

M. Mlakić,^a A. Ljubić,^b F. Car,^a
M.-P. Marković^a i A. Šalić^{a*}

^aSveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva
i tehnologije, Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb

^bPLIVA Hrvatska d. o. o.,
Prilaz Baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb

Uspostavni istraživački projekt NatSynFlow “Sinteza prirodnih aktivnih molekula i njihovih analoga u mili- i mikroprotočnim sustavima”

Osnovni podatci

Naziv projekta: Sinteza prirodnih aktivnih molekula i njihovih analoga u mili- i mikroprotočnim sustavima

Akronim: NatSynFlow

Voditelj projekta: doc. dr. sc. Anita Šalić

Institucija: Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (SUZG FKIT)

Izvor financiranja: Hrvatska zaklada za znanost (HRZZ)

Šifra projekta: HRZZ UIP-2025-02-7561

Trajanje projekta: 1. travnja 2026. – 31. ožujka 2031.

Ukupan iznos financiranja: 271.100,00 EUR

Web stranica projekta: <https://www.fkit.unizg.hr/NatSynFlow>



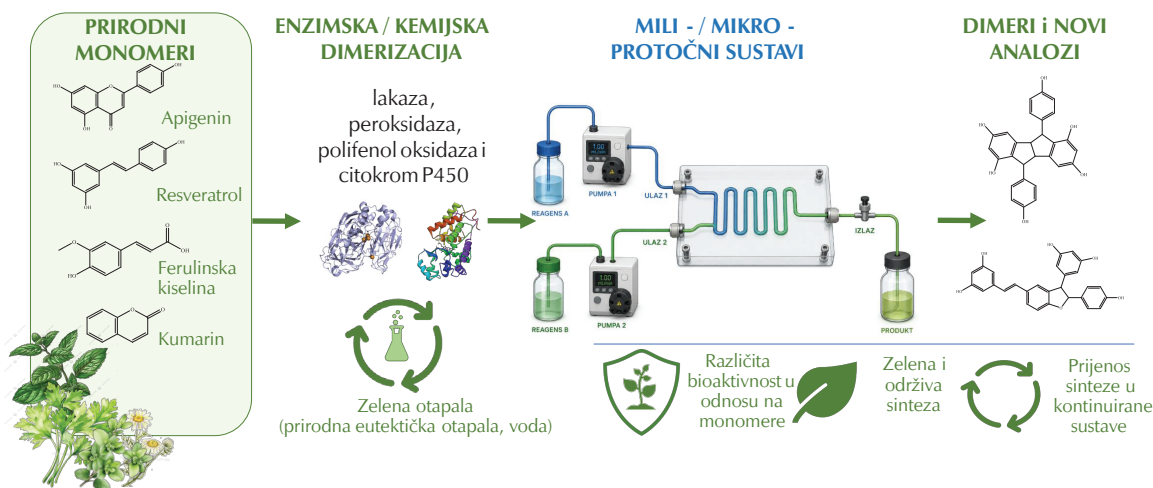
Slika 1 – Logo projekta, HRZZ i SUZG FKIT

Brojna istraživanja pokazala su da dimerizacija prirodnih molekula, poput flavonoida, fenola i kumarina, može znatno promijeniti i poboljšati njihova biološka svojstva, uključujući antioksidativno, antimikrobno i protuupalno djelovanje.^{1,2} Međutim, konvencionalne metode sinteze takvih spojeva često uključuju složene reakcijske sustave, visoku potrošnju energije, uporabu agresivnih kemikalija i stvaranje velikih količina nusprodukata.³ Upravo zato projekt NatSynFlow usmjeren je na razvoj zelenijih, selektivnijih i održivijih pristupa temeljenih na enzimatski kataliziranim reakcijama i protočnim sustavima.⁴ U središtu projekta su prirodni spojevi, poput apigenina, resveratrola, ferulinske kiseline i kumarina, poznati po biološkoj aktivnosti i potencijalnoj primjeni u farmaceutskoj, prehrambenoj i kozmetičkoj industriji. Cilj projekta je istražiti kako procesi dimerizacije i dodatne strukturne modifikacije mogu dovesti do stvaranja novih molekula poboljšanih farmakoloških svojstava, veće bioraspoloživosti i produljene biološke aktivnosti.

U okviru projekta istraživat će se kemijska i enzimatska dimerizacija odabranih prirodnih spojeva, apigenina, resveratrola, ferulinske kiseline i kumarina, s ciljem dobivanja novih bioaktivnih molekula poboljšanih svojstava. Poseban naglasak stavljen je na primjenu enzima, poput lakaze, peroksidaze, polifenol oksidaze i citokroma P450, koji omogućuju selektivnije i ekološki prihvatljivije reakcije u usporedbi s klasičnom kemijskom sintezom (slika 2). Projekt uključuje i heterolognu proizvodnju novih re-

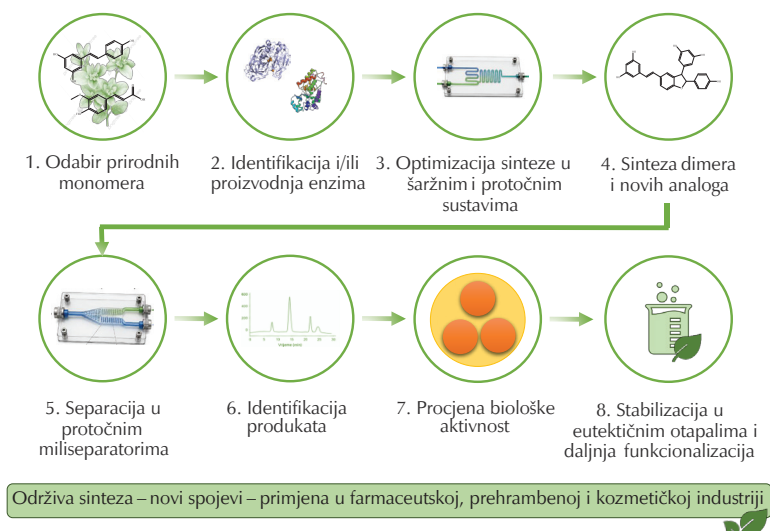
Na Sveučilištu u Zagrebu Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije pokrenut je istraživački projekt NatSynFlow (“Sinteza prirodnih aktivnih molekula i njihovih analoga u mili- i mikroprotočnim sustavima”), usmjeren na razvoj novih održivih pristupa sintezi bioaktivnih prirodnih spojeva i njihovih dimera primjenom suvremenih protočnih sustava, biokatalize i aditivne proizvodnje (slika 1). Projekt vodi doc. dr. sc. Anita Šalić, a provodi se u okviru novouspostavljene interdisciplinarnе istraživačke grupe, koja okuplja stručnjake iz kemijskog inženjerstva, organske kemije, biotehnologije, analitičke kemije i 3D-ispisa mikrostrukturiranih uređaja.

Projekt NatSynFlow temelji se na rastućem interesu za prirodne spojeve i njihove dimere, koji posljednjih godina privlače veliku pozornost zbog izraženih bioloških aktivnosti i potencijalne primjene u farmaceutskoj, prehrambenoj i kozmetičkoj industriji.



Slika 2 – Shematski prikaz koncepta projekta NatSynFlow

* Doc. dr. sc. Anita Šalić
e-pošta: asalic@fkit.unizg.hr



Slika 3 – Tijek istraživanja na projektu NatSynFlow

kombinantnih enzima u sustavu *E. coli*, izolaciju i karakterizaciju enzima te uporabu permeabiliziranih biljnih i mikrobnih stanica kao alternativnih biokatalizatora.

Jedan od ključnih aspekata projekta je razvoj novih mili- i mikroprotočnih sustava za provedbu reakcija dimerizacije. U usporedbi s konvencionalnim šaržnim sustavima mikroreaktori omogućuju učinkovitiji prijenos tvari i topline, bolju kontrolu reakcijskih uvjeta, kraća vremena zadržavanja te veću sigurnost i produktivnost procesa. Projekt uključuje razvoj i optimizaciju novih reaktorskih sustava primjenom aditivnih tehnologija, odnosno 3D-ispisa mikroreaktora i miliseparatora različitih geometrija i funkcionalnosti. Posebna pažnja posvetit će se integraciji procesa sinteze i separacije produkta unutar jednog kontinuiranog protočnog sustava.

Istraživanja će se provoditi u nekoliko međusobno povezanih faza. Nakon identifikacije i karakterizacije enzima slijedi optimizacija reakcijskih uvjeta u šaržnim i protočnim sustavima, sinteza i separacija dimeri, njihova detaljna strukturna analiza primjenom HPLC-DAD, HPLC-MS/MS i NMR tehnika te procjena biološke aktivnosti dobivenih spojeva. Dodatno će se istraživati stabilnost sintetiziranih dimeri u prirodnim duboko eutektičkim otapalima (engl. *Natural Deep Eutectic Solvents*, NADES), kao i mogućnosti njihove daljnje funkcionalizacije enzimskim i kemijskim postupcima (slika 3).

Istraživački tim

Projekt okuplja interdisciplinarni istraživački tim stručnjaka iz područja kemijskog inženjerstva, organske kemije, biotehnologije, biokatalize i protočnih tehnologija. Voditeljica projekta je doc. dr. sc. Anita Šalić, znanstvenica s višegodišnjim iskustvom u području mikroreaktorskih sustava, enzimskih procesa, biotransformacija i razvoja kontinuiranih protočnih sustava. Uz nju, u istraživanjima sudjeluju Anabela Ljubić, mag. ing. cheming, dr. sc. Milena Mlakić, dr. sc. Filip Car, dr. sc. Marijan-Pere Marković. Navedeni istraživači iskusi su u sintezi i karakterizaciji bioaktivnih molekula, karakterizaciji enzima, biotransformacijama te razvoju novih istraživačkih metodologija i reaktorskih sustava. Osim toga, članovima projektnog tima na raspolaganju će, kao i savjetnici i stručni suradnici, biti i istraživači sa Sveučilišta u Zagrebu Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije prof. dr. sc. Irene Škorić, prof. dr. sc. Brune Zelića i prof. dr. sc. Domagoja Vrsaljka, čija ekspertiza dodatno doprinosi interdisciplinarnosti i znanstvenoj kvaliteti projekta.

Uz spomenute, u grupu će biti uključeni i studenti prijediplomskih i diplomskih studija, čime će se osigurati prijenos znanja i razvoj istraživačkih karijera mladih znanstvenika. Rad će biti organiziran u tematske podskupine, od kojih će svaka biti vezana uz specifičan aspekt istraživanja, poput enzimске i kemijske dimerizacije, analitičke karakterizacije, razvoja novih reaktorskih sustava, testiranja bioaktivnosti i optimizacije procesa. Osim suradnje unutar grupne predviđena je i vanjska suradnja s drugim istraživačkim institucijama i partnerima radi pristupa dodatnim resursima i ekspertizi. U tom kontekstu posebno treba istaknuti mogućnost suradnje u dijelu karakterizacije spojeva i ekspresije proteina u *E. coli* (dr. sc. Zrinka Karačić, Institut Ruđer Bošković), razvoja naprednih metoda optimizacije procesa (izv. prof. dr. sc. Ana Jurinjak Tušek, Sveučilište u Zagrebu Prehrambeno-biotehnoški fakultet) te suradnju u području izolacije bioaktivnih molekula (izv. prof. dr. sc. Dunja Šamec, Sveučilište Sjever).

Znanstvenoistraživački ciljevi projekta

- C1 Identifikacija, izolacija i karakterizacija enzima za sintezu različitih dimeri
- C2 Optimizacija reakcijskih uvjeta i novih reaktorskih sustava za učinkovitu sintezu i separaciju dimeri
- C3 Identifikacija i karakterizacija dimernih produkata te procjena njihove biološke aktivnosti
- C4 Stabilizacija sintetiziranih dimeri u prirodnim eutektičkim otapalima
- C5 Funkcionalizacija odabranih dimeri

Očekuje se da će rezultati projekta znatno pridonijeti razvoju novih održivih tehnologija za sintezu prirodnih bioaktivnih spojeva te boljem razumijevanju odnosa između strukture i biološke aktivnosti dimeri prirodnih molekula. Planirano je objavljivanje najmanje deset (10) znanstvenih radova u međunarodnim časopisima visokog čimbenika utjecaja (Q1/Q2) i sudjelovanje na brojnim međunarodnim konferencijama. Osim znanstvenog doprinosa projekt ima značajan potencijal za primjenu u farmaceutskoj, prehrambenoj i kozmetičkoj industriji, osobito u razvoju novih bioaktivnih molekula i održivih procesa njihove proizvodnje.

Literatura

- K. Kraljić, V. Brkan, D. Škevin, V. G. Srček, K. Radošević, Canolol Dimer, a Biologically Active Phenolic Compound of Edible Rapeseed Oil, *Lipids* **54** (2019) 189–200, doi: <https://doi.org/10.1002/lipd.12132>.
- H. N. Sholapur, B. M. Patil, F. S. Dasankoppa, Procyanidin Dimer from the Stem Bark of *Moringa oleifera* (Lam.) Attenuates Insulin Resistance in Rats, *J. Biol. Active Prod. Nature* **13** (2023) 469–489, doi: <https://doi.org/10.1080/22311866.2023.2277897>.
- J. Huh, J. H. Song, S. R. Kim, H. M. Cho, H. J. Ko, H. Yang, S. H. Sung, Lignan dimers from *Forsythia viridissima* roots and their antiviral effects, *J. Nat. Prod.* **82** (2019) 232–238, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00590>.
- P. Zou, P. Otero, J. C. Mejuto, J. Simal-Gandara, J. Xiao, C. Camelle, S. Chen, S. Lin, H. Cao, Exploring the mechanism of flavonoids modification by dimerization strategies and their potential to enhance biological activity, *Food Chem.* **467** (2025) 142266, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.142266>.