

## OBRAZLOŽENJE ZNANSTVENE VRIJEDNOSTI PREDLOŽENOG RADA I DOPRINOSA PODRUČJU ISTRAŽIVANJA

Rad pod naslovom "What a Difference a Methyl Group Makes: The Selectivity of Monoamine Oxidase B Towards Histamine and N-Methylhistamine" objavljen je 2017. godine u uglednom časopisu *Chemistry – A European Journal* (Q1, IF<sub>2016</sub> = 5.317, 4 citata) gdje je označen kao **Very Important Paper** zbog svoje važnosti i šireg značaja. Rad je u potpunosti nastao na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu, a predloženi za nagradu, dr. sc. Robert Vianello, dopisni je autor te jedan od ukupno dva autora uz doktorandicu Aleksandru Maršavelski kojoj je mentor od 2015. godine.

Rad je vrlo značajan za istraživače u području neuroznanosti jer potvrđuje molekularni mehanizam katalitičkog djelovanja farmakološki važnog enzima monoaminoooksidaze (MAO) te po prvi puta u literaturi otkriva strukturne karakteristike odgovorne za njegovu do sada nerazjašnjenu selektivnost prema supstratima i inhibitorima. Navedeno je od posebnog značaja za razvoj novih i efikasnijih MAO inhibitora koji se koriste u kliničkoj praksi u borbi protiv neurodegenerativnih poremećaja poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti te depresije, što predstavlja treći najčešći uzrok smrti u svijetu snažno povezan s dobi. Obzirom na trend porasta prosječne starosti stanovništva, predviđa se da će ove bolesti poprimiti epidemijske proporcije već u bliskoj budućnosti.

Jedna od uloga MAO enzima je razgradnja neurotransmitera u mozgu, a njegova povećana aktivnost uzrokuje neurodegeneraciju te proizvodi suvišak vodikovog peroksida koji može dati reaktivne kisikove vrste i uzrokovati oksidativni stres. Stoga, MAO danas služi kao primarna farmakološka meta u liječenju mnogih neurodegenerativnih poremećaja, no unatoč nekoliko desetljeća vrlo predanih istraživanja, sve do nedavno u literaturi nisu bili poznati točni molekularni mehanizmi katalitičkog djelovanja, inhibicije niti selektivnosti MAO enzima, zbog čega su svi postojeći lijekovi izrazito neefikasni, povezani sa nizom nuspojava i tretiraju isključivo simptome, a ne i uzrok ovih poremećaja čime ne nude potpuno izlječenje.

U predloženom radu ostvaren je iznimno važan doprinos proučavajući metabolizam histamina, koji nije *in vivo* MAO supstrat dok se ne *N*-metilira na imidazolnom prstenu daleko od reaktivne etilamino skupine. Upravo proučavajući razlike u *in silico* mehanizmu djelovanja MAO enzima na histamin i njegov *N*-metilirani derivat dobivene su izuzetno važne informacije o strukturnim faktorima ovog enzima koji utječu na ovu neočekivanu selektivnost, inače vrlo promiskuitetnog enzima, te su identificirane 3 aminokiseline ključne za vezanje i pravilno orijentiranje supstrata u aktivnom mjestu (Ile199, Leu171 i Leu328). Ovaj uvid pomoći će racionalnoj modifikaciji reaktivnosti MAO enzima što će otvoriti priliku za njegovu primjenu u području biotehnologije i proteinskog inženjerstva te definirati smjernice dizajna i pripreve efikasnijih MAO inhibitora.

Selektivnost MAO enzima presudno je svojstvo za njegovu farmakološku primjenu jer selektivni inhibitori MAO A izoforme povećavaju koncentraciju serotonina u mozgu čime se koriste u liječenju depresije, dok inhibitori koji selektivno djeluju na MAO B izoformu smanjuju degradaciju dopamina čime povoljno utječu na pacijente s Parkinsonovom bolešću. Upravo ovakav precizan molekularni uvid u način djelovanja ovog sustava te faktore koji utječu na njegovu selektivnost, ključni je korak prema dizajnu i razvoju novih i efikasnijih MAO inhibitora kao analoga prijelaznog stanja, što daje pravo za vjerovati da bi ovi rezultati mogli pomoći unaprijediti kliničku neurologiju u narednih desetak godina.