

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/191

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J1-0986
<b>Naslov projekta</b>	NMR študije vloge kationov za zvitje in stabilizacijo kvadrupleksov DNK
<b>Vodja projekta</b>	10082 Janez Plavec
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	4.170
<b>Cenovni razred</b>	D
<b>Trajanje projekta</b>	02.2008 - 01.2011
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	104 Kemijski inštitut
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13. Splošni napredek znanja - RIR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

#### 1.1. Družbeno-ekonomski cilj<sup>1</sup>

<b>Šifra</b>	07.
<b>Naziv</b>	Zdravje

#### 2. Sofinancerji<sup>2</sup>

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta<sup>3</sup>

Raziskovalno delo v okviru projekta smo usmerili v oligonukleotide DNA, ki v svojem primarnem zaporedju vsebujejo več gvaninskih preostankov zapored in lahko tvorijo G-kvadruplekse. G-kvadrupleksi so nenavadne strukture nukleinskih kislin, ki so sestavljene iz štirih vijačnic. Njihov osnovni strukturni element je planarni G-kvartet. Posamezne oligonukleotidne verige so lahko paralelne, anti-paralelne ali pa so kombinacija le-teh. Pomembno vlogo pri strukturi igra tudi orientacija povezovalnih zank, ki lahko potekajo po robu zunanjih G-kvartetov, po diagonali ali pa vodijo do obrata v smeri verige. Gvanin lahko glede na sladkorni obroč zasede sin ali anti konformacijo, kar vpliva na termodinamiko nalaganja baz in na vezavne lastnosti posameznega G-kvarteta za katione.

G-kvadrupleksi igrajo pomembne biološke vloge v organizmu in so tudi uporabne tarče za biomedicinske aplikacije. G-kvadrupleksi sami so lahko zdravila (n.pr. antivirusne učinkovine, diabetes, aptameri). Tvorba G-kvadrupleksnih struktur na telomernih koncih DNK in njihova stabilizacija s specifičnimi ligandi dokazano inhibira telomerni aktivnost v rakastih celicah. Naše raziskave so pomembne z vidika razvoja novih terapevtskih agentov na osnovi G-kvadrupleksov, kakor tudi zaradi potencialne uporabe teh struktur na drugih področjih kot sta supramolekularna kemija in nanotehnologija.

Eden od pomembnih rezultatov projekta je razumevanje vloge kovinskih ionov pri zvitju določenega oligonukleotida v G-kvadrupleksno strukturo kakor tudi na njeno stabilnost. Študije na različnih oligonukleotidih, ki tvorijo G-kvadruplekse, so pokazale, da se te strukture tvorijo v prisotnosti različnih enovalentnih kationov. Vendar pa obstaja med kationi in tvorbo G-kvadrupleksa določena selektivnost. Ionsko selektivnost pripisujemo dvema faktorjema. Prvi je velikost iona, drugi pa dehidracijska energija. Amonijeve ioni so posebno zanimivi s stališča študija vezave kationov na DNK, ker služijo kot nekovinska zamenjava in hkrati omogočajo spremljanje njihovih interakcij z NMR eksperimenti. S pomočjo  $^{15}\text{N}$  označenega amonijevega iona lahko detektiramo vezavo in izmenjavo ionov med posameznimi vezavnimi mesti. Različni  $^1\text{H}$  in  $^{15}\text{N}$  NMR kemijski premiki posameznih  $^{15}\text{NH}_4^+$  ionov omogočajo njihovo asignacijo in spremljanje izmenjave amonijevih ionov med posameznimi G-kvartetnimi ravninami in z raztopino.

V okviru projekta smo razvili in na NMR spektrometrih v NMR centru implementirali nova pulzna zaporedja, ki so na razpolago vsem uporabnikom opreme v okviru Nacionalnega NMR centra.

Velik vpliv na zvitje oligonukleotidov v G-kvadrupleksno strukturo imajo zanke oz. posamezni preostanki v zankah. NMR študija v raztopini je pokazala, da se  $d(\text{G}_4\text{T}_3\text{G}_4)$  v prisotnosti amonijevih 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. Soroden in eden od najbolj študiranih G-kvadrupleksov  $d(\text{G}_4\text{T}_4\text{G}_4)_2$  predstavlja eno in pol ponovitve telomernega zaporedja organizma *Oxytricha nova*. Dobro je znano, da tvori dimerni G-kvadrupleks  $d(\text{G}_4\text{T}_4\text{G}_4)_2$  z diagonalnima T4 zankama v prisotnosti  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  and  $^{15}\text{NH}_4^+$  ionov.  $d(\text{G}_4\text{T}_3\text{G}_4)$  predstavlja sorodno zaporedje z enim timidinom manj. Kristalografske študije so pokazale, da tvori t.i. "head-to-tail" dimerni G-kvadrupleks v prisotnosti  $\text{KCl}$ . Nedavne študije so pokazale, da v prisotnosti  $\text{Na}^+$  ionov v raztopini tvori asimetrično strukturo ali pa dve strukturi, ki sta v ravnotežju. Te polimorfne značilnosti so nas vzpodbudile, da z uporabo NMR spektroskopije raziščemo G-kvadrupleksne strukture, ki jih  $d(\text{G}_4\text{T}_3\text{G}_4)$  tvori v prisotnosti  $\text{K}^+$  in  $^{15}\text{NH}_4^+$  ionov. Lokalizirali smo tri kationska vezavna mesta med pari sosednjih G-kvartetov in sledili izmenjavi amonijevih ionov znotraj bimolekularne strukture in z okoliško raztopino. Izmenjavo smo sledili z uporabo 2D NMR eksperimentov in  $^{15}\text{N}$ -označenega amonijevega iona. 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. Kot izredno zanimivo se je pokazalo, da pri 25 °C nismo opazili nikakršne izmenjave 15NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ionov znotraj G-kvadrupleksa. Pri 35 °C smo opazili počasno izmenjavo 15NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ionov med zunanji vezavnimi mesti in okoliško raztopino s karakterističnim rezidenčnim časom 1.2 s. Počasno izmenjavo 15NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ionov iz zunanjega vezavnega mesta v okoliško raztopino in odsotnost izmenjave iz notranjega vezavnega mesta smo pripisali steričnim oviram, ki jih predstavlja T<sub>3</sub> zanka in togosti G-kvadrupleksa. Razumevanje vloge orientacije zank na hitrost izmenjave 15NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ionov je pomembno za vpeljavo bolj splošnih pravil s končnim ciljem, da bi bili zmožni napovedati, katera zunanja vezavna mesta bodo kazala hitrejšo izmenjavo kationov. Molekularni modeli na osnovi NMR podatkov so pokazali močno nalaganje timidinskih preostankov na zunanja G-kvarteta, ki vpliva na izmenjavo amonijevih ionov. Rezultate smo objavili v reviji *J. Am. Chem. Soc.* v članku z naslovom "Stacking and Not Solely Topology of T<sub>3</sub> Loops Controls Rigidity and Ammonium Ion Movement within d(G<sub>4</sub>T<sub>3</sub>G<sub>4</sub>)<sub>2</sub> G-Quadruplex" (2008, 130, 14287-14293).

S pomočjo NMR, CD in UV spektroskopije smo preučevali interakcije amonijevih, kalijevih in natrijevih ionov z oligonukleotidom d[G<sub>2</sub>T<sub>2</sub>G<sub>2</sub>TGTG<sub>2</sub>T<sub>2</sub>G<sub>2</sub>]. Ta oligonukleotid se je izkazal kot inhibitor trombina, zato ga v literaturi navadno omenjajo kot "thrombin binding aptamer" (TBA). Dokazali smo, da ob prisotnosti amonijevih in kalijevih ionov TBA tvori antiparalelen G-kvadrupleks z enako topologijo zvitja in konformacijo zank. Kvadrupleks je bolj stabilen v prisotnosti kalijevih ionov. Ob prisotnosti natrijevih ionov v raztopini je v ravnotežju več zvrsti TBA G-kvadrupleksov. S pomočjo NMR smo pokazali, da se amonijevi ioni vežejo med dvema G-kvartetoma in določili ravnotežno konstanto vezave. Drugih potencialnih mest za vezavo kationov nismo eksperimentalno potrdili. Določili smo hitrost izmenjave amonijevih ionov med vezavnim mestom in raztopino. Analiza hitrosti izmenjave je pokazala, da dva timidina, ki tvorita nekanonični bazni par, vplivata na izmenjavo ionov med vezavnim mestom v G-kvadrupleksu in raztopino. Naša študija omogoča bolj podrobno razumevanje strukture TBA G-kvadrupleksa in predstavlja vpogled v fleksibilnost G-kvartetov in zank, kot delov unimolekularnega TBA G-kvadrupleksa, ki je, kot je bilo že prej dokazano, prevladujoča oblika zvitja v pogojih, ki posnemajo fiziološke pogoje v krvi. Rezultati študije so prav tako dopolnitev že prej objavljenim rezultatom o dinamiki amonijevih ionov v drugih G-kvadrupleksih. Rezultate smo objavili v reviji *Org. Biomol. Chem.* v članku z naslovom "Cation Localization and Movement within DNA Thrombin Binding Aptamer in Solution" (2009, 7, 4677-4684).

V sodelovanju z mednarodno skupino raziskovalcev smo analizirali pravila zlaganja gvaninskih nukleotidov v oligonukleotidni verigi. S pomočjo analize razporejenosti sin in anti gvaninskih preostankov vzdolž skeleta poznanih struktur G-kvadrupleksov smo razvili metodologijo, ki omogoča načrtovanje zelene topologije G-kvadrupleksa. Do sedaj je bilo odkritje novega zvitja naključno. Za programirano tvorbo objektov in nanonapravic na osnovi DNK pa želimo sistematizirati principe, ki predstavljajo osnovo procesa zvijanja in omogočajo racionalno napoved. Napoved zvitja v predvideno topologijo ob več 10 možnih smo eksperimentalno verificirali in potrdili s sintezo oligonukleotida, ki smo mu določili 3D strukturo z uporabo NMR v raztopini. Opravili smo struktarno študijo z gvanini bogatega oligonukleotida d[G<sub>3</sub>TG<sub>3</sub>T<sub>4</sub>G<sub>3</sub>T<sub>3</sub>G<sub>3</sub>]. Topologijo zvitja te molekule smo napovedali v sodelovanju s prof. M. Webba da Silva z Univerze Ulster, Coleraine, Severna Irska. Z uporabo NMR spektroskopije v raztopini smo določili zaporedje orientacij vzdolž glikozidnih vezi, vodikove vezi, razporeditev G-kvartetov in njihovo orientacijo in zaporedje znotraj kvadrupleksne sredice. Analiza NOESY spektrov d[G<sub>3</sub>TG<sub>3</sub>T<sub>4</sub>G<sub>3</sub>T<sub>3</sub>G<sub>3</sub>] v vodni raztopini je pokazala, da je pet gvaninov

(G1, G5, G12, G13 in G18) predominantno v sin konformaciji. To je nedvoumno potrdilo, da je zaporedje orientacij vzdolž glikozidnih vezi enako napovedanemu in sicer: (sin-anti-anti)-propeler-(sin-anti-anti)-diagonala-(sin-sin-anti)-lateralna-(sin-anti-anti). Orientacijo vodikovih vezi smo potrdili z analizo imino-imino in imino-aromatic NOESY korelacijskih signalov. Opazili smo tudi večje število med-kvartetnih povezav med aromatskimi in imino protoni, ki dobro določajo relativno orientacijo vseh treh G-kvartetov v strukturi. Zanimivo je bilo opažanje, da so tudi povezovalne zanke lepo strukturirane. Na tej stopnji študije smo določili strukturo zank z nizko ločljivostjo. Naša študija dokazuje, da smo bili uspešni pri napovedi in kontroli samoorganizacije oligonukleotida v načrtovano topologijo. Potrdili smo, da je s poznavanjem in načinom kontrole orientacij vzdolž glikozidnih vezi mogoče načrtovati in kontrolirati zvitje kvadrupleksov. V naši študiji smo pokazali, da lahko kontroliramo topologijo z izbiro zank primerne dolžine. Rezultati študije so bili objavljeni v reviji *Angew. Chem., Int. Ed.* v članku z naslovom "Design of a G-Quadruplex Topology through Glycosidic Bond Angles" (2009, 48, 9167-9170).

Številne 3D strukturne analize so pokazale, da so G-kvadrupleksi visoko polimorfni. Povežejo se lahko štiri neodvisne verige in tako tvorijo tetramolekularni G-kvadrupleks. S pomočjo NMR spektroskopije v raztopini smo pokazali, da oligonukleotid d(TG<sub>4</sub>T) v nasprotju s splošno privzetim podatkom ne tvori ene same strukture v obliki tetramernega G-kvadrupleksa s štirimi paralelnimi verigami, ampak sta v raztopini prisotni dve G-kvadrupleksni strukturi. Ena od struktur vsebuje T-kvartet poleg štirih G-kvartetov. V okviru študije smo pokazali, da se amonijevi ioni znotraj centralne votline tetramolekularnih G-kvadrupleksov gibljejo cca. 10-krat hitreje kot v dimernih in monomernih G-kvadrupleksih. Na dinamiko izmenjave kationov pa ima zelo velik vpliv tudi tvorba T-kvarteta na 5' koncu, ki občutno upočasni izmenjavo. Rezultate študije smo objavili v reviji *J. Am. Chem. Soc.* v članku z naslovom "Tetramolecular DNA Quadruplexes in Solution: Insights into Structural Diversity and Cation Movement" (2010, 132, 36, 12724-12732).

#### 4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>4</sup>

Zastavljene cilje smo dosegli v celoti. Analizirali in opisali smo vlogo zank na zvijanje z gvanini bogatega oligonukleotida d(G4T3G4). To zaporedje je analog d(G4T4G4), ki predstavlja eno in pol ponovitve telomernega zaporedja organizma *Oxytricha nova*. Razumevanje vloge orientacije zank na hitrost izmenjave 15NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ionov je pomembno za vpeljavo bolj splošnih pravil s končnim ciljem, da bi bili zmožni napovedati, katera zunanja vezavna mesta bodo kazala hitrejšo izmenjavo kationov. To znanje bo vodilo prizadevanja za pripravo sintetskih ionskih kanalov na osnovi G-kvadrupleksnih struktur.

Opravili smo strukturno študijo z gvanini bogatega oligonukleotida d[G3TG3T4G3T3G3]. Topologijo zvitja te molekule smo napovedali v sodelovanju s prof. M. Webba da Silva z Univerze Ulster, Coleraine, Severna Irska. Naša študija je potrdila, da je s poznavanjem in načinom kontrole orientacij vzdolž glikozidnih vezi mogoče načrtovati in kontrolirati zvitje G-kvadrupleksov. Pomemben faktor pri zvijanju je bila tudi izbira zank primerne dolžine.

Z NMR meritvami smo dokazali, da DNK aptamer trombina z zaporedjem d[G2T2G2TG2T2G2] vsebuje eno vezavno mesto za katione in sicer med dvema G-kvartetoma v sredici strukture.

Oligonukleotid d(TG<sub>4</sub>T) v nasprotju s splošno privzetim podatkom ne tvori ene same strukture v obliki tetramernega G-kvadrupleksa s štirimi paralelnimi verigami, ampak sta

v raztopini prisotni dve G-kvadrupleksni strukturi. Ena od struktur vsebuje T-kvartet poleg štirih G-kvartetov. Tvorba T-kvarteta na 5' koncu občutno upočasni izmenjavo kationov.

## 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>5</sup>

Ni bilo sprememb.

## 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Načrtovanje topologije G-kvadrupleksov s kontrolo orientacije okoli glikozidne vezi
		ANG	Design of a G-quadruplex topology through control of orientation across glycosidic bonds
	Opis	SLO	S pomočjo analize razporejenosti sin in anti gvaninskih preostankov vzdolž skeleta poznanih struktur G-kvadrupleksov smo razvili metodologijo, ki omogoča načrtovanje zelene topologije G-kvadrupleksa. Do sedaj je bilo odkritje novega zvitja naključno. Za programirano tvorbo objektov in nanonapravic na osnovi DNK pa želimo sistematizirati principe, ki predstavljajo osnovo procesa zvijanja in omogočajo racionalno napoved. Napoved zvitja v predvideno topologijo smo eksperimentalno verificirali in potrdili s sintezo oligonukleotida, ki smo mu določili 3D strukturo z uporabo NMR v raztopini.
		ANG	Description of achievement: Analysis of syn and anti orientations of guanine residues along the skeleton of known G-quadruplex structures enabled us to develop a formalism, which can be used to design new G-quadruplex topologies with desired features in a rational way. Prediction of folding with predicted topology has been experimentally verified and confirmed by synthesis of oligonucleotide, whose 3D structure has been determined by NMR in solution.
	Objavljeno v	WEBBA DA SILVA, Mateus, TRAJKOVSKI, Marko, SANNOHE, Yuta, MA'ANI-HESSARI, Nason J., SUGIYAMA, Hiroshi, PLAVEC, Janez. Design of a G-quadruplex topology through glycosidic bond angles. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 48, 9167-9170. JCR IF: 10.879	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	4320026		
2.	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 15NH4+ 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 15NH4+ ionov med pari sosednjih G-kvartetov in študijo kinetike njihove izmenjave.
		ANG	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, 130, 43, 14287-14293. JCR IF: 7.885	

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	4051738
3.	Naslov	SLO Strukturna ravnotežja in izmenjava kationov znotraj tetramernih G-kvadrupleksov
		ANG Structural equilibria and cation exchange within tetrameric G-quadruplexes
	Opis	S pomočjo NMR spektroskopije v raztopini smo pokazali, da oligonukleotid d (TG4T) v nasprotju s splošno privzetim podatkom ne tvori ene same strukture v obliki tetramernega G-kvadrupleksa s štirimi paralelnimi verigami. Naše meritve so pokazale soobstoj dveh G-kvadrupleksnih struktur. Ena vsebuje T-kvartet poleg štirih G-kvartetov. Zamenjava T z U na 5'-koncu zaporedja d(TG4T) vodi do dimerizacije G-kvadrupleksnih enot. Pokazali smo, da se amonijevi ioni znotraj centralne votline tetramolekularnih G-kvadrupleksov gibljejo cca. 10-krat hitreje kot v dimernih in monomernih G-kvadrupleksih.
		ANG Solution-state NMR spectroscopy has been utilized to demonstrate that oligonucleotide d(TG4T) in contrast to the commonly expected notion does not form a single tetrameric G-quadruplex in solution. One of the two coexisting structures exhibits a T-quartet in addition to the four G-quartets. Substitution of T for U at the 5'-end of the parent sequence leads to dimerization of G-quadruplex units. We have established that NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ion movement along the central ion cavity of tetramolecular G-quadruplexes is ca. 10 times faster in comparison to bi- and monomolecular analogues.
	Objavljeno v	ŠKET, Primož, PLAVEC, Janez. Tetramolecular DNA Quadruplexes in Solution: Insights into Structural Diversity and Cation Movement. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 36, 12724-12732. JCR IF: 8.58
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	4487962
4.	Naslov	SLO Lokalizacija kationov in njihova izmenjava znotraj DNA aptamera DNA trombina
		ANG Cation localization and movement within DNA thrombin binding aptamer in solution
	Opis	DNA aptamer trombina (TBA), 15-merni oligonukleotid d [G2T2G2TGTG2T2G2], se je v prisotnosti amonijevih ionov zvil v poznano strukturo antiparalelnega enomolekularnega G-kvadrupleksa. NMR študija v raztopini je omogočila lokalizacijo amonijevih ionov med dva G-kvarteta v sredici strukture. Izmenjava amonijevih ionov med notranjim vezavnim mestom in okoliško raztopino je karakterizirana s konstanto hitrosti izmenjave 1.0 s <sup>-1</sup> pri 15 st. C. T4 in T13 tvorita nekanonični bazni par, ki močno vpliva na dostop v kationov iz raztopine do vezavnega mesta znotraj G-kvadrupleksnega jedra.
		ANG Thrombin binding aptamer, 15-mer oligonucleotide d[G2T2G2TGTG2T2G2], was folded into the well known antiparallel unimolecular G-quadruplex in the presence of 15NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ions. Solution-state NMR was used to localize ammonium ions between the two G-quartets within the core of the structure. Exchange of ammonium ions between the inner binding site and bulk solution is characterized by the exchange rate constant of 1.0 s <sup>-1</sup> at 15 degs C. T4 and T13 form a noncanonical base pair, which greatly affects access of bulk ions into the cation binding site in the G-quadruplex core.
	Objavljeno v	TRAJKOVSKI, Marko, ŠKET, Primož, PLAVEC, Janez. Cation localization and movement within DNA thrombin binding aptamer in solution. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 22, 4677-4684. JCR IF: 3.550
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	4305690
5.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Objavljeno v	
	Tipologija	

COBISS.SI-ID
--------------

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<p><i>SLO</i> Simpozij o kemiji nukleinskih kislin, strukturi in interakcijah, 29-31. maj 2010, Nova Gorica, Slovenija</p> <p><i>ANG</i> Symposium on Nucleic Acid Chemistry, Structure and Interactions, May 29-31, 2010, Nova Gorica, Slovenija</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> V okviru mednarodnega simpozija smo predstavili in kritično ocenili nedavna odkritja do sedaj neznanih funkcij, ki jih opravljajo nukleinske kisline v metabolizmu živih organizmov. Udeleženci simpozija so predstavili rezultate svojih najnovejših raziskav s področij sinteze modificiranih heterociklov, nukleozidov in oligonukleotidov kakor tudi njihove strukturne študije in uporabnost. Več informacij o simpoziju je dostopnih na spletni strani: <a href="http://www.nmr.ki.si/snacsi2010/">http://www.nmr.ki.si/snacsi2010/</a>.</p> <p><i>ANG</i> International symposium was a forum to present and critically assess recent discoveries of so far unknown functions performed by nucleic acids in the metabolism of living organisms. Participants of the symposium presented the results of their latest research in the areas of synthesis of modified heterocycles, nucleosides and oligonucleotides as well as their structural studies and applications. More information about the symposium is available at: <a href="http://www.nmr.ki.si/snacsi2010/">http://www.nmr.ki.si/snacsi2010/</a>.</p>
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	VODIŠKAR, Mateja (ur.), PLAVEC, Janez (ur.). Program and book of abstracts. Ljubljana: Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry, 2010. 82 str., ilustr. ISBN 978-961-6104-16-6
	Tipologija	2.30 Zbornik strokovnih ali neregistriranih znanstvenih prispevkov na konferenci
	COBISS.SI-ID	251065088
2.	Naslov	<p><i>SLO</i> Magnetic Moments in Central Europe, Otočec 2009: tutorials and frontiers: program and book of abstracts, Otočec, Slovenia, February 11-15, 2009</p> <p><i>ANG</i> Magnetic Moments in Central Europe, Otočec 2009: tutorials and frontiers: program and book of abstracts, Otočec, Slovenia, February 11-15, 2009</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> NMR spektroskopija je v zadnjem času doživela velik razvoj, kar vpliva na njeno vsakodnevno uporabo pri razvojno-raziskovalnem delu v akademskih institucijah in v industriji. Simpozij z naslovom 'Magnetni momenti v srednji Evropi (MMCE) – Osnove in najnovejša dognanja' je v svoj program primarno vključil raziskovalce iz držav srednje Evrope. Simpozij je pomemben korak k povezovanju in sodelovanju med našim NMR centrom z raziskovalci iz akademskih institucij in industrije iz srednje Evrope. Več informacij o simpoziju je dostopnih na domači spletni strani: <a href="http://www.nmr.ki.si/mmce2009">http://www.nmr.ki.si/mmce2009</a>.</p> <p><i>ANG</i> NMR spectroscopy has recently undergone a great development that influences its everyday use in research and development activities in academic institutions and in companies. Symposium entitled 'Magnetic Moments in Central Europe (MMCE) – Tutorials and frontiers' involves primarily researchers from Central Europe. MMCE 2009 represented a new step towards an increased cohesion and cooperation of Slovenian NMR centre with researchers from academia and business sector from central Europe. Additional information about the MMCE 2009 symposium is available at: <a href="http://www.nmr.ki.si/mmce2009">http://www.nmr.ki.si/mmce2009</a>.</p>
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	MAKUC, Damjan (ur.), PLAVEC, Janez (ur.), ILC, Gregor (ur.). Ljubljana: Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry, 2009. 117 str., ilustr. ISBN 978-961-6104-13-5
	Tipologija	2.30 Zbornik strokovnih ali neregistriranih znanstvenih prispevkov na konferenci
	COBISS.SI-ID	243721728
3.	Naslov	<p><i>SLO</i> G-kvadrupleksi in njihove interakcije s kationi</p> <p><i>ANG</i> DNA G-quadruplex structures and cation interactions</p>

Opis	SLO	Na eminentni svetovni konferenci s 1200 udeleženci smo predstavili naše rezultate študij struktur G-kvadrupleksov v obliki vabljenega predavanja.
	ANG	At the eminent conference involving 1200 participants from all over the world we presented our results on structural studies of G-quadruplexes in the form of invited lecture.
Šifra	B.04 Vabljeno predavanje	
Objavljeno v	PLAVEC, Janez. DNA G-quadruplex structures and cation interactions. v: CHIMICHI, Stefano (ur.). Book of abstracts: WWMR 2010 : Joint EUROMAR 2010 and 17th ISMAR Conference, Florence, July 4-9, 2010, povzetek str. 82.	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	4452378	
4. Naslov	SLO	CEVEC, Mirko. Strukturne raziskave RNA oligonukleotidov udeleženi v kontroli izražanja genov: doktorska disertacija
	ANG	CEVEC, Mirko. Structural studies of RNA oligonucleotides involved in control of gene expression: Ph.D. thesis
Opis	SLO	V doktorskem delu so predstavljeni rezultati raziskav prostorskih struktur RNA oligonukleotidov, ki so modeli obeh vezavnih mest med let-7 miRNA in 3'-UTR lin-41 mRNA. Osnovno strukturno orodje je bila jedrska magnetna resonančna spektroskopija (NMR) v raztopini.
	ANG	Ph.D. thesis focuses on results of structural studies of RNA oligonucleotides which are model systems for binding sites between let-7 miRNA and 3'-UTR lin-41 mRNA. The basic structural tool was Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy in solution.
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
Objavljeno v	CEVEC, Mirko. Strukturne raziskave RNA oligonukleotidov udeleženi v kontroli izražanja genov: doktorska disertacija. Ljubljana: [M. Cevec], 2008. IX, 65 f., [8] f. pril., ilustr.	
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
COBISS.SI-ID	3936794	
5. Naslov	SLO	KRAČUN, Matjaž. Določitev struktur oksidacijskih razpadnih produktov atorvastatina: doktorska disertacija
	ANG	KRAČUN, Matjaž. Structural determination of oxidation products of atorvastatin: Ph.D. thesis
Opis	SLO	V delu so opisani rezultati izolacije in karakterizacije razpadnih produktov učinkovine atorvastatin, ki so izrednega pomena za farmacevtsko podjetje Lek.
	ANG	Ph.D. work was focused on isolation and structural characterization of degradation products of atorvastatin. The results are of great importance for pharmaceutical company Lek.
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
Objavljeno v	KRAČUN, Matjaž. Določitev struktur oksidacijskih razpadnih produktov atorvastatina: doktorska disertacija. Ljubljana: [M. Kračun], 2009. 118 f., ilustr., tabele	
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
COBISS.SI-ID	248428288	

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>8</sup>

--

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>9</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>

SLO

DNK je ena od najpomembnejših molekul v našem življenju. Poleg desnosučne B oblike dvojne vijačnice lahko privzame še celo vrsto drugih oblik. Med drugim lahko molekule DNK tvorijo strukture višjega reda kot so kvadrupleksi, kjer se med sabo povežejo štirje prameni več



molekul ali znotraj iste molekule. Tvorijo jih DNK zaporedja bogata z gvaninskimi (G) nukleotidi in jih zato imenujemo G-kvadrupleksi. Zanimanje za G-kvadruplekse se je v zadnjem času zelo povečalo, saj so se pojavili dokazi o vpletenosti teh struktur pri različnih izredno pomembnih bioloških procesih in o možnosti uporabe teh nenavadnih struktur v terapevtske namene. G-kvadrupleksi igrajo pomembne biološke vloge v organizmu in so uporabne tarče za biomedicinske aplikacije. G-kvadrupleksi sami so lahko zdravila (n.pr. antivirusne učinkovine, diabetes, aptameri). Tvorba G-kvadrupleksnih struktur na telomernih koncih DNK in njihova stabilizacija s specifičnimi ligandi pa inhibira telomerazno aktivnost v rakastih celicah. Naše raziskave so pomembne z vidika razvoja novih terapevtskih agentov na osnovi poznavanje strukturnih detajlov G-kvadrupleksov, kakor tudi zaradi potencialne uporabe teh struktur na drugih področjih kot sta supramolekularna kemija in nanotehnologija.

V okviru projekta smo pridobili nove informacije o zvižanju in strukturi G-kvadrupleksov. 3D struktura in posledično tudi funkcija nukleinskih kislin v organizmu sta močno odvisni od prisotnosti kovinskih ionov. G-kvadrupleksi so izrazit primer te odvisnosti in zaradi močne vezave kovinskih ionov predstavljajo odličen modelni sistem za študij interakcij nukleinskih kislin s kovinskimi ioni. Z uporabo amonijevega iona označenega z izotopom  $^{15}\text{N}$ , ki je na NMR časovni skali v počasni izmenjavi, določamo položaj vezavnih mest za monovalentne katione znotraj struktur G-kvadrupleksov. Študije z NMR spektroskopijo omogočajo vpogled v jakost vezave kationov na posamezno vezavno mesto in v dinamiko izmenjave posameznih ionov znotraj G-kvadrupleksne strukture in z raztopino.

ANG

DNA is one of the most important molecules in our life. Besides the well known right-handed B-type double helix it can adopt numerous other structural forms. DNA molecules can fold into higher-order structures such as quadruplexes, which consist of four interacting strands originating from a single molecule or several molecules. Typically quadruplex structures are adopted by G-rich DNA sequences. Recently interest in G-quadruplexes has increased due to the roles of these structures in various important biological processes and due to their possible applications in therapeutics. G-quadruplexes play important biological roles in organism and are targets for biomedical applications. G-quadruplexes can be drugs themselves (e.g. antiviral compounds, diabetes, aptamers). The formation of G-quadruplexes at telomeric ends of DNA and their stabilization by specific ligands has been proved to inhibit telomerase in cancer cells. Our research is important in view of development of novel therapeutic agents based on structural details of G-quadruplexes as well as potential application of these structures in other fields such as supramolecular chemistry and nanotechnology.

In the framework of the project we have collected novel data on folding and stabilization of G-quadruplexes. 3D structure and function of nucleic acids in organism are tightly correlated with the presence of metal ions. G-quadruplexes are special example of this tight correlation and can due to strong interaction serve as an excellent model system to study interaction of nucleic acids with metal ions.  $^{15}\text{N}$  isotopically labeled ammonium ions are utilized to improve our understanding of localization of binding sites for monovalent cations within structures of G-quadruplexes. Ammonium ions are involved in slow exchange on the NMR time-scale. NMR studies have enabled insight into the strength of interaction of cations to specific binding site as well as into dynamics of exchange of individual ions within G-quadruplex and with bulk solution.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>11</sup>

SLO

Spekter bioloških procesov, v katerih domnevno nastopajo G-kvadrupleksne strukture, se je v zadnjem obdobju močno razširil. G-kvadrupleksi so zelo zanimivi kot potencialna tarča v protirakasti terapiji, saj njihova tvorba inhibira encim telomerazo. Zato ni presenetljivo, da je veliko raziskav usmerjenih v iskanje ligandov, ki se vežejo na G-kvadruplekse in jih stabilizirajo. Pri tem je nujno potrebno poznati strukturne motive, ki so na voljo tem strukturam. Na ta način bi namreč lahko načrtovali bolj učinkovite ligande za stabilizacijo G-kvadrupleksov, ki bi lahko bili uporabni kot potencialne protirakaste učinkovine. Stabilnost G-kvadrupleksov je zelo odvisna od vrste kovinskih ionov prisotnih v raztopini, zato menimo, da so naše raziskave na tem področju pomemben prispevek k razvoju potencialnih novih zdravilnih učinkovin. S kontroliranim spreminjanjem pogojev v raztopini lahko vodimo strukturne spremembe v G-kvadrupleksih v točno določeno smer, kar bi bilo lahko uporabno v dizajniranju molekularskih stikal in nano-napravic. Naše strukturne študije so pokazale, da niti pri relativno preprostih oligonukleotidnih zaporedjih ne poznamo vseh strukturnih motivov, ki jih lahko tvorijo G-kvadrupleksi. Ugotovili smo tudi, da že majhne razlike v pogojih (n.pr. oligonukleotidno zaporedje ali vrsta kovinskih ionov) lahko privedejo do velikih razlik v strukturi. Nove strukturne informacije bodo uporabne pri načrtovanju novih protirakastih

učinkovin, kar bi bilo lahko zanimivo za farmacevtsko industrijo v Sloveniji. S študijami vezave kovinskih ionov na G-kvadruplekse smo razširili naše znanje o interakcijah kovinskih ionov z nukleinskimi kislinami. To področje je izredno zahtevno, saj je zelo težko priti do informacij (predvsem direktnih) o vezavi kationov. G-kvadrupleksi so zelo dober model za takšne raziskave, saj je z uporabo posebnih NMR metod mogoče locirati specifična vezavna mesta za posamezne katione. Izsledke naših raziskav smo objavljali v priznanih mednarodnih publikacijah in predstavljali na mednarodnih srečanjih in konferencah ter jih na ta način prezentirali ostalim raziskovalcem in širši javnosti. Z razvojem NMR metod za študij G-kvadrupleksov smo prispevali k napredku NMR spektroskopije in Nacionalnega NMR centra, ki tesno sodeluje s slovensko industrijo.

ANG

Spectrum of biological processes which involve G-quadruplexes has broadened recently. G-quadruplexes are potential targets in cancer therapies as their formation inhibits telomerase activity. It is thus not surprising that many research efforts are directed into screening of ligands that can selectively bind G-quadruplexes and stabilize them. Knowledge of structural motifs that are available to these structures is of big importance as it enables design of more effective ligands for stabilization of G-quadruplexes, which are potential anticancer drugs. Stability of G-quadruplexes greatly depends on the nature of present metal cations that are present in solution, which implies that our results have contributed to the development of novel potential drugs. Controlled change of solution conditions can lead to structural changes in G-quadruplex into desired direction which could be exploited in the design of molecular switches and nano-devices. Our structural studies have shown that not all structural motifs are known even for relatively simple oligonucleotide sequences. We have demonstrated that even a small change in oligonucleotide sequence or in nature of metal ions can lead to dramatic structural changes. New structural data will be useful in the design of novel anticancer drugs which could be of potential interest for pharmaceutical industry in Slovenia. Studies of metal ion binding to G-quadruplexes have expanded our knowledge on the interactions of cations with nucleic acids in general. This represents a complex problem as it is hard to get direct information on cation binding. G-quadruplexes represent an excellent model system for such studies as they allow localization of cations to a given binding sites in solution with the use of NMR methods. Our results were published in internationally recognized journals and presented at international meetings and conferences and thus presented to the public. Development of NMR methodology for studies of G-quadruplexes has contributed to the advance of NMR spectroscopy and Slovenian NMR centre which actively and tightly collaborates with Slovenian industry.

### 10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

**11. Samo za aplikativne projekte!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visoko-šolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					

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

**Komentar**

--

**12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)**

1.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
2.			
3.			
4.			

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

### 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 6., 7. in 8. 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
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

**Podpisi:**

Janez Plavec	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

19.4.2011

**Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/191**

<sup>1</sup> Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>4</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>6</sup> Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, 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](#)

<sup>7</sup> Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), 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](#)

<sup>8</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta 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. [Nazaj](#)

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

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01  
38-3B-75-87-7C-4D-4F-0E-76-C4-16-B5-F2-30-35-AC-83-01-09-2C