

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације Николине Г. Сибинчић, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 12. јуна 2025. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата Николине Г. Сибинчић, мастер хемичара, пријављене под насловом: **„Биохемијска карактеризација, испитивање биолошке активности, применљивости и ризика од алергености протеина и хидролизата протеина из одабраних одрживих извора хране“.**

На основу увида у поднету документацију, као и увида у досадашњи рад кандидаткиње, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Николина Г. Сибинчић рођена је 22. 10. 1996. г. у Бањој Луци, Босна и Херцеговина. Основну школу и Гимназију у Бањој Луци завршила је са одличним успехом. Основне академске студије на студијском програму Хемија – наставни смер на Природно-математичком факултету Универзитета у Бањој Луци уписала је ак. 2015/16 г. Током студија била је стипендиста Министарства за научнотехнолошки развој и високо образовање. Одбраном завршног рада под насловом „Одређивање концентрације глутатиона у хуманим еритроцитима“ завршила је основне студије 2019. г. и стекла звање професор хемије. Основне академске студије завршила је са просечном оценом 9,63 (девет и 63/100) и оценом 10 на завршном раду. Похађала је припремни програм за стране студенте као добитник стипендије Владе Руске Федерације за 2019/20. г. на Санктпетербуршком државном истраживачком универзитету информатичких технологија, механике и оптике, чиме је стекла услов за наставак студија у Русији. Двогодишње мастер студије на Институту за хемију Санктпетербуршког државног универзитета уписала је 2020/21. г. Одбраном

завршног рада под насловом „Развој биоаналитичких система за проучавање инхибитора карбонске анхидразе“ при Катедри за медицинску хемију завршила је мастер студије 2022. г. и стекла звање мастер хемичар са 120 ЕСПБ бодова. Добитник је универзитетске значке за изузетан успех (5,0). Диплома је нострификована на Универзитету у Београду са просеком 9.51 (9 и 51/100).

Докторске академске студије на студијском програму Биохемија на Хемијском факултету Универзитета у Београду уписала је 2022/23. г. при Катедри за Биохемију под менторством доцента др Марије Стојадиновић. До сада је положила пет од шест испита предвиђених планом и програмом са просечном оценом 10 (десет) и остварила 110 ЕСПБ бодова. Запослена је на Универзитету у Београду – Иновационом центру Хемијског факултета од 2023. г. у звању истраживач-приправник. Од 2023. г. ангажована је на Катедри за биохемију као сарадник у настави за извођење вежби на предметима Основе рада са ћелијским културама (426B2) и Увод у биохемију (408A2).

Учесник је на међународним пројектима ANSO-TP-2022-06 „Comparison of seafood and house dust mite sensitization profiles in allergic patients from Asia and Europe“ (2023-2025); GFI „Comprehensive platform for selecting and producing algal extracts as cell media components for meat cultivation - ALG2MEAT“ (2023-2026) и на националном пројекту Фонда за науку „Exploring the potential of algal-derived (chromo)peptides as serum replacement components for meat cultivation - Пер4Meat“ (2024-2026). Члан је Биохемијског друштва Србије и млађи члан Европске академије за алергију и клиничку имунологију. Добитник је гранта Федерације европских биохемијских друштава (FEBS) за учешће на 23. FEBS Форуму младих научника (YSF 2024) и 48. FEBS конгресу у Италији. У мају и јуну 2024. г. боравила је на Институту Каролинска (Шведска) у Лабораторији за имунологију и респираторну медицину у оквиру ANSO-TP-2022-06 пројекта.

Б. Објављени радови и саопштења

Николина Сибинчић је први аутор на два рада и коаутор на једном раду који су објављени у међународним часописима (M21, M22) и три саопштења на међународним скуповима штампаних у изводу (M34).

Радови објављени у водећем међународном часопису (M21)

1. Shetnev, A., Tarasenko, M., Kotlyarova, V., Baykov, S., Geyl, K., Kasatkina, S., **Sibinčić, N.**, Sharoyko, V., Rogacheva, E. V., Kraeva, L. A. (2023). External oxidant-free and transition metal-free synthesis of 5-amino-1,2,4-thiadiazoles as promising antibacterials against ESKAPE pathogen strains. *Molecular diversity*, 27(2), 651–666. doi: 10.1007/s11030-022-10445-1

2*. **Sibincic, N.**, Prodic, I., Apostolovic, D., Wai, C. Y., Leung, A. S. Y., Stojadinovic, M. (2025). Insights into Isolation and Purification Strategies of Egg Allergens. *Foods*, 14(11), 1944. doi: 10.3390/foods14111944

Радови објављени у међународном часопису (M22)

1. **Sibinčić, N.**, Kalinin, S., Sharoyko, V., Efimova, J., Gasilina, O. A., Korsakov, M., Gureev, M., Krasavin, M. (2023). A Series of Trifluoromethylisoxazolyl- and Trifluoromethylpyrazolyl-Substituted (Hetero)aromatic Sulfonamide Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis, and Convenient Prioritization Workflow for Further *In Vivo* Studies. *Medicinal chemistry (Sharikhah (United Arab Emirates))*, 19(2), 193–210. doi: 10.2174/1573406418666220831112049

Саопштења са скупова међународног значаја штампана у изводу (M34)

1. **Sibinčić, N.**, Krstić Ristivojević, M., Stojanović M., Mladenović Stokanić, M., Vasović, T., Ćirković Veličković, T., Stojadinović, M. *Expression of recombinant SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in mammalian cells*. XII International Conference of the Serbian Biochemical Society: Biochemistry in Biotechnology, p. 91-91, September 21-23, 2023, Belgrade, Serbia.

2. Veličković, L., **Sibinčić, N.**, Stojadinović, M., Gligorijević, N., Nikolić, M., Srdić, T., Minić, S. *Exploring if Porphyra sp. extract functions as serum substitute in HT29 cell culture*. XII International Conference of the Serbian Biochemical Society: Biochemistry in Biotechnology, p. 82-82, September 21-23, 2023, Belgrade, Serbia.

3. Ivanov, A., Krstić Ristivojević, M., Veličković, L., **Sibinčić N.**, Stojadinović M., Gligorijević N., Nikolić M., Minić S. *The potential of R-phycoerythrin as an albumin substitute for cell growth in meat cultivation*. XIII International Conference of the Serbian Biochemical Society: Amplifying Biochemistry Concepts, p. 63-63, September 19-20, 2024, Kragujevac, Serbia.

*Наведени рад није део истраживања које кандидат спроводи у оквиру докторске дисертације

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемијске науке

Ужа научна област: Биохемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања теме докторске дисертације кандидаткиње Николине Сибинчић обухвата добијање и биохемијску карактеризацију протеина и хидролизата протеина из одрживих извора хране са циљем процене њихове биолошке активности и потенцијала за примену у прехранбеној индустрији. Истраживања ће обухватити могућност коришћења протеинских екстраката и хидролизата из алги и јестивих инсеката као замене за фетални говеђи серум (FBS) у медијумима за гајење ћелија, са циљем производње синтетичког меса. Поред тога, кандидаткиња ће испитати антиоксидативне, антиинфламаторне и антиалергијске ефекте припремљених протеинских препарата, како би проценила биолошку активност битну за употребу функционалних додатака храни. За процену безбедности за људску употребу, посебна пажња биће посвећена анализи алергености протеина из одрживих извора, као што су морски бескичмењаци и јестиви инсекати, који представљају одрживе алтернативе традиционалном месу.

3. Циљ научног истраживања

Циљ ове докторске дисертације је оптимизација припреме протеина и припреме њихових хидролизата из одабраних алтернативних и одрживих извора хране, као и развој метода за свеобухватну оцену њихових биохемијских, биолошких и функционалних карактеристика, као и процена алергености где је могуће.

Специфични циљеви истраживања су:

- Припрема и биохемијска карактеризација протеинских екстраката и њихових хидролизата из алги и јестивих инсеката;
- Испитивање потенцијала протеинских екстраката и њихових хидролизата за замену феталног говеђег серума у технологији култивисаног меса, тј. ћелијској биотехнологији;
- Испитивање антиоксидативног, антиинфламаторног и антиалергијског потенцијала препарата, као битне особине функционалне хране;

- Идентификација и карактеризација главних и укрштено реактивних алергена морских бескичмењака и јестивих инсеката и студије укрштене реактивности са грињама.

4. Методе истраживања

С обзиром на захтеве исказане у циљевима, у току израде ове докторске дисертације биће коришћене следеће експерименталне методе:

- 1) Биће окарактерисан састав добијених протеинских екстраката и њихових хидолизата (концентрација протеина, шећера, фенола), а у хидролизатима ће бити праћен и степен хидролизе колориметријским и електрофоретским методама анализе протеина и пептида.
- 2) Потенцијал протеина и њихових хидролизата за замену FBS у ћелијској култивацији, али и технологији култивисаног меса, биће анализиран тестовима цитотоксичности, а који се заснивају на различитим механизмима. Тестирање ће се спровести на ћелијским линијама CHO-K1, ZEM2S, MACK1, QM7 у присуству различитих концентрација FBS-а. На основу добијених резултата, пратиће се и раст, морфологија и пролиферација наведених ћелијских линија у присуству најпотентнијих замена за FBS. Одабрани препарати са најпотентнијим својствима биће даље испитивани у погледу способности подржавања диференцијације ћелијских линија попут MACK1 или QM7.
- 3) Антиоксидативни капацитет препарата биће процењен колориметријским методама које се заснивају на различитим механизмима.
- 4) Антиинфламаторни и антиалергијски потенцијал одабраних препарата биће оцењен у ћелијским функционалним есејима активације макрофага (инфламаторни модел систем) и дегранулације базофила или мастоцита (алергијски ефекторски модел систем).
- 5) Специфичност и укрштена реактивност IgE антитела из серума пацијената алергичних на морске плодове и/или гриње биће одређена у имунохемијским тестовима (ELISA, Western-blot) на протеине или протеинске екстракте морских плодова, гриња и јестивих инсеката. Квантификација специфичних IgE антитела биће урађена у одабраним серумима у партнерским институцијама. Алергени потенцијал одабраних протеина биће испитан и у функционалним ћелијским тестовима дегранулације базофила или мастоцита. Поред ћелијских есеја, алергеност протеина на основу хомологије секвенци биће процењена коришћењем биоинформатичких алата. Уз Извештај се прилаже и

етичка сагласност Етичке комисије Хемијског факултета - Универзитета у Београду: решење бр. 1-7/2025 од 1.7.2025.г.

- 6) Протеин тропомиозин, познати алерген из горе наведених извора, биће изолован из морских плодова (шампа или козица) и структурно окарактерисан спектроскопским техникама, како би се праћењем понашања протеина у различитим условима потенцијално објаснила његова алергеност наспрам неалергених хомологих протеина из других извора протеина (месо).

5. Актуелност проблематике у свету

Демографске анализе показују да ће светска популација у наредним деценијама значајно порасти, што ће довести до велике потражње за одрживим и квалитетним изворима протеина. Савремени изазови као што су недостатак обрадивог земљишта и негативне последице неконтролисане аграрне производње указују на неодложну потребу за одрживим алтернативним решењима. У том контексту, протеини из неконвенционалних извора као што су алге, инсекти и култивисано месо препознати су као обећавајућа допуна традиционалним изворима. Ипак, њихова заступљеност на глобалном тржишту за сада остаје ограничена.

Алге/цијанобактерије и јестиви инсекти, у складу са важећим прописима Европске уније (Регулатива ЕУ 2015/2283), сврставају се у категорију *нове хране* (енгл. *novel food*), пре свега захваљујући високом садржају хранљивих материја. Поред нутритивне вредности, протеински хидролизати инсеката одликују се и повољним техно-функционалним својствима [1]. Култивисано месо (енгл. *cultivated* или *cultured meat*) представља један од иновативних облика нове хране, који се издваја по етичким, еколошким и економским предностима у односу на традиционално месо. Ова врста меса добија се узгојем животињских ћелија у строго контролисаним лабораторијским условима, при чему је од суштинског значаја избор одговарајућег ћелијског медијума који подржава пролиферацију и диференцијацију ћелија. У том контексту, FBS се најчешће користи као неопходна компонентна медијума, иако је његова примена повезана са бројним ограничењима – од етичких и еколошких до економских, уз додатни проблем недефинисаног састава и потенцијалног ризика од микробиолошке контаминације.

Од значаја за истраживања у овој области су CHO-K1 (епителоидне ћелије јајника кинеског хрчка (*Cricetulus griseus*)), ZEM2S (ембрионални фибробласти зебрице (*Danio rerio*)), MACK1 (миобласти атлантске скуше (*Scombrus scombrus*)) и QM7 (фибробласти јапанске препелице (*Coturnix coturnix japonica*)) ћелијске линије. Ћелијске линије QM7 и MACK1, због свог мишићног порекла, представљају релевантне моделе у истраживањима усмереним ка производњи култивисаног меса [2]. Са друге стране, ZEM2S линија је препозната као релевантан модел за развој ћелијске производње морских плодова [3]. Резултати добијени на CHO-K1 линији указују на могућност примене алтернативних протеина и њихових хидролизата у производњи рекомбинантних протеина, имајући у виду ефикасност овог експресионог модела. Иако је у литератури забележено више истраживања која потврђују потенцијал појединих алги и јестивих инсеката у оквиру ћелијске култивације [1,4,5], већина тих студија је краткорочног карактера. Насупрот томе, дугорочна истраживања која обухватају испитивања ефеката кроз више ћелијских пасажа и даље су малобројна [6,7].

Уз потенцијал за постизање позитивних ефеката, примену алтернативних протеина неопходно је пратити одговарајућим методама процене квалитета и безбедности, јер исти могу носити ризик од присуства алергена, тешких метала, патогених микроорганизама, пестицида и других контаминаната. С обзиром на растућу учесталост алергија на храну, испитивање алергеног потенцијала алтернативних протеинских извора представља кључни сегмент у процени њихове безбедности. Посебан изазов у овом контексту отежава структурна сличност алергена међу врстама, што доводи до укрштене реактивности — пример за то је тропомиозин, који се налази у грињама, морским бескичмењацима (попут шкољки и шкампа) и јестивим инсектима [8]. Претпоставља се да је изложеност тропомиозину из гриња, путем удисања или имунотерапије, значајан фактор у развоју алергије на морске плодове [9]. Поред тога, литературни подаци указују на географске варијабилности у алергеном профилу гриња и морских плодова, нарочито у односу на доминантне алергене [10]. Стога је неопходно спровести детаљну карактеризацију и других потенцијално алергених протеина из ових извора ради прецизније процене ризика за осетљиве популационе групе. Алтернативни извори протеина као што су алге, јестиви инсекти, морски организми и култивисано месо представљају значајан потенцијал за смањење еколошког отиска и економских трошкова, уз могућност да допринесу задовољавању глобалних нутритивних потреба.

6. Очекивани резултати

Током израде докторске дисертације очекује се да ће бити оптимизовано добијање протеинских екстраката и њихових хидролизата из одабраних алтернативних извора хране, попут алги и јестивих инсеката. Добијени препарати биће детаљно биохемијски окарактерисани, укључујући одређивање садржаја протеина, шећера, фенолних једињења и степена хидролизе. Истраживање ће пружити податке о могућности примене ових препарата као замене за FBS у ћелијској култивацији, чиме ће се отворити пут ка развоју етички, еколошки и економски одрживијих система за производњу култивисаног меса. Оцењивањем антиоксидативних, антиинфламаторних и антиалергијских својстава добијених екстраката и хидролизата, биће добијен увид у њихов потенцијал за примену у формулацији функционалне хране. Анализа алергености протеина из одрживих извора, као што су морски бескичмењаци и јестиви инсекати, који представљају одрживе алтернативе традиционалном месу, помоћу серума пацијената из географски различитих популација допринеће поузданијој процени алергеног ризика ових и њима сличних протеинских извора. Добијени резултати пружиће релевантну научну основу за потенцијалну примену алтернативних протеина у прехранбеној и биотехнолошкој индустрији, у складу са глобалним захтевима за одрживошћу, безбедношћу и нутритивним квалитетом хране. У контексту све већих изазова повезаних са пренасељеношћу, смањењем обрадивих површина и несташицом хране, истраживани извори протеина могу представљати значајан допринос у креирању одрживих решења.

7. Литература

- [1] Batish, I., Zarei, M., Nitin, N., Ovissipour, R. (2022). Evaluating the Potential of Marine Invertebrate and Insect Protein Hydrolysates to Reduce Fetal Bovine Serum in Cell Culture Media for Cultivated Fish Production. *Biomolecules*, 12(11), 1697. doi: 10.3390/biom12111697.
- [2] Lawson, M. A., Purslow, P. P. (2000). Differentiation of myoblasts in serum-free media: effects of modified media are cell line-specific. *Cells, tissues, organs*, 167(2-3), 130–137. doi: 10.1159/000016776.
- [3] Nikkhah, A., Rohani, A., Zarei, M., Kulkarni, A., Batarseh, F. A., Blackstone, N. T., Ovissipour, R. (2023). Toward sustainable culture media: Using artificial intelligence to optimize reduced-

serum formulations for cultivated meat. *The Science of the total environment*, 894, 164988. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164988.

[4] Amirvaresi, A., Ovissipour, R. (2024). Assessment of plant-and microbial-derived protein hydrolysates as sustainable for fetal bovine serum in seafood cell culture media. *Future Foods*, 10, 100443. doi: 10.1016/j.fufo.2024.100443.

[5] Ghosh, J., Haraguchi, Y., Asahi, T., Nakao, Y., Shimizu, T. (2023). Muscle cell proliferation using water-soluble extract from nitrogen-fixing cyanobacteria *Anabaena* sp. PCC 7120 for sustainable cultured meat production. *Biochemical and biophysical research communications*, 682, 316–324. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.10.018.

[6] Kim, C. H., Lee, H. J., Jung, D. Y., Kim, M., Jung, H. Y., Hong, H., Choi Y.-S., Yong H. I., Jo, C. (2023). Evaluation of fermented soybean meal and edible insect hydrolysates as potential serum replacement in pig muscle stem cell culture. *Food Bioscience*, 54, 102923. doi: 10.1016/j.fbio.2023.102923.

[7] Stout, A. J., Rittenberg, M. L., Shub, M., Saad, M. K., Mirliani, A. B., Dolgin, J., Kaplan, D. L. (2023). A Beefy-R culture medium: Replacing albumin with rapeseed protein isolates. *Biomaterials*, 296, 122092. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122092.

[8] Lamberti, C., Nebbia, S., Cirrincione, S., Brussino, L., Giorgis, V., Romito, A., Marchese, C., Manfredi, M., Marengo, E., Giuffrida, M. G., Rolla, G., Cavallarin, L. (2021). Thermal processing of insect allergens and IgE cross-recognition in Italian patients allergic to shrimp, house dust mite and mealworm. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 148, 110567. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110567.

[9] Wong, L., Huang, C. H., Lee, B. W. (2016). Shellfish and House Dust Mite Allergies: Is the Link Tropomyosin?. *Allergy, asthma & immunology research*, 8(2), 101–106. doi: 10.4168/aa.2016.8.2.101.

[10] Lamara Mahammed, L., Belaid, B., Berkani, L. M., Merah, F., Rahali, S. Y., Ait Kaci, A., Berkane, I., Sayah, W., Allam, I., Djidjik, R. (2022). Shrimp sensitization in house dust mite algerian allergic patients: A single center experience. *The World Allergy Organization journal*, 15(4), 100642. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100642.

Г. Закључак

На основу изложеног у Извештају Комисија оцењује да је предложена тема актуелна, научно утемељена и у складу са савременим тенденцијама у области биохемије хране и истраживања алтернативних извора протеина. Очекује се да ће резултати планираног истраживања представљати значајан допринос даљем развоју ове научне области, као и да ће пружити вредне увиде у контексту безбедности хране, очувања животне средине и постизања прехранбене одрживости. У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Комисија констатује да кандидат испуњава све предвиђене услове за одобрење израде докторске дисертације. Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да кандидаткињи Николини Г. Сибинчић, мастер хемичару, одобри израду докторске дисертације под насловом:

„Биохемијска карактеризација, испитивање биолошке активности, применљивости и ризика од алергености протеина и хидролизата протеина из одабраних одрживих извора хране“.

Комисија предлаже за ментора др Марију Стојадиновић, доцента Универзитета у Београду – Хемијског факултета.

Списак радова предложеног ментора објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе, који квалификују ментора за вођење докторске дисертације, дат је у **Прилогу 1** овог извештаја.

У Београду,

7. 7. 2025.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Марија Стојадиновић, доцент,

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Симеон Минић, доцент,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Ивана Продић, виши научни сарадник,
Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“

др Катарина Смиљанић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Маја Крстић Ристивојевић, научни сарадник,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Прилог 1:

Списак радова предложеног ментора објављених у научним часописима са SCI листе у задњих десет година који квалификују ментора за вођење докторске дисертације.

Име и презиме ментора: др Марија Стојадиновић

Звање: доцент

Изабрани радови предложеног ментора:

1. Prodić, I., Minić, R., **Stojadinović, M.** (2025). The influence of environmental pollution on the allergenic potential of grass pollen. *Aerobiologia*, 41(1), 3-16. doi: 10.1007/s10453-024-09829-7
2. Mladenovic, Stokanic, M., Simovic, A., Jovanovic, V., Radomirovic, M., Udovicki, B., Krstic Ristivojevic, M., Djukic, T., Vasovic, T., Acimovic, J., Sabljic, L., Lukic, I., Kovacevic, A., Cujic, D., Gnjatovic, M., Smiljanic, K., **Stojadinovic, M.**, Radosavljevic, J., Stanic-Vucinic, D., Stojanovic, M., Rajkovic, A., Cirkovic Velickovic, T. (2023). Sandwich ELISA for the Quantification of Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2 Based on Polyclonal Antibodies from Two Different Species. *International journal of molecular sciences*, 25(1), 333. doi: 10.3390/ijms25010333
3. Khulal, U., **Stojadinovic, M.**, Prodic, I., Rajkovic, A., Cirkovic Velickovic, T. (2023). Comparative digestion of thermally treated vertebrates and invertebrates allergen pairs in real food matrix. *Food chemistry*, 405(Pt B), 134981. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.134981
4. Al-Hanish, A., Stanic-Vucinic, D., Mihailovic, J., Prodic, I., Minic, S., **Stojadinovic, M.**, Radibratovic M., Milcic M., Cirkovic Velickovic, T. (2016). Noncovalent interactions of bovine α -lactalbumin with green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate. *Food Hydrocolloids*, 61, 241-250. doi: 10.1016/j.foodhyd.2016.05.012
5. Stanic-Vucinic, D., **Stojadinovic, M.**, Mirkov, I., Apostolovic, D., Burazer, L., Atanaskovic-Markovic, M., Kataranovski, M., Cirkovic Velickovic, T. (2016). Hypoallergenic acid-sensitive modification preserves major mugwort allergen fold and delivers full repertoire of MHC class II-binding peptides during endolysosomal degradation. *RSC Advances*, 6(91), 88216-88228. doi: 10.1039/c6ra17261j