

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/93



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z1-3666
<b>Naslov projekta</b>	Razvoj algoritmov za določanje proteinskih vezavnih mest
<b>Vodja projekta</b>	25435 Janez Konc
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3400
<b>Cenovni razred</b>	A
<b>Trajanje projekta</b>	05.2010 - 04.2012
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	104 Kemijski inštitut
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	1 NARAVOSLOVJE 1.07 Računsko intenzivne metode in aplikacije
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS<sup>1</sup>

<b>Šifra</b>	1.02
<b>- Veda</b>	1 Naravoslovne vede
<b>- Področje</b>	1.02 Računalništvo in informatika

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

SLO

Razvoj metod molekularnega modeliranja za študij proteinskih interakcij je v velikem razmahu, saj imajo le-te pomembno vlogo v bioloških sistemih. Napovedovanje vezavnih mest na proteinih je posebej pomembno za razvoj novih učinkovin oziroma za iskanje potencialnih novih proteinskih tarč. Vezavna mesta so funkcijsko pomembni deli površine proteinov, prek katerih le-ti vstopajo v interakcije z ostalimi molekulami. Zaradi specifičnosti vezave točno določenih molekul so vezavna

mesta na proteinih pogosto ohranjena pri sorodnih proteinih. Kljub velikemu številu novih struktur proteinov v RCSB proteinski bazi, je znanih še vedno relativno malo struktur kompleksov proteinov z ligandi, na primer drugimi proteini, nukleinskimi kislinami in malimi organskimi molekulami. Poznavanje vezavnih mest na proteinih je pomembno za naše razumevanje interakcij med proteini in njihovimi ligandi, in pripomore k učinkovitejšemu modeliranju neznanih struktur proteinskih kompleksov.

Cilj raziskovalnega projekta je bil razvoj novih algoritmov za študij in napovedovanje vezavnih mest na proteinih, ki bi temeljili na pristopu primerjave površinskih struktur proteinov. Razviti algoritmi iščejo podobnosti v fizikalno-kemijskih lastnostih površinskih struktur proteinov neodvisno od njihovega aminokislinskega zaporedja. Pri tem proteine obravnavamo kot proteinske grafe, to je, toge objekte v prostoru, sestavljene iz točk in povezav.

Tako razvite algoritme smo uporabili za napovedovanje proteinskih vezavnih mest na znanih strukturah proteinov iz RCSB proteinske baze, še posebej pa na neznanih, farmacevtsko zanimivih proteinih, ki bi lahko postali tarče za prihodnji rod zdravilnih učinkovin, to je inhibitorjev proteinskih interakcij. Tako napovedana vezavna mesta smo uporabili tudi pri modeliranju strukture multimernih proteinskih kompleksov z metodo proteinskega sidranja.

Razvite pristope za napovedovanje vezavnih mest na proteinih smo ponudili v okviru našega spletnega strežnika ProBiS (Protein Binding Sites, ang. Proteinska Vezavna Mesta), dostopnega na naslovu <http://probis.cmm.ki.si>, kar je povečalo znanstveno odmevnost in prepoznavnost naših metod.

ANG

The development of molecular modelling methods for study of protein interactions with various molecules is becoming increasingly interesting, due to increase in computer capabilities. Prediction of protein binding sites is particularly important for the development of new drugs targeting protein interactions and for the discovery of new therapeutically interesting protein targets. Binding sites are functionally important regions of protein surfaces, through which proteins interact with their partners or ligands. The specificity of protein binding is strongly related to the conservation of protein binding sites in related proteins. Despite rapidly increasing number of protein structures deposited in the Protein Data Bank (PDB), there is still a relatively small number of known protein structures in complexes with ligands. Knowing the location of protein binding sites is important for understanding protein interactions and can be used to improve modelling of structures of protein complexes.

The goal of this research project was the development of new algorithms for prediction of protein binding sites, which are based on the fact that protein surface structures are evolutionarily conserved in regions of binding sites. These algorithms search for local similarities in physical-chemical properties in different protein surface structures independently of sequence or fold. The proteins are modelled as protein graphs, i.e., rigid 3D objects, consisting of vertices and edges.

The newly developed algorithms were used for prediction of protein binding sites on known structures of proteins from the PDB; particularly, we focused on pharmaceutically interesting proteins, which could become targets for the next generation of pharmaceuticals, e.g., inhibitors of protein-protein interactions. Predicted binding sites were also be used to enhance modelling of structures of protein complexes using a protein-protein docking approach.

Our developed algorithms for prediction of protein binding sites are open to public in the form of our freely accessible ProBiS (Protein Binding Sites) web server, available at <http://probis.cmm.ki.si>, which contributes to wide usage and recognition of our methods in scientific community.

#### 4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>3</sup>

##### **Realizacija ciljev programa:**

Predvideni cilji projekta so bili v celoti realizirani. V okviru dela na tem raziskovalnem projektu sem v dveh letih s soavtorji objavil 9 originalnih znanstvenih člankov, vse v SCI revijah, od tega 7 v SCI revijah iz prvega kvartila A<sup>1</sup>, od tega 4 iz kategorije A<sup>2</sup>. Objavil sem tudi en strokovni članek. Bil sem komentor pri diplomski nalogi.

##### **Realizacija po letih:**

**2010**

Razvili smo ProBiS algoritem za napovedovanje vezavnih mest na proteinih s pomočjo lokalnega strukturnega prileganja proteinov. Algoritem preiskovano proteinsko strukturo primerja z bazo neredundančnih oziroma nepodvajajočih se proteinskih struktur in na podlagi najdenih ujemanj v fizikalno-kemijskih lastnostih njihovih površin izračuna stopnje strukturne podobnosti za površinske aminokislinske preiskovanega proteina. ProBiS algoritem smo preizkusili na več kot 35 proteinskih strukturah, ki stopajo v znane interakcije z drugimi proteini, nukleinskimi kislinami, malimi molekulami, in ioni. Ugotovili smo, da so stopnje strukturne ohranjenosti najvišje, in zato najboljše napovedujejo, vezavna mesta, za male molekule in ione, vezavna mesta za proteine pa so nekoliko manj strukturno ohranjena. Delo smo objavili v članku KONC, Janez, JANEŽIČ, Dušanka. ProBiS algorithm for detection of structurally similar protein binding sites by local structural alignment. *Bioinformatics*, 2010, 26, 1160-1168.

Razvili smo spletni strežnik ProBiS, ki uporablja zgoraj omenjeni algoritem za napovedovanje vezavnih mest na proteinih. Strežnik je prosto dostopen na naslovu <http://probis.cmm.ki.si> in ima mesečno okoli 500 obiskovalcev iz vsega sveta, največ iz ZDA. Delo je bilo objavljeno v članku KONC, Janez, JANEŽIČ, Dušanka. ProBiS : a web server for detection of structurally similar protein binding sites. *Nucleic acids res.*, 2010, 38, W436-W440.

Razvili smo tudi različico zgoraj omenjenega algoritma, ki za iskanje strukturnih podobnosti namesto baze neredundančnih proteinskih struktur, uporablja bazo vseh proteinskih struktur, torej tudi tistih, ki imajo zelo podobna zaporedja. Na ta način smo v nekaterih primerih izboljšali kakovost napovedi vezavnih mest. Ugotovili smo, da na to, koliko in kakšne lokalne podobnosti najdemo, močno vplivajo konformacije, v kateri se primerjani proteini nahajajo, te pa se lahko zelo razlikujejo tudi med različnimi strukturami istega proteina. Delo smo objavili v članku CARL, Nejc, KONC, Janez, VEHAR, Blaž, JANEŽIČ, Dušanka. Protein-protein binding site prediction by local structural alignment. *J. chem. inf. mod.*, 2010, 50, 1906-1913.

## 2011

Raziskovali smo potencialne inhibitorje D-alanin:D-alanin ligaze (Ddl) iz družine elipticinov in 9-akridinilaminov. Ddl je znotrajcelični bakterijski encim, ki izgrajuje celično steno in je tarča za razvoj novih antimikrobnih učinkovin. Naši inhibitorji so podobni že znanim inhibitorjem tega encima. Odkrili smo več aktivnih inhibitorjev, ki so zavirali rast *E. coli* in *S. aureus*. Eliptičini s kvaternano metilpiridinsko skupino so bili najbolj aktivni med preučevanimi spojinami. Njihova minimalna inhibitorna koncentracija je bila 2 mg/L na sevih s prisotnim efluksnim mehanizmom. Antimikrobno aktivnost preiskovanih spojin pripisujemo tudi poškodbam membran, zato niso najboljši kandidati za nadaljnji razvoj.

Delo smo objavili v članku VEHAR, Blaž, HRAST, Martina, KOVAČ, Andreja, KONC, Janez, MARINER, Katherine, CHOPRA, Ian, O'NEILL, Alex, JANEŽIČ, Dušanka, GOBEC, Stanislav. Ellipticines and 9-acridinylamines as inhibitors of d-alanine:d-alanine ligase. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, 5137-5146.

Napovedana vezavna mesta smo uporabili za izboljšanje proteinskega sidranja. Pri našem pristopu poznavanje vezavnih mest zmanjša iskalni prostor algoritma za sidranje, s čimer se pospeši iskanje native konformacije proteinskega kompleksa. Uporabili smo ProBiS algoritem za iskanje lokalnih strukturnih podobnosti med preiskovanim proteinom in proteini iz baze referenčnih struktur. Ta algoritem smo uporabili za odkrivanje ohranjenih mest na površini preiskovanih proteinskih struktur, ki smo jih označili kot proteinska vezavna mesta. Nato smo spremenili program AutoDock, ki se uporablja za sidranje majhnih molekul tako, da se pri sidranju osredotoča samo na napovedana proteinska vezavna mesta. Tako smo pohitrili in izboljšali postopek proteinskega sidranja. Spletni program, ki to omogoča, je na voljo na <http://probis.cmm.ki.si>. Delo je objavljeno v članku KONC, Janez, TRYKOWSKA KONC, Joanna, PENCA, Matej, JANEŽIČ, Dušanka. Binding-sites prediction assisting protein-protein docking. *Acta Chim. Slov.*, 2011, 58, 396-401.

## 2012

Razvili smo paralelni algoritem Parallel-ProBiS, za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest na računalniških gručah. Algoritem Parallel-ProBiS izkazuje skoraj idealno pohitritev v primerjavi z algoritmom ProBiS na gručah sestavljenih iz več 100 procesorjev. Izvorna koda algoritma Parallel-ProBiS je prosto dostopna za akademске uporabnike na naslovu <http://probis.cmm.ki.si/download>. Delo smo objavili v članku KONC, Janez, DEPOLLI, Matjaž, TROBEC, Roman, ROZMAN, Kati, JANEŽIČ, Dušanka. Parallel-ProBiS : fast parallel algorithm for local structural comparison of protein structures and binding sites. *J. comput. chem.*, 2012, vol. 33, issue 27, str. 2199-2203.

Razvili smo podatkovno bazo lokalnih strukturnih prileganj proteinov v proteinski bazi, ProBiS-Database, ki omogoča iskanje za funkcijo pomembnih vezavnih mest oziroma iskanje strukturno podobnih vezavnih mest. Baza se uporablja za napovedovanje biokemijske funkcije proteinskih struktur, za katere funkcija še ni bila določena. Odlikujeta jo enostaven uporabniški vmesnik in hiter dostopni čas, ki se meri v sekundah. ProBiS-Database je prosto dostopna na naslovu <http://probis.cmm.ki.si/database>. Delo smo objavili v članku KONC, Janez, ČESNIK, Tomo, TRYKOWSKA KONC, Joanna, PENCA, Matej, JANEŽIČ, Dušanka. ProBiS-Database : precalculated binding site similarities and local pairwise alignments of PDB structures. *J. chem. inf. mod.*, 2012, vol. 52, iss. 2, str. 604-612

Razvili smo nov, izboljššan ProBiS spletni strežnik za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest v proteinski bazi in za lokalno strukturno primerjavo proteinskih struktur. Nova različica spletnega strežnika ProBiS je za okoli 10-krat hitrejša od prejšnje, zaradi uporabe učinkovite paralelizacije ProBiS algoritma. Novi spletni strežnik ima izboljššan uporabniški vmesnik in nove spletne storitve, ki omogočajo programsko dostopanje do funkcij, kot je na primer primerjava proteinskih vezavnih mest. Uporaba ProBiS spletnega strežnika je prikazana na primeru iskanja podobnih vezavnih mest med proteini z nepodobnimi celotnimi zvitji, česar rezultat je napovedana protibakterijska aktivnost spojine staurosporin. Novi spletni strežnik ProBiS je prosto dostopen na naslovu <http://probis.cmm.ki.si>. Delo smo objavili v članku KONC, Janez, JANEŽIČ, Dušanka. ProBiS-2012 : web server and web services for detection of structurally similar binding sites in proteins. *Nucleic acids res.*, 2012, vol. 40, issue W1, str. W214-W221.

Razvili smo računski protokol za določevanje prispevkov površinskih aminokislin v vezavnih mestih k prosti vezavni energiji proteinskih kompleksov. Novo razviti protokol omogoča napoved spremembe proste energije vezave ob mutaciji aminokislina, ki je del vezavnega mesta, v glicin. Protokol temelji na metodi termodinamske integracije v programu CHARMM. V znanih proteinskih kompleksih smo določili aminokislina, ki prispevajo največ k prosti energiji vezave. Te aminokislina smo nato korelirali z napovedanimi stopnjami strukturne ohranjenosti, izračunanih z algoritmom ProBiS. Ugotovili smo, da aminokislina, ki imajo visoko stopnjo strukturne ohranjenosti, sovpadajo z aminokislina z visoko napovedano spremembo proste energije vezave. Stopnje strukturne ohranjenosti izračunane z metodo za lokalno strukturno prileganje so dober približek za prosto energijo vezave, zato bi se lahko uporabljale kot hiter način za določevanje vročih aminokislin v proteinskih kompleksih. Delo smo objavili v članku CARL, Nejc, HODOŠČEK, Milan, VE HAR, Blaž, KONC, Janez, BROOKS, Bernard R., JANEŽIČ, Dušanka. Correlating protein hot spot surface analysis using ProBiS with simulated free energies of protein-protein interfacial residues. *J. chem. inf. mod.*, 2012, vol. 52, issue 10, str. 2541-2549.

#### 5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>4</sup>

Predvidena stopnja realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev je bila v celoti dosežena.

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

Ni bilo sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma drugih sprememb.

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

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	4957466	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	ProBiS-2012: Spletni strežnik in spletne storitve za odkrivanje strukturno podobnih proteinskih vezavnih mest
		ANG	ProBiS-2012 : web server and web services for detection of structurally similar binding sites in proteins
			ProBiS spletni strežnik omogoča odkrivanje strukturno podobnih vezavnih mest v PDB proteinski bazi in lokalno strukturno prileganje proteinskih struktur. V tem članku razvijemo novo, izboljšano verzijo spletnega

Opis	SLO	strežnika ProBiS, ki je za kar 10-krat hitrejša od prejšnje, zahvaljujoč se učinkoviti paralelizaciji ProBiS algoritma. Čas primerjave proteinske strukture s celotno PDB je tako skrajšan iz nekaj ur na le nekaj minut. Novi ProBiS spletni strežnik smo združili tudi z bazo ProBiS-Database, ki smo jo razvili v posebnem članku, in zaradi česar lahko uporabnik sedaj zelo hitro dostopa do vnaprej izračunanih podobnosti za 29,000 proteinskih struktur. ProBiS spletni strežnik je še posebej namenjen iskanju novih vezavnih mest v proteinih, ki niso podobni že znanim proteinom, in je prosto dostopen na <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> .	
	ANG	The ProBiS web server is a web server for detection of structurally similar binding sites in the PDB and for local pairwise alignment of protein structures. In this article, we present a new version of the ProBiS web server that is 10 times faster than earlier versions, due to the efficient parallelization of the ProBiS algorithm, which now allows significantly faster comparison of a protein query against the PDB and reduces the calculation time for scanning the entire PDB from hours to minutes. It also features new web services, and an improved user interface. In addition, the new web server is united with the ProBiS-Database and thus provides instant access to pre-calculated protein similarity profiles for over 29 000 non-redundant protein structures. The ProBiS web server is particularly adept at detection of secondary binding sites in proteins. It is freely available at <a href="http://probis.cmm.ki.si/oldversion">http://probis.cmm.ki.si/oldversion</a> , and the new ProBiS web server is at <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a>	
	Objavljeno v	Oxford University Press; Nucleic acids research; 2012; Vol. 40, issue W1; str. W214-W221; Impact Factor: 8.026; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; A': 1; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušanka	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	4908570	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	ProBiS-Database: podatkovna baza lokalnih podobnosti v proteinskih strukturah	
	ANG	ProBiS-Database : precalculated binding site similarities and local pairwise alignments of PDB structures	
Opis	SLO	ProBiS-Database je podatkovna baza lokalnih strukturnih prileganj proteinov v PDB proteinski bazi, ki omogoča iskanje za funkcijo pomembnih vezavnih mest oziroma strukturno podobnih vezavnih mest. Baza se uporablja za napovedovanje biokemijske funkcije proteinskih struktur, za katere funkcija še ni bila določena. Odlikujeta jo enostaven uporabniški vmesnik in hiter dostopni čas, ki se meri v sekundah. ProBiS-Database je prosto dostopna na naslovu <a href="http://probis.cmm.ki.si/database">http://probis.cmm.ki.si/database</a> .	
	ANG	ProBiS-Database is a searchable repository of precalculated local structural alignments in proteins detected by the ProBiS algorithm in the Protein Data Bank. Identification of functionally important binding regions of the protein is facilitated by structural similarity scores mapped to the query protein structure. PDB structures that have been aligned with a query protein may be rapidly retrieved from the ProBiS-Database, which is thus able to generate hypotheses concerning the roles of uncharacterized proteins. Presented with uncharacterized protein structure, ProBiS-Database can discern relationships between such a query protein and other better known proteins in the PDB. Fast access and a user-friendly graphical interface promote easy exploration of this database of over 420 million local structural alignments. The ProBiS-Database is updated weekly and is freely available online at <a href="http://probis.cmm.ki.si/database">http://probis.cmm.ki.si/database</a> .	
Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of chemical information and modeling; 2012; Vol. 52, iss. 2; str. 604-612; Impact Factor: 4.675; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.199; A'': 1; A': 1; Avtorji /		

		Authors: Konc Janez, Česnik Tomo, Trykowska Konc Joanna, Penca Matej, Janežič Dušanka
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	4993050 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Parallel-ProBiS: hiter paralelni algoritem za lokalno strukturno prileganje proteinov in vezavnih mest
		<i>ANG</i> Parallel-ProBiS : fast parallel algorithm for local structural comparison of protein structures and binding sites
	Opis	<i>SLO</i> Razvili smo paralelni algoritem Parallel-ProBiS, za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest na računalniških gručah. Algoritem Parallel-ProBiS izkazuje skoraj idealno pohitritev v primerjavi z algoritmom ProBiS na gručah sestavljenih iz več 100 procesorjev. Izvorna koda algoritma Parallel-ProBiS je prosto dostopna za akademske uporabnike na naslovu <a href="http://probis.cmm.ki.si/download">http://probis.cmm.ki.si/download</a> .
		<i>ANG</i> The ProBiS algorithm performs a local structural comparison of the query protein surface against the nonredundant database of protein structures. It finds proteins that have binding sites in common with the query protein. Here, we present a new parallelized algorithm, Parallel-ProBiS, for detecting similar binding sites on clusters of computers. The obtained speedups of the parallel ProBiS scale almost ideally with the number of computing cores up to about 64 computing cores. Scaling is better for larger than for smaller query proteins. For a protein with almost 600 amino acids, the maximum speedup of 180 was achieved on two interconnected clusters with 248 computing cores.
	Objavljeno v	Wiley.; Journal of computational chemistry; 2012; Vol. 33, issue 27; str. 2199-2203; Impact Factor: 4.583; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.001; A': 1; Avtorji / Authors: Konc Janez, Depolli Matjaž, Trobec Roman, Rozman Kati, Janežič Dušanka
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	4395802 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> ProBiS algoritem za odkrivanje strukturno podobnih proteinskih vezavnih mest z uporabo lokalnih strukturnih prileganj
		<i>ANG</i> ProBiS algorithm for detection of structurally similar protein binding sites by local structural alignment
	Opis	<i>SLO</i> Razvili smo algoritem ProBiS, ki omogoča primerjavo površin proteinov, t.j., 3D vzorcev fizikalno-kemijskih lastnosti površinskih aminokislin, na lokalni ravni. Algoritem lahko uporabimo za odkrivanje podobnosti med vezavnimi mesti na proteinih, ki si niso podobni niti po aminokislinskem zaporedju niti po splošni strukturi. Algoritem primerja izbrani protein z bazo proteinskih struktur in pri tem uporablja algoritem za iskanje maksimalne klike v grafih, ki omogoča učinkovito primerjavo proteinov na lokalnem nivoju, kar predhodno ni bilo mogoče. Rezultat algoritma je seznam izbranemu proteinu strukturno podobnih proteinov, pri čemer se podobnosti največkrat nahajajo v vezavnih mestih proteinov. Poleg tega algoritem kot rezultat vrne tudi stopnjo evolucijske ohranjenosti za vsako posamezno aminokislino; stopnje evolucijske ohranjenosti predstavi na 3D modelu preiskovanega proteina kot barvno skalo. Algoritem smo uspešno uporabili za napovedovanje vezavnih mest tipa protein-protein, protein-mali ligandi in protein-DNA.
		Exploitation of locally similar 3D patterns of physicochemical properties on the surface of a protein for detection of binding sites that may lack sequence and global structural conservation. An algorithm, ProBiS is described that detects structurally similar sites on protein surfaces by local surface structure alignment. It compares the query protein to members of

		ANG	a database of protein 3D structures and detects with sub-residue precision, structurally similar sites as patterns of physicochemical properties on the protein surface. Using an efficient maximum clique algorithm, the program identifies proteins that share local structural similarities with the query protein and generates structure-based alignments of these proteins with the query. Structural similarity scores are calculated for the query protein's surface residues, and are expressed as different colors on the query protein surface. The algorithm has been used successfully for the detection of protein-protein, protein-small ligand and protein-DNA binding sites.
	Objavljeno v		Oxford University Press; Bioinformatics; 2010; Vol. 26, no. 9; str. 1160-1168; Impact Factor: 4.877; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.868; A'': 1; A': 1; WoS: CO, DB, MC; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušana
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	4404506	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	ProBiS: spletni strežnik za odkrivanje strukturno podobnih proteinskih vezavnih mest
		ANG	ProBiS: a web server for detection of structurally similar protein binding sites
	Opis	SLO	V tem prispevku je predstavljen spletni strežnik ProBiS, prosto dostopen na naslovu <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> . ProBiS (Proteinska Vezavna Mesta) je program, ki omogoča napovedovanje proteinskih vezavnih mest na osnovi lokalnih strukturnih prilaganj.
		ANG	A web server, ProBiS, freely available at <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> , is presented This provides access to the program ProBiS (Protein Binding Sites), which detect protein binding sites based on local structural alignments. Detailed instructions and user guidelines for use ProBiS are available at the server under 'Help' and selected examples are provided under 'Examples'.
	Objavljeno v		Oxford University Press; Nucleic acids research; 2010; vol. 38, iss. 2; str. W436-W440; Impact Factor: 7.836; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.787; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušana
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

### 8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Sodelovanje z Lek farmacevtsko družbo d.d.
		ANG	Cooperation with the Lek Pharmaceutical Company
	Opis	SLO	Naša novo razvita orodja za napovedovanje proteinskih vezavnih mest, združena v spletnem strežniku ProBiS ( <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> ), smo uporabili v študiji z naslovom "Modeliranje biofarmaceutskih molekul", ki smo jo izvedli za Lek farmacevtsko družbo d.d.
		ANG	We used our newly developed tools for the detection of protein binding sites, which are available on the ProBiS web server ( <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> ), in a project entitled "Modeling of biopharmaceutical molecules" carried out in cooperation with the Lek pharmaceutical company.
	Šifra	F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso

	Objavljeno v	Pogodba BIO-12/2011 z naslovom "Modeliranje biofarmaceutskih molekul"	
	Tipologija	2.13 Elaborat, predštudija, študija	
2.	COBISS ID	8691028	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Izgradnja podatkovne baze strukturnih podobnosti proteinov
		<i>ANG</i>	Protein structural similarity database: the architecture and implementation
	Opis	<i>SLO</i>	Diplomsko delo temelji na algoritmu ProBiS, katerega namen je računanje strukturnih podobnosti proteinov. Taki postopki so v splošnem dolgotrajni, zato je bil glavni cilj dela vnaprejšnje računanje vseh primerjav proteinov in shranjevanje rezultatov v podatkovno bazo. Diplomaska naloga se začne z opisom algoritma ProBiS in predstavitvijo spletne strani, preko katere deluje. Osrednji del se osredotoča na načrtovanje in izvedbo porazdeljevanja računanja, ter izgradnjo podatkovne baze in njeno nadaljno optimizacijo s postopkom denormalizacije. Sledi opis izdelave uporabniškega vmesnika za iskanje po podatkih in primer njegove uporabe. V zaključku je implementirana rešitev ovrednotena, podanih pa je še nekaj dodatnih možnosti za izboljšanje sistema. Razvita podatkovna baza ProBiS je nova rešitev na področju strukturne primerjave proteinov in v veliki meri izboljša uporabniško izkušnjo spletnega strežnika ProBiS.
		<i>ANG</i>	The work described in this thesis builds upon ProBiS algorithm for comparison of protein structures. Such comparisons can be very time consuming. The main goal of our project was their pre-computation and development of the ProBiS database. Thesis begins with a description of ProBiS algorithm and a web page, through which it operates. Our main contribution is construction of appropriate architecture of the system and its implementation using distributed computation, and construction of a database and its further optimization through denormalization. We have also implemented the user interface for searching the database. Our newly developed ProBiS database is a novel resource for protein structural comparisons and greatly improves the user experience of ProBiS web server.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	[T. Česnik]; 2011; 39 str.; Avtorji / Authors: Česnik Tomo	
	Tipologija	2.11 Diplomsko delo	
3.	COBISS ID	4505626	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Z računalnikom do vpogleda v evolucijo proteinskih vezavnih mest
		<i>ANG</i>	Computational insights into the evolution of protein binding sites
	Opis	<i>SLO</i>	Predstavili smo računalniško metodo za lokalno primerjavo proteinskih struktur in njeno uporabo za odkrivanje vezavnih mest na proteinih.
		<i>ANG</i>	A computer method for local structure comparison of proteins and its use for the detection of binding sites was presented.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	Biteks; Kemija v šoli in družbi; 2010; Let. 22, št. 3; str. 2-7; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušanka	
	Tipologija	1.04 Strokovni članek	
4.	COBISS ID	4717082	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	ProBiS : spletno orodje za iskanje proteinskih vezavnih mest
		<i>ANG</i>	ProBiS : a web tool for protein binding sites detection
	Opis	<i>SLO</i>	Imel sem vabljen predavanje na konferenci "VII Joint Meeting on Medicinal Chemistry" (vabilo v prilogi). Predstavil sem ProBiS, program, ki je prosto dostopen na naslovu <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> , in se uporablja za napovedovanje vezavnih mest na proteinih.



		ANG	I had an invited lecture on conference "VII Joint Meeting on Medicinal Chemistry" (invitation attached). I presented the web server, ProBiS, freely available at <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> . This provides access to the program ProBiS (Protein Binding Sites), which detects binding sites on proteins based on local structural alignments. Given a structure of a protein with unknown binding sites, ProBiS suggests the regions on its surface which may be involved in binding with small ligands, proteins, or DNA/RNA. Alternatively, given a protein with an identified binding site, ProBiS finds other proteins with structurally or physicochemically similar binding sites. If used as a pairwise structure alignment program, ProBiS detects and superimposes similar functional sites in a pair of submitted protein structures, even when these do not have similar folds.
Šifra	B.04		Vabljen predavanje
Objavljeno v	s.n.]; VII Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Catania, June 30th - July 2nd 2011; 2011; Str. 98; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušanka		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
5. COBISS ID	4440346		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	ProBiS: Spletni strežnik za odkrivanje strukturno podobnih proteinskih vezavnih mest	
	ANG	ProBiS : a web server for detection of structurally similar protein binding sites	
Opis	SLO	V predavanju sem predstavil naš novo razviti spletni strežnik ProBiS, dostopen na naslovu <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> , za napovedovanje vezavnih mest na proteinih in naš algoritem za lokalno primerjavo proteinskih struktur. Podal sem primere uporabe spletnega strežnika za napovedovanje vezavnih mest za proteine, nukleinske kisline in male molekule.	
	ANG	In this lecture I presented our recently developed ProBiS web server at <a href="http://probis.cmm.ki.si">http://probis.cmm.ki.si</a> , for the detection of structurally similar protein binding sites. I also discussed the use of the server for the detection of protein, nucleic, and small molecule binding sites.	
Šifra	B.03		Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	Ruđer Bošković Institute; Math/Chem/Comp 2010; 2010; Str. 37; Avtorji / Authors: Konc Janez, Janežič Dušanka		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		

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

Dne 21.1.2011 sem bil izvoljen v naziv docenta za področje farmacevtske kemije na Fakulteti za farmacijo, Univerza v Ljubljani.

Bil sem uspešen pri prijavi na razpis za pridobitev Fulbrightove štipendije za delo na NIH/NHLBI, Washington DC pri Dr. Bernard R Brooksu.

Sem razvijalec računalniškega sistema KAVKA za izvajanje spletnih orodij ProBiS (strežnik, baza). Na tem sistemu izvajamo tudi pogodbo z Lekom za modeliranje bioloških makromolekul.

Prejel sem štipendijo za udeležbo na poletni šoli EraSysBio.

Prejel sem posebno zahvalo Ameriškega kemijskega društva (ACS) za opravljene recenzije v letu 2011 (v prilogi).

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

**10.1.Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>**

SLO

Razvoj na področju algoritmov za napovedovanje vezavnih mest na proteinih omogoča vpogled v način njihovega delovanja in je osnova za razumevanje načina vezave tako malih ligandov, na primer zdravilnih učinkovin, kot tudi bioloških makromolekul, to je proteinov in nukleinskih kislin. Novo izpeljane metode za napovedovanje proteinskih vezavnih mest omogočajo odkrivanje biokemijske vloge proteinov z neznanimi funkcijami in so zaradi hitrega napredka strukturne genomike zelo aktualne. S pomočjo naših metod je mogoče napovedati ali pojasniti funkcije proteinov, ki niso podobni doslej znanim proteinom.

Razvili smo spletni strežnik ProBiS (<http://probis.cmm.ki.si>), ki omogoča napovedovanje strukturno ohranjenih vezavnih mest na proteinih brez predhodnega poznavanja lokacije le-teh na preiskovanem proteinu, kar do sedaj z obstoječimi metodami ni bilo mogoče. Strežnik je prosto dostopen na svetovnem spletu, v času od objave obeh člankov pa je tudi že visoko obiskan: mesečno ima ProBiS spletni strežnik okrog 500 obiskov z vsega sveta, na prvem mestu je ZDA (vir: Google Analytics). ProBiS se uporablja za določanje biokemijske funkcije proteinov, kakor tudi v farmaciji, kjer pričakujemo uporabo naših metod za natančno karakterizacijo vezavnih mest v procesu strukturno podprtega razvoja zdravilnih učinkovin. S pristopom strukturnega prilaganja vezavnih mest je mogoče razviti bolj specifične zdravilne učinkovine, ki bodo na primer delovale le na bakterijske, ne pa tudi na človeške proteine. Glede na hitro naraščanje števila proteinskih struktur v RCSB Proteinski Bazi se bo vrednost naših metod v prihodnjih letih samo povečevala.

Na povabilo avtorjev RCSB Protein Data Bank spletne strani, so strežnik ProBiS uvrstili na listo orodij za analizo proteinskih struktur na tej spletni strani ([http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general\\_information/web\\_links/structure\\_classification.html](http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general_information/web_links/structure_classification.html)), uvrščen pa je tudi na listo orodij na CCL (Computational Chemistry List) strani (<http://www.ccl.net/chemistry/links/software/index.shtml>). Na teh dveh svetovno priznanih spletnih straneh so na enem mestu zbrani najbolj uspešni programi, ki se uporabljajo za klasifikacijo še neopredeljenih proteinov, predvsem tistih, iz projektov strukturne genomike.

ANG

Algorithms for prediction of binding sites on proteins enable new insights into actions of proteins and are fundamental to our understanding of how ligands (small organic or inorganic, proteins, nucleic acids) bind to proteins. Our newly developed methods for binding sites detection and structural comparison of binding sites can predict biochemical functions for proteins whose activity is unknown. Due to increasing number of solved, but uncharacterized, protein structures in the PDB that come from structural genomics projects, novel approaches to functional annotation of proteins are needed. Our methods are part of the solution to this challenge.

We developed a web server ProBiS (<http://probis.cmm.ki.si>) for the detection of structurally similar protein binding sites on proteins without any reference or prior knowledge of these sites, which was not possible with existing tools. The web server is based on the developed ProBiS algorithm for local structural alignment of protein structures, which uses our efficient maximum clique algorithm on protein graphs. ProBiS web server is freely accessible on the world wide web, and has been heavily visited since the publication of the corresponding papers: monthly, we count around 500 visits, mostly from the USA (source: Google Analytics). ProBiS can be applied to structural and systems biology for the functional annotation of uncharacterized protein structures. It uses little computer time for the local structural alignment of complete protein structures and therefore extends the applicability of such comparisons to large structural databases such as the RCSB Protein Data Bank. In addition, pharmaceutical research, particularly the structure-based drug design process, benefits from the unique ability of our local structural alignment method to align binding sites in proteins with dissimilar folds. This enables the detection of similar and dissimilar features of such aligned binding sites and development of specific new compounds targeted at particular organisms.

Upon an invitation of the RCSB Protein Data Bank authors, the ProBiS server has been listed among the protein structure analysis tools found at their website, and has also been included in the CCL (Computational Chemistry List), where it was listed among the tools for the computer

analysis of protein structures. Here, the most successful programs for the classification of newly determined proteins, especially those from structural genomics projects, are collected on a common site.

The links to the aforementioned websites are:

[http://www.rcsb.org/pdb/static.do?](http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general_information/web_links/structure_classification.html)

[p=general\\_information/web\\_links/structure\\_classification.html](http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general_information/web_links/structure_classification.html)

<http://www.ccl.net/chemistry/links/software/index.shtml>

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

SLO

Cilj našega projekta je bil razvoj novih algoritmov za napovedovanje vezavnih mest na proteinih. Razvili smo nov algoritem za lokalno strukturno prileganje proteinov in na njegovi osnovi zgradili prosto dostopni spletni strežnik ProBiS. ProBiS smo uporabili za obravnavo biološko zanimivih proteinov iz projektov strukturne genomike.

Razviti algoritmi so zanimivi za čisto znanost in farmacevtsko industrijo, ker so predstavljeni v preprosti obliki za uporabo. Rezultate raziskav smo že in še bomo objavili v najboljših mednarodnih znanstvenih revijah in jih predstavili na mednarodnih in domačih znanstvenih konferencah. Naše metode se lahko kosajo z najboljšimi in so na voljo mednarodni javnosti, s čimer skrbimo tako za razpoznavnost naše države v svetu kot tudi za ohranjanje in razvoj nacionalne identitete.

Sodelovali smo pri Lekovi nalogi z naslovom Modeliranje biofarmacevtskih molekul. V tem delu smo pri modeliranju novih biofarmacevtskih molekul uspešno uporabili naš spletni strežnik ProBiS kot računalniško orodje, ki lahko napoveduje aktivnost novih zdravilnih učinkovin. S tem smo prispevali k večji povezanosti in hitrejšim prenosom znanja med temeljnimi raziskavami, ki jih izvajamo v Laboratoriju za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu, in slovensko farmacevtsko industrijo.

ANG

The goal of our project was the development of algorithms for detection of protein binding sites. We developed a new algorithm for local structural comparison of protein structures, and on it, built a new web server, ProBiS. We applied ProBiS to pharmaceutically interesting proteins from structural genomics.

Our algorithms are of interest to science as well as to pharmaceutical industry. Accordingly, we made the ProBiS web server graphically appealing and user friendly and open to public. The results of our research has been published in international scientific journals. Our methods can compare and sometimes outperform other state-of-the-art methods and are freely available, to increase our country's international recognition as well as sustain and enhance its national identity.

We have collaborated on a common project entitled Modeling of biopharmaceutical molecules, with Lek d.d., a slovenian pharmaceutical company. In this work, we successfully used ProBiS web server as a tool for predicting and modeling the biological activity of certain biopharmaceutical molecules. Our expertise in fundamental science of binding sites detection was here used to solve a very applicative task, and thus we contributed to a fast transfer of knowledge between our Laboratory for molecular modeling, and the slovenian pharmaceutical industry.

## 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	
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

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

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

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

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

**Komentar**

--

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

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



	<b>identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

--

**13.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>12</sup>**

	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 2012<sup>13</sup>****14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Razvili smo podatkovno bazo ProBiS-Database, prosto dostopno na <http://probis.cmm.ki.si/database>, ki je nova rešitev na področju strukturne primerjave proteinov. Nova podatkovna baza vsebuje vnaprej izračunane lokalne strukturne podobnosti vseh znanih proteinskih struktur z algoritmom ProBiS. Baza omogoča ugotavljanje strukturne podobnosti proteinskih vezavnih mest ter napovedovanje evolucijsko ohranjenih struktur v vezavnih mestih. Zaradi hitre odzivnosti – rezultate uporabnik dobi že v nekaj sekundah - v veliki meri izboljša uporabniško izkušnjo spletnega strežnika ProBiS. Baza je namenjena napovedovanju biokemijske funkcije proteinov z neznano funkcijo iz projektov strukturne genomike.

**14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

Razvili smo paralelni algoritem ParallelProBiS, za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest na računalniških gručah. Algoritem ParallelProBiS izkazuje skoraj idealno pohitritev v primerjavi z algoritmom ProBiS na gručah sestavljenih iz več 100 procesorjev. Izvorna koda algoritma ParallelProBiS je prosto dostopna za akademske uporabnike na naslovu <http://probis.cmm.ki.si/download>.

## 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 Konc

**ŽIG**

Kraj in datum: 

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

### Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/93

<sup>1</sup> 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](#)

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

<sup>3</sup> 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](#)

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

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

<sup>6</sup> 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](#)

<sup>7</sup> 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](#)

<sup>8</sup> 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](#)

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

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

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

<sup>12</sup> Rubrike izpolnite / 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](#)

<sup>13</sup> 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

47-D2-8E-6F-C4-6B-1E-1B-D0-90-BA-90-D2-AC-C5-72-F3-98-54-46



# CERTIFICATE OF APPRECIATION

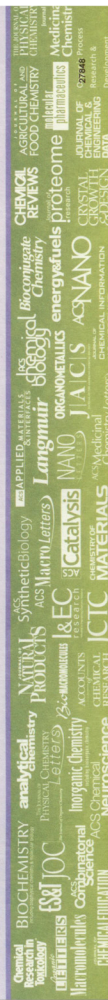
PRESENTED DECEMBER 2011 TO

Mr. Janez Konc

*National Institute of Chemistry*

FOR YOUR VALUABLE CONTRIBUTION AND DEDICATED SERVICE IN  
THE PEER REVIEW OF MANUSCRIPTS SUBMITTED TO ACS JOURNALS

Susan King, PhD  
Senior Vice President, Journals Publishing Group





Università degli Studi di Catania  
Facoltà di Farmacia

Catania, March 8th 2011

To the *JMMC 2011 Keynote Speakers*

*Dr. Marko Anderluh*  
*Prof. Dr. Rolf Breinbauer*  
*Prof. Dr. Martin Doležal*  
*Dr. Manolis A. Fousteris*  
*Prof. Dr. Rosaria Gitto*  
*Dr. Janez Konc*  
*Prof. Dr. Andrzej Kutner*  
*Dr. M. Majekova*  
*Dr. Tamás Martinek*  
*Dr. György Miklós Keserű*  
*Prof. Dr. Eleni Rekka*  
*Prof. Dr. Milan Remko*  
*Prof. Dr. Marinella Roberti*  
*Dr. Jaroslav Roh*  
*Prof. Dr. Hermann Stuppner*  
*Dr. Pawel Zajdel*

**Invitation to the VII Joint Meeting on Medicinal Chemistry – Catania, June 29<sup>th</sup> – July 2<sup>nd</sup> 2011.**

Dear JMMC 2011 Keynote Speakers,

the Faculty of Pharmacy of the University of Catania has the pleasure to confirm you the invitation as *Keynote Speakers* of the *VII Joint Meeting on Medicinal Chemistry* that will take place here in Catania at the Benedictine Monastery, from June 29<sup>th</sup> to July 2<sup>nd</sup> 2011 (web site [www.jmmc2011.it](http://www.jmmc2011.it)).

As our guests, I remind you that the keynote speakers of the Meeting will have free entrance at all the Conference events (its lunch receptions and coffee breaks included) and also at the Social Dinner at the *Botanical Garden*.

As soon as possible we will send you by e-mail a special link for the submission of the *speakers' form* that has been thought in order to help us in gaining all the necessary information and specifications concerning each of you. Therefore you will be requested to insert:

---



Università degli Studi di Catania  
Facoltà di Farmacia

Catania, March 8th 2011

1. Your general information (brief CV and a short size picture to be inserted in the abstracts book);
2. Confirmed presentation title;
3. Possibility to adhere to any additional services (excursion on Mount Etna– eur 60; any eventual accompanying person – conference fee – eur 100; social dinner – eur 50; excursion – eur 60);
4. Abstract submission;
5. Power point presentation.

The above mentioned form can be updated anytime. For logistical reasons, we kindly ask you to confirm us for first what is related to points (1-4).

For what concerns the submission of the power point presentation, we understand that it will require more time. For this reason you will be allowed to insert your presentation not later than one week before the starting of the meeting.

I hope you could really enjoy your stay.

Thank you again for having accepted to participate at the Meeting.

With my Kindest Regards.



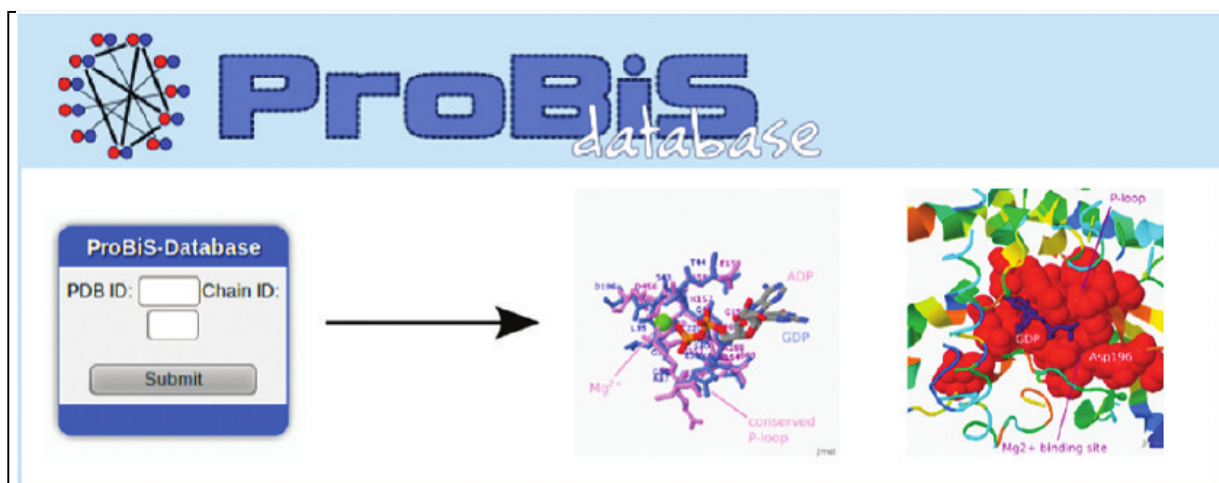
*Prof. Giuseppe Ronsisvalle*



## NARAVOSLOVJE

Področje: 1.07 – Računsko intenzivne metode in aplikacije

Dosežek 1: Podatkovna baza za napovedovanje vezavnih mest na proteinih, Vir: *J. Chem. Inf. Model.*, **2012**, 52, 604-612 (IF=4.675; computer science, interdisciplinary applications ; 1/99).

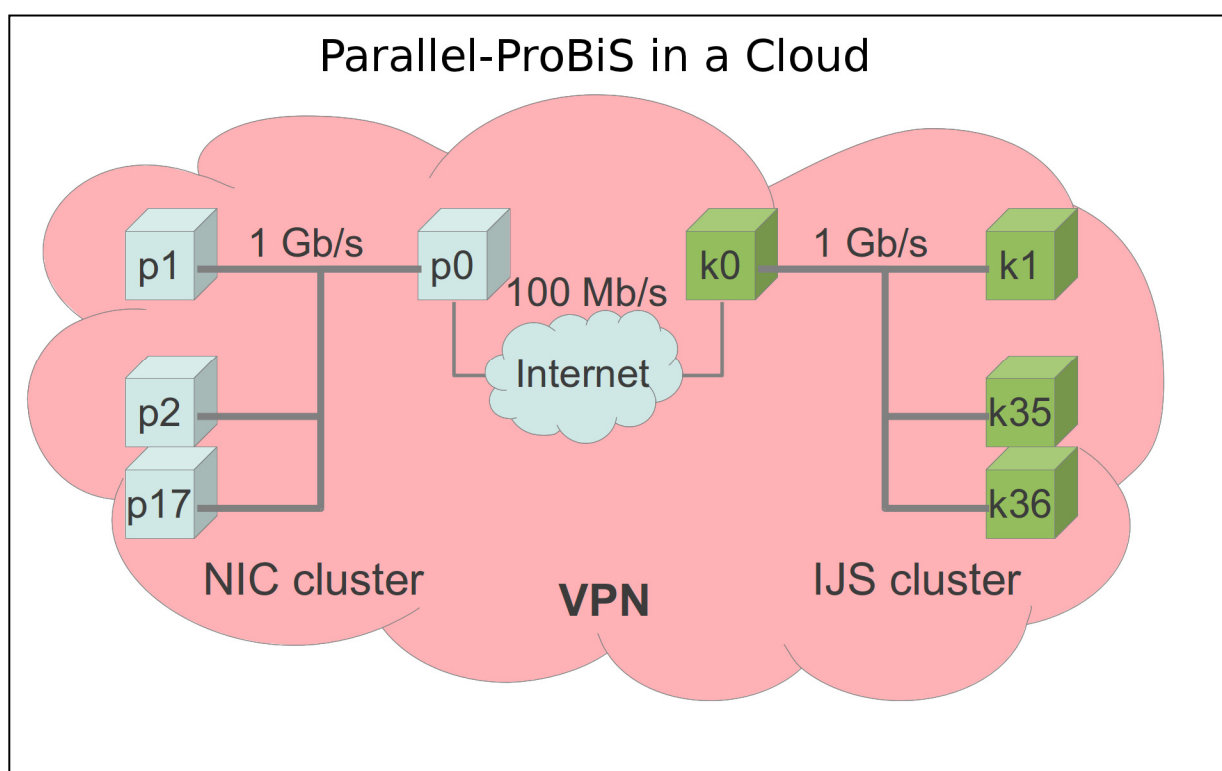


Razvili smo podatkovno bazo ProBiS-Database, prosto dostopno na <http://probis.cmm.ki.si/database>, ki je nova rešitev na področju strukturne primerjave proteinov. Nova podatkovna baza vsebuje vnaprej izračunane lokalne strukturne podobnosti vseh znanih proteinskih struktur z algoritmom ProBiS. Baza omogoča ugotavljanje strukturne podobnosti proteinskih vezavnih mest ter napovedovanje evolucijsko ohranjenih struktur v vezavnih mestih. Zaradi hitre odzivnosti – rezultate uporabnik dobi že v nekaj sekundah - v veliki meri izboljša uporabniško izkušnjo spletnega strežnika ProBiS. Baza je namenjena napovedovanju biokemijske funkcije proteinov z neznano funkcijo iz projektov strukturne genomike.

## NARAVOSLOVJE

Področje: 1.07 – Računsko intenzivne metode in aplikacije

Dosežek 1: Odprtokodni program Parallel-ProBiS, Vir: *J. Comp. Chem.*, **2012**, 33, 2199-2203.



Razvili smo paralelni algoritem Parallel-ProBiS, za iskanje strukturno podobnih vezavnih mest na računalniških gručah. Algoritem Parallel-ProBiS izkazuje skoraj idealno pohitritev v primerjavi z algoritmom ProBiS na gručah sestavljenih iz več 100 procesorjev. Izvorna koda algoritma Parallel-ProBiS je prosto dostopna za akademske uporabnike na naslovu <http://probis.cmm.ki.si/download>.