0838, M3-0234, Z7-4248, Z4-1054, J4-4149), 13 evropskih projektov (FP7-222625 METAEXPLORE, TRIH, FP7-277984, FP7-265877, FP6-227220, FP7-613912, 3211-09-000079, FP7-222654, COST FA0907, FP7-266061, FP-036272, Sc EUUS, FP7-213178) in 3 velike industrijske projekte (Laško, Bia, EKOTIS), poleg številnih manjših industrijskih projektov s katerimi izkazujemo koninuirano zanimanje za znanja programske skupine s strani uporabnikov. Kot vodje projektov se je izkazalo 7 članov programske skupine. Skupina je skozi te projekte pridobila obogatila financiranje ARRS in tako utrdila vpetost programske skupine v raziskovalno mednarodno mrežo. Dosežek izpostavlja pomen naših raziskovalnih rezultatov in izjemnih vodstvenih kompetenc članov programske skupine.
		<i>ANG</i>	During the period of the financing program group members gained 18 ARRS projects (J4-4250, J4-3631, Z1-0776, L4-5530, L4-2188, V4-0558, J4-9331, V4-1079, V4-1110, L4-5532, Z1-2190, J4-2195, J4-2154, J4-0838, M3-0234, Z7-4248, Z4-1054, J4-4149), 13 European projects (FP7-222625 METAEXPLORE, TRIH, FP7-277984, FP7-265877, FP6-227220, FP7-613912, 3211-09-000079, FP7-222654, COST FA0907, FP7-266061, FP-036272, Sc EUUS, FP7-213178) and 3 large industrial projects (Laško, Bia, EKOTIS) in addition to many smaller industrial projects. This shows a high interest of international community and industry in our expertise. Seven members of the program group, including also younger members of the group, show excellence in coordination of national and international projects. The program group has through these projects gained additional financial resources and thus enriched the financing of the ARRS. Extremely high number of additional projects reflects a strong involvement of the group in the international research network and highlights the importance of research results and managerial competencies of the group members.
	Šifra	D.01	Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domaćih) projektov
	Objavljeno v	Rijksuniversiteit Groningen; 2009; 1 zv. (loč. pag.); Avtorji / Authors: Elsas Jan D., Mandić-Mulec Ines	
	Tipologija	2.14	Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)
2.	COBISS ID	4370040	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Bakterijske lakaze od gena do encima
		<i>ANG</i>	Bacterial laccases from gene to enzyme
		V okviru programske skupine je v celotnem obdobju financiranja 2009-	

			2014 doktoriralo 28 kandidatov. Med doktorandi je bilo 14 mladih raziskovalcev, ostali so bili projektno financirani (predvsem iz EU projektov) ali finacirani s strani gospodarstva. Poleg tega je pod mentorstvom članov programske skupine diplomiralo 79 študentov na starem univerzitetnem programu različnih študijskih programov in 30 na prvi bolonjski stopnji. Poleg tega je 21 študentov magistriralo na drugi bolonjski stopnji nazličnih študijskih programov. To je zagotovo izjemen uspeh in pomemben družbeni dosežek programske skupine, ki kaže na konstanten doprinos naših članov k pedagoškemu procesu. Dodatne aktivnosti izven rednega pedagoškega dela predstavlja tudi organizacija poletne šole v septembru, 2014 [COBISS.SI-ID 4435576], ko sta prof. Petković in prof. Jamnikova organizirala 3-dnevno mikrobiološko poletno šolo na temo Antibiotiki. Ta je zajemala teoretični in praktični del. V teoretični del so bili vključeni tako predavatelji iz akademske sfere (Biotehniška fakulteta, Fakulteta za farmacijo, Medicinska fakulteta) kot tudi strokovnjaki iz industrije (Krka, Lek, Acies Bio), ki so udeležence seznanili s področjem odkrivanja in razvoja antibiotikov, njihovo industrijsko proizvodnjo in pojavom rezistence mikrobov na antibiotike. V praktičnem delu poletne šole so udeleženci spoznali bioprocес produkcije oksitetraciklina z bakterijo <i>Streptomyces rimosus</i> , ki sodi med glavne producente oksitetraciklin.
		SLO	We have successfully supervised 28 PhD students in the period 2009-2014. Among these 14 were state financed as young researchers, while the rest were financed by separate research projects (mostly EU) and industry. Beside PhDs we successfully supervised also 79 diploma theses, in the old program scheme and additional 30 which graduated under the Bologna scheme. Finally, 21 graduates have obtained master degrees in different bologna master programs and under the supervision of the program members. This is a remarkable achievement which signifies the importance of the program for our society which stresses the continuous contribution and dedication of the program members to teaching. This is also evident in 3 day summer school on antibiotics [COBISS.SI-ID 4435576] that two members of the program (prof. Petković and prof. Jamnik) organised in September 2014. The summer school covered theoretical and practical part. In the theoretical part speakers from academia (Biotechnical faculty, Faculty of Pharmacy, Medical faculty) as well as experts from industry (Krka, Lek, Acies Bio) were included. They gave lectures about discovery and development of antibiotics, their industrial production and microbial resistance to antibiotics. In the practical part of the summer school the participants learn the bioprocess of oxytetracycline production with <i>Streptomyces rimosus</i> as the main producer of oxytetracycline.
		ANG	
	Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
	Objavljen v	[L. Ausec]; 2014; X, 76 f.; Avtorji / Authors: Ausec Luka	
	Tipologija	2.08	Doktorska disertacija
3.	COBISS ID	4298616	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Metagenomika izpolnjuje svoje obljube
		ANG	Metagenomics fulfills its promise
			Člani programske skupine smo izvedli v celotnem obdobju financiranja 2009-2014 48 vabljenih predavanj na mednarodnih konferencah in 28 predavanj na tujih univerzah. To kaže na visok mednarodni pomen, odmevnost, aktualnost in zanimivost rezultatov našega raziskovalnega dela. Kaže tudi na to, da so člani programske skupine aktivni in priznani v mednarodni sferi, kar je družbeno pomembno. Še posebej bi izpostavili vabljeno predavanje vodje programske skupine na FEMS-2013 (COBISS 429861), kjer je poročala o dosežkih na področju metagenomike bakterijskih lakaz, vabljeno predavanje na mednarodnem kongresu Power of Microbes in industry and environment 2013 (COBISS 4309112) in na

			Opis	<i>SLO</i>	Genetskem kolokviju 2014 (COBISS 4495224), kjer je bila tematika predavanj sociomikrobiologija. V letu 2014 je o tej tematiki predavala tudi na Univerzi v Kopenhagnu (COBISS 4375672) in na Inštitutu Helmholtz v Nemčiji (Munchen) (COBISS 4495480). Tudi ostali člani programske so bili izredno pogosto vabljeni predavatelji: prof. Raspor je v celotnem obdobju financiranja predaval kot vableni predavatelj 30 krat, prof. Smole-Mozina 7 krat in prof. Petković 2 krat. Prof. Raspor je bil leta 2013 plenarni predavatelj na 40. konferenci o kvasovkah v Smolenicah na Slovaškem (COBISS 4086392), kjer je predaval je o pomenu in povezavah med raznolikostjo kvasovk in varnostjo fermentacij.
				<i>ANG</i>	Members of the program group have been invited speakers at conferences 48 times and delivered lectures at Universities abroad 28 times, which emphasizes the international importance, timeliness and interest of international research community for our research achievements. We would like to put forward some special achievements such as invited lecture by the program leader, prof. Mandic Mulec at FEMS-2013 (COBISS 429861), which is the main microbiology congress in EU and where she lectured on metagenomics of bacterial laccases. She was also the invited lecturer at the international congress "Power of Microbes in industry and environment" in 2013 (COBISS 4309112) and at the Gentic's colloquium in 2014 (COBISS 44495224), where she lectured on sociomicrobiology. She lectured on the same topic in 2014 also at the University of Copenhagen (COBISS 4375672) and at the Helmholtz Institute (Munchen) (COBISS 4495480). Other members of the program were also often invited to lecture in the period of 2009-2014: Prof. Raspor 30 times, Prof. Smole-Mozina 7 times and prof. Petković 2 times. Prof. Raspor was in 2013 also a plenary lecturer at the 40. conference on yeast in Slovakia (COBISS 4086392), where he talked about the importance and the links between diversity and security of yeast fermentations.
		Šifra	B.04 Vabljeno predavanje		
		Objavljen v	Kenes International; FEMS 2013; 2013; Str. [1, 4076.pdf]; Avtorji / Authors: Mandić-Mulec Ines, Ausec Luka		
		Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeno predavanje)		
4.	COBISS ID	4250744		Vir:	COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Geni za biosintezo tetraciklinskih spojin in uporaba le-teh		
		<i>ANG</i>	Genes for biosynthesis of tetracycline compounds and uses thereof		
	Opis	<i>SLO</i>	Člani programske skupine smo prijavili v celotnem obdobju financiranja 2 patent (COBISS 4250744; 3890296); V sodelovanju s Krko d.d. je bil razvit nov in patentno-neodvisen biosintezni proces za proizvodnjo generičnega produkta iz skupine sekundarnih metabolitov za zdravljenje povečane telesne teže za katerega je bila vložen in podeljen patent (EP2019869 B1). Še posebej pa bi izpostavili ameriški patent US 8361777 B2 za izum, ki na podlagi novo odkrite genske skupine za biosintezo nenevadnega tetraciklinskega antibiotika kelokardina omogoča pridobivanje novih biološko aktivnih tetraciklinskih struktur z biosinteznim inženirstvom in polsintezno kemijo. Na ta način pridobljeni novi antibiotiki delujejo na številne patogene organizme v izredno nizkih koncentracijah in kažejo netipičen mehanizem delovanja, kar je ključnega pomena pri razvoju novih zdravil proti bakterijskim infekcijam, ki jih povzročajo patogeni sevi, rezistentni antibiotike, ki so trenutno v klinični praksi. Poleg izjemnega znanstvenega pomena ima nova platforma za razvoj antibiotikov skupaj z v letu 2013 podeljenim patentom potencialno tudi velik aplikativni in komercialni pomen in predstavlja tudi temelj za sodelovanje z akademskimi organizaciji in podjetji, ki se osredotočajo na razvoj novih zdravil. Poleg patentov smo vložili tudi 3 patentne prijave (COBISS 4162936; 3888760;		

		3746168), ki se nanašajo na optimizacijo proizvodnega procesa s pomočjo genskega inženiringa na področju sekundarnih metabolitov oz. proizvodnje generičnih zdravil; izboljšavo biosinteznega procesa za proizvodnjo generičnega produkta iz skupine sekundarnih metabolitov, za zdravljenje povečane telesne teže (lipstatin) in na razvoj novih zdravilnih učinkovin s pomočjo acyltransferazne domene iz poliketid sintaze za biosintezo FK506. Postopek podpira inkorporacijo nendaravnih podaljševalnih enot na poljubna mesta v poliketidnih strukturah.
	ANG	Members of the program group have obtained 3 patent applications (COBISS 4162936; 3888760; 3746168) and 2 patents (COBISS 4250744; 3890296). We would especially emphasize the U.S. patent U.S. 8,361,777 B2 was granted for an invention, based on the newly discovered biosynthetic gene cluster for an unusual tetracycline antibiotic chelocardin. This invention provides new biologically active tetracycline structures and methods of their production, based on biosynthetic engineering and semi-synthetic chemistry approaches. The newly obtained antibiotic compounds were found to be active in a number of pathogenic organisms at extremely low concentrations and show an atypical mechanism of action, which is crucial in the development of new drugs against bacterial infections, caused by pathogenic strains, resistant to currently used antibiotics currently. The exceptional scientific importance of the new platform for development of antibiotics, together with the patent granted in 2013 is of potentially large applicative and commercial importance and has already served as a basis for cooperation with excellent academic organizations and companies that focus on the development of new drugs. Besides patents 3 patent applications (COBISS 4162936; 3888760; 3746168) were performed, which are related to optimization of the production process using genetic engineering of the secondary metabolites or production of generic drugs, improvement of the process for the production of the generic product from the group of secondary metabolites for the overweight treatment (lipstatin) and the new drug development using acyltransferase domain from polyketide synthase for FK506 biosynthesis. This process supports the incorporation of unnatural extension units in polyketide structures.
	Šifra	F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije
	Objavljeno v	United States Patent and Trademark Office]; 2013; 4, [43] str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Petković Hrvoje, Raspot Peter, Lešnik Urška
	Tipologija	2.24 Patent
5.	COBISS ID	4259448   Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Mreženje in plastičnost mikrobnih združb</p> <p>ANG Networking and plasticity of microbial communities</p>
	Opis	<p>SLO Člani programske skupine smo v obdobju 2009-2014 organizirali in predsedovali 4 mednarodnim in 7 domaćim znanstvenim srečanjem. Vodja programske skupine Prof. Mandić Mulec je predsedovala znanstvenemu in organizacijskemu odboru 12. mednarodnega kongresa BAGECO (Bacterial genetics and Ecology), ki je potekal junija 2013 v Ljubljani in je privabil 300 raziskovalcev iz 50 držav sveta. Kongres je bil izredno uspešen in je domaćim raziskovalcem odpril vrata za številne sodelave s svetovno priznanimi raziskovalnimi skupinami.</p> <p>ANG Members of the program group have in the period of 2009-2014 presided and organized 4 international and 7 national scientific meetings. Prof. Mandić Mulec was the chair of the scientific and organizing committee of the 12th Symposium on Bacterial Genetics and Ecology (BAGECO-12) which took place in Ljubljana, Slovenia, from 9-13 June 2013. BAGECO meetings are held biannually and have developed into one of the most important international conferences on bacterial ecology, and succeeded to attract to</p>

		Ljubljana more than 300 participants from 50 different countries. The symposium was a success and further opened the doors for collaborations with best research groups in the world.
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
Objavljeno v		Conventus Congressmanagement & Marketing; 2013; 150 str.; Avtorji / Authors: Mandić-Mulec Ines
Tipologija	2.25	Druge monografije in druga zaključena dela

## 8.Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>z</sup>

Izpostavimo še nekaj publikacij članov programske skupine:  
 ŠIBANC in sod., 2014. Soil biol.biochem., 68, 348-356; predstavlja sodelavo s pedološko skupino na BF.  
 ZUPAN in sod., 2013. J.agric.food chem., 61, 2496-2505; prinaša nove pristope k študiju medceličnega signaliziranja pri kvasovkah in prvič pokaže na pomen le tega pri kvasovkah v moštu.  
 KENDREW in sod., 2013. Metab.eng., 15, 167-173, 4 citati; publikacija pomembna na področju izboljšanja postopkov za sintezo bioloških zdravil.  
 PAL in sod., 2012. Bioresource technol., 110, 135-143; prva publikacija o sestavi biofilmov v čistilnih napravah na Kaldnes nosilčkih in primerja združbe bakterij izpostavljenih umetni in naravnim odpadnim vodi v laboratorijskih in industrijskih bioreaktorjih.  
 FILIPIČ in sod., 2012. Bioresource technol., 120, 225-232. Prva študija vpliva magnetnega poljan na metabolizem bakterije.  
 MANDIĆ-MULEC in sod., 2012. Limnol.oceanogr., 57, 868-880. Prva študija mikrobnih združb v sedimentu Blejskega jezera, ki poveže mikrobiološke analize z natančnimi kemičnimi analizami sestave maščobnih kislin in dinamike različnih ionov, ki so gonilo mikrobnega metabolizma. Študija prvič pokaže na pomen hidrogenotrofne in acetilotrofne metanogeneze.  
 KRAIGHER in sod., 2011. J.hazard.mater., 188, 78-84; prvi pokažemo vpliv farmacevtikov na nitrit oksidirajoče bakterije.  
 AUSEC in sod., 2011. Soil biol.biochem., 43, 975-983; prva študija, ki pokaže sestavo dvo domenskih lakaz bakterij v tleh, in druga na svetu, ki sploh raziskuje sestavo bakterijskih lakaz v tleh.  
 BUTINAR in sod., 2010. J.agric.food chem., 58, 5227-5234; pomembna študija, ki prinaša novo metodo za ocenjevanje kvalitete bučnega olja.  
 PAL in sod., 2010. Soil biol.biochem., 42, 1338-1346; študija, ki prva pokaže natančne povezave med več različnimi procesi vezanimi na kroženje N in C v šotnih tleh.

## 9.Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1.Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

Programska skupina izkazuje pomemben doprinos k razvoju mikrobiologije in biotehnologije živil in okolja skozi izjemno število visoko kvalitetnih objav in njihovo visoko citiranost. Naše raziskave prinašajo nova znanja o mikroorganizmih, ki so najštevilčnejši prebivalci našega planeta in ključni dejavniki kroženja hrani. Vplivajo na dinamiko toplogrednih plinov, na naše zdravje, na varnost in kvaliteto živil ter a pridelavo hrane. Zato so znanja o njihovi fiziologiji, ekologiji, evoluciji, o molekularnih mehanizmih patogenosti, strukturi in funkciji biofilmov, o socialnosti, proteomih, genomih, regulaciji genov, o njihovi neverjetni raznolikosti in biotehnološkem potencialu izrednega pomena. Naše raziskave se dotikajo naštetih tematik in rezultati naših raziskav so poglobili razumevanje vloge bakterij in arhej pri odstranjevanju viškov dušika iz tal, kroženju dušika, vplivu farmacevtikov na mikrofone združbe. Raziskave vpliva stresnih dejavnikov na preživetje bakterij, na sintezo antibiotikov in odpornost nanje so pomembne za obvladovanje patogena *Campylobacter jejuni*, ki je najpomembnejši črevesni pathogen in razumevanje staranja pri kvasovkah. Odkrili smo tudi nove načine modulacije odpornosti kampilobakterov na antibiotike z rastlinskimi izvlečki ter razvili metode za sledenje te

bakterije in drugih patogenov v živilih ter tako pomembno prispevali k razvoju znanosti. *Bacillus subtilis*, industrijsko pomembna bakterija, a tudi probiotik in biopesticid, je modelna bakterija naše skupine za raziskave socialnih odnosov in strukture biofilmov. Te so prinesle objave v najboljših revijah na svetu (PNAS) in sodelave z najboljšimi laboratoriji na svetu (s Harvardom, Oxfordom, Univerzo v Kopenhagnu, Jeni, Groningen, Budimpešti, Aberdeenu). Razumevanje socialnih interakcij je trenutno ena najbolj vročih tem v znanosti, saj postaja jasno, da mikrobi živijo v skupnostih. Za boljše metode obvladovanja koristnih in škodljivih mikrobov bomo morali spoznati tudi socialne vidike mikrobnega sveta. Raziskujemo tudi spojine poliketidnega izvora, ki imajo izredno širok spekter farmakoloških aktivnosti, od protibakterijske, protiglivne in protirakaste do supresije imunskega sistema. V okviru programa smo dosegli velik napredek pri razumevanju biosinteze več medicinsko zelo pomembnih spojin (npr. FK506, eritromicin) kot tudi spojin z velikim potencialom za reševanje trenutno še nerešenih potreb v farmaciji, kot je npr. antibiotik kelokardin. Pridobljeno povečano razumevanje mehanizmov biosinteze poliketidov je ključnega pomena za pridobivanje novih spojin z izboljšanimi lastnostmi s pomočjo biosinteznega inženirstva. Po drugi strani na podlagi novih spoznanj lahko tudi hitro povečamo donose poliketidnih spojin v fermentacijskih bioprocесih, kar je pomembno tako pri industrijsko pomembnih učinkovinah kot tudi pri spojinah, ki se proizvajajo za raziskovalne namene v okviru kliničnih in predkliničnih testiranj novih učinkovin. Programske raziskave obsegajo tudi metagenomiko, proteomiko in metabolomiko mikroorganizmov in tudi na tem področju smo izkazali pomemben vpliv skozi objave, citiranost in sodelovanje s tujimi in domačimi laboratoriji.

ANG

The research program has achieved important discoveries in the field of microbiology and biotechnology, in food safety and environmental protection. These achievements have been signified through high number of excellent publication and their continuous citations. Microbiology and biotechnology are among the fastest growing areas of modern science and our research has contributed to better understanding of nutrient cycles, of environmental factors that affect emissions of greenhouse gases. We provided novelty in addressing the structure / function relationships of microbial communities in soil and wastewater. Our research has increased the understanding of the role bacteria and archaea play in the removal of excess nitrogen from the soil or pharmaceuticals from wastewater. Studying the impact of stress factors on pathogen survival and its resistance to antibiotics, we significantly contributed to steps toward better control of *Campylobacter jejuni*, the most important enteric pathogen. *Bacillus subtilis*, industrially important bacteria, but also a probiotic and biopesticide, is used to study social interactions and structural properties of biofilms in the ecological and evolutionary context. These studies resulted in a publication in the best journal (PNAS) and their importance is signified through our collaborations with famous labs at Harvard, Oxford, University of Copenhagen, Jena, Groningen, Budapest. Understanding social interactions is currently one of the hottest topics in science, because we realize that microbes live in the community and can be understood only in the context of sociality. We investigated also the polyketide compounds, which have a very broad spectrum of pharmacological activities from antibacterial, antifungal, anticancer to immunosuppressive. Within the research program, we have made significant progress in understanding the biosynthesis of several very important medical compounds (eg. FK506, erythromycin) as well as compounds with a great potential to solve currently pending needs in pharmacy, such as antibiotic chelocardin. Increased understanding of the mechanisms of polyketide biosynthesis is crucial for the acquisition of new compounds with improved properties by biosynthetic engineering. On the other hand, on the basis of new knowledge we can quickly increase yields of polyketide compounds in the fermentation bioprocesses, which is important for industrially-relevant substances as well as compounds that are produced for research purposes only in the context of clinical and preclinical testing of new drugs. Research program also includes metagenomics, proteomics and metabolomics of microorganisms and also in this field, we have proved a significant impact through publications, citations and co-operations with national and foreign laboratories.

## 9.2.Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Proučevanje biosinteze poliketidov v aktinomicetah ima v Sloveniji še posebej velik pomen, saj industrijski procesi za proizvodnjo poliketidnih učinkovin potekajo v dveh naših največjih

farmacevtskih podjetij Krka in Lek/Sandoz. V okviru programa smo sodelovali z obema podjetjema in skupaj s Krkinimi in Lekovimi raziskovalci razvili in patentno zaščitili nove postopke za pridobivanje generičnih učinkovin z večmiliardnim letnim trgom. Pridobljeni rezultati raziskav so velikega pomena tudi za mlado biotehnološko podjetje Acies Bio, ki kot partner sodeluje v programu in razvija nove učinkovine zlasti na področjih nevrodegenerativnih bolezni, okužb, ki jih povzročajo multirezistentne Gram-negativne bakterije, in raka. Nove spojine smo patentno zaščitili in trenutno nadaljujemo njihov predklinični razvoj v sodelovanju z vrhunskimi tujimi raziskovalnimi institucijami. Vsi ti rezultati kažejo na izredno velik in dolgotrajen pozitivni učinek, ki ga bodo imeli rezultati raziskovalnega programa na slovensko gospodarstvo in družbo. Poleg pomembnega vpliva na področju farmacevtikov programska skupina razvija tudi znanja pomembna za okoljske tehnologije, ohranjanje čistega okolja in prinaša znanja pomembna za ohranjanje in nadzor neoporečnosti živil. Tudi na teh področjih izkazujemo intenzivno sodelovanje z industrijo. Programska skupina ima izredno velik in pozitiven vpliv tudi na dodiplomsko in poddiplomsko univerzitetno izobraževanje, saj je večina članov aktivno vključena v pedagoške procese na univerzi in znanja učinkovito prenašamo na mlajše generacije, kar dokazuje izjemno število doktoratov, magisterijev in diplomskih del, ki so nastala pod mentorstvom članov programske.

ANG

Studying the biosynthesis of polyketides from actinomycetes has particularly great importance in Slovenia since industrial processes for the production of polyketides are carried out in two of our largest pharmaceutical companies Krka and Lek/Sandoz. The program group members collaborate with both companies and together with Krka and Lek's researchers have developed and patented new procedures to obtain generic agents with multibillion annual market. The obtained results of the research are also of great importance for young biotech company Acies Bio, which is a partner in the program group and develops new active agents, in particular in the areas of neurodegenerative diseases, infections caused by multidrug resistant Gram-negative bacteria and cancer. The new compounds are patent-protected and currently they continue their pre-clinical development in collaboration with top foreign research institutions. All these results indicate a very large and long-lasting positive impact on the Slovenian economy and society. In addition to a significant impact in the field of pharmaceuticals, the program group is also developing skills relevant for environmental technologies and clean environment as well as knowledge and methods to produce and monitor food quality and safety. The social significance of our research is evident through continuous transfer of knowledge to industrial partners and their interest in our work. Program group has an exceptional impact on graduate and post-graduate university education, since most group members are actively involved in teaching and show leadership and excellence in motivating the young generations, which is evidenced by remarkable number of doctoral, master and diploma graduates that have performed their research under the supervision of the group members.

## **10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>11</sup>**

### **10.1. Diplome<sup>12</sup>**

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	30
bolonjski program - II. stopnja	21
univerzitetni (stari) program	79

### **10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
30761	Marko Blažič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32501	Tadeja Lukežič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30764	Teja Zakrajšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

32561	Luka Ausec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
35926	Katarina Kovač	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Urška Pivk Kupirović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Etjen Bizaj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28299	Martina Avbelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28508	Ana Mavri	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Petra Medved Djurainović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32502	Dušan Goranovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32498	Janez Orehek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32062	Maja Borić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
10375	Bojan Butinar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29435	Špela Levičnik Hoefferle	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28509	Tina Ivančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
34175	Levin Pal	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24313	Marija Kurinčič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29886	Franc Smrekar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
31185	Vasilka Magdevska	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26541	Jure Zupan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25520	Vesna Jerman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Janja Klinčar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25521	Urška Lešnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26540	Polonca Štefanič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33177	Anna Magdalena Oslizlo	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
36861	Benjamin Kirm	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
31913	Janez Kosel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Matej Bornšek	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mojca Lešnjak	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
21858	Nataša Kočar	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Romana Tomše	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Simona Uršič	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26391	Branka Đukić	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Jana Ramuš	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij**Dr.** - Doktorat znanosti**MR** - mladi raziskovalec**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
30761	Marko Blažič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	<input type="button" value="▼"/>
30764	Teja Zakrajšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo	<input type="button" value="▼"/>

28299	Martina Avbelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi ▾
28508	Ana Mavri	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo ▾
29435	Špela Levičnik Hoefferle	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi ▾
28509	Tina Ivančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi ▾
24313	Marija Kurinčič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo ▾
26541	Jure Zupan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi ▾
25520	Vesna Jerman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo ▾
25521	Urška Lešnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo ▾
26540	Polonca Štefanič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi ▾
32062	Maja Borić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo ▾
33177	Anna Magdalena Oslizlo	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi ▾
31913	Janez Kosel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo ▾

Legenda zaposlitve:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
- B** - gospodarstvo
- C** - javna uprava
- D** - družbene dejavnosti
- E** - tujina
- F** - drugo

## 12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programske skupini	Število mesecev
0	Bohdana Janštova	C - študent – doktorand ▾	3
0	Petra Dovšova	C - študent – doktorand ▾	3
0	Hana Šuranska	C - študent – doktorand ▾	3
0	Karolina Fuerst	C - študent – doktorand ▾	3
0	Radovan Đorđević	C - študent – doktorand ▾	1
0	Zorica Tomičić	C - študent – doktorand ▾	3
0	Ružica Tomičić	C - študent – doktorand ▾	3
0	Andres Felipe Carillo Rinc	C - študent – doktorand ▾	8
0	Ivana Generalić	C - študent – doktorand ▾	2
0	Danijela Skroza	C - študent – doktorand ▾	1
0	Djordje Tadić	C - študent – doktorand ▾	3
0	Jaren Ozekan	C - študent – doktorand ▾	3
0	Roman Lunda	C - študent – doktorand ▾	2
0	Silvia Pavličkova	C - študent – doktorand ▾	3
0	Diletta Di Marco	C - študent – doktorand ▾	6

Legenda sodelovanja v programske skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

### **13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>15</sup>**

SLO

(FP-7-222654) DREAM: Oblikovanje in razvoj realističnih modelov za živila za omogočanje multidisciplinarnega in celovitega pristopa do kakovosti živil in prehrane (Trajanje: 1.5.2009 – 30.4.2013); prof. dr. Peter Raspor  
 (FP-7-222625) METAEXPLORE: Metagenomika za bioraziskovanje - orodja in aplikacija (Trajanje: 1.5.2009 - 1.5.2014); prof. dr. Ines Mandić Mulec  
 (FP-7-227220) TRACK\_FAST: Zahteve za usposabljanje in kariere za znanje, ki temelji na prehranski znanosti in tehnologiji v Evropi (Trajanje: 1.9.2009 – 31.8.2013); prof. dr. Sonja Smole Možina  
 Konzerviranje in standardizacija tradicionalnih tehnologij fermentiranih mlečnih izdelkov, ki temelji na avtohtonih mlečnokislinskih bakterijah, Skupni klic SEE-ERA.NET PLUS (Trajanje: 1.10.2010 – 30.9.2013); prof. dr. Peter Raspor  
 BIOFLAVOUR → Proizvodnja kvasnih arom → novi biokatalizatorji in novi molekularni mehanizmi, COST FA0907 (Trajanje: 7.6.2010 – 6.6.2014); prof. dr. Peter Raspor  
 (FP7-265877) PROMISE – Zaščita potrošnikov z zmanjšanjem mikrobiološkega tveganja (z boljšim sodelovanjem) (Trajanje: 1.1.2012 – 31.12.2014); prof. dr. Sonja Smole Možina  
 (FP7-266061) Podpora dejavnosti projekta FOODSEG (Trajanje: 1.5. 2011 – 30.4. 2014); prof. dr. Peter Raspor  
 (FP7-277984) TIRCON Zdravljenje z železom povezanih neurodegeneracij, ki so se pojavile v otroštvu (Trajanje: 1.11.2011 – 31.10.2015) prof. dr. Hrvoje Petković  
 (FP-036272) Biotracer: Izboljšanje biološke sledljivosti neželenih mikroorganizmov in njihovih snovi v hrani in prehranski verigi (Trajanje: 22.1.2007 - 22.1.2012); prof. dr. Peter Raspor  
 Uravnavanje in nadgrajevanje učnih načrtov za Varnost hrane za BSc EUUS ATLANTIS PROGRAM (Trajanje: 16.9.2010 -15.9.2012); prof. dr. Peter Raspor  
 (FP7-213178) VITAL - Integrirano spremljanje in nadzor virusnih okužb s hrano v evropski prehranski verigi (Trajanje: 1.4.2008 – 30.9.2011); prof. dr. Peter Raspor  
 (3211-09-000079) SAFE FOOD ERA: SEASAFE (BIOTRANSPORT) Varen prenos morskih bioaktivnih snovi od vira do mesta delovanja (Trajanje: 1.3.2009 - 28.2.2011); dr. Polona Jamnik  
 FP6-022808 SAFOODNET: Varnost hrane in higiena - mreženje znotraj novih držav članic in pridruženih držav kandidatik (Trajanje: 1.9.2007 - 31.8.2009)  
 Možnosti za zmanjšanje hranil v površinski vodi in podtalnici, COST Akcija 869 (Trajanje: 7.11.2006 - 6.11.2011); dr. Ivan Janez Hacin  
 Projekt "Action on hearing loss grant": "Identifikacija kongenerjev aminoglikozidnih antibiotikov z zmanjšano ototoksičnostjo: boj proti izgubi sluha zaradi aminoglikozidov". (Trajanje 1.3.2014 - 28.2.2017), financirano s strani The Royal National Institute for Deaf People - TRIH, Velika Britanija: prof. dr. Hrvoje Petković  
 Vključenost izlivnih črpalk v mehanizem odpornosti ter patogenosti bakterij iz rodu *Campylobacter* spp. (Trajanje: 1.1.2011 – 31.12.2012), bilateralni projekt: Slovenija – ZDA; prof. dr. Sonja Smole Možina  
 Rastlinski naravni produkti kot nove komponente obrambe proti infekcijam z bakterijami *Campylobacter* - protimikrobnia in modulatorna aktivnost ter inhibicija tvorbe biofilma (Trajanje: 1.1.2011 – 31.12.2012), bilateralni projekt: Slovenija – Avstrija; prof. dr. Sonja Smole Možina  
 Naravni, biološko aktivni dodatki za zdrava in obstojna živila (Trajanje: 1.1.2009 - 31.12.2010), bilateralni projekt: Slovenija - Hrvaška; prof. dr. Sonja Smole Možina  
 Izkoriščanje odpadkov rastlinskega materiala po destilaciji eteričnega olja (Trajanje: 1.1.2010 - 31.12.2011), bilateralni projekt: Slovenija - Srbija; prof. dr. Sonja Smole Možina  
 Analiza mikrobiološkega tveganja (*Campylobacter*) v proizvodnji perutninskega mesa (Trajanje: 1.1.2010 - 31.12.2011), bilateralni projekt: Slovenija - Srbija; prof. dr. Peter Raspor

"Ovrednotenje protiparazitskega delovanja novih antibiotikov, pripravljenih z biosinteznim inženirstvom " (Trajanje: 1.3.2012 - 31.12.2014); bilateralni projekt Slovenija - Argentina; prof. dr. Hrvoje Petković  
Danuinteg - Tehnologije za integralno proizvodnjo hrane v Donavski regiji (Trajanje: 1.1.2014 - 1.1.2016), prof. dr. Sonja Smole Možina

#### **14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

SLO

Industrijski projekti:

- Mikrobiološka analiza kokosovih vlaken biofiltra, naročnik KOTO, vodja projekta prof. dr. Ines Mandić-Mulec; [COBISS.SI-ID [4243064](#)]; [COBISS.SI-ID [4014456](#)]
- Optimalna priprava hrane healthy/tasty za projekt vgradnih pečic BIO 45/60, naročnik Gorenje, Velenje, vodja projekta prof. dr. Peter Raspot; [COBISS.SI-ID [4353400](#)]
- Mikrobiološka analiza bistvene oskrbovalne vode in oblog toplotnega izmenjevalca iz NEK, naročnik Nuklearna elektrarna Krško; vodja projekta prof. dr. David Stopar; [COBISS.SI-ID [3761784](#)]
- Vpliv kvalitete odpadne vode na aktivnost, sestavo in strukturo bakterijskih mikrobnih združb v biofilmih Kaldnes nosilcev v pilotnih nitritifikacijskih čistilnih napravah, naročnik Čistilnalna naprava Domžale - Kamnik, vodja projekta prof. dr. Ines Mandić-Mulec; [COBISS.SI-ID [3697016](#)]

Projekti za druge naročnike:

- Ocena mikrobne aktivnosti v kompostu, naročnik Kogal Karli Udovičič s.p., vodja projekta prof. dr. Ines Mandić-Mulec; [COBISS.SI-ID [4518008](#)]
- Monitoring depozitorija arheološkega mokrega lesa, naročnik Mestni muzej Ljubljana, vodja projekta prof. dr. David Stopar; [COBISS.SI-ID [4294776](#)]
- Mikrobiološka analiza vzorcev tal in lesa iz količa odkritega na območju Špice med Ljubljanico in Gruberjevim prekopom na Prulah, naročnik Mestni muzej Ljubljana, vodja projekta prof. dr. David Stopar; [COBISS.SI-ID [3868536](#)]
- Mikrobnna kontaminacija v proizvodnji cvetnega prahu, naročnik Čebelarska zveza Slovenije, vodja projekta prof. dr. Sonja Smole Možina

Raziskovalci na začetku kariere:

- Inovativne fermentacije za razvoj novih funkcionalnih živil; trajanje 1.2.2014-30.6.2015, vodja dr. Martina Avbelj

#### **15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)<sup>17</sup>**

SLO

V okviru programske skupine sodeluje biotehnološko podjetje Acies Bio, ki ima vso potrebno infrastrukturo in opremo za tehnološki prenos pridobljenih rezultatov. Uspešen primer je projekt identifikacije genske skupine za biosintezo kelokardina za katerega je UL/BF vložila patentno prijavo EP 2 154 249 A1. Podjetje Acies Bio je od UL pridobilo ekskluzivno licenco za nadaljnji razvoj in komercializacijo tehnologije oz. novih učinkovin, ki bi lahko nastale na podlagi te tehnologije.

V sklopu sodelovanja s farmacevtskim podjetjem Krka d.d., Novo mesto, je bil razvit nov, patentno-neodvisen proces za biosintezo novejšega zdravila za zmanjšanje telesne teže in kardiovaskularnih obolenj s pomočjo novega produkcijskega organizma *Streptomyces* sp. Projekt je bil uspešno zaključen, produkt je na tržišču in ga uspešno trži podjetje Krka d.d. V okviru sodelovanja s farmacevtskim podjetjem Lek/Sandoz smo optimizirali proizvodni proces s pomočjo genskega inženiringa na področju sekundarnih metabolitov, kjer trenutno poteka testiranje tehnologije v industrijskem okolju.

Rezultati programa, ki kažejo možnost za njihovo implementacijo v praksi, so:

- hitra detekcija kontaminanta vina (*Dekkera* sp.) neposredno med fermentacijo mošta in zorenjem vina z metodo kvantitativnega PCR v realnem času
- kvantitativni PCR v realnem času kot alternativna metoda za hitrejše odkrivanje patogenih oz. toksikogenih bakterij v živilih
- uporaba rastlinskih izvlečkov z antioksidativnim in protimikrobnim delovanjem kot dodatek živilom za izboljšanje njihove kakovosti, obstojnosti in varnosti
- na področju biosinteze novih poliketidnih antibiotikov na osnovi kelokardina so možnosti za aplikacijo velike, saj gre za bioaktivne spojine z novim mehanizmom delovanja, ki delujejo tudi na bakterije odporne proti drugim antibiotikom. Pred uporabo v praksi je nujno potrebno opraviti testiranje aktivnosti proizvedenih spojin. Testiranje je že v teku v sodelovanju z uglednimi mednarodnimi ustanovami s tega področja.
- na področju biosinteze antibiotika eritromicina imajo novo odkriti mehanizmi regulacije te biosinteze v *S.erythraea* potencialno velik pomen pri izboljšanju donosa in učinkovitosti industrijskih fermentacijskih procesov za eritromicin in druge strukturno sorodne antibiotike
- na področju uporabe bakterijskih lakaz kot biokatalitov za razgradnjo onesnaževal je možen razvoj aplikacije za čiščenje odpadnih voda ali razvoj biosenzorja.

**16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšni finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali**

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	

**17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>**

**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Anna Oslijlo, Polonca Štefanič, Iztok Dogša, Ines Mandić-Mulec. Private link between signal and response in *Bacillus subtilis* quorum sensing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2014) 111(4): 1586 -91.

Raziskava je bila objavljena v eni najbolj priznanih znanstvenih revij na svetu, Proceedings of National Academy of Science (IF 9.8). V raziskavi smo na industrijsko pomembni bakteriji *Bacillus subtilis*, ki je znana producentka antibiotikov in encimov, preučevali povezavo med sintezo signala in odzivom nanj. Odkrili smo nov molekularni mehanizem, ki zaščiti bakterije ki sintetizirajo signal pred goljufi, ki signala ne sintetizirajo. Goljufive mutante od "kraje" nimajo koristi, ker se na signal, ki ga sintetizirajo sosednje bakterije (QS+) prekomerno odzivajo. Posledično mutante prekomerno sintetizirajo antibiotik, kar je energetsko potratno in negativno vpliva na njihovo rast.

**17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

**C. IZJAVE**

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamо z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe

- ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
  - so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

**Podpisi:**

*zastopnik oz. pooblaščena oseba  
matične RO (JRO in/ali RO s  
koncesijo):*

Univerza v Ljubljani, Biotehniška  
fakulteta

*vodja raziskovalnega programa:*

in

Ines Mandič Mulec

**ŽIG**

Kraj in datum: Ljubljana 14.3.2015

**Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/26**

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa 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](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člena programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člena programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>17</sup> Opisite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opisite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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/>, predstavite dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyse/dosez/>. [Nazaj](#)

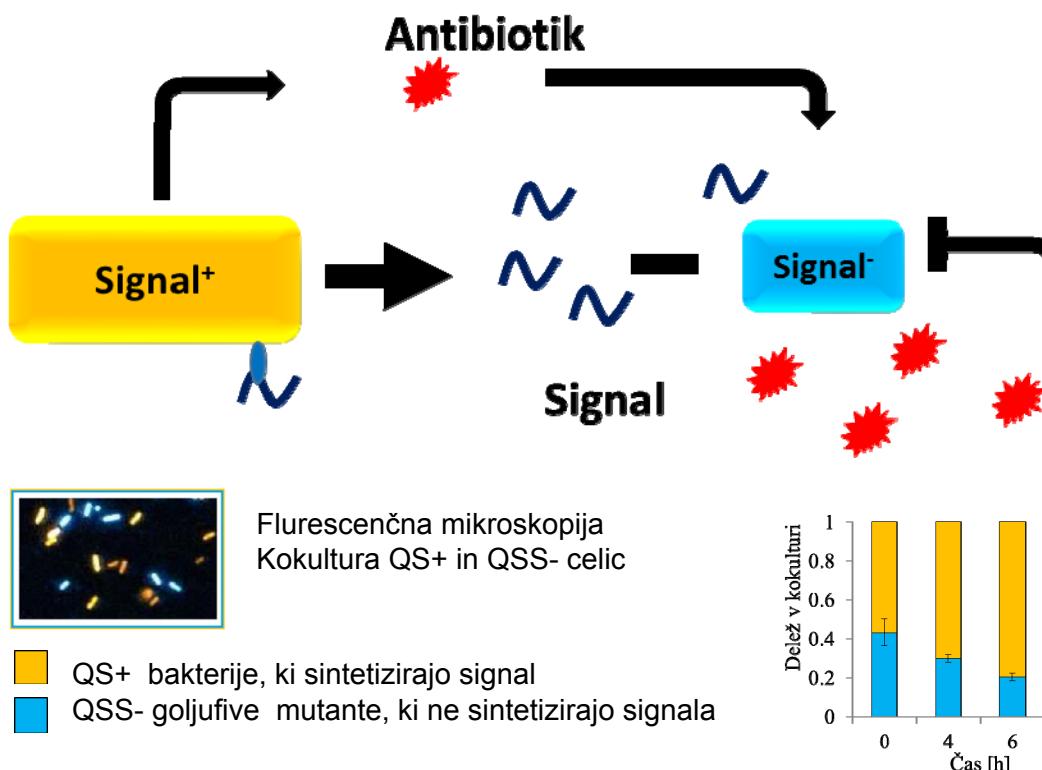
Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b  
4E-F1-3E-29-37-37-34-41-55-6A-7C-D5-95-0B-45-90-7B-7E-69-11

## **Priloga 1**

# BIOTEHNIKA

Področje: 4.06 Biotehnologija

Dosežek: Privatna povezava med signalom in odzivom na zaznavanje kvoruma bakterije *Bacillus subtilis*



Raziskava je bila objavljena v eni najbolj priznanih znanstvenih revij na svetu, PNAS (IF 9.8). V raziskavi smo na industrijsko pomembni bakteriji *Bacillus subtilis*, ki je znana producentka antibiotikov in encimov, preučevali povezavo med sintezo signala in odzivom nanj. Signaliziranje omogoča bakterijam zaznavanja kvoruma oz. oceno števila celic v populaciji. Odkrili smo nov molekularni mehanizem, ki zaščiti bakterije pred "goljufi" – to je tistimi bakterijami, ki ne proizvajajo zunaj celičnih signalov, temveč jih "kradejo" bližnjim celicam producentkam. Mutante, ki ne sintetizirajo signala (QSS-) od "kraje" nimajo koristi, ker se na signal, ki ga sintetizirajo sosednje bakterije (QS+) prekomerno odzivajo. Posledica prekomernega odziva mutant je povečana sinteza lipopeptidnega antibiotika surfaktina, kar je energetsko potratno in negativno vpliva na rast mutant. Te so na antibiotik tudi bolj občutljive kot "poštene" producentke signala in njihovo število se v prisotnosti producentov signala zniža. Mehanizem tako izloči goljufe in utrdi sodelovanje med člani skupnosti. Naša študija prinaša nov pogled na medcelično signaliziranje bakterij in ponuja svežo razlagi za evolucijsko stabilnost mikrobnih kemičnih komunikacij.

**Vir:** Anna Oslizlo, Polonca Štefanič, Iztok Dogša, Ines Mandić-Mulec. Private link between signal and response in *Bacillus subtilis* quorum sensing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2014) 111(4): 1586 -91.