

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/943

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0242
Naslov programa	Kemija in struktura bioloških učinkovin
Vodja programa	10082 Janez Plavec
Obseg raziskovalnih ur	17.000
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	104 Kemijski inštitut 416 Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Raziskovalni program je usmerjen v sintezo potencialno biološko aktivnih spojin in v raziskave novih sintetskih pristopov njihove priprave ter v preučevanje njihove kemijske in 3D strukture. Del raziskav obsega študij katalitskih pretvorb, sinteze novih ligandov ter iz njih pripravljenih kovinskih kompleksov rutenija, rodija in paladija (katalizatorji) s posebnim poudarkom na asimetričnih procesih za sintezo specialnih kemikalij, ki so zelo iskane v kemijski industriji za pripravo farmacevtskih, agrokemijskih, živilskih in kozmetičnih preparatov. Razvijamo predvsem katalizatorje za dve pomembni sintetski transformaciji: (i) asimetrične redukcije C=C, C=O in C=N vezi (hidrogeniranje, transfer hidrogeniranje, hidroboriranje), in (ii) tvorbo C-C vezi (aril-olefin, aril-aril).

V preteklih letih smo pripravili več serij novih različno funkcionaliziranih mono- in difosfanskimi ligandov s kiralnostjo na fosforju. Pripravo ligandov, ki bazira na asimetrični sintezi in iz njih pripravljenih rodijevih kompleksov (katalizatorjev), smo spremljali z NMR spektroskopijo. Ti novi katalizatorji kažejo visoko aktivnost in enantioselektivnost pri asimetričnem hidrogeniranju različnih spojin s C=C vezmi, kot so alkiliden glicinski derivati, 2-substituirane maleinske kisline, alkiliden sukcininske kisline, 2-substituirani derivati akrilne in cimetove kisline, enamidi, enol etri in enol estri. Tovrstni katalizatorji so v kemijski industriji zelo iskani za pripravo enantiomerno čistih amino kislin, karboksilnih kislin in aminov. Te rezultate smo zaščitili s patentnimi prijavi FR2887253 (PhosPhoenix SARL, Nat. Inst. of Chem. of Slovenia), 2005, WO 2006/136695, 2006 in EP1899358, 2008.

Študirali smo tudi odpiranje 3,4-dimetil-2,5-difenil-1,3,2-oksazafosfolidin-2-borana (oxazaPB) s sterično oviranimi arilitivimi reagenti. OxazaPB je zelo uporaben intermediat za sintezo različnih P-stereogenih organofosforjevih spojin in je tudi naš ključni intermediat za sintezo novih mono- in difosfinskih ligandov. S tovrstnimi študijami se je ukvarjalo že nekaj raziskovalnih skupin, vendar njihova opažanja niso popolnoma v skladu z našimi odkritji, kar kaže na visoko zahtevnost tovrstne kemije. Na P-stereogen atom oxazaPB spojine nam je uspelo vstaviti sterično ovirane 2,6-disubstituirane arilne skupine v visokem diastereomernem razmerju. Opazili smo, da s povečevanjem velikosti arilne skupine pri reakciji nastaja do sedaj neznan P-kiralen O-(fosfino-boran)-enol. Poleg tega smo opisali tudi študijo reakcij z 2,2'-dilitij-1,1'-biareni in 1,1'-dilitijferoceni z oxazaPB. Rezultati te študije predstavljajo nove možnosti dizajniranja fosfinskih ligandov z uporabnimi lastnostmi in so bili objavljeni v *J. Org. Chem.* (2007, 72, 8010).

Pripravili smo serijo novih ligandov, analogov DiPAMP liganda (DiPAMP= 1,2-bis[(o-anizil)(fenil)fohino]etan), z vključitvijo različnih substituentov (MeO, TMS, tBu, Ph, zlit benzenov obroč) na o-anizilnih skupinah DiPAMP-a. Nove ligande smo ovrednotili na Rh-kataliziranem hidrogeniranju različnih modelnih substratov, kot so: metil alfa-acetamidoakrilat, metil (Z)-alfa-acetamidocinamat, metil (Z)-beta-acetamidokrotonat, dimetil itakonat in atropična kislina. Zmogljivost novih ligandov je bila v primerjavi z DiPAMP-om boljša: v večini primerov smo dosegli povečano aktivnost in zvišano enantioselektivnost posebno s P-(2,3,4,5-tetra-MeO-Ph)-substituiranim ligandom, ki smo ga poimenovali "4MeBigFUS". Še posebej se je modificiranje DiPAMP-a izkazalo kot zelo učinkovito v primeru hidrogeniranja atropične kisline z Rh-(4MeBigFUS) katalizatorjem pod milimi pogoji (10 bar H₂, sobna temperatura), ki je poteklo z 88% ee, medtem ko da hidrogeniranje z Rh-DiPAMP katalizatorjem 7% ee. Ta rezultat predstavlja pomemben dosežek v kemiji rodija in potrjuje smiselnost sinteze in študija serij tovrstnih spojin. Rezultate smo objavili v *Adv. Synth. Catal.* (2008, 350, 2024).

Na področju asimetričnega hidrogeniranja smo sintetizirali nove kiralne amin-sulfamidne ligande in njihove rutenijeve komplekse ter jih testirali na redukciji spojin s C=N vezmi, kot so N-arilimini, N-alkilimini, ciklični imini in sulfonilimini, pri čemer so se ciklični imini in sulfonilimini reducirali z visoko (>95%) enantioselektivnostjo.

Opravili smo prvo obširno študijo asimetrične redukcije različnih razredov fluoroalkil ketonov pod pogoji transfer hidrogeniranja. Pripravili smo kiralne alfa-trifluorometilne alkohole in njihove višje homologe v odličnih optičnih (do 99% ee) in kemijskih izkoristkih (do 100% izkoristek) preko redukcije ketonov katalizirane z našimi [Ru(eta⁶-aren)(R₂NSO₂DPEN)] (0.05-0.5 mol%) kompleksi z uporabo HCO₂H-Et₃N kot donorja vodika. Večina fluoroalkil ketonov je bila reducirana asimetrično prvokrat. Poleg tega je bilo nekaj znanih fluoroalkil ketonov reduciranih v višji optični čistoti v primerjavi z asimetričnim hidrogeniranjem. Tovrsten asimetrični pristop omogoča enostavno izolacijo kiralnih fluoroalkil alkoholov v obeh enantiomernih oblikah. Rezultate smo objavili v *Org. Lett.* (2006, 8, 5935).

Za razumevanje vloge nukleinskih kislin, proteinov in drugih molekul je pomembno poznati povezave med njihovo biološko funkcijo in strukturo. NMR je odlično orodje za študij konformacijskih in strukturnih sprememb v pogojih, ki so (blizu) tistim v celici. S skrbno izbiro modelnih sistemov odkrivamo vzročne povezave med strukturo in pogoji

raztopine (konc. oligonukleotida, pH, ionska jakost, temperatura) ter detajli primarnega zaporedja. Z gvanini bogata zaporedja DNK tvorijo G-kvadrupele. Le-ti med drugim nastopajo v telomernih koncih kromosomov, v promotorskih delih onkogenov in so bili uporabljeni kot nano-naprave in kot umetni ionski kanali v lipidnih dvoplasteh. Tvorba takšnih struktur ima vlogo pri številnih pomembnih bioloških procesih, kar jih je naredilo zanimive kot tarče za razvoj novih zdravil proti rakavim in viroznim obolenjem. V preteklih letih smo določili strukturi dveh z gvanini bogatih oligonukleotidov, ki sta predstavljali nova strukturna motiva. Značilnost G-kvadrupele je njihova izredna termodinamska stabilnost, ki je povezana z močno koordinacijo kovinskih ionov v notranjosti G-kvadrupele. S pomočjo ^{15}N označenega amonijevega iona, ki nadomešča enovalentne K^+ in Na^+ ione, smo lokalizirali kationska vezavna mesta in spremljali izmenjavo kationov. Odkrili in opisali smo nekatere povezave med hitrostjo izmenjave kationov znotraj G-kvadrupele in z okoliško raztopino, in strukturnimi detajli posameznega G-kvadrupele. Pokazali smo, da je dinamika izmenjave amonijevih ionov znotraj G-kvadrupele močno odvisna od prisotnosti manjših Na^+ ionov. G-kvadrupele, ki ga tvori $d(\text{G4T4G4})_2$ ima tri vezavna mesta, od katerih pa sta zaradi strukturne simetrije dve mesti identični in ju z NMR ne moremo razločiti. Rezidenčni čas $^{15}\text{NH}_4^+$ ionov na notranjem vezavnem mestu je pri 298 K 270 ms, ko so v raztopini prisotni samo amonijevi ioni. V prisotnosti Na^+ ionov pa se skrajša na 36 ms. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji *Org. Biomol. Chem.* (2004, 2, 1970).

Preučili smo vlogo timidinov, ki tvorijo zanko v dimernem G-kvadrupele $d(\text{G4T4G4})_2$. Sintetizirali smo tri modificirane oligonukleotide, v katerih smo timidine zamenjali z abazično 2'-deoksiriboza in acikličnimi verigami. S komplementarno uporabo UV in NMR spektroskopije smo preučili vlogo zanke na zvitje in stabilnost G-kvadrupele. Opazili smo velik vpliv na senčenje izmenljivih in neizmenljivih protonov v NMR spektrih G-kvadrupele. Vsi modificirani oligonukleotidi tipa dG4-zanka-dG4 so se zvitli v G-kvadrupele v prisotnosti Na^+ ionov. V prisotnosti K^+ in amonijevih ionov pa so modificirani oligonukleotidi tvorili več struktur, kar je v nasprotju z $d(\text{G4T4G4})_2$, ki je v prisotnosti vseh treh kationov tvoril strukturo z enako topologijo. ^{15}N -filtrirani ^1H NMR eksperimenti so pokazali, da vsi G-kvadrupele vežejo tri amonijeve ione znotraj svoje strukture. Oligonukleotidi z nenukleotidnimi preostanki v zanki se zvitje hitreje, ne kažejo histereze ob taljenju in ponovnem zvitju in so manj stabilni kot dimerni $d(\text{G4T4G4})_2$ kvadrupele. To smo pripisali odsotnosti vodikovih vezi in medsebojnega nalaganja timidinskih baz ter nalaganja na gvaninske obroče zunanjih G-kvartetov. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji *Biochemistry* (2005, 44, 15238).

Vzporedno smo obravnavali oligonukleotidno zaporedje $d(\text{G3T4G4})_2$, ki v prisotnosti amonijevih ionov tvori dimerno G-kvadrupele strukturo (*J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7866). NMR struktura visoke ločljivosti je pokazala, da je dimerni $d(\text{G3T4G4})_2$ G-kvadrupele sestavljen iz treh G-kvartetov. Dva gvanina, ki nista udeležena v G-kvartetih (G3 in G11) sta locirana na različnih koncih zunanjih G-kvartetov. $d(\text{G3T4G4})_2$ G-kvadrupele predstavlja prvi v literaturi opisan dimerni G-kvadrupele, v katerem sta zunanja G-kvarteta premoščena z diagonalno zanko (T4-T7) kakor tudi z zanko po robu (T15-T18). Tri z gvanini bogate verige so paralelne, medtem ko je ena antiparalelna. Veriga G12-G22 naredi obrat v smeri verige med G19 in G20 tako, da preskoči srednji G-kvartet. Sprememba smeri verige je dosežena brez dodatnih nukleotidnih preostankov. Raziskali smo tudi vlogo Na^+ , K^+ in amonijevih ionov na strukturo G-kvadrupele, ki ga tvori zaporedje $d(\text{G3T4G4})_2$. Ločeni imino in aromatski protoni kakor tudi vzorci NOE

povezav so pokazali le majhne razlike v ključnih intra- in interkvartetnih NOE intenzitetah v prisotnosti vseh treh kationov. To smo pripisali majhnim strukturnim razlikam, medtem ko topologija G-kvadrupleksa ostane enaka (Bioog. & Med. Chem. 2004, 12, 5735). Dimerni G-kvadrupleks $d(G3T4G4)_2$ ima znotraj strukture dve kationski vezavni mesti. S titracijo K^+ ionov v raztopino tega G-kvadrupleksa zvitega v prisotnosti $15NH_4^+$ ionov smo dokazali obstoj vmesne strukture pri prehodu iz di-amonijeve v di-kalijevo obliko G-kvadrupleksa. To je prvo tako opažanje z NMR spektroskopijo v raztopini. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji Nucleic Acids Res. (2005, 33, 3691).

Pomemben aspekt študija interakcij kovinskih ionov z nukleinskimi kislinami je razumevanje njihovih dinamičnih lastnosti. Do sedaj objavljeni rezultati kažejo, da se kationi izmenjujejo med vezavnimi mesti znotraj G-kvadrupleksa, kar bi lahko vodilo do njihove uporabe kot umetnih ionskih kanalov. Znotraj dimerne G-kvadrupleksa $d(G3T4G4)_2$, kjer se nahajata dve kationski vezavni mesti nismo opazili prehodov kationov iz enega vezavnega mesta na drugo. Opazili smo, da je izmenjava amonijevih ionov preko zunanjega G-kvarteta, ki ga premošča robna zanka, 12x hitrejša od izmenjave preko G-kvarteta, ki ga premošča diagonalna T4 zanka. Naši rezultati kažejo, da je način izmenjave ionov znotraj G-kvadrupleksov kakor tudi z ioni v raztopini močno odvisen od strukturnih značilnosti posamezne strukture. Rezultati te študije so bili objavljeni v reviji J. Am. Chem. Soc. (2007, 129, 8794).

Študirali smo izmenjavo amonijevih ionov znotraj unimolekularnega G-kvadrupleksa $dG_4(T4G_4)_3$ in z okoliško raztopino. Ugotovili smo, da izmenjava znotraj ionskega kanala G-kvadrupleksa ne poteka "v gosjem redu", kot je to značilno za ionske kanale. Posamezni amonijevi ioni se izmenjujejo med vezavnimi mesti znotraj G-kvadrupleksa in z ioni v raztopini. Izmenjava amonijevih ionov z okolico je hitrejša kot izmenjava znotraj G-kvadrupleksa. Sterične omejitve dveh robnih T4 zank na eni strani strukture nasproti diagonalni T4 zanki na drugi strani strukture so rezultirale v 5x razliki v hitrosti izmenjave amonijevih ionov. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji Nucleic Acids Res. (2007, 35, 2554).

NMR študija v raztopini je pokazala, da se $d(G4T3G_4)$ v prisotnosti $15NH_4^+$ ionov zvije v eno samo dimerno G-kvadrupleksno strukturo z antiparalelnimi G-trakovi in dvema T3 zankama, ki se razprostirata po robovih zunanjih G-kvartetov na različnih straneh G-kvadrupleksne sredice. Molekularni modeli na osnovi NMR podatkov so pokazali močno nalaganje timidinskih preostankov na zunanja G-kvarteta. Uporaba heteronuklearne NMR je omogočila lokalizacijo treh $15NH_4^+$ ionov med pari sosednjih G-kvartetov in študijo kinetike njihove izmenjave. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji J. Am. Chem. Soc. (2008, 130, 14287).

Določili smo prostorsko strukturo lasnice 3'-MOE-2',5'-RNK oligonukleotida. To je bil prvi v literaturi zabeležen opis prostorske strukture lasnice, ki vsebuje izključno 2',5'-fosfodiesterne vezi. Naši rezultati kažejo na velik vpliv sprememb sladkorno-fosfatnega skeleta na tvorbo struktur nukleinskih kislin. S kratkimi RNK oligonukleotidi lahko uspešno utišamo določene gene, kar odpira obetavne terapevtske možnosti pri zdravljenju raka, AIDSa in hepatitisa. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji Nucleic Acids Res. (2005, 33, 1749).

S pomočjo NMR podatkov smo na primeru 33-merne modelnega kompleksa med let-7

mikro RNK in 3'-neprepisano regijo lin-41 informacijske RNK pokazali, da se molekula zvije v strukturo, v kateri sta dve stebli ločeni z nesimetrično notranjo zanko. Notranja zanka tvori dobro definirano strukturo. Trije uracili v zanki tvorijo bazni triplet, medtem ko adenina tvorita nekomplementarni AA bazni par. Notranja zanka povzroči tudi ukrivljenost med steblo, zaradi katere postane veliki žleb A-oblike RNK bolj odprt. Rezultate študije smo objavili v reviji *Nucleic Acids Res.* (2008, 36, 2330).

Z 1H NMR konformacijsko študijo v kombinaciji z ab initio izračuni smo pokazali značilnosti fleksimernih nukleozidov glede na njihove naravne analoge. Zamenjava purinske baze z bolj fleksibilnim heterocikličnim sistemom dveh obročev močno poveča populacijo severnih konformer sladkornega obroča in anti konformer okoli glikozidne vezi. To smo pripisali medsebojnemu vplivu anomernega, gauche in steričnega efekta. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji *J. Am. Chem. Soc.* (2004, 126, 8159).

V zadnjem letu smo nekaj naporov posvetili razvoju novih metod snemanja 3D in 4D heteronuklearnih NMR spektrov. Največja pomanjkljivost pri snemanju le-teh je nezadostna ločljivost posameznih frekvenčnih domen. Uvedli smo uporabo posebnih nelinearnih načrtov vzorčenja v evolucijskem času. Tako posneti spektri nam podajo zelo ostre resonančne signale v vseh dimenzijah posnetega NMR spektra, kar omogoča hitro pridobitev pomembnih podatkov o spin-spin in/ali dipolarnih sklopitvenih konstantah. Prvi obetavni rezultati so bili objavljeni v reviji *J. Am. Chem. Soc.* (2008, 130, 5404).

Pravilno vrednotenje antocianinskih profilov sokov rdečega sadja predstavlja velik problem zaradi nedostopnosti posameznih standardov na tržišču, ki bi omogočili enostavno identifikacijo in kvantitativno določitev. Pri našem delu smo uporabili kombinacijo HPLC kot določitvene tehnike in predhodno nedvoumno identifikacijo posameznih antocianinov (naravni antioksidanti) s pomočjo HPLC/MS in NMR spektroskopije. Z uporabo kemometričnih metod smo v nadaljevanju z vstopnimi parametri dobljenimi iz semikvantitativnih HPLC kromatogramov posameznih sokov izdelali modele, ki z zadovoljivo gotovostjo potrdijo ali ovržejo domnevno avtentične vzorce raznih sokov rdečega sadja. Rezultati so bili objavljeni v *Anal. Chim. Acta* (2004, 513, 277).

Ksantohumol je učinkovina, ki se nahaja samo v hmeljni rastlini. Zaradi svojih potencialnih zdravilnih lastnosti je postal v zadnjem času zelo iskana spojina. Njegova količina v hmeljni rastlini je odvisna od pedoklimatskih pogojev rastišča in sorte. Zaradi relativno majhnih omejenih področij, kjer se goji hmelj, je zelo malo zanesljivih dostopnih informacij o njegovih potencialnih količinah. Pri našem delu smo okarakterizirali posamezne sorte s stališča količine ksantohumola v posameznih delih rastlin in hkrati poskušali poiskati zvezo med njegovo količino in količino ostalih polifenolov, kot naravnih antioksidantov v hmelju. Rezultati so bili objavljeni *Int. J. Mol. Sci.* (2007, 8, 989).

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Raziskovalni program je usmerjen v sintezo potencialno biološko aktivnih spojin in v raziskave novih sintetskih pristopov njihove priprave ter v preučevanje njihove kemijske in 3D strukture. Del raziskav obsega študij katalitskih pretvorb, sinteze novih ligandov ter

iz njih pripravljenih kovinskih kompleksov rutenija, rodija, paladija (katalizatorji) s posebnim poudarkom na asimetričnih procesih za sintezo specialnih kemikalij, ki so zelo iskane v kemijski industriji za pripravo farmacevtskih, agrokemijskih, živilskih in kozmetičnih preparatov. Razvijamo predvsem katalizatorje za dve pomembni sintetski transformaciji: (i) asimetrične redukcije C=C, C=O in C=N vezi (hidrogeniranje, transfer hidrogeniranje, hidroboriranje), in (ii) tvorbo C-C vezi (aril-olefin, aril-aril).

Za razumevanje vloge nukleinskih kislin je pomembno poznati povezave med njihovo biološko funkcijo in strukturo. NMR je odlično orodje za študij konformacijskih in strukturnih sprememb v pogojih, ki so (blizu) tistim v celici. S skrbno izbiro modelnih sistemov odkrivamo vzročne povezave med strukturo in pogoji raztopine (konc. oligonukleotida, pH, ionska jakost, temperatura) ter detajli nukleotidnega zaporedja. Z gvanini bogata zaporedja DNK tvorijo G-kvadruplekse. Le-ti med drugim nastopajo v telomernih koncih kromosomov, v promotorskih delih onkogenov in so bili uporabljeni kot nanonaprave in umetni ionski kanali v lipidnih dvoplasteh. Značilnost G-kvadrupleksov je njihova izredna termodinamska stabilnost, ki je povezana s koordinacijo kovinskih ionov v notranjosti G-kvadrupleksov. S pomočjo ^{15}N označenega amonijevega iona, ki nadomešča enovalentne K^+ in Na^+ ione, lahko vezavna mesta lokaliziramo in spremljamo izmenjavo kationov s pomočjo ^{15}N - ^1H 2D korelacijskih eksperimentov. V preteklih letih smo določili strukturi dveh z gvanini bogatih oligonukleotidov, ki sta predstavljali nova strukturna motiva. Pokazali smo na nekatere povezave med hitrostjo izmenjave kationov znotraj G-kvadrupleksa in z okoliško raztopino, in strukturnimi detajli posameznega G-kvadrupleksa.

Naše zgoraj omenjene znanstvene dosežke smo objavili v uglednih znanstvenih revijah, zaščitili v 6 patentih in predstavili širši znanstveni javnosti na konferencah. Menimo, da smo upravičeno ponosni na svoje dosežene rezultate, ki dosegajo mednarodno primerljivost. To je še posebej pomembno ob dejstvu, da smo si bili prisiljeni v obdobju 04-08 velik del sredstev zagotoviti z delom na projektih za industrijo. Raziskovalno delo pod takšnimi pogoji onemogoča objavljanje oz. javno predstavljanje rezultatov. Uspešno sodelovanje in interes industrijskih partnerjev za sodelovanje z nami pa po drugi strani nudi svojevrstno zadoščenje in pomeni visoko družbeno-ekonomsko relevantno našega programa raziskav. Delovanje naše programske skupine je zelo tesno povezano z uspehi nacionalnega NMR centra, ki je eden od najpomembnejših infrastrukturnih centrov na KI.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Ni bilo odstopanj v načrtanem programu raziskav.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Pomen nalaganja baz za rigidnost strukture d(G4T3G4) ₂ kvadrupleksa
		ANG	Importance of base stacking for rigidity of d(G4T3G4) ₂ quadruplex
	Opis	SLO	NMR študija v raztopini je pokazala, da se d(G4T3G4) v prisotnosti $^{15}\text{NH}_4^+$ ionov zviže v eno samo dimerno G-kvadrupleksno strukturo z antiparalelnimi G-trakovi in dvema T3 zankama, ki se razprostirata po robovih zunanjih G-kvartetov na različnih straneh G-kvadrupleksne sredice. Molekularni modeli na osnovi NMR podatkov so pokazali močno nalaganje timidinskih preostankov na zunanja G-kvarteta. Uporaba heteronuklearne NMR je omogočila lokalizacijo treh $^{15}\text{NH}_4^+$ ionov med pari sosednjih G-kvartetov in študijo kinetike njihove izmenjave.

			A solution state NMR study has shown that d(G4T3G4) in the presence of 15NH4 ⁺ ions folds into a single bimolecular G-quadruplex structure in which its G-tracts are antiparallel and the two T3 loops span along the edges of the outer G-quartets on the opposite sides of the G-quadruplex core. Molecular models based on NMR data demonstrate that thymine loop residues efficiently base-base stack on the outer G-quartets. The use of heteronuclear NMR enabled us to localize three 15NH4 ⁺ ion binding sites between pairs of adjacent G-quartets and study the kinetics of their movement.
	Objavljeno v		PODBEVŠEK, Peter, ŠKET, Primož, PLAVEC, Janez. Stacking and not solely topology of T3 loops controls rigidity and ammonium ion movement within d(G4T3G4) ₂ G-quadruplex. J. Am. Chem. Soc., 2008, vol. 130, no. 43, str. 14287-14293. JCR IF (2007): 7.885
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		4051738
2.	Naslov	SLO	Konformacijska študija fleksimerov
		ANG	Conformational study of fleximers
	Opis	SLO	Z 1H NMR konformacijsko študijo v kombinaciji z ab initio izračuni smo analizirali značilnosti fleksimernih nukleozidov glede na njihove naravne analoge. Zamenjava purinske baze z bolj fleksibilnim heterocikličnim sistemom dveh obročev močno poveča populacijo severnih konformer sladkornega obroča in anti konformer okoli glikozidne vezi. To smo pripisali medsebojnemu vplivu anomernega, gauche in steričnega efekta.
		ANG	1H NMR conformational study in combination with ab initio calculations has been used to analyse fleximer nucleosides with respect to their natural counterparts. Substitution of purine with more flexible heterocyclic system consisting of two rings leads to increase in the population of North conformers and anti rotamers across glycosidic bond. The observed effects were interpreted in terms of anomeric, gauche and steric effects.
	Objavljeno v		POLAK, Matjaž, SELEY, Katherine L., PLAVEC, Janez. Conformational properties of shape modified nucleosides - fleximers. J. Am. Chem. Soc., 2004, vol. 126, no. 26, str. 8159-8166. JCR IF: 6.903
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3065626
3.	Naslov	SLO	Vsi G-kvadrupleksi niso ionski kanali
		ANG	Not all G-quadruplexes are ion-channels
	Opis	SLO	Oligonukleotid d[(G3T4G4) ₂] se je v prisotnosti 15NH4 ⁺ ionov zvil v dimerni G-kvadrupleks, ki vsebuje tri G-kvartete in dve T4 zanki. Znotraj tega G-kvadrupleksa smo identificirali dve kationski vezavni mesti. Presenetljivo je, da nismo opazili gibanja kationov vzdolž centralnega ionskega kanala tega G-kvadrupleksa. Opazili pa smo izmenjavo amonijevih ionov z ioni iz raztopine. Izmenjava amonijevih ionov preko zunanjšega G-kvarteta, ki ga premošča timidinska zanka, ki poteka po njegovem robu je 12x hitrejša od izmenjave preko G-kvarteta, ki ga premošča diagonalna T4 zanka.
		ANG	Oligonucleotide d[(G3T4G4) ₂] has been folded in the presence of 15NH4 ⁺ ions into dimeric G-quadruplex with three G-quartets and two T4 loops. We were able to establish two cation binding sites within the interior of d[(G3T4G4) ₂]. Surprisingly there is no cation movement along the central ion cavity of this G-quadruplex. On the other hand, we have observed exchange of ammonium ions with ions in bulk solution. 15NH4 ⁺ ion movement through the outer G-quartet that is spanned by the edge-wise T4 loop is 12-times faster than through the outer G-quartet which is spanned by the diagonal T4 loop.
	Objavljeno v		ŠKET, Primož, PLAVEC, Janez. Not all G-quadruplexes exhibit ion-channel-like properties : NMR study of ammonium ion (non)movement within the d(G3T4G4) ₂ quadruplex. J. Am. Chem. Soc., 2007, vol. 129, no. 28, str. 8794-8800. JCR IF: 7.885
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3727642
4.	Naslov	SLO	Prostorska struktura modificiranega 2',5'-RNK oligonukleotida
		ANG	3D structure of modified 2',5'-RNA oligonucleotide

Opis	SLO	Določili smo prostorsko strukturo lasnice 3'-MOE-2',5'-RNK oligonukleotida. To je bil prvi v literaturi zabeležen opis prostorske strukture lasnice, ki vsebuje izključno 2',5'-fosfodiesterne vezi. Naši rezultati kažejo na velik vpliv sprememb sladkorno-fosfatnega skeleta na tvorbo struktur nukleinskih kislin. S kratkimi RNK oligonukleotidi lahko uspešno utišamo določene gene, kar odpira obetavne terapevtske možnosti pri zdravljenju raka, AIDSa in hepatitisa.
	ANG	We have determined 3D structure of hairpin adopted by 3'-MOE-2',5'-RNA oligonucleotide. This structure represents the first hairpin structure of the hairpin with exclusively 2',5'-phosphodiester bonds described in the literature. Short RNA oligonucleotides are able to effectively silence gene expression, which opens promising therapeutic opportunities in the treatment of cancer, AIDS and hepatitis.
Objavljeno v	PLEVNIK, Miha, GDANIEC, Zofia, PLAVEC, Janez. Solution structure of a modified 2',5'-linked RNA hairpin involved in an equilibrium with duplex. <i>Nucleic Acids Res.</i> , 2005, vol. 33, no. 6, str. 1749-1759. JCR IF: 7.552	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	3267866	
5. Naslov	SLO	G-kvadrupleks z dvema različnima kationoma v strukturi
	ANG	G-quadruplex with two distinct cations in the structure
Opis	SLO	Znotraj dimernega G-kvadrupleksa, ki ga tvori oligonukleotidno zaporedje bogato z gvanini d(G3T4G4) se nahajata dve vezavni mesti za katione. Dokazali smo obliko G-kvadrupleksa d(G3T4G4) ₂ , ki vsebuje K ⁺ in 15NH ₄ ⁺ ion in predstavlja vmesno stanje v prehodu iz dvo-15NH ₄ ⁺ v dvo-K ⁺ obliko.
	ANG	Dimeric G-quadruplex structure adopted by guanine rich sequence d(G3T4G4) exhibits two cation binding sites. We have demonstrated experimentally the existence of the mixed form of d(G3T4G4) ₂ containing one K ⁺ and one 15NH ₄ ⁺ ion inside the G-quadruplex core that represents intermediate in the conversion of di-15NH ₄ ⁺ into di-K ⁺ form.
Objavljeno v	ŠKET, Primož, ČRNUGELJ, Martin, PLAVEC, Janez. Identification of mixed dication forms of G-quadruplex in solution. <i>Nucleic Acids Res.</i> , 2005, vol. 33, no. 11, str. 3691-3697. JCR IF: 7.552	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	3290394	

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1. Naslov	SLO	Novi P-kiralni funkcionalizirani arilfosfini in derivati, njihova priprava in uporaba za asimetrično katalizo
	ANG	Novel P-chiral functionalised arylphosphines and derivatives, the preparation and use thereof for asymmetrical catalysis
Opis	SLO	Inovacija se nanaša na P-stereogene difosfinske ligande ter na njihovo pripravo in uporabo v kovinsko-kataliziranih organskih reakcijah. Novi ligandi v obliki kompleksov s prehodnimi elementi (katalizatorji) kažejo visoko aktivnost in enantioselektivnost, predvsem pri asimetričnem hidrogeniranju.
	ANG	The invention concerns P-stereogenic diphosphine ligands and their use in metal-catalyzed organic reactions. New ligands in form of their transition metal complexes (catalysts) show high activity and enantioselectivity, especially in asymmetric hydrogenation.
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	STEPHAN, Michel, MOHAR, Barbara, FR2887253, 2005; WO 2006/136695 A2, 2006; PCT/FR2006/001394, 2006; EP1899358, 2008	
Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	3643674	
2. Naslov	SLO	Proces in intermediati za pripravo olanzapina
	ANG	Process and intermediates for the preparation of olanzapine
	Olanzapin je antipsihotično zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje	

Opis	SLO	shizofrenije, akutne manije in podobnih bolezni. V sodelovanju s podjetjem Krka d.d., Novo mesto smo razvili novo sintezo olanzapina. Tako pri sintezi olanzapina ni bilo možnosti tvorbe neželenih strukturnih izomer. Izum je bil izbran in predstavljen na slovenskem festivalu inovativnosti Hevreka '06 v Cankarjevem domu. Poleg tega so inovatorji izuma v letu '08 prejeli srebrno priznanje Gospodarske zbornice Slovenije.
	ANG	Olanzapine is an antipsychotic drug for treatment of schizophrenia, acute mania and similar diseases. In collaboration with Krka d.d., Novo mesto, we developed a new synthesis through intermediates with symmetrical structure. The invention was presented at Hevreka'06 Slovenian festival of innovation in Ljubljana. Also, as the innovator, we recently received the silver award from Chamber of Commerce and Industry of Slovenia.
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	LENARŠIČ, Roman, ZUPET, Rok, BENEDIK, Milena, MOHAR, Barbara, ŠTIMAC, Anton, US 2006/0040921 A1, 2006; PCT/EP2004/000299, 2006	
Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	3481882	
3. Naslov	SLO	Nova oblika benzensulfonamidnega derivata
	ANG	Novel form of benzenesulfonamide derivative
Opis	SLO	V sodelovanju s Plivo iz Zagreba smo razvili ključno stopnjo sinteze antiastmatika montelukasta. Z uporabo rutenijevih katalizatorjev za asimetrično transfer hidrogeniranje razvitih v našem laboratoriju smo pripravili ključen kiralen intermeidat z 99% enantiomernim presežkom in >99% kemijski čistoti.
	ANG	In collaboration with Pliva d.d., Zagreb, we developed a new key-step for the synthesis of the antiasthmatic drug montelukast. Using our laboratory developed chiral ruthenium-based transfer hydrogenation catalyst, we obtained a key-intermediate in 99% enantiomeric excess and in >99% chemical purity.
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	AVDAGIĆ, Amir, MOHAR, Barbara, ŠTERK, Damjan, STEPHAN, Michel, WO 2006/008562 A1, 2006; PCT/HR2005/000040, 2006	
Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	3482650	
4. Naslov	SLO	Proces za pripravo ezetimiba in njegovih derivatov
	ANG	Process for the preparation of ezetimibe and derivatives thereof
Opis	SLO	V sodelovanju s Krko d.d., Novo mesto, smo razvili ključno stopnjo sinteze farmacevtske učinkovine ezetimib, ki se uporablja za zniževanje holesterola v krvi. Z uporabo rutenijevih katalizatorjev za asimetrično transfer hidrogeniranje razvitih v našem laboratoriju smo pripravili ključen kiralen intermeidat v visokem enantiomernem presežku in kemijski čistoti.
	ANG	In collaboration with Krka d.d., Novo mesto we developed a new key-step for the synthesis of the anticholesterolemic drug ezetimibe. Using our laboratory developed chiral ruthenium-based transfer hydrogenation catalyst, we obtained a key-intermediate in high enantiomeric excess and chemical purity.
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	ŠTIMAC, Anton, MOHAR, Barbara, STEPHAN, Michel, BEVC, Mojca, ZUPET, Rok, GARTNER, Andrej, KROŠELJ, Vesna, SMRKOLJ, Matej, WO 2008/089984; PCT/EP2008/000546	
Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	3772186	
5. Naslov	SLO	NMR center odličnosti
	ANG	NMR centre of excellence
Opis	SLO	Vodenje/koordiniranje projekta Center odličnosti z naslovom "NMR center odličnosti za študij struktur in interakcij v biotehnologiji in farmaciji", ESRR (ukrep 1.1), št. pogodbe: 3311-04-855012 in projekt za pridobitev sredstev evropskega sklada za regionalni razvoj – ESRR, ukrep 1.4. gospodarska

		infrastruktura in javne storitve, Inštrument 2: Naslov projekta: Raziskovalna infrastruktura za konkurenčnost slovenskega gospodarstva (RIKS) v skupni vrednosti sofinanciranja s strani ESRR 1.84 M EUR.
	ANG	Coordination of project Center of Excellence with title NMR centre of excellence for studies of structure and interactions in biotechnology and pharmacy, ERDF (action 1.1), agreem. no: 3311-04-855012 and project to obtain funds from EU regional development (action 1.4, bussines infrastructure and public services, instrument 2), title of the project: Research Infrastructure for Competitiveness of Slovene Economy (RIKS) in total value from ERDF of 1.84 M EUR.
Šifra	D.01	Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
Objavljeno v	dokumenti ESRR	
Tipologija	2.14	Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)
COBISS.SI-ID	000	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Razvili smo nove učinkovite katalizatorje za boljše, enostavnejše in ekonomsko zanimivejše sintetske postopke, pri katerih bo nastalo manj stranskih produktov in odpadkov. Študij reakcijskih mehanizmov katalize je prispeval k razumevanju katalitskih procesov in izboljšanju lastnosti katalizatorjev.

Rezultati raziskav G-kvadrupleksnih struktur so pripomogli k razširitvi in poglobitvi znanja o njihovih strukturnih značilnostih ter dinamiki. Odkrili smo nove strukturne motive. Takšno znanje je pomembno pri načrtovanju selektivnih ligandov, ki bi stabilizirali G-kvadrupleksne strukture in tako predstavljali potencialne učinkovine za zdravljenje rakastih obolenj. Razumevanje nastanka G-kvadrupleksov in vloge kationov za stabilnost je pomembno tudi pri načrtovanju nano-napravic, poznavanje dinamike izmenjave kationov pa pri načrtovanju električnega prevajanja nano-žič in pri razvoju umetnih ionskih kanalov.

Rezultati študije miRNK:mRNK konstruktov ter njihove interakcije s proteini so pomagali pri določanju strukturnih motivov, ki so pomembni za delovanje miRNK. S pridobljenim znanjem bomo prispevali k zdravljenju bolezni, saj so miRNK dobre terapevtske tarče za zdravljenje raka, sladkorne bolezni, srčnih bolezni, itd. Preden bomo lahko terapijo zdravljenja z miRNK uporabljali na ljudeh je potrebno miRNK učinkovito in specifično pripeljati do tarčnega mesta v človeškem telesu.

Snemanje NMR podatkov je najpomembnejši, časovno najzahtevnejši in najdražji proces pri določitvi proteinske strukture. Naš pristop k nekonvencionalnemu vzorčenju evolucijskega časovnega prostora pri snemanju večdimenzionalnih spektrov temelji na povsem naključnem vzorčenju, ki mu sledi Fourierjeva transformacija. Dodatni razlog za razvoj novih NMR metod, ki temeljijo na naključnem vzorčenju je pridobitev novih podatkov, ki jih lahko uporabimo pri izračunu strukture makromolekule. Uporaba naključnega vzorčenja v NMR spektroskopiji omogoča snemanje spektrov z visoko resolucijo v indirektno detektiranih dimenzijah večdimenzionalnih spektrov. V primeru 3D HNC0 eksperimenta s CA sklopitvami je naša metoda zelo učinkovita za merjenje šestih eno-, dvo- in tri- verižno vezavnih skalarnih sklopitev, ki jih lahko uporabimo za izračun strukture. Med temi sklopitvami lahko uporabimo 2JN_{Ca}(i-1) sklopitev, ki je močno odvisna od konformacije proteinskega skeleta in poda informacijo o sekundarni strukturi proteina že v zgodnjih fazah določitve strukture. Naši eksperimenti kažejo, da je ta metoda zelo dobra za določitev rezidualnih dipolarnih sklopitev, ki so zelo pomembne pri določitvi strukture z visoko ločljivostjo. Pričakujemo, da bo naša metoda močno pospešila proces snemanja NMR spektrov in hkrati omogočila proučevanje proteinskih vzorcev z natančnejšimi rezultati.

ANG

Efficient catalysts for better, simpler and economically interesting synthetic procedures were developed that lead to less side products and less waste. Studies of reaction mechanisms have improved understanding of catalytic processes and contributed to progress in catalytic properties.

Results of our structural studies of G-quadruplexes have contributed to understanding of their

structure and dynamics. We have discovered new structural motifs. Such knowledge is important in design of selective ligands that stabilize G-quadruplex structure and thus represent potential drugs for treatment of cancer. Understanding of G-quadruplex formation and role of cations in the process is important in the design of nanodevices, whereas knowledge of cation movement is significant in design of electric conductivity of nanowires and in development of artificial ion channels.

Structural work on miRNA:mRNA constructs and their interactions with proteins enable determination of structural motifs which are important for activity of miRNA. New knowledge will contribute to novel applications in medical treatment of cancer, diabetes, hearth problems, etc. Before miRNA therapy can be used in humans, molecule has to be efficiently and selectively transferred to target site in human body.

Acquisition of NMR data is critical, the most time consuming and expensive step in structural determination of proteins. Our approach towards unconventional sampling of evolution time space in acquisition of multidimensional spectra is based on random sampling, which is followed by Fourier transform. NMR methods based on random sampling simultaneously offer new data which can be used in structure calculations. The use of random sampling in NMR spectroscopy enables acquisition of spectra with high resolution in indirectly sampled dimensions of multidimensional spectra. In the case of 3D HNC0 experiment with CA couplings the method has shown to be applicable to obtain six one-, two- and three-main chain related scalar couplings which can be used in structure calculations. Among them we can use $2J_{\text{N}(\text{C}(\alpha)-1)}$ coupling which is highly dependent on conformation of protein backbone and gives information about secondary structure in early stages of structure calculation. Our experiments show great potential in measurement of residual dipolar couplings which are important in high-resolution structure determination. We expect that our method will speed up NMR data acquisition and at the same time enable study of protein samples with more accurate results.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Smo edina skupina v Sloveniji, ki se ukvarja z razvojem novih sintetskih pristopov na področju asimetrične katalize, ki je relativno mlada (30 let) in kompleksna veja organske kemije. Zanimanje farmacevtske industrije za takšne tehnologije je v porastu, tako da aktivno sodelujemo z lokalnima farmacevtskima firmama. Študente kemije vpeljujemo v področje asimetrične katalize, saj je med študijem zelo bežno predstavljeno.

Raziskave v okviru programske skupine bodo prispevale k dvigu znanja na področju moderne NMR spektroskopije. NMR spektroskopija se uporablja pri strukturnih študijah ter pri študijah konformacijskih problemov manjših molekul vključno z organskimi molekulami, aktivnimi učinkovinami zdravil ter makromolekulami kot so proteini in nukleinske kisline. Pričakujemo, da bomo prispevali k širitvi in poglobitvi znanja v Sloveniji na področju NMR spektroskopije. Naše študije bodo prispevale k razvoju novih področij znanstvenih raziskav znotraj Slovenije na prioritetnih področjih. Novo znanje o strukturah kvadrupleksnih DNK molekul ter miRNK:mRNK kompleksov bo pomembno pri razvoju novih protirakavih ter protivirusnih zdravilnih učinkovin. To bo še posebej zanimivo za farmacevtsko industrijo in posledično za javno zdravstvo v Republiki Sloveniji. Z dobljenimi rezultati bomo strmeli k višjemu deležu visoko citiranih objav v mednarodnih revijah. Pričakujemo, da bodo naše raziskave v okviru programa raziskovalna snov več diplomam in doktorskim disertacijam.

ANG

We are the only group in Slovenia which focuses on novel synthetic approaches in the field of asymmetric catalysis which is relatively young (30 years) and complex branch of organic chemistry. Interest of pharmaceutical industry for such technologies is rising. We are actively cooperating with two local pharmaceutical companies. Students of chemistry are introduced into the field of asymmetric catalysis which is only briefly presented during the courses.

Research within the program group will contribute new knowledge in the field of NMR spectroscopy. NMR spectroscopy is used in structural studies and in studies of conformational problems of small molecules including organic molecules, which are active ingredients of drugs and macromolecules such as proteins and nucleic acids. We expect that our results will contribute to widening and deepening of expertise in the field of NMR spectroscopy in Slovenia. Our studies contribute towards development of new scientific fields in priority areas of Slovenia. New knowledge about structures of DNA quadruplexes and miRNA:mRNA complexes will be important in development of novel anticancer and antiviral drugs. This will be of special interest for pharmaceutical industry and consequently for public health in Slovenia. Obtained results will

contribute to increase in highly cited publication in international journals. Our studies are subject of several diploma and doctoral thesis.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	3	3
- specializacije		
Skupaj:	3	3

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	2		
- gospodarstvo	1		
- javna uprava			
- drugo			
Skupaj:	3	0	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	www.nmr.ki.si, spletna stran NMR centra	
2.	Frontiers of biomolecular NMR: inauguration of the 800 MHz NMR spectrometer, ten years of Slovenian NMR Centre : program and book of abstracts, Cankarjev dom, Culture and Congress Centre, Ljubljana, Slovenia, June 30 - July 1, 2006. Ljubljana: NMR Centre, National Institute of Chemistry, 2006. 82 str., ilustr. ISBN 961-6104-08-X. [COBISS.SI-ID 227266816]	23 predavanj 22 postrov
3.	Magnetic moments in Central Europe, Ljubljana 2008 : program and book of abstracts, National Institute of Chemistry, Ljubljana, Slovenia, February 29, 2008. Ljubljana: NMR Centre, National Institute of Chemistry, 2008. 42 str. ISBN 978-961-6104-10-4. [COBISS.SI-ID 237694208]	10 predavanj 6 postrov
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

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

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

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	3
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	2
- podoktorandi iz tujine	1
- študenti, doktorandi iz tujine	2
Skupaj:	8

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

- slovensko-francoski bilateralni projekt PROTEUS, 2004-2006 (Univerza Louis Pasteur, Strasbourg, Francija): Novi katalizatorji za asimetrično transfer hidrogeniranje vezani na nosilec
- partner v COST D31 working group (D31/0021/05), 1.9.2005-27.2.2009: Novel and Specific Anion Receptors for use in Sensor Technology
- slovensko-hrvaški bilateralni projekt programa sodelovanja na področju znanosti in tehnologije, 2005-2006: Ciklopaladirani kompleksi azobenzena
- slovensko-hrvaški bilateralni projekt programa sodelovanja na področju znanosti in tehnologije, 2006-2007: NMR študije in modeliranje farmakološko uporabnih peptidov
- slovensko-kitajski bilateralni projekt programa sodelovanja na področju tehnološkega sodelovanja, BI-CN/05-07/013: Karakterizacija eteričnih olj hmelja (*Humulus Lupulus L.*) slovenskega in kitajskega izvora s kemometričnimi metodami na osnovi kemijske analize s kombinacijo GC in GC-MS tehnik
- znanstveno tehnološko sodelovanje s Ciprom, BI-CY/06-07/004: Spektroskopska in kemometrična karakterizacija slovenskih in ciprskih sadnih sokov
- partner v COST D40, WG2, 2007- 2010: Inovativni katalizatorji: Novi procesi in selektivnosti
- NATO Science Programme, Collaborative Linkage Grant: Solution State Investigations of DNA Quadruplex Structure and Cation Binding
- Centre of Excellence, št. projekta: ICA1-CT-2000-70034, trajanje: 2000-2004: Use of NMR Spectroscopy in Combination with Computational Methods on Systems of Biological Interest
- slovensko-kitajski bilateralni projekt programa sodelovanja na področju tehnološkega sodelovanja, BI-CN/07-09-011: Študije bioaktivnih komponent v hmelju
- znanstveno tehnološko sodelovanje s Ciprom, BI-CY/08-09-007: Kreiranje ciprske in slovenske analitske baze podatkov avtetičnih sadnih sokov
- član ekspertne skupine PRAPeR pri EFSA za ocenjevanje fizikalno kemijskih lastnosti in analitskih metod za nove aktivne substance

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

- Strukturni skladi, Center odličnosti: NMR center odličnosti za študij struktur in interakcij v biotehnologiji in farmaciji, ESRR (ukrep 1.1), št. pogodbe: 3311-04-855012
- ESRR, ukrep 1.4. gospodarska infrastruktura in javne storitve, Inštrument 2: Naslov projekta: Raziskovalna infrastruktura za konkurenčnost slovenskega gospodarstva (RIKS)
- Programska skupina že leta sodeluje z industrijskimi partnerji iz Krke, Leka in Heliosa. Nudimo

jim pomoč ter ekspertizo pri strukturnih, konformacijskih študijah in pri identifikaciji nečistoč z uporabo NMR. Sodelovanje poteka v okviru dolgoletne pogodbe na osnovi katere obračunavamo naše usluge. Sodelovanje je podvrženo varovanju tajnosti.

- Pogodba št. II/25-106 259 - 106632/2007, industrijski partner: Krka, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
- Pogodba št. BIO 9 /2006, industrijski partner: Lek farmacevtska družba d.d., Ljubljana
- Določanje strukturnih parametrov farmacevtskih substanc z NMR spektroskopijo, pogodba CRO-S 15/2006, industrijski partner: Lek farmacevtska družba d.d., Ljubljana
- Razvoj neodvisne sinteze do generične učinkovine olanzapin, industrijski partner: Krka, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
- Asimetrična redukcija farmacevtskega intermedijata za montelukast, industrijski partner: PLIVA
- Research Institute, Zagreb
- Razvoj ključne stopnje sinteze esomeprasola, industrijski partner: Lek farmacevtska družba d.d., Ljubljana
- Razvoj neodvisnih postopkov do farmacevtskih intermediatov, pogodba št. II/19-106632/2005, industrijski partner: Krka, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
- Sinteza potencialnih farmacevtskih učinkovin, pogodba št. RU-73/2004, industrijski partner: Lek farmacevtska družba d.d., Ljubljana
- Development of industrial processes based on homogeneous catalysis, industrijski partner: PhosPhoenix SARL, Francija
- Karakterizacija eteričnih olj hmelja (*Humulus lupulus L.*), aplikativni raziskovalni projekt, sofinancer: Hmeljarska zadruga z.o.o., L1-6660-0416-06
- Ocenjevanje fitofarmaceutskih sredstev, pogodba št. 2321-06-210018, financer FURS
- Žlahtnenje hmelja, pogodba št. 2311-06-00070, financer: MKGP
- Selekcija in introdukcija hmelja in zdravilnih rastlin ter certificiranje hmelja, pogodba št. 01-4-30/2006, financer: KIS
- Določanje geografskega in botaničnega porekla medu, ciljni raziskovalni projekt V4-0316, sofinancer: MKGP
- Uporaba aromatskih profilov za ugotavljanje kvalitete in avtentičnosti sadnih sokov, aplikativni raziskovalni projekt, sofinancer Pivovarna Laško d.d., pogodba št. L4-9049-0416-07
- Razvoj, optimizacija in implementacija načinov okoljsko sprejemljivega zatiranja rastlinskih škodljivcev, sofinancer: UNICHEM, pogodba št. L4-1013-0481-08
- Določevanje nekaterih dodatkov v jabolčnih in borovničevih sadnih sokovih, ciljni raziskovalni projekt V4-0750, sofinancer MKGP
- Študija določitev faktorjev, ki vplivajo na stabilnost in okus piva in Spremljanje kvalitete arome in identifikacija motečih komponent v njej, pogodba št. 01-331/1-2007, industrijska partnerja: Pivovarna Laško d.d. in Pivovarna Union d.d.

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

Sodelavci programske skupine sodelujejo v projektih, ki potekajo v sodelovanju s slovensko in tujo industrijo. To sodelovanje prinaša rezultate na konkretnih problemih in prav tako prispeva k izobraževanju kadrov na področju kemije in biokemije ter razvoju NMR metod za akademske in industrijske uporabnike uslug NMR centra. Del programske skupine tesno sodeluje s farmacevtsko industrijo na področju organske sinteze. Delo programske skupine je tesno

povezano z uspehi NMR centra odličnosti za študij struktur in interakcij v biotehnologiji in farmaciji v okviru ESRR.

Vodja programske skupine je član ZS in UO KI. Bil je tudi predstavnik Slovenije v ESFRI.

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

Naslov	TV oddaja
Opis	Pogovor o spektrometrih : oprema za raziskovalno delo na Kemijskem inštitutu : oddaja Sadovi znanja. Ljubljana: TV Pika, 16. jun. 2006
Objavljeno v	TV Pika
COBISS.SI-ID	3908122

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

Naslov	Časopisni članek
Opis	Kako deluje velika biokemična tovarna - naše telo: NMR - pogled v fizikalne, kemijske in strukturne lastnosti molekul
Objavljeno v	Delo (Ljubl.), 13. 7. 2006, leto 48, št. 160, str. 18.
COBISS.SI-ID	228299008

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

1.	Naslov predmeta	Metode določevanja 3-dimenzionalnih struktur makromolekul
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni študijski program Biokemija
	Naziv univerze/fakultete	UL FKKT
2.	Naslov predmeta	Jedraska magnetna resonanca za raziskavanje bioloških makromolekul
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni podiplomski študij Biomedicine
	Naziv univerze/fakultete	UL medfakultetni študij
3.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
4.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	

	Naziv univerze/ fakultete	
5.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/ fakultete	
6.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/ fakultete	
7.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/ fakultete	

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar¹⁵

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

--	--	--

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Janez Plavec	in/ali	Kemijski inštitut
		Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/943

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

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

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

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

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

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

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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

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

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

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

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

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

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

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

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