

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/51



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0242
Naslov programa	Kemija in struktura bioloških učinkovin Chemistry and structure of biologically active compounds
Vodja programa	10082 Janez Plavec
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	21437
Cenovni razred	
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	104 Kemijski inštitut 416 Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.04 Kemija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.04 Kemija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Raziskovalni program združuje aktivnosti treh raziskovalnih skupin na področju strukturne študije molekul z NMR spektroskopijo, asimetrične sinteze s topnimi kovinskimi kompleksi in identificiranje naravnih spojin v zdravilnih in aromatičnih rastlinah. NMR spektroskopija

omogoča študij strukture in konformacijskih ravnotežij bioloških (makro)molekul z namenom, da bi razumeli njihovo vlogo pri celičnih procesih in nadalje to znanje uporabili pri razvoju novih terapevtskih pristopov. Svoja prizadevanja smo usmerili na študij strukture oligomernih fragmentov nukleinskih kislin ter konformacijskih sprememb gradnikov DNK ob interakciji s kovinskimi ioni, študij strukture proteinov, intermediatov pri zvižanju proteinov, interakcij ligand-receptor, potencialno aktivnih farmacevtskih učinkovin, raziskave strukture in dinamike organskih molekul, detekcijo in karakterizacijo reaktivnih intermediatov pri reakcijah organskih in organokovinskih spojin, študij strukture in konformacijskih ravnotežij metabolitov v raztopini in v trdnem, določanje neželenih stranskih in razgradnih produktov v zdravilih, študij strukture in čistosti polimernih materialov. Skupina za organsko kemijo se ukvarja z razvojem tehnologij na osnovi asimetrične homogene katalize, preko katerih lahko pripravimo kiralne bioaktivne spojine za farmacevtsko, agrokemijsko in živilsko industrijo. Na področju raziskovanja bioaktivnih spojin v naravnih rastlinskih tkivih smo v preteklem obdobju proučevali potencial rastlinskih vrst z analizami kemične sestave eteričnih olj, identitete in vsebnosti fenolnih spojin, celokupne količine fenolov in skupnih flavonoidov v navadnem ričku in Arduinovem vredniku kot obetavnih ekstraktov z antioksidativno in protimikrobno aktivnostjo.

ANG

Research Programme P1-242 combines three research groups that are focused on structural studies by NMR spectroscopy, asymmetric synthesis with soluble metal complexes and identification of natural products in healing and aromatic plants. NMR spectroscopy enables studies of structure and conformational equilibria of biological (macro)molecules with a goal to contribute important new insights into the processes that are associated with biological systems. Knowing the structures of key partners enables the identification of targets for drug development and, consequently, the development of novel or improved drugs. NMR studies are focused on structural studies of oligomeric nucleic acid fragments and conformational changes by interaction with metal ions, studies of protein structures, protein folding intermediates, ligand-receptor interactions, potentially pharmaceutically active ingredients, structure and dynamics of organic molecules, detection and characterization of reactive intermediates in reactions of organic and organometallic compounds, studies of structure and conformational equilibria of metabolites in solution and in the solid state, identification of undesirable and degradation products in drugs and purity of polymer materials. Our organic chemistry group explores asymmetric homogeneous catalysis technology for the preparation of chiral bioactive compounds for pharma, agro, and food industries. This technology is based on the use of small quantities (<1%) of soluble metal-organic complexes as catalysts in organic chemistry transformations such as asymmetric hydrogenation and asymmetric transfer hydrogenation. Bioactive compounds in natural plant tissues and the potential of plant species were studied by analysing the chemical composition of essential oils, identity and content of phenolic compounds, the total amount of phenols and total flavonoids in *Camelina sativa* and *Teucrium Arduini* as promising extracts with antioxidant and antimicrobial activity.

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

SLO

1. Strukturne študije molekul z NMR spektroskopijo:

S pomočjo NMR spektroskopije v raztopini smo proučevali z gvanini bogat oligonukleotid d [G3TG3T4G3T3G3]. V naši študiji smo pokazali, da lahko kontroliramo topologijo G-kvadrupleksa z izbiro zank primerne dolžine (Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9167). V sorodni študiji 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, ampak sta v raztopini prisotni dve G-kvadrupleksni strukturi. Pokazali smo, da se amonijevi ioni znotraj centralne votline tetramolekularnih G-kvadrupleksov gibljejo cca. 10-krat hitreje kot v dimernih in monomernih G-kvadrupleksih (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 12724). Določili smo prostorsko strukturo G-kvadrupleksa z zaporedjem (G3ATG3ACACAG4ACG3). Zanimivost tega zaporedja je prisotnost štirih gvaninskih traktov neenakih dolžin, kar povečuje možnost za nastanek več topološko različnih G-kvadrupleksov. Naša struktura s propelersko, diagonalno in robno zanko je prvi primer strukture G-kvadrupleksa z vsemi tremi glavnimi tipi zank (Nucleic Acids Res., 2012, 40, 6946). Ugotovili smo, da DNA oligonukleotid d[TAGGGCCGGGAGGGAGGGAA], ki izvira iz introna Nmyc onkogene, v prisotnosti K⁺ ionov tvori dvomolekularen G-kvadrupleks (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 4132). Preučevali smo vezavo amonijevih ionov znotraj različnih G-kvadrupleksnih struktur s pomočjo elektronske masne spektroskopije. Dobljeni rezultati kažejo, da so vsi ioni,

ki so vezani med G-kvarteti znotraj posamezne G-kvadrupleksne strukture pomembni pri ohranitvi le te v plinski fazi (J. Amer. Soc. Mass Spec., 2013, 24, 1). S CD, UV in NMR spektroskopijo v raztopini smo preučevali 25-nt dolg z gvanini bogat aptamer, ki se veže na žilni endotelijski rastni faktor (Nucleic Acids Res., 2013, 41, 9524). Posebnost opisane strukture je pet zaporednih gvaninskih preostankov, ki tvorijo sosednji stranici v jedru G-kvadrupleksa s pomočjo brez nukleotidne propelerske zanke, ter nov tip zanke v obliki črke D. Primerjava vezave kationov v d(TG3T)4 G-kvadruplekse in analoge, ki vsebujejo 5'5' oziroma 3'3' inverzije polarnosti verige, je pokazala, da medkvartetne ravnine ob inverziji polarnosti verige vežejo amonijeve ione z nižjo vezavno konstanto (Nucleic Acids Res. 2012, 40, 11047).

let-7 miRNA molekule uravnavajo časovni potek razvoja črva *C. elegans*, ohranjene pa so tudi pri človeku. Določili smo prostorsko strukturo 34-merne RNA konstrukta s pomočjo NMR v raztopini, ki kaže dve ne-kanonični regiji: nesimetrično notranjo zanko in izboklino (Nucleic Acids Res., 2010, 38, 7814). siRNA (ang. small interfering RNA) igrajo pomembno vlogo v procesu RNA interference (RNAi), kjer vplivajo na ekspresijo specifičnega gena. Z NMR spektroskopijo smo pokazali razliko v stabilnosti obeh koncev siRNA konstrukta, ki je pomembna za pravilno orientacijo siRNA v RISC kompleks (Nucleic Acids Res. 2010, 38, 7298).

S pomočjo NMR spektroskopije smo v tekočem določili strukturo 2'O(2metoksietil) substituiranega dodekamera r(*CG*CGAA*U*U*CG*C)d(G), 2'MOE RNA, pri čemer so bili vsi citozini in uracili metilirani na C5 mestu. 2'-MOE skupina je vodila ravnotežje sladkornega obroča v Severno obliko, zaradi katere je oligonukleotid pokazal večjo afiniteto za biološke tarče in izboljšane toksikološke lastnosti (Biochimie, 2013, 95, (12), 2385).

Sintetične sonde za prepoznavanje dvoverižne DNA so uporabne za prepoznavanje in regulacijo genov. V ta namen je bila razvita skupina kemijsko modificiranih 2'-amino- α -L-LNA nukleotidov, ki omogočajo specifično vezavo na tarčno DNA. Kompleksi z modificiranimi nukleotidi so bili okarakterizirani s fluorescenčno in NMR spektroskopijo ter molekulskim modeliranjem (J. Org. Chem. 2013, 78, 9560).

Z uporabo NMR smo določili strukturo skrajšanega človeškega rekombinantnega prionskega proteina (HuPrPC 90231) s patološko mutacijo V210I (J. Mol Biol. 2011, 412, 660). V210I mutacija je povezana z genetsko obliko Creutzfeldt-Jakobove bolezni. Natančna analiza ter primerjava z že znano strukturo naravnega človeškega prionskega proteina je pokazala, da strukturi kažeta podobno zvitje, vendar mutacija povzroči lokalne strukturne spremembe. Določili smo tudi NMR strukturo rekombinantnega humanega PrP z mutacijo Q212P. Zamenjava glutamina s prolinom na položaju 212 povzroči do sedaj v literaturi neopisane strukturne značilnosti v primerjavi z znano strukturo nativnega PrP (Plos One, 2010, 5, e11715). V Curr. Top. Med. Chem. (2013, 13, 240718) smo razložili strukturne razlike med različnimi mutacijami prionskih proteinov (Q212P, V210I in E219K) in njihov vpliv pri nevrodegeneraciji.

Del strukturnih raziskav je usmerjen v študije človeškega S100A1 proteina. Protein S100A1 spada v družino Ca²⁺ vezavnih proteinov S100. Protein se predominantno izraža v srcu in možganih, kjer sodeluje v procesih homeostaze Ca²⁺, fosforilacije proteinov, sproščanja neurotransmiterjev ter krčenju srčne mišice preko direktne interakcije s tarčnimi proteini. Osredotočili smo se na določitev 3D struktur apoS100A1 proteina in apoS100A1 proteina s S-nitroziliranim Cys85 (J. Biol. Chem., 2012, 287, 40457).

Študije receptorjev na osnovi indolskega skeleta so pokazale dobre vezavne lastnosti in selektivnost za anione. Konformacijsko analizo štirih C2-amido in C7-ureido funkcionaliziranih indolskih receptorjev smo opravili s kombinacijo heteronuklearne NMR spektroskopije in ab initio kvantno mehanskih izračunov. NOE eksperimenti so pokazali, da je anti-anti konformacija okoli C2-C2a in C7-N7alfa vezi predominantna v odsotnosti anionov. Ob vezavi anionov pa prevladuje syn-syn konformacija (Supramol. Chem. 2010, 22, 603).

Sintetizirali in okarakterizirali smo nove organske spojine, ki vključujejo 1,2,4 triazol-3-karboxamidno skupino, t.j. heterociklični sistem v ribavirinu (učinkovina pri zdravljenju hepatitisa C) in laktonski obroč askorbinske kisline (spojina z antioksidativnimi lastnostmi in kot antitumorna učinkovina). Ena izmed spojin se je izkazala kot močan inhibitor rasti tumorskih celic in uspešen inhibitor replikacije virusa hepatitisa C (Bioorg. Med. Chem., 2012, 20, 3675). Pokazali smo, da reakcija med vanidinom oziroma njegovim N,N-dimetil derivatom s substituiranimi karbodiimidni vodi do nastanka doslej neznanih 1,2-dihidro-1,2,3-triazinskih derivatov. Strukture treh novih spojin tega tipa in njihovih perkloratov smo okarakterizirali s spektroskopskimi in X-žarkovnimi difrakcijskimi metodami (New J. Chem., 2012, 36, 8696).

Postopno metiloliranje molekul melamina predstavlja prvo fazo v proizvodnji melaminskih smol. Preučevali smo metiloliranje melamina s pomočjo ab initio izračunov. Pokazali smo, da pri postopnem metiloliranju melamina z več formaldehida pride prednostno do nastanka substituiranih amino skupin (Comput. Theor. Chem., 2013, 85, 1006).

Poli(laktid-co-glikolid) (PLGA) so pomembna skupina biorazgradljivih kopolimerov z uporabnostjo v biomedicini in farmaciji. Še posebej so zanimivi zaradi njihove biorazgradljivosti, netoksičnosti in neimunogenosti. Študirali smo lastnosti kopolimerov v ultrazvočnem polju z namenom, da preučimo zmožnost razgradnje in jih povežemo s strukturnimi lastnostmi (Ultrason. Sonochem. 2010, 17, 902).

2. Asimetrična sinteza s topnimi kovinskimi kompleksi:

V okviru raziskav na področju organske sinteze smo sintetizirali nove enantiomerno čiste P-stereogene ligande DiPAMP tipa (DiPAMP = 1,2-bis[(*o*-anizil)(fenil)fosfino]etan) za rodij(I)-katalizirano asimetrično hidrogeniranje olefinov. Pripravili smo nove ligande z modificiranim *o*-anizilnim obročem, tako da smo metilno skupino DiPAMP liganda zamenjali z višje razvejanimi alkili. To družino ligandov smo poimenovali R-SMS-Phos serija. Ugotovili smo, da k visokim ee vrednostim in visokim pretvorbenim frekvencam najbolj doprinesejo nekoordinirajoče in razvejane R-skupine, kot so *i*-Pr, *t*-Bu, *c*Pen in Cy (*Org. Lett.* 2010, 12, 1296; *ibid.* 2010, 12, 3022; *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 5266; *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, 594). Kot posebej učinkovit se je izkazal ligand (*R,R*)-*t*-Bu-SMS-Phos (*t*-Bu-SMS-Phos = 1,2-bis[(*o*-*tert*-butoksifenil)(fenil)fosfino]etan), kar je potrdilo našo hipotezo, da je sterična oviranost na vicinalnem mestu k stereogenemu fosforjevemu atomu zelo pomemben dejavnik. V naslednji seriji, ki smo jo pripravili, smo *o*-anizilni obroč zamenjali z 2,3-di(alkoksi)fenilom. V ta namen smo študirali sintezo *orto*-(razvejanih alkoksi)-*t*-Bu-benzenov in uspeli pripraviti do sedaj neznan spojini, kot sta 1-Br-2-*t*-Bb-3-*i*-PrO-benzen in 1-Br-2,3-di(*t*-Bu)benzen (*Tetrahedron* 2011, 67, 6308; *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 6815). Te spojine so nam služile kot izhodne spojine za pripravo serije ligandov, ki smo jo poimenovali 2RBigFUS serija. Najučinkovitejši izmed njih je bil 2iPrBigFUS ligand (2iPrBigFUS = 1,2-bis[(2,3-di(izopropksifenil)(fenil)fosfino]etan), ki je v kombinaciji z Rh(I) asimetrično hidrogeniral prokiralne akrilne kisline z visokimi enantiomernimi presežki pri nizkih tlakih H₂ (objava rezultatov v pripravi).

Prav tako smo uspešno zaključili sintezo in študijo C₁-simetrične PCCP serije ligandov, ki ima fosforjeva atoma povezana preko rigidnega fenilnega obroča, pri čemer je kiralen samo en P-atom (*Eur. J. Org. Chem.* 2015, DOI: 10.1002/ejoc.201403570). Uspela nam je tudi sinteza stereomerno čistih P-stereogenih difosfinskih ligandov, pri katerih sta fosforjeva atoma povezana preko 1,1'-ferocendiila in 1,1'-rutenocendiila. Testiranje pri Rh(I)-kataliziranem asimetričnem hidrogeniranju, ki je dalo odlične preliminarne rezultate, nadaljujemo v novem programskem obdobju.

V nadaljevanju raziskav na P-stereogenih ligandih smo uspeli razviti enantioselektivno sintezo P-stereogenih 1-fenilfosfindanskih in 1-fenil-3-oksa-1-fosfindanskih struktur z >99,9% ee, kar do tedaj ni uspelo še nobenemu konkurenčnemu laboratoriju. Takšne osnovne strukture so zelo uporabne za razvoj široke palete fosfinov in derivatov za asimetrično katalizo (*Org. Lett.* 2014, 16, 2688). Tovrstni sintoni, ki so reaktivni in enostavni za rokovanje, imajo lahko pomembno vlogo pri načrtovanju in sintezi različnih kiralnih fosfinov.

Na področju asimetričnega transfer hidrogeniranja smo pripravili nove *ansa*-rutenijeve(II) komplekse z multidentatnimi organskimi ligandi, pri katerih je η⁶-aren intra-kovalentno pripet na *N*-sulfamoil-(*S,S*)-DPEN (DPEN = 1,2-difeniletildiamin) bodisi preko sulfamoilnega terminala, ali pa prekoaminskega terminala. V obeh serijah smo spreminjali dolžino '(CH₂)_n' *ansa*-mostu in substituentne na η⁶-arilu'. Identificirali smo ugoden učinek *ansa*-mostu, zlasti z dolžino treh ogljikovih atomov skupaj s *para*-Me ali *-i*-Pr substituiranim η⁶-arilom. Takšni kompleksi so bili v primerjavi z osnovnimi sistemi brez *ansa*-mostu bolj dolgoživi in so dosegali boljšo enantioselektivnost (*Org. Lett.* 2013, 15, 1614; *Adv. Synth. Catal.* 2014, 356, 3193).

3. Identificiranje naravnih spojin v zdravilnih in aromatičnih rastlinah:

Rastlina navadni riček (*Camelina sativa*) ima visoko prehrabno vrednost in za zdravje potrošnikov ugodno kemijsko sestavo (sestava maščobnih kislin in vsebnosti tokoferolov). Neugodne organoleptične lastnosti smo poskušali odpraviti z blago obliko deodorizacije. Pri tem nam je uspelo ohraniti bistvene pozitivne lastnosti olja, hkrati pa smo se uspešno izognili pojavu nezaželenih deodorizacijskih produktov, kot so na primer trans maščobne kisline.

Uspeli smo pokazati, da je v primeru ričkovega olja možno nadaljevati aktivnosti v smeri priznanja tega živila kot funkcionalnega živila z visoko dodano vrednostjo za domače pridelovalce in predelovalce. V letu 2013 smo pričeli z raziskavami potenciala rastlinske vrste Arduinov vrednik (*Teucrium Arduini* L.). V delu smo raziskovali kemično sestavo eteričnega olja (GC in GCMS), vsebnost fenolnih spojin (HPLC), celotno količino fenolov in skupnih flavonoidov (UV/VIS), antioksidativno in protimikrobno aktivnost etanolnih ekstraktov *Teucrium Arduini* L. (*Current Drug Targets*, 2013, 14, 19).

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

SLO

Izvajanje raziskovalnega dela v okviru Programa je potekalo po začratnem programu. Zastavljeni cilji so bili doseženi.

1. Strukturne študije molekul z NMR spektroskopijo:

Z gvanini bogata oligonukleotidna zaporedja se lahko zvijejo v sekundarne strukture, ki so sestavljene iz štirih oligonukleotidnih verig in jih imenujemo G-kvadrupleksi. NMR spektroskopija nam v kombinaciji z ostalimi spektroskopskimi metodami omogoča določanje prostorskih struktur G-kvadrupleksov, ki še niso bile opisane. Ključna za razumevanje tvorbe in stabilizacije G-kvadrupleksov je interakcija kationov z negativno nabitim sladkornofosfatnim skeletom in drugimi funkcionalnimi skupinami (oligo)nukleotidov.

Določili smo strukturo prionskega proteina s podedovano mutacijo, ki vodi do Gerstmann-Sträussler Schenkerjevega sindroma, ki je družinska prionska bolezen. Odkrili smo nove, do sedaj neopisane strukturne značilnosti, ki obetajo možnosti za vezavo specifičnih ligandov. Z uporabo NMR smo določili tudi strukturo človeškega rekombinantnega prionskega proteina s patološko mutacijo V210I, ki je povezana z genetsko obliko Creutzfeldt-Jakobove bolezni. Razvoj prenosnih spongioforičnih encefalopatij je povezan s pretvorbo celičnega prionskega proteina (PrP^C) v spremenjeno, patogeno obliko proteina (PrP^{Sc}). Strukturne študije PrP variant pomagajo določiti strukturna mesta, kjer se sprememba izvrši in omogočajo vpogled v začetne stopnje pretvorb PrP proteinov z namenom razvoja zdravilnih učinkovin proti prionskim boleznim.

2. Asimetrična sinteza s topnimi kovinskimi kompleksi:

Na področju razvoja učinkovitejših kiralnih katalizatorjev za asimetrično hidrogeniranje in asimetrično transfer hidrogeniranje nam je uspelo razviti takšne, ki se lahko primerjajo z najboljšimi na področju, v nekaterih primerih pa celo prekosajo obstoječe katalizatorje za sintezo kiralnih α -aminokislin, karboksilnih kislin (npr. 2-amilkarboksilne kisline), alkoholov (npr. 1-tetraloli, 1-kromanoli, 1-indanoli). Visoka enantioselektivnost in aktivnost katalizatorja je namreč ključnega pomena za implementacijo v industrijo.

3. Identificiranje naravnih spojin v zdravilnih in aromatičnih rastlinah:

Raziskave rastlinskih tkiv, ki vsebujejo potencialne biološko aktivne snovi so pomembne iz stališča poznavanja njihovih lastnosti in iskanja novih farmakoloških virov naravnega izvora. Istočasno nam dajejo vpogled v samo sestavo in identiteto ter na drugi strani v način njihovega delovanja. Mnoge empirične informacije o njihovem delovanju lahko na ta način pojasnimo in ovrednotimo tudi s stališča smiselnosti uporabe in njihovega pridobivanja iz naravnih virov. Npr. uspelo nam je pokazati na možnosti in smer razvoja gojenja in uporabe navadnega rička kot funkcionalnega živila.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

V zadnjem letu izvajanja programa smo prejeli nekoliko povečana sredstva za financiranje našega raziskovalnega dela s strani ARRS. Tega smo bili zelo veseli in dalo nam je dodaten zagon za delo. Lotili smo se nekaj raziskav, ki bi jih brez povečanja financiranja izvedli le s težavo.

Zaporednja nukleinskih kislin, ki lahko tvorijo G-kvadruplekse so prisotna v promotorskih regijah mnogih protoonkogenov. Z uporabo bioinformacijskih metod, je bilo ugotovljeno, da obstaja v človeškem genomu več kot 700.000 z gvanini bogatih zaporedij. Prepisovanje

dvoverižne DNA zlahka vodi do nastanka DNA:RNA hibridnih G-kvadrupleksnih struktur v primeru, da nekodirajoča DNA veriga vsebuje dva ali več gvaninskih traktov. Prepisovanje je pogosto povezano z nastankom R zanke, ki je dvojna vijačnica sestavljena iz prepisane RNA in kodirajoče DNA verige. Na podoben način lahko pride do tvorbe DNA:RNA hibridnih G-kvadrupleksov sestavljenih iz trakov iz nekodirajoče DNA verige kot tudi RNA verige, ki je nastala s prepisom. Zaporedja, ki lahko tvorijo hibridne G-kvadruplekse, so zelo številna saj se nahajajo takoj navzdol od začetka točke prepisovanja (TSS) v nekodirajoči verigi toplokrvnih živali in regulirajo prepisovanje. Poznavanje mehanizma nastanka hibridnih G-kvadrupleksov je pomembno za razumevanje njihove biološke funkcije, njihovo ciljanje pa je pomembno pri manipuliranju izražanja genov. Do sedaj struktura hibridnega G-kvadrupleksa z visoko ločljivostjo še ni bila opisana. V okviru programa smo nartovali oblikovanje in študije G-kvadrupleksnih struktur z visoko ločljivostjo, ki bodo sestavljene iz DNA in RNA verig znotraj ene strukture. NMR spektroskopija in druge eksperimentalne metode so nam omogočile, da smo dobili boljši vpogled v strukturni polimorfizem in značilnosti nastalih struktur. Dobljene strukturne informacije bodo pomembne pri specifičnem uravnavanju nastanka hibridnih G-kvadrupleksov.

Pionirski protein je membranski protein, ki se na zunajcelično membrano veže preko glikofosfatidilinositolnega sidra. Kljub temu, da je prionski protein zelo ohranjen pri sesalcih, njegova fiziološka funkcija ni poznana. Protein povzroča hude prionske bolezni, ki prizadanejo centralni živčni sistem. Zadnje čase pa ga povezujejo tudi z Alzheimerjevo boleznijo. Patološki potek prionske bolezni spremlja spontana sprememba normalnega z alfa vijačnicami bogatega proteina v beta ploskovno ureditev. Ta oblika proteina pa je netopna ter v celicah tvori plake ter fibrile, ki so za živčno celico usodni. Pri dosedanjem raziskovalnem delu smo preučevali vpliv mutacij, ki pri ljudeh pospešijo spontan proces pretvorbe proteina in s tem povzročajo dedne prionske bolezni. Odkrili smo strukturne spremembe, ki so najverjetneje zgodnji razlog za nastanek bolezni. Nadgradili smo znanje o mutiranih proteinskih strukturah človeškega prionskega proteina, ki povzročajo dedne bolezni ter svoje raziskave nadgradili z iskanjem celičnih partnerjev, ki najverjetneje vplivajo na pretvorbo helične oblike proteina.

V sklopu asimetrične sinteze s topnimi kovinskimi kompleksi smo v preteklih letih razvili rodijev kompleks [Rh((R,R)-t-Bu-SMS-Phos)] BF₄, ki se je pokazal kot najučinkovitejši katalizatorjev na svetu z asimetrično hidrogeniranje alfa-karboksi in alfa-aril amidoetenov za pripravo kiralnih beta-arilalaninotov in N-zaščitenih alfa-alkilbenzilamines pod milili reakcijskimi pogoji (nizek tlak vodila v metanolu pri sobni temperaturi) [Zupančič et al., Org. Lett., 2010, 12, 1296; Mohar et al., Adv. Synth. Catal. 2013, 335, 594.] Prav tako so preliminarni rezultati hidrogeniranja s tem katalizatorjem pokazali, da je visoko aktiven in selektiven pri hidrogeniranju osnovnih predstavnikov nenasičenih dikislin in enol acetatov, kot sta itakonska kislina in 1-fenilvinil acetat [Stephan et al., Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 5266]. Na podlagi slednjih rezultatov in smo pripravili obširno družino tovrstnih substratov (10-15 predstavnikov iz vsake družine), ki smo jih asimetrično hidrogenirali.

Na področju bioaktivnih spojin naravnega rastlinskega izvora smo se posvetili raziskovanju bučnega olja (Cucurbita pepo). Za ta matriks je značilna izredno ugodna maščobnokislinska sestava, z visokim deležem nenasičenih maščobnih kislin, visoko vsebnostjo tokoferolov kot naravnih antioksidantov in edinstvena vsebnost fitosterolov. Pri pridobivanju olja uporabljajo visoke temperature, zaradi katerih je možen razpad ali inaktivacija posameznih bioaktivnih spojin. Študij vpliva povišanih temperatur na stabilnost oljne sestave bo pomagal pri ohranjanju kvalitetne sestave med predelavo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	5625626	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Štiriverižno zvitje DNA s tandemskimi ponovitvami alternirajočih GGG in GCG traktov
		ANG	A tetrahelical DNA fold adopted by tandem repeats of alternating GGG and GCG tracts
			Določili smo strukturo DNK oligonukleotida s tandemskim zaporedjem GGGAGCG, ki se nahaja v regulatorni regiji gena PLEKHG3, ki je povezan z

Opis	SLO	avtizmom. Oligonukleotidno zaporedje se ne zvije v G-kvadrupleks kljub temu, da je bogato z gvaninskimi ostanki. Namesto G-kvartetov je struktura stabilizirana s štirimi G-C baznimi pari v Watson-Crick geometriji, štirimi G-A baznimi pari v N7-N1 amino karbonil in šestimi G-G baznimi pari v N1-karbonil simetrični geometriji. G-A in G-C bazni pari se nahajajo v osrednjem delu strukture. Na vsaki strani strukture sta dve zanki, ki sta povezani s tremi G-G baznimi pari. Dva adeninska ostanka, ki nista stabilizirana z vodikovimi vezmi, se orientirata proti notranjosti strukture in sta tesno zapakirana s tremi G-G baznimi pari in dvema G-A baznima paroma. Ker struktura ni stabilizirana z G-kvarteti, se zvije v končno strukturo že v prisotnosti Li ⁺ ionov. Isto zvitje smo opazili v prisotnosti Na ⁺ , K ⁺ in NH ₄ ⁺ ionov.	
	ANG	We have determined a structure of a DNA oligonucleotide containing GGGAGCG repeats found in the regulatory region of the PLEKHG3 gene, which is connected to autism. Even though the oligonucleotide is rich in guanine residues it does not fold into a G-quadruplex. Instead of G-quartets the fold is stabilized by four G-C base pairs in Watson-Crick geometry, four G-A base pairs in N7-N1 amino carbonyl and six G-G base pairs in N1-carbonyl symmetric geometry. The G-A and G-C base pairs form a cavity in the center of the structure. On each side of the structure two edgewise loops are stabilized by three G-G base pairs in N1-carbonyl symmetric geometry. Additionally, two adenine residues not bound by H-bonds are orientated inside the structure and are tightly packed with three G-G base pairs and two G-A base pairs. Because the structure is not stabilized by G-quartets it folds into the final structure in the presence of Li ⁺ cations alone. The fold was retained in the presence of Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ and NH ₄ ⁺ ions.	
	Objavljeno v	Nature Publishing Group; Nature communications; 2014; Vol. 5; str. 1-11, 5831; Impact Factor: 10.742; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A'': 1; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Kocman Vojč, Plavec Janez	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	1701423	Vir: COBISS.SI
Opis	Naslov	SLO	Nova pot za zvijanje G-kvadrupleksov DNA
		ANG	A new pathway of DNA G-quadruplex formation
		SLO	Z uporabo NMR, native gelske elektroforeze, TDS, CD spektroskopije in DSC kalorimetrije smo okarakterizirali nov intermediat pri zvijanju 1.5 ponovitve telomernega zaporedja Oxytricha nova (Oxy-1.5) G-kvadrupleksa v vodni raztopini. NMR poskusi so pokazali, da intermediat i-Oxy-1.5 obstaja v dveh simetričnih bimolekularnih oblikah, v katerih so vse gvaninske baze vključene v GG N1-karbonil simetrične bazne pare. Kinetična analiza strukturnih prehodov induciranih s kalijeveji ioni je pokazala, da poteka zvijanje Oxy-1.5 G-kvadrupleksa iz i-Oxy-1.5 veliko hitreje in z manj intermedii kot zvijanje iz enojnih verig. Ta študija ponuja dokaze, da se z gvanini bogata zaporedja DNA lahko predorganizirajo v strukture, ki so nagnjene k zvitju v G-kvadrupleks ob interakciji s kationi, kot so kalijeveji ioni.
		ANG	A new folding intermediate of Oxytricha nova telomeric Oxy-1.5 G-quadruplex was characterized in aqueous solution using NMR spectroscopy, native gel electrophoresis, thermal differential spectra, CD spectroscopy, and differential scanning calorimetry. NMR experiments have revealed that intermediate i-Oxy-1.5 exists in two symmetric bimolecular forms in which all guanine bases are involved in GG N1-carbonyl symmetric base pairs. Kinetic analysis of potassium ion induced structural transitions shows that folding of Oxy-1.5 G-quadruplex from i-Oxy-1.5 is much faster and proceeds through less intermediates than folding from single strands. This

		study provides evidence that G-rich DNA sequences can self-assemble into specific preorganized DNA structures that are predisposed to fold into G-quadruplex when interacting with cations such as potassium ions.
	Objavljeno v	Wiley-VCH; Angewandte Chemie; 2014; Vol. 53, issue 19; str. 4881-4884; Impact Factor: 11.336; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.395; A'': 1; A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Čeru Slavko, Šket Primož, Prislán Iztok, Lah Jurij, Plavec Janez
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	4920602 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Določitev edinstvenih prostorskih struktur izmenjujočih monomernih in dimernih G-kvadrupleksov iz introna gena N-myc
		<i>ANG</i> Unique structural features of interconverting monomeric and dimeric G-quadruplexes adopted by a sequence from the intron of the N-myc gene
	Opis	<i>SLO</i> Z uporabo več-dimenzionalne NMR spektroskopije smo pokazali, da z gvanini bogat DNK oligonukleotid, ki izvira iz N-myc gena, tvori G-kvadruplekse v prisotnosti kalijevih, amonijevih in natrijevih ionov. Enomolekularni G-kvadrupleks, ki se tvori v prisotnosti kalijevih ionov ima tri G-kvartete in tri fleksibilne propelerske zanke. Prostorska struktura s tremi zankami, pri čemer je vsaka zanka sestavljena iz le enega nukleotida, predstavlja manjkajoč strukturni motiv med do sedaj znanimi paralelnimi G-kvadrupleksi. Strukturne lastnosti G-kvadrupleksa in njegova obstojnost tudi pri visokih temperaturah kažejo, da bi tvorba G-kvadrupleksa znotraj prvega introna v N-myc genu lahko imela specifično biološko vlogo. Pri povišanih koncentracijah kalijevih ionov in DNK oligonukleotida se v raztopini spremeni razmerje zvrsti in sicer se zmanjša delež enomolekularnega in poveča delež dvomolekularnega G-kvadrupleksa. V dvomolekularnem G-kvadrupleksu je šest G-kvartetov naloženih eden na drugega, vse verige pa so orientirane v isto smer. Vsaka izmed štirih propelerskih zank je sestavljena iz le enega nukleotida. Posebnost dimernega G-kvadrupleksa je njen osrednji del, kjer sta tretji in četrti G-kvartet povezana z dvema adeninskima preostankoma obrnjenima stran od strukture na način, ki omogoča zaporedno nalaganje šestih G-kvartetov.
		<i>ANG</i> A multidimensional heteronuclear NMR study has demonstrated that a guanine-rich DNA oligonucleotide originating from the N-myc gene folds into G-quadruplex structures in the presence of potassium, ammonium and sodium ions. A monomeric G-quadruplex formed in potassium ion containing solution exhibits three G-quartets and flexible propeller-type loops. The 3D structure with three single nucleotide loops represents a missing element in structures of parallel G-quadruplexes. The structural features together with the high temperature stability suggest specific biological role of G-quadruplex formation within the intron of the N-myc gene. An increase in potassium ion and oligonucleotide concentrations resulted in transformation of the monomeric G-quadruplex into a dimeric form. The dimeric G-quadruplex exhibits six stacked G-quartets, parallel strand orientations and propeller-type loops. A link between the third and the fourth G-quartets consists of two adenine residues that are flipped out to facilitate consecutive stacking of six G-quartets.
	Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of the American Chemical Society; 2012; Vol. 134, iss. 9; str. 4132-4141; Impact Factor: 10.677; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.175; A'': 1; A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Trajkovski Marko, Webba da Silva Mateus, Plavec Janez
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	4278136 Vir: COBISS.SI

Naslov	SLO	Vpliv deodorizacije ričkovega olja (<i>Camelina sativa</i>) na vsebnost fenolov in zmožnost lovljenja radikalov z njegovimi ekstrakti
	ANG	Effect of deodorization of camelina (<i>Camelina sativa</i>) oil on its phenolic content and the radical scavenging effectiveness of its extracts
Opis	SLO	Z metodo »response-surface methodology (RMS) smo raziskovali vpliv deodorizacijskih parametrov (temperatura, pretok pare, čas) na vsebnost fenolov in zmožnost lovljenja radikalov metanolnih ekstraktov. Vsebnost fenolov lahko smatramo kot linearno funkcijo vseh treh parametrov. Opazili pozitivno linearno razmerje med vsebnostjo fenolnih spojin v deodoriziranih oljih in njihovo zmožnostjo lovljenja radikalov. Nizka korelacija med zmožnostjo lovljenja radikalov in celokupno vsebnostjo fenolov in oksidativno stabilnostjo deodoriziranih olj kaže, da se antioksidanti pri lovljenju radikalov odzovejo z različnimi mehanizmi, glede na radikalne vrste in reakcijski medij.
	ANG	The influence of deodorization parameters (temperature, steam flow, time) on the phenolic content and radical scavenging effectiveness (RSE) of methanolic extracts of camelina oil was investigated and analysed by response-surface methodology (RSM). The phenolic content can be considered to be a linear function of all three parameters. A positive linear relationship between the content of phenolic compounds in deodorized oils and RSE was observed. The lack of correlation between RSE or total phenolic content with oxidative stability of the deodorized oils suggests that antioxidants in scavenging radicals react by different mechanisms, depending on radical type and reaction medium.
Objavljeno v	American Chemical Society, Books and Journals Division; Journal of agricultural and food chemistry; 2013; Vol. 61; str. 8098-8103; Impact Factor: 3.107; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 0.879; A": 1; A': 1; WoS: AH, DW, JY; Avtorji / Authors: Hrastar Robert, Terpinč Petra, Košir Iztok Jože, Abramovič Helena	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5. COBISS ID	36628229	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Asimetrično transfer hydrogeniranje 1-naftil ketonov z ansa-Ru(II) kompleksom DPEN-SO ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ (eta-6-p-tol) kombiniranega liganda
	ANG	Asymmetric transfer hydrogenation of 1-naphthyl ketones by an ansa-Ru (II) complex of a DPEN-SO [sub] N(Me)-(CH [sub] 2) [sub] 2 ([eta] [sup] 6-p-tol) combined ligand
Opis	SLO	Predstavili smo učinkovito sintezo in uporabo novega predstavnika ansa-rutenijevih katalizatorjev za asimetrično transfer hydrogeniranje, ki sledi vse bolj popularnemu trendu razvijanja strukturno rigidnih Ru(II) katalizatorjev za redukcijo ketonov. Katalizator se je izkazal kot izredno učinkovit pri redukciji 1-naftil ketonov, kjer so bile dosežene visoke enantioselektivnosti in aktivnosti. Z uporabo 0.1 mol% katalizatorja v HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2 zmesi pri 40-60°C smo pripravili alfa-(1-naftil)etanole z do >99,9% enantiomernimi presežki in popolno pretvorbo v 6-20 urah. Ti rezultati so zelo dragoceni pri kovinsko-katalizirani sintezi in uporabni pri pripravi kiralnih farmacevtskih učinkovin ter kiralnih gradnikov.
	ANG	We presented an efficient synthesis and application of a new member of the ansa-ruthenium catalysts for asymmetric transfer hydrogenation which follows the increasingly popular trend towards structurally-rigid Ru(II) catalysts for ketone reduction. It exhibited excellent performance against a challenging class of substrates such as 1-naphthyl ketones displaying high enantioselectivity and activity. In fact, the catalyst with an substrate-to-catalyst ratio of 1000 in the presence of HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2 at 40-60 °C, afforded alpha-(1-naphthyl)ethanols with up to >99.9% enantiomeric excesses and complete conversions within 6-20 h. These results are very

		valuable in metal-catalyzed synthesis and potentially useful for the preparation of chiral pharmaceuticals or chiral building blocks in general.
Objavljeno v		American Chemical Society; Organic letters; 2013; Vol. 15, no. 7; str. 1614-1617; Impact Factor: 6.324; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.55; A': 1; WoS: EE; Avtorji / Authors: Kišič Andrea, Stephan Michel, Mohar Barbara
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	5194778	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Nove P-kiralne fosforjeve spojine, njihovi katalizatorji in uporaba v enantioselektivni analizi
		<i>ANG</i>	New P-chiral phosphorus compounds, their catalysts and application in enantioselective
	Opis	<i>SLO</i>	Izum se nanaša na nove P-kiralne fosforjeve spojine z visoko enantiomerno čistostjo pri katerih je fosforjev atom nosilec kiralnosti in je vključen v 6-členski zlit obroč med bifenilno strukturo; njihove kovinske komplekse in njihovo uporabo v asimetrični katalizi, zlasti asimetričnem hidrogeniranju nenasičenih spojin. Takšna tehnologija omogoča enostaven dostop do enantiomerno obogatenih kiralnih molekul zanimivih zlasti za farmacevtsko, agrokemijsko, živilsko in kozmetično industrijo.
		<i>ANG</i>	The invention concerns new P-chiral phosphorus compounds with high enantiomeric purity where the phosphorus atom is bearer of chirality and is engaged in a 6-membered fused ring between a biphenylic structure; their metal complexes, and their application in asymmetric catalysis, in particular hydrogenation of unsaturated compounds. This technology allows easy access to enantiomerically enriched chiral molecules interesting in particular for the pharma, agrochemical, food, and cosmetic industries.
	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v		Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino; 2013; 13 str., [1] str. pril.; Avtorji / Authors: Čusak Alen, Jeretin Eva, Mohar Barbara, Stephan Michel
	Tipologija	2.24	Patent
2.	COBISS ID	620684	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	V sortno listo Republike Slovenije se vpiše sorta navadni hmelj (<i>Humulus lupulus</i> L.), z odobrenim imenom Styrian Eureka, registrska številka sorte HUL027
		<i>ANG</i>	In the catalog of the Republic of Slovenia, enter the new variety of hops (<i>Humulus lupulus</i> L.) with approved name Styrian Eureka, registered number HUL027
	Opis	<i>SLO</i>	Kot rezultat žlahniteljskega programa hmelja je bila v letu 2013 v sortno listo hmelja vpisana nova sorta hmelja (<i>Humulus lupulus</i> L.) z imenom Styrian Eureka. Po svojih kemijskih karakteristikah in pivovarski vrednosti se klasificira kot sorta, ki se lahko uporablja za osnovno hmeljenje, kakor tudi za končne dodatke, ki vplivajo predvsem na aromo piva. Po svojih karakteristikah odstopa zaradi svoje odpornosti na sušni stres in na nekatere bolezni.
			As a result of hop breeding program in 2013, a new variety of hop (<i>Humulus lupulus</i> L.) with the name Styrian Eureka was entered in the

		ANG	catalog of hop varieties. According to its chemical characteristics and brewing value is classified as dual purpose variety, usable for basic hopping and also for all late hoppings, that have especial influence on beer flavor. Its characteristics are resistance to drought stress and to certain diseases.
	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v	RS Ministrstvo za kmetijstvo in okolje; 2013; 2 str.; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Čerenak Andreja, Oset Luskar Monika, Radišek Sebastjan, Košir Iztok Jože	
	Tipologija	2.22	Nova sorta
3.	COBISS ID	268860160	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Trendi določevanja struktur bioloških makromolekul: od kemije do funkcije
		ANG	Trends in biomolecular structure: from chemistry to function
	Opis	SLO	V Ljubljani smo med 3. in 5. oktobrom 2013 organizirali simpozij z elitno mednarodno udeležbo z naslovom "Trendi določevanja struktur bioloških makromolekul: od kemije do funkcije". V okviru mednarodnega simpozija smo predstavili in kritično ocenili nedavna odkritja na področju študij strukture in dinamike bioloških makromolekul z uporabo NMR. Udeleženci simpozija so predstavili rezultate svojih najnovejših raziskav s področij proteinov, oligonukleotidov in malih molekul ter njihove strukturne študije in uporabnost. Simpozij je na enem mestu zbral vodilne znanstvenike, ki v svoje raziskovalno delo vključujejo študije z NMR-spektroskopijo. Domača stran simpozija je dosegljiva na http://www.nmr.ki.si/trends_2013/ .
		ANG	Symposium with renowned international participation entitled "Trends in biomolecular structure: from chemistry to function" has been organized between October 3 and 5, 2013 in Ljubljana, Slovenia. The program of this international symposium included presentations and critical assessment of recent discoveries in the study of structure and dynamics of biological macromolecules using NMR. Symposium participants presented the results of their latest research in the fields of proteins, oligonucleotides and small molecules as well as their structural studies and application. The symposium gathered in one place the leading scientists who use NMR spectroscopy in their research. The symposium website is available at http://www.nmr.ki.si/trends_2013/ .
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	EN-FIST Centre of Excellence; 2013; 59 str.; Avtorji / Authors: Zavasnik Jaka, Šket Primož, Cevc Mirko, Plavec Janez	
	Tipologija	2.25	Druge monografije in druga zaključena dela
4.	COBISS ID	36984069	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Štiri verižne DNA strukture z nenavadnimi povezovalnimi zankami in končnim nalaganjem baz
		ANG	Four-stranded DNA structures with unique loops and overhangs
	Opis	SLO	V vabljenem predavanju na pomembni konferenci nemške, italijanske in slovenske skupnosti s področja NMR spektroskopije (35th FGMR Discussion Meeting and Joint Conference of the German, Italian and Slovenian Magnetic Resonance Societies), ki je potekala med 9. in 14. septembrom 2013 na Frauenchiemsee v Nemčiji, smo izjemni mednarodni zasedbi predstavili naša najnovejša dognanja in rezultate o G-kvadrupleksnih strukturah in njihovih interakcijah s kationi. Predavanje je doživelo izreden odziv.
			In an invited lecture at the prominent conference of the German, Italian and Slovenian communities in the field of NMR spectroscopy (35th FGMR Discussion Meeting and Joint Conference of the German, Italian and

		ANG	Slovenian Magnetic Resonance Societies), which took place between 9th and 14th of September 2013 in Frauenchiemsee, Germany with exceptional international attendance, we presented our latest findings and results on G-quadruplex structural features and their interactions with cations. The lecture received a remarkable response.
	Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
	Objavljeno v	Helmholtz Zentrum; Technische Universität; Advanced magnetic resonance; 2013; Str. T62; Avtorji / Authors: Plavec Janez	
	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeni predavanja)	
5.	COBISS ID	5110554	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	NMR-študije konformacij in interakcij funkcionaliziranih indolov kot anionskih receptorjev
		ANG	NMR conformational studies on interactions of functionalized indoles as anion receptors
	Opis	SLO	Dr. Damjan Makuc, ki je doktoriral v okviru programske skupine je za svojo doktorsko disertacijo z naslovom "NMR študije konformacij in interakcij funkcionaliziranih indolov kot anionskih receptorjev" osvojil Krkino nagrado na 42. Krkinih nagradah (cobiss id 5110554). Nagrajena je bila tudi Maja Marušič za svoje diplomsko delo z naslovom "NMR struktura G-kvadrupleksa iz genoma človeškega papiloma virusa" (cobiss id 5110810).
		ANG	Dr. Damjan Makuc, who graduated within the program group won the Krka prize for his Ph.D. thesis entitled "NMR studies of conformation and interactions of functionalized indoles as anion receptors" at 42nd Krka Prize competition (cobiss id 5110554). The award was given also to Maja Marušič for her diploma thesis with the entitled "NMR structure of G-quadruplex from human papilloma virus genome" (cobiss id 5110810).
	Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	Krka; 42. Krkine nagrade; 2012; Str. 58; Avtorji / Authors: Makuc Damjan	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine^Z

1. Družbeno-ekonomski dosežek

COBISS ID: 263871488

Naslov: Organizacija znanstvenega srečanja v Laškem med 13. in 16. novembrom 2012

SLO: 3. letno srečanje East-NMR uporabnikov

ANG: 3rd Annual East-NMR User Meeting

Objavljano v: VODIŠKAR, Mateja (ur.), PODBEVŠEK, Peter (ur.), PLAVEC, Janez (ur.), LENARČIČ ŽIVKOVIČ, Martina (ur.). 3rd Annual East-NMR User Meeting, Laško, Slovenia, November 13-16, 2012. Ljubljana: Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry, 2012. 92 str., ilustr. ISBN 978-961-6104-21-0. [COBISS.SI-ID 263871488]

2. Družbeno-ekonomski dosežek

COBISS ID: 261370368

Naslov: Organizacija znanstvenega srečanja v Portorožu med 8. in 11. majem 2012

SLO: Preboji NMR v strukturni biologiji

ANG: Breakthroughs in NMR of structural biology

Objavljano v: Breakthroughs in NMR of structural biology, The second Bio-NMR Annual User Meeting, Portorož, Slovenia, May 8-11, 2012, VODIŠKAR, Mateja (ur.), PLAVEC, Janez (ur.).

Breakthroughs in NMR of structural biology. Ljubljana: Slovenian NMR Centre, National Institute

of Chemistry, 2012. 129 str., ilustr. ISBN 9789616104180. [COBISS.SI ID 261370368]

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

V literaturi je do sedaj zelo malo znanega o strukturnih motivih G-kvadrupleksnih struktur, katerih gradniki so samo gvanini in citozini, kakor tudi o hibridnih DNA/RNA kvadrupleksih. Novo znanje o predorganiziranih strukturah ter novih strukturnih motivih kvadrupleksnih struktur je nujno potrebno pri načrtovanju novih organskih molekul, ki bi lahko specifično stabilizirale določeno G-kvadrupleksno strukturo ali pa že njeno predorganizirano strukturo in s tem pripomoglo v boju proti raznim oblikam raka, mnogim virusnim obolenjem ter pri frontotemporalni demenci in amiotrofični lateralni sklerozi. Prispevali smo tudi k razvoju eksperimentalnih metod za določitev struktur oligonukleotidov ter iskali povezave med strukturo in biološko aktivnostjo RNA G-kvadrupleksov. Naši rezultati bodo poleg določitve biološke relevance RNA G-kvadrupleksov pomembni pri odkrivanju novih ligandov, ki bodo stabilizirali G-kvadruplekse in odkrivanju možnih zdravil proti raku.

Pričakovani rezultati naših raziskav bodo pripomogli k razširitvi in poglobitvi znanja o strukturah in zvijanju DNA, RNA in proteinov ter njihovih interakcijah z malimi molekulami in kationi. Razumevanje procesov v živih organizmih sloni na poznavanju odnosa med strukturo in funkcijo, ki v zadnjem času vključuje tudi poznavanje dinamičnih lastnosti molekul, ki ga lahko pridobimo z NMR študijami. Do sedaj je zelo malo znanega o strukturnih motivih G-kvadrupleksnih struktur, ki jih privzemajo z gvanini bogata območja v promotorskih regijah onkogenov. Takšno znanje pa je pomembno za razumevanje regulacije izražanja genov in pri načrtovanju novih organskih molekul, ki bi lahko specifično stabilizirale določeno G-kvadrupleksno strukturo. To bo pripomoglo v boju proti raznim oblikam raka in mnogim virusnim obolenjem.

Novi mediji za določitev RDC sklopitev bodo dali nove možnosti za delno orientiranje malih organskih spojin in vpogled v strukturne lastnosti vključno s kiralnostjo. Doslej je bilo pripravljenih le malo medijev, ki omogočajo merjenje RDC na osnovi samourejanja gvaninskih nukleotidov. Nove metode bodo omogočile študije kompleksnih bioloških mešanice, kot so npr. metaboliti ali peptidoglikani.

Razvijali smo nove učinkovite katalizatorje za boljše, enostavnejše in ekonomsko zanimivejše procese, pri katerih nastaja manj stranskih produktov in manj odpadkov. Študij reakcijskih mehanizmov katalize bo prispeval k boljšemu razumevanju katalitskih procesov in bo izboljšal lastnosti katalizatorjev. Razvoj učinkovitih kiralnih ligandov in katalizatorjev za asimetrične transformacije sodi v sam vrh sodobne organske kemije širom po svetu.

Nastanek in potek amiloidnih nevronske bolezni (Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva bolezen, prenosljive spongioformne encefalopatije idr.) še vedno predstavljata nerešen problem. Upamo, da bomo s študijami pretvorbe prionskega proteina v patološko obliko prispevali k razumevanju nastanka amiloidnih celičnih depozitov ter znanje prenesli na modele ostalih amiloidnih bolezni.

Poznavanje identitete in sestave bioaktivnih snovi v tkivih zdravilnih rastlin bo omogočalo njihovo nadaljnje proučevanje v smeri iskanja njihovih naravnih virov. Istočasno daje izhodišča za nadaljnje raziskave na področju njihove učinkovitosti in možnosti uporabe. V primeru uporabe hmelja v pivovarstvu bodo pridobljeni podatki pomagali k razumevanju njegove vloge pri obstojnosti in stabilnosti piva, saj je znano, da je ravno hmelj tista sestavina, ki ima pri tem odločilno vlogo.

ANG

Up till now, very little is known about structural features of G-quadruplexes, which are made of guanine and cytosine residues only, as well as hybrid DNA:RNA quadruplexes. New data on pre-folded structures and new quadruplex structural features is important for the design of new organic molecules that could specifically stabilize certain G-quadruplex structure or its

preorganized form and thus help in fight against various forms of cancer, many viral diseases and frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. We will also contribute to the development of experimental methods for oligonucleotide structure elucidation. A strong correlation between RNA G-quadruplex structures and their biological activity is expected to be developed. Results of our studies uncover biological relevance of RNA G-quadruplexes and help in the design stage of new selective ligands for G-quadruplex stabilization and development of potential anti-cancer drugs.

Expected results of our research will help to broaden and deepen knowledge of structures and folding of DNA, RNA and proteins involved in several important biological processes as well as their mutual interactions and interactions with small molecules and cations. Understanding of processes in living organisms is based on knowledge of the relationship between structure and function, which recently also includes knowledge of the dynamic properties of molecules. Here, we accentuate the power of NMR in providing information on conformational exchange and dynamic processes across a large span of time-scales. So far, very little is known about the structural motifs of G-quadruplex structures, which are taken up by guanine-rich regions in the promoter regions of oncogenes. Such knowledge is important for the understanding of the regulation of gene expression and in the design of new organic molecules, which can specifically stabilize a particular G-quadruplex structure. Novel ligands will help in the fight against various forms of cancer and many viral diseases.

Novel media for determination of RDC coupling constants are expected to extend possibilities for a partial alignment of small organic molecules and contribute to determination of stereochemistry in systems with chiral centers. So far, anisotropic media created by assembly of G-quartet based systems and G-quadruplexes forming liquid crystalline media have been exploited poorly. New methods will facilitate studies of complex biological mixtures, such as metabolites or peptidoglycans.

We were developing new efficient catalysts for better, simpler and economically more efficient processes, where less by-products and waste materials are produced. Study of reaction mechanisms of catalysis will contribute to better understanding of catalytic processes and will improve properties of catalysts. Development of efficient chiral ligands and catalysts to be used in asymmetric synthetic transformations is of the top interest for academic and industrial laboratories all over the world.

Onset and prolongation of amyloid neuronal diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Transmissible spongiform encephalopathy, etc.) still represent an unsolved problem. In further studies we hope to contribute to understanding of prion protein conversion into amyloid deposits and transfer knowledge to other models of amyloid diseases.

Knowledge about the identity and composition of bioactive substances in the tissues of medicinal plants will enable their further studies towards finding their natural resources. At the same time, identification of compounds gives a starting point for further research on their effectiveness and possible use. In the case of use of hops in brewing, the obtained information will help to understand hops role in the persistence and stability of beer, as is already known that it is a component, which plays a decisive role.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Raziskovalo delo v okviru programske skupine P1-242 predstavlja pomemben del aktivnosti Nacionalnega NMR centra, ki kot nosilni partner EN-FIST centra odličnosti povezuje akademske uporabnike in industrijske partnerje. Nove NMR metode bodo na razpolago najširšemu krogu uporabnikov. 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, nukleinske kisline in ogljikovi hidrati. Pričakujemo, da bomo še naprej prispevali k širitvi in poglobitvi znanja na področju moderne NMR spektroskopije in s tem pri izobraževanju vseh, ki so zainteresirani za uporabo najnovejših NMR metod na biološko pomembnih vzorcih in pri drugih aplikacijah. Omeniti želimo

dolgoletno sodelovanje s slovensko industrijo, predvsem s tovarnami Krka, Lek, Helios, Bia Separations, Melamin in FerroČrtalič.

Iskanje povezav med strukturo in funkcijo je pomembno za farmacevtsko industrijo. Pričakujemo, da bodo naši rezultati pripomogli k razumevanju strukturnih elementov različnih DNA, RNA in hibridnih DNA/RNA kvadruplexnih struktur kakor tudi njihovih predorganiziranih struktur. Spoznanja bo možno uporabljati pri identifikaciji tarč za razvoj novih zdravil kot tudi pri načrtovanju nanonapravic na osnovi oligonukleotidov.

Nove NMR metode za delno orientiranje spojin, ki omogočajo določitev anizotropnih NMR parametrov, bi lahko uporabljali v farmacevtski in kemijski industriji. To bi razširilo možnosti za študije strukturnih, konformacijskih in stereokemijskih lastnosti spojin naravnega izvora in potencialnih farmacevtskih učinkovin s pomočjo NMR spektroskopije.

Z določitvijo strukturnih anomalij prionskega proteina upamo, da bomo bolje poznali začetne stadije nastanka bolezni. S pridobljenim znanjem bomo načrtovali učinkovine za preprečitev napredovanja bolezni. Naš cilj je prenos znanja v farmacevtsko industrijo, ki je v Sloveniji zelo razvita.

Rezultati predlaganih študij bodo pomembni za določitev NMR struktur RNA G-kvadruplexov v prihodnje. Študije interakcij z ligandi in proteini bodo pomagale pri razlagi vloge RNA G-kvadruplexov in so zanimive za farmacevtska podjetja, saj bodo osredotočene na RNA G-kvadruplexe iz 5'-UTR regij molekul mRNA, ki so velikokrat udeležene pri rakavih obolenjih.

Smo edina skupina v Sloveniji, ki deluje na področju asimetrične katalize. Naš cilj je pripraviti nove, praktično uporabne katalizatorje, ki bodo učinkoviti v čim manjših količinah. S tem bomo izboljšali ekonomičnost industrijskih postopkov sinteze enantiomerno čistih organskih spojin. Zanimanje farmacevtske industrije po takšnih robustnih katalitskih procesih, s katerimi se lahko oskrbujejo z velikimi količinami farmacevtskih učinkovin (API), narašča, tako da aktivno sodelujemo z lokalnimi farmacevtskimi firmami in sodelujemo z akademskimi skupinami EU. Poleg tega vpeljujemo v področje asimetrične katalize študente kemije podiplomskega študija, saj jim je to področje med dodiplomskim študijem le delno predstavljeno.

Poznavanje učinkovitosti zdravilnih rastlin daje izhodišče za diverzifikacijo kmetijske pridelave v Sloveniji na področje gojenja teh rastlin. Velik interes kmetijstva in z njim povezane predelovalne industrije se kaže v iskanju novih možnosti pridelave in predelave ob doseganju višje dodane vrednosti. Istočasno takšni programi ustvarjajo nova zelena delovna mesta in z izpodrivanjem monokultur bogatijo naravno krajino. Optimizacija procesov v pivovarstvu in njihovo globlje poznavanje daje možnosti tehnoloških izboljšav in doseganja višjih konkurenčnih zahtev v pivovski industriji v Sloveniji in na izvoznih trgih.

ANG

Research within the program group P1-242 represents an important part of the activities of the Slovenian NMR Centre, which as a core partner of the EN-FIST Centre of Excellence connects academic users and industrial partners. New NMR methods will be available to the widest range of users. NMR spectroscopy is being extensively used to solve both structural and conformational problems of smaller molecules, including organic compounds, active pharmaceutical ingredients and macromolecules such as proteins, nucleic acids and carbohydrates. We expect to contribute to the dissemination and expansion of knowledge in the field of modern NMR spectroscopy to the broader Slovenian scientific community. We wish to emphasize our long-standing collaboration with pharmaceutical and chemical companies in Slovenia, particularly Krka, Lek, Helios, Bia Separations, Melamin and FerroČrtalič.

The search for correlations between the structure and function is highly relevant for pharmaceutical industry. We expect that our results will contribute to the understanding of various structural features of DNA, RNA and hybrid DNA:RNA quadruplex structures as well as their pre-folded forms. These systems could be used as targets for development of new drugs as well as in the design of nanomachines based on dynamic folding of oligonucleotides.

Novel NMR methods for partial alignment and RDC measurements could be used in

pharmaceutical and chemical industry in determination of relative stereochemistry. Structural, conformational and stereochemical features of molecules of natural origin and potential active pharmaceutical ingredients could be studied by means of NMR spectroscopy.

By identifying structural anomalies of prion protein, we hope to better understand the initial stages of transmissible spongiform encephalopathy and prion disease in particular. The acquired knowledge will enable us to screen for compounds that could prevent further stages of the disease. Our goal is to transfer knowledge into pharmaceutical industry that is highly developed in Slovenia.

The results of our studies will be very important for the future determination of NMR solution-state RNA G-quadruplex structures. Furthermore, studies of binding interfaces will help to explain possible roles of RNA G-quadruplexes and will be attractive for pharmaceutical companies since we will focus on RNA G-quadruplexes located in the 5'-UTRs of certain mRNAs involved also in cancer.

We are the only group in Slovenia working in the field of asymmetric catalysis. Aiming at the construction of new practical catalysts, their application would result in reduction of catalyst loadings still operating in a timely fashion, therefore improving the economics of industrial processes for the synthesis of enantiopure organic compounds. The interest of pharmaceutical industry for such robust catalytic processes to reliably supply the bulk active pharmaceutical ingredients (APIs) is increasing and we are actively collaborating with the local pharmaceutical companies, and developing collaborations with European academic groups. Also, we are introducing asymmetric catalysis to students of chemistry since it is only briefly presented to them during undergraduate studies.

Knowledge about the possible effectiveness of medicinal plants provides a starting point for the diversification of agricultural production in Slovenia in the field of cultivation of these plants. A strong interest in agriculture and related processing industries is reflected in search of new possibilities for the production and processing while achieving higher added value. At the same time, such programs create new green jobs and with the displacement of monocultures enrich natural landscape. Optimization of processes in brewing and their deeper understanding provide potential technological improvements and achieving higher competing demands in the brewing industry in Slovenia and on export markets.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	5
bolonjski program - II. stopnja	1
univerzitetni (stari) program	18

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
28556	Borut Zupančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28394	Robert Hrastar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
24975	Damjan Makuc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
20085	Matjaž Kračun	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28022	Peter Podbevšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30845	Marko Trajkovski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

32112	Martina Lenarčič Živkovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33237	Slavko Rast	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33235	Andrea Kišić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33104	Matjaž Deželak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev
28022	Peter Podbevšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
30845	Marko Trajkovski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
28394	Robert Hrastar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
28556	Borut Zupančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
33237	Slavko Rast	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
33235	Andrea Kišić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
33104	Matjaž Deželak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
32112	Martina Lenarčič Živkovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
24975	Damjan Makuc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
20085	Matjaž Kračun	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo

Legenda zaposlitev:

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

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

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev
29036	Igor Zhukov	B - uveljavljeni raziskovalec	48
34787	Srinivasulu Gannoju	D - poddoktorand	16
33032	Ivana Biljan	D - poddoktorand	18

Legenda sodelovanja v programski skupini:

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

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

Vključeni smo v bili v naslednje raziskovalne programe EU in druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe:

- projekt 7. O.P. z akronimom East-NMR (Enhancing Access and Services to East European users Towards an efficient and coordinated Pan-European pool of NMR capacities to enable global collaborative research & boost technological advancements), št. projekta: 228461; Janez Plavec
- COST MP0802: Self-assembled guanosine structures for molecular electronic devices // Samoorganizacija gvanozinskih struktur za molekularne elektronske naprave; Janez Plavec
- COST-40, WG2; 'Inovativni katalizatorji: Novi procesi in selektivnosti'; Barbara Mohar
- Razvoj in uporaba novih NMR tehnik z izboljšano ločljivostjo/ Development and application of new NMR techniques with improved resolution/Opracowanie nowych metod wielowymiarowej spektroskopii NMR o wysokiej rozdzielczosci, bilaterala med Slovenijo in Poljsko, šifra projekta: BI-PL/08-09-006; Janez Plavec
- projekt 7. OP z akronimom BIO-NMR, naslov: NMR for Structural Biology, št. projekta: 261863; Janez Plavec
- Supramolecular Chemistry in Water, št. projekta: COST CM 1005; Janez Plavec
- Functional metal complexes that bind to biomolecules, , št. projekta: COST CM 1105; Janez Plavec
- slovensko-turški bilateralni projekt, naslov: "Why are some molecules sweet?" – NMR investigations on structure-taste relationship as revealed by the interactions between sweetener and water molecules and sweetener-cyclodextrin complexes, št. projekta: BI-TR/10-12-003; Janez Plavec
- slovensko-poljski bilateralni projekt, naslov: New applications of randomly sampled NMR data sets with improved resolution, št. projekta: BI-PL/10-11-007; Janez Plavec
- slovensko-hrvaški bilateralni projekt, naslov: NMR Study of the Interactions of Angiotensin II Receptor Antagonists, št. projekta: BI-HR/10-11-005; Janez Plavec
- slovensko-ukrajinski bilateralni projekt, naslov: Rešitev tridimenzionalne strukture PH domene onkoproteiona BCR/ABL s pomočjo heteronulkearne NMR metode. Prvi korak k razvoju alternativnih zdravil za zdravljenje mieloidne levkemije, št. projekta: BI-UA/09-10-004; Igor Zhukov
- Why are some molecules sweet? NMR investigations on structure-taste relationship as revealed by the interactions between sweetener and water molecules and sweetener-cyclodextrin complexes (slovensko-turški bilateralni projekt), št. projekta: BI-TR/10-12-003; Janez Plavec
- Samoorganizacija z gvaninom bogatih sekvenc DNK v kvadrupleksne strukture // Structure and self-assembly of guaninerich DNA quadruplexes, bilateralni projekta s Francosko skupnostjo v Belgiji in Valonsko regijo v letih 2011 in 2012, projekt. št. BI-BE/11-12-V-003; Janez Plavec
- Use of different methods for early determination of hop breeding lines characteristics in breeding process (bilateralni projekt Slovenija – ZDA), št. projekta: BI-US/12-13-047; Iztok Košir
- Slovensko-francoski bilateralni projekt BI-FR/14-15-Proteus-004; naslov projekta: Rutenij-katalizirano asimetrično transfer hidrogeniranje trifluorometil iminov: uporaba pri sintezi fluoriranih zdravil; trajanje projekta: 1.1.2014 – 31.12.2015; Barbara Mohar
- Bilateralni projekt Slovenija-Ciper: Antocianini v ciprskih in slovenskih sadnih sokovih kot orodje za ugotavljanje njihove prisotnosti (2010 – 2011); Iztok Košir
- Micro-brewing lifelong learning program, LdV Beer School, LLP-LDV-TOI-2013-1-SI1-LEO05-05341; Iztok Košir

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Vključeni smo bili v naslednje projekte:

- Sodelovanje pri izvajanju RR dela v okviru treh področij v novoustanovljenem zavodu EN-FIST center odličnosti; Janez Plavec, Primož Šket
- pogodba št. II/25-106 259 – 106632/2007 s Krko d.d., Novo mesto; Janez Plavec
- pogodba o sodelovanju št. 231/08NMR, Melamin kemična tovarna d.d. Kočevje; Janez Plavec
- pogodba o sodelovanju na področju NMR spektroskopije s Plivo Zagreb, št. 317/05NMR; Janez Plavec

- pogodba o sodelovanju, TKK Srpenica, št. 108/09NMR in aneks k pogodbi: 305/10L-15; Janez Plavec
- industrijski projekt, Pogodba o sodelovanju, pogodba s Fenolitom d.d., Borovnica, št. 9/10L-15; Janez Plavec
- industrijski projekt, Karakterizacija hlapnih komponent arome v pivu Zlatorog ob polnitvi in tekom staranja, pogodba s Pivovarno Laško d.d.; Iztok Košir
- industrijski projekt, Uporaba aromatskih profilov za ugotavljanje kvalitete in avtentičnosti sadnih sokov, pogodba s Pivovarno Laško d.d.; Iztok Košir
- javna služba, financer MKGP; projekti: (i) Žlahtnenje hmelja, (ii) Ocena letnika hmelja, (iii) Tehnologija pridelave in predelave hmelja, (iv) Posebno preizkušanje sort hmelja, (v) Ocenjevanje fitofarmaceutskih sredstev (FFS), (vi) Določanje geografskega porekla slovenskih vin; Iztok Košir
- pogodba o sodelovanju s Krka, tovarna zdravil, d. d., pogodba II/19-106632/2008, št. 244/05-L08 o sodelovanju na področju kemijske sinteze; trajanje pogodbe: 01. 03. 2008 – 31. 12. 2013; Barbara Mohar
- Ocenjevanje fitofarmaceutskih sredstev (UVHVVR)
- Vključevanje alternativnih oljnic z visoko vsebnostjo večkrat nenasičenih maščobnih kislin v kolobar, funkcionalna raba semen, olja in sekundarnih produktov v Sloveniji (2011-2014, CRP); Iztok Košir
- Uporaba hmelja kot alternativne funkcionalne sestavine v prehrani živali (2011 – 2013 CRP); Iztok Košir
- Biofumigacija kot alternativa kemičnem zatiranju talnih škodljivih organizmov (2010 – 2012 CRP); Iztok Košir
- Razvoj alternativnih načinov zatiranja rastlinskih škodljivcev s poudarkom na njihovi uporabnosti v Sloveniji (2010 – 2012 CRP); Iztok Košir
- Razvoj, optimizacija in implementacija načinov okoljsko sprejemljivega zatiranja rastlinskih škodljivcev (2008 – 2011 CRP); Iztok Košir
- Kakovost in pristnost medu na slovenskem tržišču (2008 – 2010 CRP); Iztok Košir

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

SLO

Vedno bolj zahtevni sintetski procesi za učinkovito pripravo bioaktivnih sestavin za farmacevtsko industrijo bazirajo na razvoju učinkovitih kiralnih katalizatorjev, kar je osrednji del našega programa organske sinteze. Do sedaj nam je uspelo razviti visoko učinkovite katalizatorje za asimetrične redukcije prokiralnih ketonov in olefinov. Nekatere izmed njih smo že uspešno uporabili pri sintezi ključnih kiralnih intermediatov za pripravo kiralnih zdravilnih učinkovin za KrkoNovo mesto, Lek Mengeš ter Plivo Zagreb.

Za industrijske inovacije povezane s procesom sinteze ezetimiba ter olanzapina smo pred nekaj leti prejeli nagrade za inovacije, ki jih podeljujeta Gospodarska zbornica Slovenije ter Dolenjske in Bele krajine.

NMR spektroskopija se uporablja pri strukturalnih študijah ter pri študijah konformacijskih problemov manjših molekul vključno z organskimi molekulami, aktivnimi učinkovinami zdravil ter makromolekulami, kot so proteini, nukleinske kisline in ogljikovi hidrati. Pričakujemo, da bodo naši rezultati prispevali k širitvi in poglobitvi znanja znanstvenoraziskovalne skupnosti na področju moderne NMR spektroskopije. Programska skupina ima dolgoletno aktivno sodelovanje s slovensko industrijo, predvsem s tovarnami Krka d.d., Lek, član skupine Sandoz, Helios, Bia Separations, Acies Bio in drugimi. Nekoliko novejše je sodelovanje s tovarno Melamin, ki proizvaja umetne smole in podjetjem FerroČrtalič, ki proizvaja peskalne stroje. Mnogi naši bivši študentje in tudi doktoranti so zaposleni v teh podjetjih.

Vzgoja in registracija nove sorte hmelja, z izboljšanimi lastnostmi v smislu višje odpornosti na boleznin in višjih vsebnosti alfa-kislin, ob poudarjeni primerljivosti aromatičnih lastnosti, pomeni direktno možnost prenosa znanja v prakso. S tem je pridelovalcem dana možnost izboljšanja svoje ponudbe po konkurenčnejših cenah, stabilnost letne pridelave in prihodka ter prodor na nove trge.

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

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

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Določili smo strukturo DNK oligonukleotida s tandemskim zaporedjem GGGAGCG, ki se nahaja v regulatorni regiji gena PLEKHG3, ki je povezan z avtizmom. Oligonukleotidno zaporedje se ne zvije v G-kvadrupeks kljub temu, da je bogato z gvaninskimi ostanki. Namesto G-kvartetov je struktura stabilizirana s štirimi G-C baznimi pari v Watson-Crick geometriji, štirimi G-A baznimi pari v N7-N1 amino karbonil in šestimi G-G baznimi pari v N1-karbonil simetrični geometriji. Na vsaki strani strukture sta dve zanki, ki sta povezani s tremi G-G baznimi pari. Ker struktura ni stabilizirana z G-kvarteti, se zvije v končno strukturo že v prisotnosti Li⁺ ionov. Isto zvitje smo opazili v prisotnosti Na⁺, K⁺ in NH₄⁺ ionov. To nepričakovano odkritje je omogočilo, da so bili rezultati objavljeni v izredno ugledni reviji "Nature Communications" (Kocman in Plavec, 2014, art. no. 5831).

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Zlato priznanje Gospodarske zbornice Slovenije za 'Proces priprave ezetimiba in njegovih derivatov', Krka farmacevtska družba, d.d., Novo mesto; inovatorji Dr. A. Štimac, Dr. B. Mohar, Dr. D. Kidemet, M. Bevc, Dr. R. Zupet, A. Gartner, Dr. V. Krošelj, Dr. M. Smrkolj, Dr. G. Sedmak, Dr. P. Benkič, A. Kljajič, Dr. M. Plevnik, WO2008/089984; US2013/190487. Opis: 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 kiralen intermeidat v visokem enantiomernem presežku in kemijski čistoti.

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

Podpisi:

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

Kemijski inštitut

in

vodja raziskovalnega programa:

Janez Plavec

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

12.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/51

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno

- pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)
- ⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.
- Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.
- Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)
- ⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹¹ Upoštevejte se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)
- ¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)
- ¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)
- ¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)
- ¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložnost/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva

je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

77-9D-EF-17-16-45-67-55-09-78-36-F3-A5-76-51-A9-91-7E-17-84

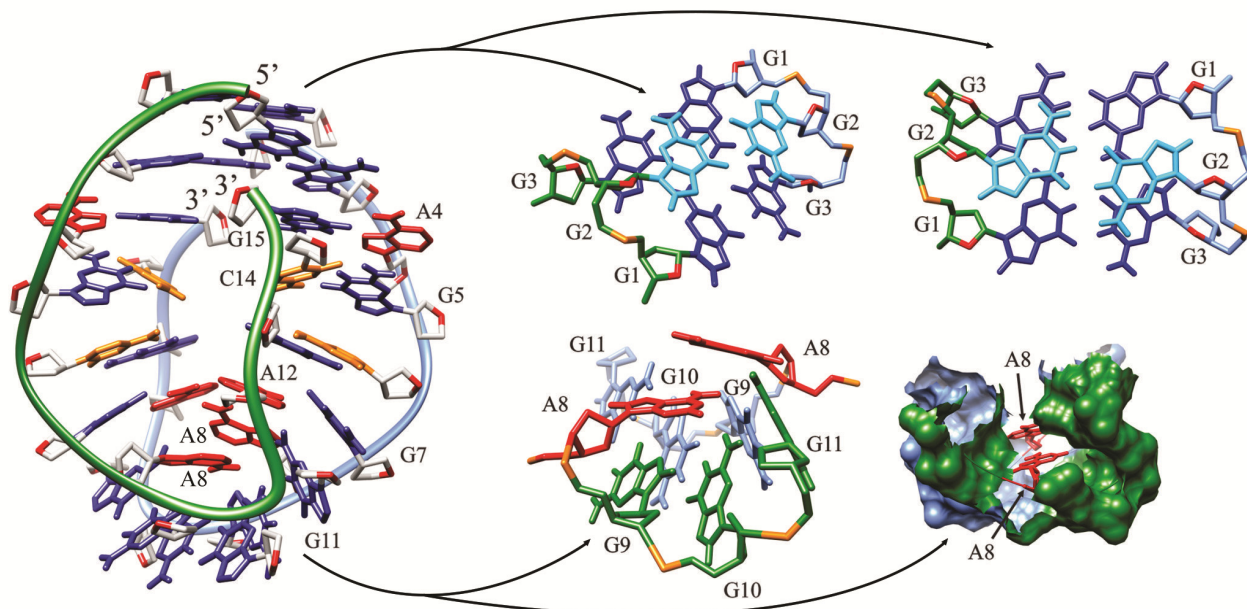
Priloga 1

VEDA

Področje: šifra in naziv področja

Dosežek 1: Štirivijačna struktura DNK, v katero se zvije zaporedje bogato z GGG in GCG ponovitvami

Vir: Kocman, V., Plavec, J., Nat. Commun., 5, 2014, 5, št. 5831.



Oligonukleotid s ponovitvami GGGAGCG se v nasprotju s pričakovanji ne zvije v G-kvadrupleksno strukturo. Osrednji del nove nepričakovane strukture je stabiliziran s po štirimi G-C in G-A baznimi pari. Zanki sta povezani s po tremi G-G baznimi pari. Nova z gvanini bogata struktura razširja repertoar znanih struktur DNK in omogoča temeljni razmislek o tem, katere sile vodijo zvijanje oligonukleotidne DNK verige. Ker najdemo to zaporedje v regulatorni regiji gena PLEKHG3, ki je povezan z avtizmom, je zvitje zanimivo iz biološkega vidika.

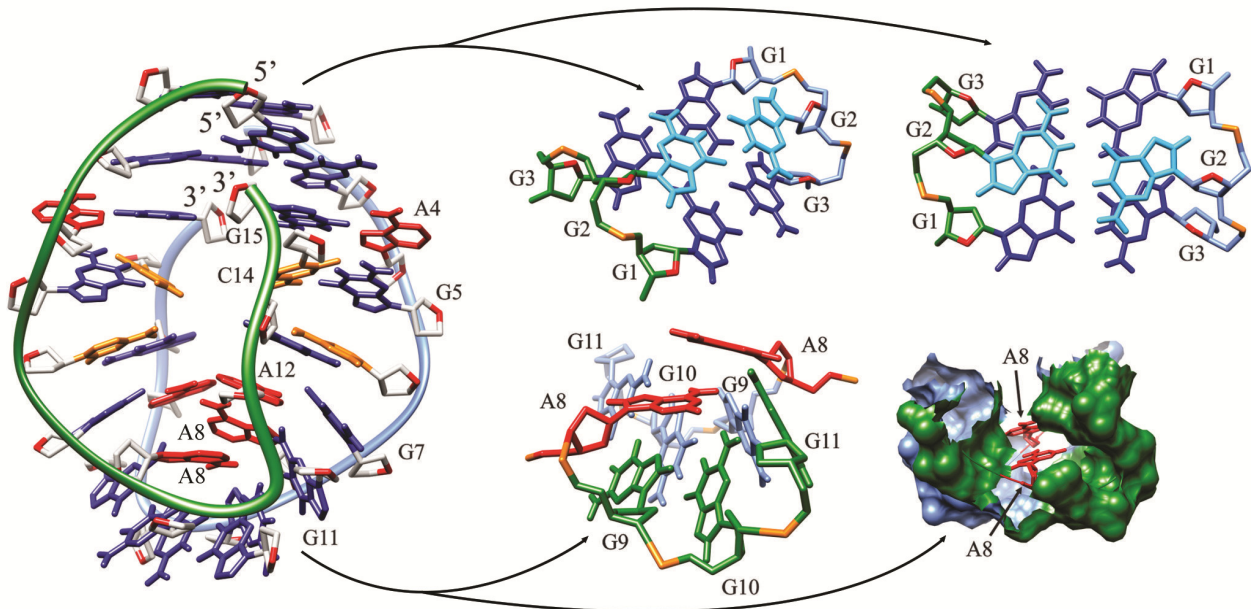
Priloga 2

VEDA

Področje: šifra in naziv področja

Dosežek 1: Štirivijačna struktura DNK, v katero se zvije zaporedje bogato z GGG in GCG ponovitvami

Vir: Kocman, V., Plavec, J., Nat. Commun., 5, 2014, 5, št. 5831.



Oligonukleotid s ponovitvami GGGAGCG se v nasprotju s pričakovanji ne zvije v G-kvadrupleksno strukturo. Osrednji del nove nepričakovane strukture je stabiliziran s po štirimi G-C in G-A baznimi pari. Zanki sta povezani s po tremi G-G baznimi pari. Nova z gvanini bogata struktura razširja repertoar znanih struktur DNK in omogoča temeljni razmislek o tem, katere sile vodijo zvijanje oligonukleotidne DNK verige. Ker najdemo to zaporedje v regulatorni regiji gena PLEKHG3, ki je povezan z avtizmom, je zvitje zanimivo iz biološkega vidika.