

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/212



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L4-4277
Naslov projekta	Inovativni proizvodni sistemi za cepiva in regenerativno medicino
Vodja projekta	12728 Aleš Podgornik
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7559
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	1655 BIA Separations d.o.o. Podjetje za separacijske tehnologije d.o.o.
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	105 Nacionalni inštitut za biologijo 106 Institut "Jožef Stefan" 3030 Center odličnosti za biosenzoriko, instrumentacijo in procesno kontrolo 7421 EDUCELL podjetje za celično biologijo d.o.o. Ljubljana
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	4 BIOTEHNIKA 4.06 Biotehnologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	2 Tehniške in tehnološke vede 2.09 Industrijska biotehnologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Cilj projekta je bil razvoj konvektivnih kromatografskih sistemov, ki omogočajo izolacijo različnih bioloških makromolekul, nanodelcev in celic. V ta namen smo razvili tudi produkcijske sisteme, ki so omogočali pripravo za zadostnih količin vzorca.

Za testiranje izolacije matičnih celic smo izbrali robustno celično linijo, eksperimenti pa so seveda potekali tudi z različnimi bakterijskimi sevi. Za namnoževanje virusom podobnih delcev

(VLP-jev) smo izbrali rastlinski sistem tobaka (*Nicotiana benthamiana*), odločili pa smo se za VLPje norovirusa, saj je le-ta glavni povzročitelj nebakterijskega gastroenteritisa in ima torej njegovo pridobivanje tudi praktično vrednost. Ustrezni ekspresijski vektor smo v rastlino vnesli preko bakterijske okužbe z bakterijo rodu *Agrobacterium*.

Tudi na izbor bakteriofagov je vplivala njihova uporabnost, saj smo izbrali bakteriofage, ki napadajo bakterije rodu *Campylobacter*, katera povzroča 400–500 milijonov okužb s hrano letno. Pri bakteriofagih smo se v okviru projekta posvetili poleg izolacije tudi optimizaciji pogojev gojenja, predvsem v bioreaktorju. Težišče raziskav je potekalo na pripravi ustreznih konvektivnih nosilcev, ki omogočajo učinkovito kromatografsko čiščenje celic, VLP-jev in bakteriofagov. En del je zajemal optimizacijo obstoječih metakrilatnih monolitov, kar je vključevalo optimizacijo velikosti por, predvsem pa funkcionalizacijo z različnimi ligandi. Optimirali smo gostoto funkcionalnih skupin ter naravo grafitiranih ročic s ciljem doseganja čim večje propustnosti, vezne kapacitete in izkoristka. Tako smo razvili nosilce z mešanimi grafitiranimi skupinami (hidrofobne in ionsko izmenjevalne interakcije) ter novo metodo karakterizacije takih nosilcev. Razviti nosilci so bili uspešno testirani na različnih makromolekulah, bakteriofagih in VLP-jih. V tem sklopu smo tudi začeli razvijati fraktalne kromatografske nosilce, ki bi nastali z večkratnim dvojčičenjem kristalov titanovega dioksida, pri čemer smo dosegli dvojčičenje v dveh generacijah. Za čiščenje celic smo razvijali konvektivne nosilce z velikimi porami, t.i. kriogeje. Uspeli smo pripraviti nosilce z nizko stopnjo nespecifične interakcij.

ANG

Project goal was development of convective chromatographic system, which enables isolation of various biologic macromolecules, nanoparticles and cells. Along with that we also developed different expression systems to provide sufficient quantities of various samples

For cell isolation appropriate robust cell line was selected while also various bacterial strains were used for monolith testing. Virus like particles (VLP's) were propagated in plant system of *Nicotiana benthamiana* Norovirus particles have been chosen, because norovirus is the major cause of non-bacterial gastroenteritis. Expression vector was introduced into plants through infection with *Agrobacterium*.

Selected bacteriophages have also been chosen because of their potential use. Targets are bacteria from genus *Campylobacter*, which cause between 400 and 500 million food infections per year We optimized phage cultivation conditions, because they have significant effect on the productivity. Key optimization parameters were selection of appropriate bacterial system, optimization of cultivation parameters in bioreactors, as well as appropriate time for infection and termination of the bioprocess.

The main part of the research was development of suitable convective based supports, which will allow efficient chromatographic purification of cells, VLP's and bacteriophage. One approach was to optimize existing methacrylate monoliths, especially in terms of pore diameter and type of ligand. Length of grafted chains and their density was optimized to achieve high permeability, dynamic binding capacity and yield. Grafted monoliths bearing two types of functional groups (namely hydrophobic and ion-exchange) present on a single skeleton were prepared together with method for their characterization. These monoliths were successfully tested on various macromolecules, bacteriophages and VLPs.

We also tried to develop fractal chromatographic support, which should theoretically have better characteristics than existing ones. Our approach was hydrothermal synthesis of rutile forming multigeneration twins and up to second generation was successfully prepared during the project. For cell purification a new generation of large pore support was prepared, so called cryogels. Experiments with cells demonstrated absence of any nonspecific interactions.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Ker je bil projekt zelo interdisciplinaren je delo potekalo v večih sklopih, ki so imeli stično točko predvsem na nosilcih za izolacijo različnih bioloških molekul in nanodelcev. Tako je smiselno sestavljeno tudi zaključno poročilo, ki je razdeležno na sklope bakteriofagi, virusom podobni delci, matične celice ter monolitni nosilci.

Bakteriofagi

Delu na področju bakteriofagov je bilo v začetni fazi osredotočeno na izbiro ustreznih bakteriofagov. Iz obstoječe zbirke smo izbrali bakteriofage z največjim potencialom za antimikrobno uporabo. Za izbrane bakteriofage smo v zbirki sevov bakterije *Campylobacter* identificirali gostiteljske seve v katerih so se bakteriofagi razmnoževali in dosegli tudi najvišje titre (koncentracije). Z izbranimi kombinacijami parov bakteriofag-bakterijski sev smo pričeli z

optimizacijo gojenja na laboratorijskem nivoju, kar je vključevalo gojenje pod pogoji mirovanja v posodah različnih geometrij kot tudi pod pogoji stresanja. Pri tem smo tudi uporabljali sistem, ki je omogočal zasledovanje pH vrednosti in koncentracije raztopljenega kisika v Erlenmajericah. Optimirali smo pogoje rasti bakterije *Campylobacter* in čas inokulacije bakterijske kulture z bakteriofagom. Uspeli smo identificirati ključne faktorje rasti in povišali titer bakteriofagov v kulturah za cel velikostni razred. Z različnimi kombinacijami deležev bakteriofag bakterijski sev smo potrdili robustnost sistema.

Poleg optimizacije pogojev gojenja na laboratorijskem nivoju, smo uspeli tudi z gojenjem v bioreaktorju, kar omogoča pridobivanje znatnih količin bakteriofagov. Posebej pomembno je dejstvo, da smo uspeli povišati maksimalno specifično hitrost rasti bakterije, kar se je odrazilo tudi v krajšanju časa priprave bakteriofagov. Gojenje bakteriofagov v bioreaktorju smo razširili tudi na gojenje bakteriofagov, ki napadajo druge rodove bakterij, kot sta *Salmonella* in *Escherichia*. V prvi fazi smo optimirali pogoje gojenja v šaržnem procesu. Tudi v primeru teh dveh sevov smo dosegli zelo visoko maksimalno specifično hitrost rasti. Ker je znano, da je produktivnost maksimalna pri kontinuirnih procesih, smo poskusili tudi gojenje bakteriofagov izvajati v tem načinu. Pri tem smo se osredotočili na kontinuirno gojenje v dvostopenjskem bioreaktorskem sistemu in uspeli v prvem bioreaktorju doseči ravnotežno stanje za bakterijske celice v drugem pa za bakteriofage ter s tem robustno konstantno pripravo. Kot limitni faktor smo uporabili različne koncentracije kisika, kar je bistveno poenostavilo celoten postopek. Zaradi zmanjšanje verjetnosti mutacij gostiteljskih bakterijskih celic, sta bila volumna v obeh bioreaktorjih različna, s čimer smo tudi dosegali različne stopnje redčenja pri enakem pretoku. Iz te tematike je bila narejena tudi magistrska naloga, nekaj pa jih je še v zaključevanju. Pripravljene bakteriofage za različne bakterijske gostiteljske sisteme smo testirali na metakrilatnih kromatografskih nosilcih, ki so vsebovali različne kemijske skupine in tako vzpostavljale različne interakcije z bakteriofagi. V vseh primerih smo uspeli razviti metodo, ki je omogočala izolacijo specifičnega bakteriofaga z visokim izkoristkom.

Virusom podobni delci (VLP-ji)

Priprava virusom podobnih delcev (VLPjev) je potekala s kloni bakterije rodu *Agrobacterium*, ki so vsebovali ustrezen plazmid, in s katero smo okužili velike liste rastline *Nicotiana benthamiana*. Tej fazi je sledila inokulacija in ekstrakcija VLPjev. Pri optimizaciji pogojev ekstrakcije je največji problem predstavljala detekcija izoliranih VLP-jev. Zaradi odsotnosti dednega materiala uporaba PCR-a ni mogoča, prav tako pa se je izkazalo, da je z ELISA testi v praksi nemogoče razlikovati med delci in monomernimi kapsidnimi proteini, zaradi česar smo sicer lahko potrdili ekspresijo kapsidnih proteinov, metoda pa ni dajala informacije ali so le-ti sestavljeni v VLP-je. Čeprav smo poskušali z različnimi pristopi, vključno s kvarčno kristalno mikrotehniko (QCM) se je kot edina zanesljiva metoda izkazala transmisijska elektronska mikroskopija (TEM). S pomočjo te metode smo potrdili prisotnost VLPjev in tudi videli ikozaedersko zgradbo nastalih delcev, kar je potrdilo, da ne gre za aglomerate. Zanimivo je tudi, da smo opazili dve populaciji nastalih VLP-jev, eno z velikostjo VLPjev okoli 38 nm in drugo z velikostjo okoli 23 nm, kar je verjetno posledica delne spremembe strukture osnovnega kapsidnega proteina, saj je elektroforeza pokazala nekoliko različno molekularno maso. TEM je tudi omogočil optimizacijo pogojev izolacije VLP-jev in njihovo koncentracijo s pomočjo obrajanja. Tako pripravljene VLP-je smo uspeli očistiti do visoke stopnje na monolitnih kromatografskih nosilcih. Zanimivo je, da so močni ionski izmenjevalci navidez homogeno populacijo VLP-jev ponovljivo ločili v tri vrhove, vendar z drugimi tehnikami nismo uspeli zaznati razlik med njimi.

Matične celice

Pri pripravi matičnih celic smo se odločili za celične linije z visoko proliferativno sposobnostjo ter optimizirali pogoje rasti s ciljem pridobivanja čim večjega števila celic. Težišče na tem segmentu je bilo na pripravi ustreznih konvektivnih kromatografskih nosilcev z dovolj velikimi porami in nizkimi o nespecifičnimi interakcijami. Uspeli smo pripraviti nosilec, na katerem so celice različnih velikosti neovirano prehaja in na njih ni prihajalo do nespecifičnih interakcij.

Monolitni nosilci

Polimerni monolitni nosilci

Razvoj nosilcev za ločevanje nanodelcev in celic je potekal v več smereh. Obstoječim metakrilatnim CIM nosilcem optimirali strukturo (predvsem velikost por) s ciljem povečanja

izkoristka pri čiščenju bakteriofagov in VLPjev. Poleg same strukture smo optimirali tudi gostoto liganda nizkomolekularnih funkcionalnih skupin. Vzporedno s tem so potekali eksperimenti grafitiranja s ciljem povečanja njihove kapacitete. Predvsem smo se osredotočili na pripravo t.i. »mixed mode« funkcionalnih skupin, to so skupine, ki imajo mešane interakcije z makromolekulami. Tako pripravljene metakrilatne monolite smo okarakterizirali s proteini in plazmidi ter seveda uporabili za izolacijo bakteriofagov in VLP-jev, kar nadaljujemo tudi po zaključku projekta. Pomemben del raziskav je potekal tudi na karakterizaciji nosilcev. Z inženirsko analizo smo pokazali, da za metakrilatne monolite velja, da je dinamična vezna kapaciteta sorazmerna korenu padca tlaka kar smo tudi potrdili z eksperimenti, prav tako pa smo uspeli razviti in aplicirati metodo za določanje debeline adsorbiranega sloja, s čimer smo dobili podrobne informacije a adsorpcijskih procesih.

V sklopu matičnih celic smo pripravljali t.i. kriogeje z različnimi polimernimi skeleti. Gre za polimerne nosilce z izjemno visoko stopnjo poroznosti in porami velikosti okoli 100 mikrometrov, torej idealne za ločevanje celic. Pokazali smo, da celice neovirano prehajajo skozenj, eksperimenti z ustrezno funkcionalizacijo pa potekajo še po zaključku projekta.

Anorganski nosilci

Po pregledu možnih kemij in načinov priprave monolitov narejenih na osnovi anorganskih oksidov, smo se zaradi kristalnega sistema in relativno velike raziskanosti odločili za pripravo monolitov na osnovi titanovega dioksida, s ciljem priprave kristalov rutila. Pri tem je bil ključnega pomena razvoj hidrotermalnega postopka, ki bo omogočal sintezo rutila, saj pri večini hidrotermalnih postopkov nastaja anataz, ki pa ni primeren za tvorbo željenih dvojčkov. Pri tem smo si pomagali tudi z modeliranjem hidrotermalne sinteze. Rezultati projekta so obetavni, saj nam je že uspela tako sinteza kristalov rutila kot tudi priprava dvojčkov rutila dveh generacij. Tudi eksperimenti v tej smeri še potekajo tudi po zaključku projekta.

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

Ocenjujem, da je bil projekt uspešno realiziran na vseh področjih in smo dosegli mnogo zastavljenih ciljev, ki so privedli do produktov, patentov in publikacij. Delo na nekaterih segmentih (izolacija celic, fraktalni dvojčki) pa se zaradi svoje kompleksnosti nadaljuje tudi po zaključku projekta.

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Program je potekal v skladu za načrtovanim potekom in ni bilo sprememb usmeritev. Prav tako ni prišlo do povečanja ali zmanjšanja projektne skupine, zamenjali pa so se nekateri člani, kateri so tekom izvajanja projekta prekinili delavno razmerje, vendar te menjave niso bistveno vplivale na potek projekta.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	16493846	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Določanje vezne kapacitete metakrilatnih monolitov na osnovi podatkov o padcu tlaka
		ANG	Estimation of methacrylate monolith binding capacity from pressure drop data
	Opis	SLO	V tem delu smo preučili kako lahko na osnovi padca tlaka določimo vezno kapaciteto proteinov in plazmidov za monolite z različnimi porami. Pokazali smo, da je površina monolita obratno sorazmerna premeru por in da je

		padec tlaka obratno sorazmeren kvadratu premera por. Na osnovi tega smo razvili matematični formalizem, ki napoveduje linerano zvezo med vezno kapaciteto in korenem padca tlaka, kar smo tudi eksperimentalno preverili.
	ANG	In this work pressure drop was investigated for an estimation of binding capacity (DBC) of proteins and plasmid DNA for monoliths with different pore sizes. It was demonstrated that methacrylate monolith surface area is reciprocally proportional to pore diameter and that pressure drop on monolith is reciprocally proportional to square pore size. Based on these facts mathematical formalism has been derived predicting that DBC is in linear correlation with the square root of pressure drop what was experimentally confirmed.
	Objavljeno v	Elsevier; Journal of chromatography. A; 2013; Vol. 1272; str. 50-55; Impact Factor: 4.258; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; A': 1; WoS: CO, EA; Avtorji / Authors: Podgornik Aleš, Smrekar Vida, Krajnc Peter, Štrancar Aleš
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	4199288 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Čiščenje plazmidne DNA v enem koraku z metakrilatnimi monoliti vsebujočimi ionsko izmenjevalne in hidrofobne skupine
		ANG Single step plasmid DNA purification using methacrylate monolith bearing combination of ion-exchange and hydrophobic groups
	Opis	SLO V tem članku je opisana priprava metakrilatnih monolitov, ki vsebujejo kombinacijo ionskoizmenjevalnih in hidrofobnih skupin. Kombinacija grafitanih C4 in DEAE skupin je omogočila ločbo OC in SC oblike plazmidne DNA, kot tudi RNA od DNA. Vezna kapaciteta za čisto pDNA je bila 4.7 mg/ml pod ionsko izmenjevalnimi pogoji in 2.1 mg/ml pod hidrofobnimi. V enem kromatografskem koraku smo lahko izolirali pDNA in odstranili preko 99% RNA, HCP in gDNA, kapaciteta pa je bila 1.5 mg pDNA iz celičnega lizata/ ml monolita.
		ANG In this work methacrylate monoliths bearing different combination of hydrophobic and ionexchange groups were prepared. Monolith bearing combination of grafted C4 methacrylate groups and DEAE groups was found to enable separation of open circular (OC) from supercoiled (SC) pDNA forms and RNA from pDNA. Pure pDNA dynamic binding capacity was 4.7 mg/ml under IEX conditions and 2.1 mg/ml under HIC conditions. Single step purification enabled removal of over 99% of RNA, host cell proteins (HCP) and genomic DNA (gDNA) demonstrating capacity to purify around 1.5 mg of pDNA/ml of monolith from cell lysate.
	Objavljeno v	Elsevier; Journal of chromatography. A; 2013; Vol. 1276; str. 58-64; Impact Factor: 4.258; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; A': 1; WoS: CO, EA; Avtorji / Authors: Smrekar Vida, Smrekar Franc, Štrancar Aleš, Podgornik Aleš
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	4263032 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Hitra ločba velikih biomolekul s kratkimi monolitnimi kolonami
		ANG Fast separation of large biomolecules using short monolithic columns
	Opis	SLO V tem preglednem članku je analizirano kako vpliva linearni gradient na ločevanje velikih molekul, še posebej na širjenje vrhov.
		ANG In this review brief introduction to the monoliths is given with the emphasize on the theory of separation of large molecules, particularly on a linear gradient elution and estimation of peak broadening.
		Elsevier; Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the

	Objavljeno v	biomedical and life sciences; 2013; Vol. 927; str. 80-89; Impact Factor: 2.694; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; WoS: CO, EA; Avtorji / Authors: Podgornik Aleš, Yamamoto Shuichi, Peterka Matjaž, Lendero Krajnc Nika	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	21235430	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uporaba monolitov za izolacijo biodelcev
		ANG	Application of monoliths for bioparticle isolation
	Opis	SLO	Podan je pregled obstoječih raziskav na področju izolacije virusov in celic
		ANG	An overview of virus and cells isolation is given
	Objavljeno v	Wiley-VCH-Verl.; Journal of separation science; 2012; Vol. 35, no. 22; str. 3059-3072; Avtorji / Authors: Podgornik Aleš, Lendero Krajnc Nika	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	4353144	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uporaba monolitnih poroznih materialov za čiščenje bioloških molekul in delcev
		ANG	Application of monolithic porous materials for purification of biological molecules and particles
	Opis	SLO	V poglavju smo opisali značilnosti kovektivnih kromatografskih monolitov in različne aplikacije na področju bioloških makromolekul in virusov
		ANG	In this chapter we described characteristics of convective chromatographic monoliths and various applications for biologic macromolecules and viruses
	Objavljeno v	Nova Publishers; Advanced functional polymers and composites; 2013; Str. 143-180; A': 1; Avtorji / Authors: Podgornik Aleš, Lendero Krajnc Nika	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	LABBio d.o.o.
		ANG	LABBio d.o.o.
	Opis	SLO	V letu 2012 je COBIK z nekaterimi člani projektne skupine ustanovil podjetje LBABio d.o.o., ki ima poslanstvo organiziranja praktičnih delavnic zaključnih proces makromolekul poimenova BTC.
		ANG	In 2012, COBIK together with some members of project team founded company LBABio d.o.o. having mission to worldwide organize practical courses on downstream processing of macromolecules named BTC.
	Šifra	F.20 Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Objavljeno v	poslovni register Slovenije AJPES	
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela	
2.	COBISS ID	4357496	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Določanje debeline plasti snovi vezane na porozni sloj z merjenjem sprememb padca tlaka

		ANG	Detemination of adsorbed layer thickness on porous support using pressure drop difference
Opis		SLO	Razvit in testiran je matemetični formalizem, ki omogoča določitev debeline adsorbiranega sloja na osnovi merjenja padca tlaka
		ANG	In this patent is presented mathematical formalism which was also experimentally verified, that enable determination of thickness of adsorbed layer based on pressure drop data.
Šifra	F.33 Patent v Sloveniji		
Objavljeno v	Ministrstvo za gospodarski razvoj in tehnologijo, Urad RS za intelektualno lastnino; 2013; Avtorji / Authors: Podgornik Aleš, Smrekar Vida, Etzel Mark Raymond		
Tipologija	2.24 Patent		
3.	COBISS ID	7722873	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Optimizacija pridobivanja bakteriofagov v bioreaktorju
		ANG	Optimization of bacteriophage production in bioreactor
Opis		SLO	Opisan je postopek gojenja in izolacije bakteriofagov bakterije Campylobacter v bioreaktorju
		ANG	Protocol for production and isolation of bacteriophages having bacteria Campylobacter as a host in a bioreactor is presented
Šifra	D.10 Pedagoško delo		
Objavljeno v	[E. Zaletel]; 2013; XII, 63 f., [4] f. pril.; Avtorji / Authors: Zaletel Eva		
Tipologija	2.09 Magistrsko delo		
4.	COBISS ID	27605543	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Hidrotermalna sinteza sinteza zdvojičenega rutilnega TiO ₂
		ANG	Hydrothermal synthesis of twinned rutile TiO ₂
Opis		SLO	Opisan je postopek priprave rutilnih dvojčkov prve in druge generacije
		ANG	Method for synthesis of rutile exhibiting first and second generation twins
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci		
Objavljeno v	Institut Jožef Stefan; Program and abstract book; 2014; Str. 37; Avtorji / Authors: Jordan Vanja, Podlogar Matejka, Umek Polona, Podgornik Aleš, Rečnik Aleksander		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
5.	COBISS ID	31472857	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Proizvodnja in karakterizacija virusom podobnih delcev norovirusa iz Nicotiana benthamiana
		ANG	Production and characterization of Nicotiana benthamiana expressed norovirus like particles
Opis		SLO	Prikazan je postopek infekcije in izolacije VLP-jev kot tudi prednosti in slabosti različnih tehnik njihove karakterizacije
		ANG	Protocol of infection and isolation of VLP is presented together with advantages and challanges of various techniques for their characterization
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci		
Objavljeno v	s. n.]; Book of abstracts; 2014; Str. 35; Avtorji / Authors: Janež Nikolaja, Sevšek Patrik, Morisset Dany, Gutierrez-Aguirre Ion, Ravnikar Maja, Podgornik Aleš, Peterka Matjaž		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

Nekateri člani projektne skupine smo v letih 2011 in 2013 organizirali praktične mednarodne delavnice zaključnih procesov BTC (Biodownstream Technology Course) kateri so prisostvovali udeleženci z različnih kontinentov. Delavnice so bile v Sloveniji, ena pa tudi v Indiji. Več podrobnosti o dogodkih lahko najdemo npr. na <http://btc.lbabio.com/btc/btc2013> in <http://btc.lbabio.com/btc/btcindia2013>.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Rezultati projekta so doprinesli k boljšemu razumevanju adsorpcijskih mehanizmov in karakterizacije konvektivnih monolitnih kromatografskih nosilcev, kot tudi različne nove postopke funkcionalizacije. Graftirani metakrilatni monoliti z različnimi funkcionalnimi skupinami prisotnimi na istem nosilcu so omogočili vpogled v kompleksne transportne procese, pogojene s površinsko difuzijo, protitočno difuzijo, entropično stabilizacijo nizkomolekularnih snovi znotraj graftiranih slojev ter sterično izključitvijo, ponovno kot posledico graftiranih slojev. Prav tako se je izkazalo, da je aktivnost skupin znotraj graftiranega sloja manjša od aktivnosti skupin, ki so kovalentno vezane direktno na skelet monolita. Navedena opažanja omogočajo bolj natančno napovedovanje adsorpcije in posledično lažjo ter predvsem učinkovitejšo uporabo tovrstnih nosilcev v procesih čiščenja.

Pomemben prispevek na področju znanosti je tudi možnost hidrotermalne sinteze rutilnih dvojčkov, kar bi lahko v bodočnosti privedlo do popolnoma nove generacije konvektivnih nosilcev, uporabnih tako v zaključnih procesih kot tudi precej širše kot npr. pri katalizi. Eksperimenti na področju bakteriofagov so pokazali, da jih je mogoče učinkovito gojiti tudi v kontinuirnih procesih, še posebej pomembna pa je možnost, da z optimizacijo pogojev lahko dosežemo vsaj dvakrat višjo maksimalno specifično hitrost rasti bakterije *Campylobacter*, kot je bila dosedaj opisana v literaturi. Pomembno ugotovitev predstavlja tudi dejstvo, da so tudi pri visokotlačni tekočinski kromatografiji strižne sile dovolj nizke, da ne pride do razpada VLP-jev.

ANG

Project results contributed to better understanding of adsorption phenomena mechanisms, characterization of convective monolithic chromatographic supports and also led to development of novel functionalization procedures. Grafted methacrylate monoliths bearing different functional groups on the same support enable study of complex adsorption phenomena affected by surface diffusion, countercurrent diffusion, entropic stabilization of low molecular compound inside grafted layers and steric exclusion, again as a consequence of grafted layer. We also demonstrated that that inside grafted layers activity of functional groups differs from the activity of same type of groups linked directly on monolith skeleton. Based on this finding it is possible to better describe adsorption and consequently simpler and more efficient incorporation of such supports into downstream processing.

In the field of inorganic supports experiments performed during this experiment demonstrated possibility of rutile twin hydrothermal synthesis what might result in novel type of convective supports applicable also to downstream processing but also in many other areas like e.g. catalysis.

We also demonstrated that it is possible to produce bacteriophages in continuous processes together with the fact that by optimization of growth conditions we achieved 2-fold higher maximal specific growth of *Campylobacter* that previously described in the literature. Another interesting conclusion is related to norovirus VLPs for which it was shown that they are not degraded by shear forces caused by HPLC.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Razviti postopki na osnovi monolitnih kromatografskih nosilcev omogočajo izjemno hitro in učinkovito pridobivanje zadostnih količin bakteriofagov in VLP-jev s čistostjo primerno za humano uporabo. Hitrost pri njihovem pridobivanju je, poleg zagotavljanja zadostne količine, pomembna predvsem ob izbruhu epidemij, ko je pomemben vsak dan, za preprečevanje nadaljnjega širjenja okužbe s čimer v primeru epidemije s smrtonosnimi bakterijami tudi drastično zmanjšamo število človeških žrtev. Z razvojem novih procesov čiščenja temeljnih na konvektivnih metakrilatnih kromatografskih nosilcih, dosegamo povečanje produktivnosti za cel velikostni red, prav na osnovi pospešitve procesa izolacije. Zaradi nizkega potrebnega števila korakov izolacije, pa so razviti nosilci in procesi, ki na njih temeljijo, pomembni tudi zaradi pridobivanja zadostnega števila bakteriofagov in VLP-jev, kot nadomestkov za antibiotike oziroma cepiv, po nizki ceni. To omogoča njihovo dostopnost bistveno večjemu številu ljudi po celem svetu.

Zaradi navedenega imajo uspešni rezultati projekta velik pomen za zdravje ljudi na splošno, seveda pa njihova aplikacija v prakso pomeni dodano vrednost za sofinancerja projekta, saj povečuje dodano vrednost in s tem lažje doseganje večjega tržnega deleža ter posledično večje število delovnih mest ter s tem slovenskemu gospodarstvu.

ANG

Developed methods based on monolithic chromatographic supports enable significantly faster and more efficient production of bacteriophages and VLPs with purity suitable of human treatment. This is of extreme importance in case of epidemic or even pandemic threat where each day of delay in providing vaccines might results in several hundred or even thousands of casualties. As such processes provide for an order of magnitude higher productivity it is obvious sufficient quantities can be produced. Due to lower number of required purification steps the overall production costs are substantially reduced enabling much lower costs of final products based on bacteriophages and VLPs that might be used as antibiotic substitutes or vaccines, and therefore much broader accessibility for humans worldwide.

Because of that it can be anticipated that result produced throughout this project might have substantial impact on human health in general wile on the other hand represent substantial added values for investor increasing accessibility to new markets and consequently need for new employments.

10. 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	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	

	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	Delno
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	

	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	▼
	Uporaba rezultatov	▼
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	▼
	Uporaba rezultatov	▼

Komentar

Zaradi svoje interdisciplinarnosti je projekt prinesel rezultate in napredek na zelo različnih področjih - od priprave anorganskih nosilcev do konkretnih postopkov izolacije. Nekateri rezultati so že v uporabi pri sofinancerju, nekateri so bili objavljeni, mnogo eksperimentov pa je še v teku zaradi česar lahko pričakujemo uporabo in objavo rezultatov v prihodnosti.

11.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	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar

Zaradi interdisciplinarnosti projekta in posledično rezultatov doseženih na različnih tematikah je tudi stopnja doseganja aplikacije različna. Tako so npr. rezultati funkcionalizacije že v uporabi, sinteza kristalnega monolita na osnovi hidrotermalnega dvojčičenja pa je še v zgodnji fazi. Zato tudi odgovori gornji predstavljajo neko povprečno oceno.

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer		
1.	Naziv	BIA Separations GesmbH	
	Naslov	Europastrasse 8 9524 Villach, Austria	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	100.000	EUR

Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		27	%
Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja			Šifra
	1.	Napovedovanje kromatografskih lastnosti na osnovi padca tlaka	A.01
	2.	Nova možnost uporabe kromatografskih monolitov	F.33
	3.	Boljše razumevanje strukture monolita za specifične aplikacije	F.02
	4.	Interdisciplinarni tim, ki omogoča pretok različnih znanj, izkušenj in potreb specifičnega področja	F.03
	5.		
Komentar			
Ocena	Doseženi rezultati imajo velik potencial za nove aplikacije kot tudi morebitne nove produkte, nekateri med njimi so že uporabljeni v novih izdelkih pa tudi v proizvodnih postopkih. Poleg tega se kažejo možnosti na širitev na nove trge, kot posledica novih spoznanj v pripravi monolitov različne strukture in kemije. Mnogo rezultatov pa bo doživelo svojo uporabo v prihodnosti in so še v fazi testiranja. Zato ocenjujemo projekt kot pozitiven in stopnjo uporabnih rezultatov nad pričakovanji.		

13. Izjemni dosežek v letu 2014¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

/

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

/

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:

BIA Separations d.o.o. Podjetje za
separacijske tehnologije d.o.o.

Aleš Podgornik

ŽIG

Kraj in datum:

Ajdovščina

16.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/212

- ¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)
- ² 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](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ⁴ 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](#)
- ⁵ 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](#)
- ⁶ 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](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)
- ⁸ 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](#)
- ⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.rrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)
- ¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (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.rrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.rrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a
6E-24-8D-53-0C-5C-56-D2-8D-83-EC-BF-02-6A-91-F3-8D-B3-0A-FC