

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/59



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-2014
Naslov projekta	Dinamika prenosa protona v bioloških sistemih
Vodja projekta	8611 Janez Mavri
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.04 Kemija 1.04.01 Fizikalna kemija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.04
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.04 Kemija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Področja raziskovalnega dela projekta so zajemale študije vodikovo vezanih sistemov, encimov in receptorjev. Delali smo na študiju biokatalize z aplikacijami na področju farmakologije centralnega živčnega sistema. Velik del dejavnosti je bil vezan na računalniško modeliranje kemijske reaktivnosti in vezave, nekaj pa je bilo eksperimentalnega dela. Vodikovo vezani sistemi imajo znaten H/D nuklearni kvantni efekt. Pri substituciji H z D se

lastnosti (struktura, vezavna energija in dinamika) spremenijo. Osnovna metodologija naših raziskav so biomolekularne simulacije s kvantizacijo gibanja jeder. Biomolekularne simulacije dajo pomembne informacije o medmolekularnih interakcijah in kemijski reaktivnosti v biološko relevantnih sistemih. Molekularne simulacije bioloških sistemov so zahtevne, saj so ti sistemi polarni, nabiti, poleg tega pa imajo izjemno dolge korelacijske čase, ki narekujejo dolge in zahtevne molekularne simulacije. Modeliranje encimskih reakcij in v manjši meri receptorjev dodatno zaplete nepoznavanje mehanizma in izračun Born-Oppenheimerjeve ploskve, povezane z reakcijo. Poleg povsem osnovnih vprašanj povezanih s dejavniki, ki kontrolirajo encimsko katalizo (dinamski efekti, nuklearni kvantni efekti), je razumevanje biomolekularne reaktivnosti, zlasti pa encimske katalize ključno za načrtovanje novih inhibitorjev, ki so analogi prehodnega stanja. Pri izvajanju simulacij vodikovo vezanih sistemov smo študirali hidratacijo histamina, nevrottransmiterja in mediatorja vnetij, in nekatere druge modelne sisteme.

Pomemben del raziskav je bil povezan s flavoencimi, še posebej monoamin oksidazo B (MAO B) in MAO A. Prvi encim razgrajuje dopamin in v manjši meri tudi serotonin, medtem ko MAO A pretežno razgrajuje serotonin. Študirali smo naravo aktivnega mesta z izračuni pKa vrednosti, predlagali in kvantificirali smo mehanizem ireverzibilne inhibicije kakor tudi mehanizem katalitičnega koraka. Eksperimentalno in računsko smo ovrednotili nuklearni kvantni efekt pri aktivaciji histaminskega receptorja H2.

ANG

The research project was focused on biocatalysis and included studies of enzymes, receptors and hydrogen-bonded (H-bonded) systems. While molecular simulation represents the main research methodology of the project, part of the studies included experimental work. The main application of present research is pharmacology of central neural system.

In many cases H-bonded systems feature notable H/D nuclear quantum effects, resulting in substantial changes of structure, binding free energy, reaction barrier and dynamics on H/D substitution. Thus quantization of selected nuclear degrees of freedom represents one of the essential simulation protocols used in our studies. Molecular simulation provides important information on interactions that controls the reactivity of biological systems; however, simulations of biomolecules under ambient conditions and in polar environment are demanding due to the complexity of interactions that are in important part of long range (electrostatics). Moreover, correlation times of biological macromolecules are long, and so are the required simulation times. Additional complication in the modeling of biomolecular reactions is in the complexity of mechanisms and the corresponding Born-Oppenheimer surfaces. The improved understanding of biomolecular reactivity is of prime importance for both the fundamental principles of enzyme catalysis (dynamic effects, nuclear quantum effects), as well as for the design of novel and improved inhibitors (based on transition state analogs). Our studies of H-bonding included hydration of histamine and some other benchmark H-bonded systems.

An important part of the project included studies of flavoenzymes, particularly monoamine oxidases B and A (MAO B, MAO A). Both are involved in degradation of dopamine and MAO B in minor part also degrades serotonin. We studied the characteristics of the active site of MAO B by calculating pKa values from first principles. We also proposed a mechanism of irreversible inhibition as well as of the catalytic step of MAO B action. In addition, we characterized the role of nuclear quantum effect in activation of the H2 histamine receptor.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Področja raziskovalnega dela projekta so zajemale študije vodikovo vezanih sistemov, encimov in receptorjev. Študirali smo biokatalizo z aplikacijami na področju farmakologije centralnega živčnega sistema, poškodb nukleinskih kislin in načrtovanja zdravil. Velik del dejavnosti je bil vezan na računalniško modeliranje kemijske reaktivnosti in vezave, nekaj pa je bilo eksperimentalnega del. Modeliranje encimskih reakcij dodatno zaplete nepoznavanje kemijskega mehanizma in izračun Born-Oppenheimerjeve ploskve povezane z reakcijo. Poleg povsem osnovnih vprašanj povezanih s faktorji, ki kontrolirajo encimsko katalizo (dinamski efekti, nuklearni kvantni efekti) je razumevanje biomolekularne reaktivnosti, zlasti pa encimske katalize ključno za načrtovanje novih inhibitorjev, ki so analogi prehodnega stanja. Hidratiran protein je kompleksen sistem in razumevanje vezave in kinetike zahteva hibridni pristop QM/MM. Za študij nuklearnih

kvantnih efektov je nujna še kvantizacija gibanja jeder. Pri našem delu smo uporabili metodo integracije po poti in reševanje Schroedingerjeve enačbe za gibanje jeder.

Za razumevanje mehanizma, izotopskih efektov in kalibriranje encimskih reakcij smo nadaljevali z delom na modelnih vodikovo vezanih sistemih.

Pri izvajanju simulacij vodikovo vezanih sistemov smo študirali hidratacijo histamina, nevrottransmiterja in mediatorja vnetij, in nekatere modelne sisteme. Pri hidrataciji histamina

smo ugotovili, da je alifatska amino skupina bolje hidratirana kot pa obročna NH skupina. Moč interakcij smo ovrednotili z izračunanim vibracijskim spektrom.

Čeprav ima kratka vodikova vez pomembno vlogo v biološko in tehnološko pomembnih sistemih, med drugim tudi v encimski katalizi, številne pomembne lastnosti kratke vodikove vezi še niso dobro razumljene. Med take lastnosti spadajo korelacije med geometrijskimi in spektroskopskimi parametri. Napravili smo poglobljeno kemometrijsko analizo med dinamično vzorčeno strukturo modelnega sistema s kratko vodikovo vezjo (natrijev hidrogen bisulfat v trdnem stanju) ter pripadajočo frekvenco valenčnega nihanja protona. Pri tem nismo opazili skoraj nobene linearne ali nelinearne korelacije, kar potrjuje izjemno kompleksnost kratke vodikove vezi.

Ker imajo pri lastnostih kratke vodikove vezi pomembno vlogo anharmoničnost in nuklearni kvantni efekti, smo del naših raziskav posvetili razvoju in izboljšavam programskih orodij za reševanje sklopljenih vibracijskih problemov na kvantnem nivoju. Zaradi velike kompleksnosti in zahtevnosti formalizma na voljo ni univerzalnega orodja za modeliranje molekulskih vibracij prek harmonskega približka. Pri našem delu smo se osredotočili na formalizem splošnih internih koordinat (medatomske razdalje, valenčni in torzijski koti), ki je konceptualno najbližje kemijskemu pojmovanju snovi, vendar pa vsebuje kompliciran koncept variabilnih reduciranih mas.

Del naših raziskav je bil zasnovan kot podpora eksperimentalnim tehnikam za proučevanje strukture materialov. Tako smo s periodičnimi DFT računi optimizirali strukturo vanadijevega oksonaftalen- in oksoantracenkarboksilata, ki sta hibridna, anorgansko-organska nanokristalinična materiala. Ker so difrakcijske tehnike omejene na polikristalinične praškovne vzorce, je določitev položaja atomov v strukturi težka. Napoved strukture z DFT računi je bistveno pripomogla k izboljšavi strukturnega modela po Rietveldovi metodologiji in uspešni določitvi strukture.

Pomemben del raziskav je bil povezan s flavoenzimi, še posebej encimoma monoamin oksidaza B (MAO B) in MAO A. Prvi encim razgrajuje dopamin in v manjši meri tudi serotonin, medtem ko MAO A pretežno razgrajuje serotonin. Encima spadata v družino flavoencimov. MAO B je pomembna tarča za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Pri slednji gre za odmiranje dopaminskih nevronov na nigrostriatni poti. Z inhibicijo MAO B povečamo koncentracijo dopamina v sinapsah preostalih dopaminskih nevronov. Ireverzibilna inhibicija MAO B ima tudi nevroprotektiven učinek, saj so metaboliti dopamina v določeni meri nevrotoksični. Z metodami molekularnih simulacij smo na QM/MM nivoju izračunali pKa vrednosti ključnih aminokislinskih ostankov v aktivnem mestu. Pokazali smo, da aktivno mesto MAO B ni hidrofobno, saj dovoljuje vstop protoniranemu dopaminu. Predlagali in kvantificirali smo nov mehanizem za razgradnjo dopamina, kjer esencialni korak predstavlja prenos hidridnega iona z metilenske skupine dopamina na flavinski obroč. Pokazali smo, da je predlagani mehanizem v skladu z vsemi dostopnimi eksperimentalnimi podatki. Delo na kemijskem mehanizmu razgradnje dopamina je odprlo pot za študije razgradne ostalih biogenih aminov kot so serotonin, tiramin, histamin in N-metil histamin.

Velik poudarek bo na nadaljnjem delu povezanem z mehanizmom ireverzibilne inhibicije in metabolizma. Študija flavoencimov je pomemben za razvoj novih zdravil za zdravljenje oz. blaženje Parkinsonove in Alzheimerjeve bolezni. Študirali smo kinetiko reakcij povezanih z nevrodegeneracijo in predlagali bomo smernice za preprečevanje in zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni.

Pri študiju receptorjev smo se osredotočili na histaminski receptor H2. Pri devteraciji se spremenijo vezavne lastnosti endogenega agonista histamina in antagonist cimetidina. Eksperimentalno delo z izotopsko označenimi ligandi smo kombinirali z molekularno simulacijo vezav, kjer smo kvantizirali gibanje jeder in dobili zelo dobro ujemanje. Rokopis smo poslali v objavo. Ta študija bo dala nova znanja o aktivaciji receptorjev.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Projekt je bil naravnani k pridobivanju novih spoznanj o strukturi in aktivnosti encimov. Med cilje projekta smo vključili tudi razumevanje lastnosti manjših biološko aktivnih molekul ter vodikovih vezi v kondenziranem stanju. Rezultati raziskav so pomembno doprinesli k napredku na navedenih področjih in so bili objavljeni v uglednih znanstvenih revijah. Zastavljeni cilji projekta so s tem doseženi.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Raziskovalno delo je potekalo po načrtu ter brez bistvenih odstopanj in sprememb.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	4847642	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Programski paket za numerično reševanje časovno neodvisne Schroedingerjeve enačbe za vibracijske probleme; Vključitev reduciranih mas odvisnih od koordinat
		ANG	Program package for numerical solving time-independent Schrödinger equation for vibrational problems: Inclusion of coordinate dependent reduced masses
	Opis	SLO	Razvili smo programski paket za variacijsko reševanje stacionarne vibracijske Schroedingerjeve enačbe na splošni potencialni hiperploskvi. Program smo preizkusili na treh zanih vibracijskih problemih: inverzija amoniaka, valenčno nihanje skupine OH v kratki vodikovi vezi v trdnem natrijevem hidrogen bis-sulfatu ter protonska dinamika v sojini lipoksigenazi-1. Ujemanje izračunanih vibracijskih nivojev in drugih količin z eksperimentalnimi podatki ter prejšnjimi računi je zelo dobro. Programski paket v obliki odprte kode je na voljo zainteresiranim uporabnikom.
		ANG	We developed program package for variational solving of the time-independent Schrödinger equation. The program is coded in FORTRAN-95 and is aimed to solve the vibrational SE on a generalized potential energy hypersurface (PES). We tested the package for three distinct chemical problems; namely, the umbrella inversion of ammonia, OH stretching motion of sodium hydrogen bisulfate, and hydrogen dynamics in soybean lipoxigenase-1 (SLO-1), yielding good agreement with the available experimental and previously published computational data. The program package is available from the authors on request.
	Objavljeno v		Elsevier; Vibrational Spectroscopy; 2012; Vol. 58; str. 153-162; Impact Factor: 1.650; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.255; WoS: EA, EI, XQ; Avtorji / Authors: Pirc Gordana, Mavri Janez, Stare Jernej
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	4658202	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Dinamika histaminskega monokationa v vodni raztopini
		ANG	Hydrogen bond dynamics of histamine monocation in aqueous solution
	Opis	SLO	Z vibracijsko spektroskopijo in Car-Parrinello molekulsko dinamiko smo študirali naravo hidratacije histamina v monoprotonirani obliki. Študija je pokazala, da alkilna aminoskupina tvori močnejše vodikove vezi kot obročna NH skupina. Študija je pomembna za razumevanje histaminskega transporta in aktivacijo histaminskega receptorja.
		ANG	Hydration of histamine was examined by infrared spectroscopy and Car-Parrinello molecular dynamics simulation. Vibrational spectra and our calculations clearly demonstrated that the ring amino group forms weaker hydrogen bonds with water molecules than the alkyl amino group. The results are important for histamine transporters and histamine receptor activation.
	Objavljeno v		American Chemical Society; The journal of physical chemistry; 2011; Vol. 115, no. 19; str. 5999-6010; Impact Factor: 3.696; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.171; A': 1; WoS: EI; Avtorji / Authors: Stare Jernej, Mavri Janez, Grdadolnik Jože, Zidar Jernej, Maksić Zvonimir B., Vianello Robert

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	5142810	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kako monoaminska oksidaza presnavlja biogene amine?
		ANG	How are biogenic amines metabolized by monoamine oxidases?
	Opis	SLO	Na osnovi kvantnokemijskih izračunov smo predlagali in kvantificirali nov dvostopenjski hidridni mehanizem za deaminacijo aminov, ki jih katalizira MAO. Prvi korak, ki določa hitrost, je sestavljen iz prenosa hidridnega iona s substratnega alfa-ogljikovega atoma na N5, čemur sledi tvorba adukta z nastalim kationom. Naslednji korak je deprotonacija flavina, ki jo omogočata dve molekuli vode v aktivnem mestu. Nastane reducirani flavin FADH2 in nevtralni imin. Predlagani mehanizem je v skladu z vsemi eksperimentalnimi študijami in izključuje nukleofilni in enoelektronski radikalski mehanizem. Rezultati so pomembni za mehanistične študije ostalih flavoencimov in načrtovanje novih antidepresivov in antiparkinsonikov.
		ANG	On the basis of quantum chemical calculations, we have proposed a new two-step hydride mechanism for the MAO-catalysed oxidative deamination of amines. In the rate-limiting first step, through its N5 atom, the flavin abstracts a hydride anion from the substrate α -carbon atom and forms a strong covalent adduct with the thus created cation. This is followed by flavin N1 deprotonation of the substrate amino group, facilitated with two active-site water molecules, to produce fully reduced flavin, FADH2, and neutral imine. We have demonstrated that our mechanism is in agreement with available experimental data and provided evidence against both traditional polar nucleophilic and single-electron radical pathways. These results provide valuable information for mechanistic studies on other flavoenzymes and for the design of new antidepressants and antiparkinsonian drugs.
	Objavljeno v	Wiley-VCH; European journal of organic chemistry; 2012; Vol. 2012, iss. 36; str. 7057-7065; Impact Factor: 3.329; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.667; A': 1; WoS: EE; Avtorji / Authors: Vianello Robert, Repič Matej, Mavri Janez	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	4948506	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Izračun pKa vrednosti potencialnih katalitičnih aminokislinskih ostankov v aktivnem mestu monoaminske oksidaze B
		ANG	Computational study of the pKa values of potential catalytic residues in the active site of monoamine oxidase B
	Opis	SLO	Da bi dobili vpogled v naravo encimske katalize MAO, smo študirali pKa vrednosti treh relevantnih tirozinskih aminokislinskih preostankov v aktivnem mestu MAO B. Izračune smo naredili z vezanim dopaminom in brez njega. pKa vrednosti aminokislinskih preostankov Tyr188, Tyr398 in Tyr435, kakor tudi dopamina, so povišane glede na vrednosti v vodni raztopini, kar je dokaz, da Tyr aminokislinski preostanki ne morejo delovati kot akceptorji protonov. Spremenjene pKa vrednosti Tyr lahko razložimo z dvema efektoma. Vezava sorazmerno velike molekule dopamina znižuje pKa vrednosti tirozina, z vezavo pa je povezano izrivanje molekul vode, kar pKa dviga. Zadnji prispevek je močnejši, kar ima za posledico povišanje pKa vrednosti. Dopamin je v aktivnem mestu najraje v protonirani obliki, vendar je prosta energije deprotonacije majhna. Študija je pomembna za načrtovanje novih in izboljšanih inhibitorjev MAO B
			In order to investigate features essential for the modes of action of MAO, we have calculated pKa values of three relevant tyrosine residues in the MAO B active site, with and without dopamine bound as the substrate (as well as the pKa of the dopamine itself in the active site). The calculated pKa

		ANG	values for Tyr188, Tyr398, and Tyr435 in the complex are found to be shifted upward relative to aqueous solution, ruling out the likelihood that they are viable proton acceptors. The altered tyrosine pKa values could be rationalized as an interplay of two opposing effects: insertion of positively charged bulky dopamine that lowers tyrosine pKa values, and subsequent removal of water molecules from the active site that elevates tyrosine pKa values, in which the latter prevails. We demonstrated that the dopamine amino group is most likely to be present in the active site in its protonated form, although is it inexpensive in terms of free energy to be deprotonated. This study is relevant for design of novel and improved MAO B inhibitors.
	Objavljeno v		American Chemical Society; Journal of chemical theory and computation; 2012; Vol. 8, Iss. 10; str. 3864-3870; Impact Factor: 5.215; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.235; A'': 1; A': 1; WoS: EI, UH; Avtorji / Authors: Borštnar Rok, Repič Matej, Kamerlin Shina Caroline Lynn, Vianello Robert, Mavri Janez
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	4788506	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ireverzibilna inhibicija monoaminske oksidaze B z antiparkinsonikoma rasagelin in selegilin
		ANG	Irreversible inhibition of monoamine oxidase B by the antiparkinsonian medicines rasagiline and selegiline
	Opis	SLO	Z računalniškimi metodami smo izvedli dosledno študijo sedmih mogočih mehanizmov ireverzibilne inhibicije monoamino-oksidge B (MAO B) z acetilenskimi inhibitorji. Pokazali smo, da je najbolj verjeten anionski mehanizem, po katerem je pri inhibiciji udeležen terminalni ogljikov atom. Ugotovili smo tudi, da kationski in radikalski mehanizem nista najbolj verjetna. Rezultati te študije so uporabni za načrtovanje novih učinkovin za zdravljenje Parkinsonove bolezni.
		ANG	We used quantum-chemical methods to study seven possible mechanisms of monoamine oxidase (MAO) inhibition by acetylenic inhibitors, considering neutral, cationic, anionic and radical mechanisms. We demonstrated that polar anionic mechanism, involving deprotonation of the inhibitor molecule at the terminal acetylene carbon atom, is the most plausible. Radical and cationic mechanism are not plausible. Together with additional experimental and theoretical work, the results presented here could lead to better understanding of the nature of MAO inhibition and possible design of new antiparkinsonians as improved MAO B inhibitors.
	Objavljeno v		Wiley-VCH; European journal of organic chemistry; 2011; Vol. 2011, issue 32; str. 6419-6433; Impact Factor: 3.329; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.667; A': 1; WoS: EE; Avtorji / Authors: Borštnar Rok, Repič Matej, Kržan Mojca, Mavri Janez, Vianello Robert
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	14086149	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Acta chimica slovenica. Mavri, Janez (član uredniškega odbora 2005-). [Tiskana izd.]. Ljubljana: Slovensko kemijsko društvo: =Slovenian Chemical Society, 1993-. ISSN 1318-0207. http://acta.chem-soc.si/ . [COBISS.SI-ID 14086149] kategorija: 2G (Z2)

		ANG	Acta chimica slovenica. Mavri, Janez (Member of the Editorial Board 2005-). [Printed edition]. Ljubljana: Slovensko kemijsko društvo: =Slovenian Chemical Society, 1993-. ISSN 1318-0207. http://acta.chem-soc.si/ . [COBISS.SI-ID 14086149]
	Opis	SLO	Članstvo v uredniškem odboru znanstvene revije Acta Chimica Slovenica
		ANG	Membership of the editorial board of Acta Chimica Slovenica, an international scientific journal
	Šifra		C.06 Članstvo v uredniškem odboru
	Objavljeno v		Acta Chimica slovenica, http://acta.chem-soc.si
	Tipologija		4.00 Sekundarno avtorstvo
2.	COBISS ID		4887322 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Predavanje, Janez Mavri, Karcinogeneza in kemijska reaktivnost
		ANG	Lecture, Janez Mavri, Carcinogenesis and Chemical Reactivity
	Opis	SLO	Predavanje na Zavodu za zdravstveno varstvo Kranj, 27.januarja 2012]. Kranj, 2012.
		ANG	Lecture at the Institute of Health Care, Kranj, January 27, 2012
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		2012; Avtorji / Authors: Mavri Janez
	Tipologija		3.25 Druga izvedena dela
3.	COBISS ID		4857370 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Molekularne simulacije prenosa protona v farmakološko zanimivih sistemih
		ANG	Molecular simulation of proton transfer in the systems of pharmacological interest
	Opis	SLO	Predavanje na Institute of High Performance Computing, 2. December, 2011, Singapur.
		ANG	Lecture at] Institute of High Performance Computing, December 2, 2011, Singapore. Singapore, 2011.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		2011; Avtorji / Authors: Mavri Janez
	Tipologija		3.14 Predavanje na tuji univerzi
4.	COBISS ID		4941594 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nuklearni kvantni efekti v majhnih vodikovo vezanih sistemih, encimih in receptorjih
		ANG	Nuclear quantum effects in small hydrogen bonded systems, enzymes and receptors
	Opis	SLO	Na konferenci je Janez Mavri predstavil eksperimentalne vrednosti nuklearnih kvantnih efektov in pripadajoče izračune s poudarkom na monoaminergicnih sistemih. Predavanje je bilo v okviru konference FP7 IRENE konference o molekularnih simulacijah encimskih reakcij.
		ANG	The invited lecture was about nuclear quantum effects in small hydrogen bonded systems, enzymes and receptors with applications to monoaminergic systems. The lecture was in the framework of FP7 IRENE conference concerning molecular simulation of enzymatic reactions.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		Università degli studi di Trieste; 2012; Avtorji / Authors: Mavri Janez
	Tipologija		3.15 Prispevek na konferenci brez natisa
5.	COBISS ID		5030938 Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	CarParrinelova simulacija vodikovo vezanih sistemov v trdnem stanju
		ANG	Car-Parrinello simulation of hydrogen bonded solids
Opis		SLO	Član programske skupine Dr. Stare je predstavil najnovejše tehnike za simulacijo in proučevanje strukture biološko aktivnih spojin v trdnem stanju. Vodil je tudi študentsko delavnico, ker so slušatelji osvojili osnovne veščine molekularnih simulacij.
		ANG	The program group member Dr. Stare introduced stateoftheart techniques for simulation of biologically active molecules in the solid state. He also prepared and led the workshop for students, focusing on practical work with molecular simulation program tools.
Šifra		B.04	Vabljen predavanje
Objavljeno v		[s. n.]; Second Annual Niels Bohr International Academy Workshop on Neutron Science, Copenhagen, June 25-29, 2012; 2012; Str. [41]; Avtorji / Authors: Stare Jernej	
Tipologija		1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Rokopis o efekti devteracije na histaminski receptor H2 je napisan in smo ga poslali v objavo (Mojca Kržan, Matej Repič, Maja Zakšek, Kristina Pestotnik, Estera Fijan, Robert Vianello, Janez Mavri, Quantum nature of drug-receptor interaction: Deuteration changes binding affinities of histamine H2 receptor).

Skupaj s podjetjem Melamin d.d. smo opravili kvantno kemijsko študijo metilolacije melamina. To je prvi korak pri sintezi melaminskih smol. Pokazali smo, da reakcija poteka preferenčno na amino skupini, ki je blizu že substituirane amino skupine. Pri mehanizmu sta udeleženi dve molekuli vode. Skupni članek je bil v letu 2012 sprejet v objavo.

ZIDAR, Jernej, PAVLIN, Matic, MIHELIČ, Igor, OGORELEC, Primož, PLAVEC, Janez, MAVRI, Janez. Stability and reactivity of progressively methylolated melamine derivatives. Computational and theoretical chemistry, 2013, vol. 1006, str. 8591, ilustr.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210271X12005804>, doi: 10.1016/j.comptc.2012.11.010. [COBISS.SIID 5143322], [JCR, Scopus do 3. 2. 2013: št. citatov (TC): 0, čistih citatov (CI): 0, normirano št. čistih citatov (NC): 0] kategorija: 1A3 (Z1); uvrstitev: SCI, Scopus; tipologija ni verificirana točke: 22.81, št. avtorjev: 2/6

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Vodikova vez je ključni tip interakcije v biološko zanimivih sistemih. Med raziskovalnim delom na projektu smo dobili pomembna nova spoznanja, povezana z naravo vodikovih vezi in aplikacijami na področju hidratacije, encimskih centrov in receptorjev. V naši projektni skupini smo razvili ekspertizo na področju flavonocimov, ki so ključni element za razumevanje, preprečevanje in zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni. Naše proučevanje dejavnikov, ki kontrolirajo encimsko katalizo, pomagajo pri razvoju novih zdravil. Razumevanje flavoencimov odpira vrata v področje nevrodegeneracije, predvsem na ravni razumevanja nevrodegenerativnih bolezni na molekularnem nivoju ter razvoja strategije za njihovo preprečevanje in upočasnitev.

ANG

Hydrogen bond is one of the most important interactions that governs the structure and function of many biological systems. This project resulted in the improved understanding of hydrogen bonding and its role in enzyme active sites, receptors, and hydration of biomolecules.

Studies of factors that influence the catalytic step of MAO B is important in the context of the design of novel and improved inhibitors. Our expertise on flavoenzymes is important for the understanding, prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Program dela je usmerjen v področje znanosti za zdravje in biomedicino, kar je eno od petih posebno pomembnih področij raziskav v Republiki Sloveniji. Farmacevtska industrija je v Sloveniji tradicionalno ena najbolj tehnološko naprednih in pomembnih za gospodarstvo v celoti. Slovenska farmacevtska industrija je prepoznala pomen raziskav na področju novih zdravilnih učinkovin in njihovih visokih dodanih vrednostih v primerjavi z generično proizvodnjo. Raziskave, usmerjene na razvoj novih zdravilnih učinkovin do zaključka predklinične faze, so bile v tem laboratoriju že uspešne na različnih bioloških sistemih, pri katerih smo raziskovali encimske tarče in različne kemijske strukturne razrede zaviralcev teh tarč. Sodelavci projektne sodelujejo pri pouku na Fakulteti za farmacijo in Medicinski fakulteti in prenašajo aktualna znanja na študente. Večina doktorjev, ki so končali usposabljanje v našem laboratoriju se zaposli v gospodarstvu.

Funkcionalna znanja, ki jih pridobijo in razvijajo mladi raziskovalci projektne skupine so osnova, na kateri se lahko taka biotehnološka podjetja razvijajo in organizirajo. Produkti, ki pri tem nastajajo, in jih je možno komercializirati, predstavljajo pomemben prispevek k ekonomskemu napredku in infrastrukturi akademskih raziskovalnih ustanov. Nova znanja, ki jih bomo pridobili, bodo predstavljala pomemben napredek za področje farmacije, biotehnologije in biomedicine v Sloveniji. Posredni pomen programa za utrjevanje nacionalne identitete se bo izražal predvsem kot posledica publiciranja znanstvenih rezultatov v mednarodnih revijah in patentiranja v svetu. Hkrati bodo prizadevanja raziskovalne skupine, da bi uspeli z razvojem originalne zdravilne učinkovine v Sloveniji, prispevala k mednarodnemu ugledu naših raziskovalcev.

ANG

The project belongs to the field of health and biomedicine, which is one of the five high-priority fields of science in the Republic of Slovenia. With its long-lasting important role in Slovenian economy, pharmaceutical industry is among the leading disciplines in technological innovation supported by state-of-the-art research. Motivated by substantial added value of novel drugs, particularly as compared with the manufacture of generics, Slovenian pharmaceutical industry is interested in drug design and support research that can potentially lead to the development of new drugs. Previous experience of our research group includes the design of novel drugs up to the pre-clinical level, based on the research of various protein targets and various classes of potential inhibitors. The project group members are also engaged in teaching (Faculty of Pharmacy and Faculty of Medicine at the University of Ljubljana) and their research experience represents important part of the curriculum.

Most of our PhD students find employment in the corresponding fields of industry after graduating, thus passing the knowledge and experience acquired during their research into the real sector and contributing to the development of economy. The knowledge acquired in the framework of the project will importantly contribute to the development of pharmacy, biomedicine and biotechnology in Slovenia. Additionally, publication of our research in the highly ranked international journals will enhance the role of Slovenian science and contribute to our national identity. Finally, the efforts in the development of novel drugs will contribute to the reputation of Slovenian researchers in the international community.

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

12. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
	Varovanje okolja in trajnostni					

G.06.	razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Vianello Robert, Repič Matej, Mavri Janez
 How are biogenic amines metabolized by monoamine oxidases?
 European journal of organic chemistry; 2012; Vol. 2012, iss. 36; str. 7057-7065; Impact Factor: 3.329; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.667; A': 1;

Na osnovi kvantnokemijskih računov smo predlagali in kvantificirali nov dvostopenjski hidridni mehanizem za deaminacijo aminov, ki jih katalizira MAO. Prvi korak, ki določa hitrost, je sestavljen iz prenosa hidridnega iona s substratnega alfa-ogljikovega atoma na N5, čemur sledi tvorba adukta z nastalim kationom. Naslednji korak je deprotonacija flavina, ki jo omogočata dve molekuli vode v aktivnem mestu. Nastane reducirani flavin FADH2 in nevtralni imin. Predlagani mehanizem je v skladu z vsemi eksperimentalnimi študijami in izključuje nukleofilni in enoelektronski radikalski mehanizem. Rezultati so pomembni za mehanistične študije ostalih flavoencimov in načrtovanje novih antidepresivov in antiparkinsonikov.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

S firmo Melamin d.d. smo opravili skupno kvantno kemijsko študijo metilolacije melamina. To je prvi korak pri sintezi melaminskih smol. Pokazali smo, da reakcija poteka raje na amino skupini, ki je blizu že substituirane amino skupine. Pokazali smo, da sta pri mehanizmu udeleženi dve molekuli vode. Skupni članek je bil v letu 2012 sprejet v objavo.

Delo je že našlo praktično uporabo pri načrtovanju proizvodnega postopka smole s termoplastičnimi lastnostmi.

ZIDAR, Jernej, PAVLIN, Matic, MIHELIČ, Igor, OGORELEC, Primož, PLAVEC, Janez, MAVRI, Janez. Stability and reactivity of progressively methylolated melamine derivatives. Computational and theoretical chemistry, 2013, vol. 1006, str. 8591, ilustr.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210271X12005804>, doi: 10.1016/j.comptc.2012.11.010. [COBISS.SIID 5143322]

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 ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Kemijski inštitut

Janez Mavri

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	14.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/59

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

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

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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 projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

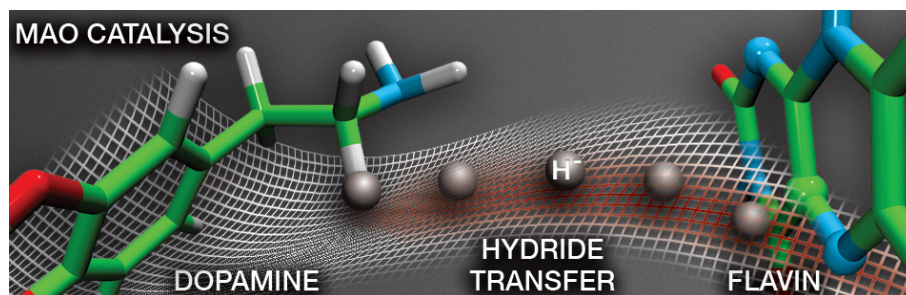
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

BD-58-A1-65-51-5E-A2-B7-7F-6F-83-8E-56-F9-84-44-DE-0D-94-1A

NARAVOSLOVNE VEDE

Področje: 1.04 Kemija

Dosežek 1 – How are biogenic amines metabolized by monoamine oxidases?



Wiley-VCH; European journal of organic chemistry; 2012; Vol. 2012, iss. 36; str. 7057-7065; Impact Factor: 3.329; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.667; A': 1; WoS: EE; Vianello Robert, Repič Matej, Mavri Janez

Na osnovi kvantnokemijskih izračunov smo predlagali in kvantificirali nov dvostopenjski hidridni mehanizem za deaminacijo aminov, ki jih katalizira MAO. Prvi korak, ki določa hitrost, je sestavljen iz prenosa hidridnega iona s substratnega alfa-ogljikovega atoma na N5, čemur sledi tvorba adukta z nastalim kationom. Naslednji korak je deprotonacija flavina, ki jo omogočata dve molekuli vode v aktivnem mestu. Nastane reducirani flavin FADH₂ in nevtralni imin. Rezultati so pomembni za mehanistične študije ostalih flavoencimov in načrtovanje novih antidepressivov in antiparkinsonikov.