

Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета,

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње **Лене П. Пантелић**, мастер биохемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 8.5.2025. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње Лене П. Пантелић, мастер биохемичара, пријављене под насловом: **„Оптимизација биотехнолошке производње феназинских и продигининских бактеријских пигмената и синтеза њихових структурних аналога биокатализом“**.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад кандидаткиње, подносимо Наставно-научном већу Хемијског факултета следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидаткињи

Лена П. Пантелић рођена је 27.3.1998. године у Београду, где је завршила основну школу и Пету београдску гимназију. Основне академске студије биохемије на Универзитету у Београду – Хемијском факултету уписала је 2016/17. године. Дипломирала је 2021. године са просечном оценом 8,21 (осам и 21/100) и оценом 10 (десет) на завршном раду „Пиоцијанин: биосинтеза и биотехнолошки потенцијал“. Мастер академске студије биохемије на Универзитета у Београду – Хемијском факултету уписује и завршава током школске 2021/22. са просечном оценом 9,50 (девет и 50/100) и оценом 10 (десет) на завршном раду „Производња, дериватизација и примена пиоцијанина и 1-хидроксифеназина“. Докторске академске студије биохемије уписује школске 2022/23. године на Универзитету у Београду – Хемијском факултету. Докторску дисертацију изводи под менторством др Јелене Симић у Групи за еко-биотехнологију и развој лекова, Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду (ИМГГИ). До сада је положила све испите предвиђене планом и програмом са просечном оценом 10,00 (десет и 0/100).

Од 1. јануара 2023. године до данас запослена је као истраживач приправник на ИМГГИ. Бави се научно-истраживачким радом у области микробиологије са аспекта оптимизације биотехнолошких процеса производње секундарних метаболита као и хетерогеном биокатализом у циљу унапређивања структуре природних производа коришћењем ензима. До сада је учествовала на пројектима: „Value-added biologics through eco-sustainable routes, BioECOLogics“ (7730810, Фонд за науку Републике Србије), „Eco conversion of lower grade PET and mixed recalcitrant PET plastic waste into high performing biopolymers, EcoPlastiC“ (101046758, ЕУ Хоризонт Европа, 2022-2025), „Twinning Innovation Hub for Microbial Platforms in Plastic Upcycling, TwInn4MicroUp“ (101159570, ЕУ Хоризонт Европа, 2024-2027), и „Нови биоразградиви материјали за паковање хране на бази биопластике“ (Билатерални пројекат Републике Србије и Турске, 2024-2026). Током 2025.

била је стипендиста „PROM“ програма Пољске националне агенције за академску размену, провела је пет недеља на Институту за биокатализу и физичку хемију Универзитета за науку и технологију у Кракову (Пољска) и том приликом је учествовала у извођењу ферментација на скали од 3–200 L у Лабораторији за развој биопроцеса.

Б. Објављени научни радови и саопштења

Лена П. Пантелић је коаутор на једном раду у врхунском међународним часопису (M21) и три саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у изводу (M34).

Целокупна библиографија докторанда, категорисана према Правилнику о стицању истраживачких и научних звања (Сл. Гласник РС, бр 159/2020-82), дата је у Прилогу 1 овог извештаја.

Б. Образложење теме

1. Научна област: Хемијске науке

Ужа научна област: Биохемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет истраживања ове докторске дисертације је оптимизација производње бактеријских метаболита, као што су пиоцијанин, 1-хидроксифеназин, продигиозин и ундецилпродиогиозин, уз употребу отпада од хране као супстрата, као и побољшање њихових биолошких својстава путем биокаталитичких трансформација. Акумулација отпада од хране представља глобални проблем, али се истовремено овај отпад може користити као ресурс у циркуларној биоекономији.

У првој фази истраживања, биће оптимизован процес производње и изолације пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина уз примену отпада од хране као микробиолошке подлоге. Биће испитани различити типови отпада од хране као супстрати за раст и производњу биопигмената код бактерија *Pseudomonas aeruginosa* BK25H, *Serratia marcescens* ATCC 27117 и *Streptomyces* sp. JS520. У другој фази истраживања, биће истражени приступи за њихову ефикасну екстракцију и пречишћавање, као и биокаталитички приступи за побољшање својстава ових метаболита, као што су стабилност, растворљивост и биолошка активност, за шта ће се користити ензими као што су липазе, лаказе и халопероксидазе.

3. Научни циљ истраживања

Главни циљ тезе

Оптимизација производње пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина уз употребу отпада од хране као супстрата и биокаталитичка трансформација ради побољшања биолошке активности.

Специфични циљеви тезе

1. Оптимизација процеса добијања бактеријском ферментацијом пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина.
2. Оптимизација процеса пречишћавања феназинских и продигининских пигмената.
3. Истраживање биокаталитичких приступа за добијање нових деривата одабраних природних производа.
4. Евалуација биолошке активности деривата пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина.

4. Методе истраживања

Микробиолошке и молекуларно-биолошке методе:

- Методе гајења бактеријских ћелија и праћења бактеријског раста;
- Подешавање услова гајења бактерија и контрола процеса у 5 L ферментору;
- Методе оптимизације продукције жељених секундарних метаболита;
- Методе разарања бактеријских ћелија за потребе екстракције секундарних метаболита;
- Методе оптимизације екстракције секундарних метаболита;
- Метода топлотног шока за трансформацију бактеријских ћелија;
- Експресија рекомбинантних протеина;
- Одређивање минималне инхибиторне концентрације (МИК) и утицаја на формирање/разарање биофилма нових једињења са антимикробним потенцијалом;
- Агарозна електрофореза за раздвајање ДНК молекула.

Хемијске и биохемијске методе:

- УВ/ВИС спектрофотометрија за одређивање концентрације метаболита и протеина, мерење оптичке густине бактеријских суспензија ради процене раста;
- Методе екстракције коришћењем чврстих неспецифичних адсорбенса;
- Хроматографско раздвајање органских молекула техникама течне/адсорпционе хроматографије на колони;
- Танкослојна хроматографија (TLC) за праћење биокаталитичких реакција и анализу хроматографског пречишћавања;
- Течна хроматографија високих преформанси (HPLC);
- Хроматографско пречишћавање протеина (FPLC);
- Натријум-додecil сулфат полиакриламид гел електрофореза (SDS-PAGE) за анализу протеинских фракција;
- Мерење ћелијске виталности, пролиферације и цитотоксичности коришћењем МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромид) есеја.

5. Актуелност проблематике у свету

Акумулација отпада од хране представља озбиљан глобални проблем који је настао као последица индустријализације и неправилног одлагања, а годишње се процењује на 1,3 милијарде тона [1]. Овај отпад, ако се правилно обради, може постати драгоцен ресурс за добијање високовредних производа, уз примену циркуларне биоекономије. У овом контексту, микроорганизми играју кључну улогу у добијању природних пигмената и других метаболита који имају потенцијалну примену у медицини, инжењерству и биотехнологији [2]. Биопигменти попут пиоцијанина, 1-хидроксифеназина [3], продигиозина и ундецилпродиогиозина [4] имају значајну биолошку активност и потенцијал за примену. Међутим, имају ограничену употребу јер су нестабилни, слабо растворљиви и неселективни. У овом истраживању, фокус ће бити на оптимизацији производње ових бактеријских метаболита коришћењем отпада од хране као супстрата, као и на побољшању њихових биолошких својстава путем ензимске дериватизације.

Основна хипотеза истраживања заснива се на претпоставци да отпад од хране може бити ефикасан супстрат за производњу бактеријских метаболита са развијеним биолошким активностима. Применом циркуларне биоекономије, могуће је смањити трошкове производње, као и еколошки отисак. Друга хипотеза односи се на могућност побољшања својстава биопигмената пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина кроз биокаталитичке трансформације које укључују примену специфичних ензима. Ове трансформације би могле значајно побољшати стабилност, растворљивост и биолошку активност метаболита, чинећи их погоднијим за комерцијалну примену. Очекује се да ће оптимизација и скалирање процеса производње ових метаболита коришћењем отпада од хране допринети развоју нових биотехнолошких процеса и производа, као и смањењу еколошког отиска.

6. Очекивани резултати

Први очекивани резултат ове докторске дисертације је оптимизација процеса производње одабраних природних производа, са посебним акцентом на употреби отпада од хране као супстрата. Овај резултат ће се заснивати на резултатима добијеним из експеримената са бактеријама *P. aeruginosa* ВК25Н [5], *S. marcescens* АТСС 27117 и *Streptomyces* sp. JS520 [6], које су се показале као ефикасни произвођачи пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина на подлогама које садрже отпад од хране [7]. Очекује се да ће оптимизација процеса довести до побољшања у приносима и ефикасности производње ових метаболита, са посебним нагласком на пречишћавању и скалирању процеса.

Други важан резултат дисертације биће развој нових деривата пиоцијанина, 1-хидроксифеназина и ундецилпродиогиозина кроз биокаталитичке трансформације. У овом контексту, користиће се различити ензими укључујући лаказе [8], липазе [9] и халопероксидазе [10], у циљу побољшавања особина наведених бактеријских секундарних

метаболита. Очекује се да ће применом ових биокаталитичких приступа бити развијени нови деривати са већом растворљивошћу и селективношћу, који ће имати потенцијалну примену у медицини, фармацији и биотехнологији.

Током израде ове тезе биће извршена и евалуација биолошке активности нових деривата пиоцијанина, 1-хидроксифеназина, продигиозина и ундецилпродиогиозина. Ове активности ће бити испитиване у оквиру антимикуробних и тестова који одређују цитотоксичност на одабраним ћелијским линијама, чиме ће бити утврђен потенцијал ових деривата у разним терапијским применама.

Истраживање ће такође допринети развоју нових биотехнолошких процеса за производњу биопигмената и других метаболита на индустријском нивоу. Докторска дисертација ће обухватити и процену утицаја различитих врста отпада од хране као супстрата, као и оптимизацију производних и реакционих услова, чиме ће се допринети смањењу еколошког отиска и побољшању одрживости индустријске производње.

Закључно, резултати ове докторске дисертације ће допринети ширем разумевању примене циркуларне биоекономије у производњи биопигмената, побољшању својстава ових метаболита и развоју нових биотехнолошких решења која имају потенцијал за комерцијалну примену.

Г. Закључак

Предложена тема је научно заснована и актуелна, а очекивани резултати би представљали значајан допринос у области биотехнологије и биокатализе са применом у циркуларној биоекономији. У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Комисија сматра да кандидаткиња испуњава све потребне услове да јој се одобри израда предложене докторске дисертације. На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да кандидаткињи Лени П. Пантелић, мастер биохемичару, одобри израду докторске дисертације под насловом: **„Оптимизација биотехнолошке производње феназинских и продигининских бактеријских пигмената и синтеза њихових структурних аналога биокатализом“.**

За менторе кандидаткиње предлагемо др Владимира Бешкоског, редовног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета, и др Јелену Симић, научног сарадника са Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду. Списак радова предложених ментора из којих се може видети да испуњавају услове стандарда за акредитацију студијских програма дати су у Прилогу 2 и Прилогу 3.

У Београду, 19.5.2025. године

Комисија:

др Владимир Бешкоски, редовни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Јелена Симић, научни сарадник
Институт за молекуларну генетику и генетичко
инжењерство, Универзитет у Београду

др Јасмина Никодиновић-Рунић, научни саветник
Институт за молекуларну генетику и генетичко
инжењерство, Универзитет у Београду

др Сандра Војновић, научни саветник
Институт за молекуларну генетику и генетичко
инжењерство, Универзитет у Београду

др Јелена Трифковић, редовни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Литература

1. Jeswani, H.K., G. Figueroa-Torres, and A. Azapagic, *The extent of food waste generation in the UK and its environmental impacts*. Sustainable Production and Consumption, 2021. **26**: p. 532-547.
2. Panesar, R., S. Kaur, and P.S. Panesar, *Production of microbial pigments utilizing agro-industrial waste: a review*. Current Opinion in Food Science, 2015. **1**: p. 70-76.
3. Gonçalves, T. and U. Vasconcelos, *Colour me blue: the history and the biotechnological potential of pyocyanin*. Molecules, 2021. **26**(4): p. 927.
4. Stankovic, N., et al., *Properties and applications of undecylprodigiosin and other bacterial prodigiosins*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2014. **98**: p. 3841-3858.
5. Milivojevic, D., et al., *Biofilm-forming ability and infection potential of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from animals and humans*. Pathogens and Disease, 2018. **76**(4): p. fty041.
6. Stankovic, N., et al., *Streptomyces sp. JS520 produces exceptionally high quantities of undecylprodigiosin with antibacterial, antioxidative, and UV-protective properties*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2012. **96**: p. 1217-1231.
7. El-Fouly, M., et al., *Biosynthesis of pyocyanin pigment by Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Radiation Research and Applied Sciences, 2015. **8**(1): p. 36-48.
8. Simić, S., et al., *Development of an efficient biocatalytic system based on bacterial laccase for the oxidation of selected 1, 4-dihydropyridines*. Enzyme and Microbial Technology, 2020. **132**: p. 109411.
9. Novakovic, M., et al., *Chemo-and biocatalytic esterification of marchantin A and cytotoxic activity of ester derivatives*. Fitoterapia, 2020. **142**: p. 104520.
10. Seel, C.J., et al., *Atom-Economic Electron Donors for Photobiocatalytic Halogenations*. ChemCatChem, 2018. **10**(18): p. 3960-3963.

Прилог 1: Библиографија докторанда, категорисана према Правилнику остицању истраживачких и научних звања (Сл. Гласник РС, бр. 159/2020-82)

Радови објављени у истакнутим међународним часописима (M21)

Lazic, J., Filipovic, V., Pantelic, L., Milovanovic, J., Vojnovic, S., Nikodinovic-Runic, J. (2024). Late-stage diversification of bacterial natural products through biocatalysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1351583. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1351583> (ИФ 2022 = 6)

Саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34):

1. Lazić, J., Pantelić, L., Vojnović, S., Skaro Bogojević, S., Nikodinović-Runić, J. (2022). From food waste to valuable bio-pigments prodigiosin and pyocyanin. *European Federation of Biotechnology, Book of abstracts* p. 65, 4-5. октобар 2022, *online* конференција.

2. Andrejević, T., Ašanin, D., Pantelić, L., Pantović, B., Nikodinović-Runić, J., Glišić, B. (2023). DNA/BSA binding affinity of pyocyanin produced by *Pseudomonas aeruginosa* [MDPI]. 9th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC), 1-30. новембар 2023, *online* конференција, <https://doi.org/10.3390/ECMC2023-15654>

3. Pantelić, B., Janković, V., Milivojević, D., Pantelić, L., Nenadović, M., Ilić-Tomić, T. (2024). Plastic waste up-cycling potential of *Streptomyces* spp.: a genomic examination. 6th Symposium on Biotransformations for Pharmaceutical and Cosmetic Industry, *Book of Abstracts* p. 97, 17-20. јун 2024, Краков, Пољска.

**Прилог 2: Изабрани радови предложеног ментора др Владимира Бешкоског:
Списак радова предложеног ментора објављених у научним часописима са Science
Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске
дисертације**

Име и презиме ментора: др Владимир Бешкоски

Звање: Редовни професор

Изабрани радови предложеног ментора:

1. Lončarević B. M., Lješević, M. Marković, I. Anđelković, G. Gojgić-Cvijović, D. Jakovljević, V. Beškoski. (2019) Microbial levan and pullulan as potential protective agents for reducing adverse effects of copper on *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 181, 187-193; <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.06.002>
2. Gojgić-Cvijović, G. D., Jakovljević, D. M., Lončarević, B. D., Todorović, N. M., Pergal, M. V., Ćirić, J., Los K., Beškoski V., Vrvic, M. M. (2019). Production of levan by *Bacillus licheniformis* NS032 in sugar beet molasses-based medium. *International journal of biological macromolecules*, 121, 142-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.019>
3. Lukić, M., Daković, A., Joksimović, K., Milić, J., Obradović, M., Beškoski, V., Avdalović, J. (2024). Removal of Diesel from Aqueous Solutions by a Combined Adsorption and Microbial Degradation Process. *Minerals*, 14(12), 1287. <https://doi.org/10.3390/min14121287>
4. Izrael-Živković, L., Beškoski, V., Rikalović, M., Kazazić, S., Shapiro, N., Woyke, T., Gojgić-Cvijović G., Vrvic M., Karadžić, I. (2019). High-quality draft genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* san ai, an environmental isolate resistant to heavy metals. *Extremophiles*, 23, 399-405. <https://doi.org/10.1007/s00792-019-01092-w>
5. Izrael Živković, L., Hüttmann, N., Susevski, V., Medić, A., Beškoski, V., Berezovski, M. V., Minić Z., Živković Lj., Karadžić, I. (2023). A comprehensive proteomics analysis of the response of *Pseudomonas aeruginosa* to nanoceria cytotoxicity. *Nanotoxicology*, 17(1), 20-41. <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2180451>

Прилог 3: Изабрани радови предложеног ментора др Јелене Симић: Списак радова предложеног ментора објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације

Име и презиме ментора: др Јелена Симић (рођена Лазић)

Звање: Научни сарадник

Изабрани радови предложеног ментора:

1. Lazic, J., Skaro Bogojevic, S., Vojnovic, S., Aleksic, I., Milivojevic, D., Kretzschmar, M., Gulder T., Petkovic M., Nikodinovic-Runic, J. (2022). Synthesis, anticancer potential and comprehensive toxicity studies of novel brominated derivatives of bacterial biopigment prodigiosin from *Serratia marcescens* ATCC 27117. *Molecules*, 27(12), 3729. <https://doi.org/10.3390/molecules27123729>
2. Malagurski, I., Lazic, J., Ilic-Tomic, T., Salevic, A., Guzik, M., Krzan, M., Nikodinovic-Runic J., Ponjavic, M. (2024). Double layer bacterial nanocellulose-poly (hydroxyoctanoate) film activated by prodigiosin as sustainable, transparent, UV-blocking material. *International Journal of Biological Macromolecules*, 279, 135087. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135087>
3. Ponjavic, M., Malagurski, I., Lazic, J., Jeremic, S., Pavlovic, V., Prlainovic, N., Maksimović V., Cosovic V., Atanase I. L., Freitas F., Matos M., Nikodinovic-Runic, J. (2023). Advancing PHBV biomedical potential with the incorporation of bacterial biopigment prodigiosin. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1906. <https://doi.org/10.3390/ijms24031906>
4. Zimowska, K., Filipovic, V., Nikodinovic-Runic, J., Simic, J., Ilic-Tomic, T., Zimowska, M., Gurgul J., Ponjavic, M. (2024). Modulating the release kinetics of natural product actinomycin from bacterial nanocellulose films and their antimicrobial activity. *Bioengineering*, 11(8), 847. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11080847>
5. Lazic, J., Filipovic, V., Pantelic, L., Milovanovic, J., Vojnovic, S., Nikodinovic-Runic, J. (2024). Late-stage diversification of bacterial natural products through biocatalysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1351583. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1351583> *

* рад је ревијски и није део докторске дисертације кандидаткиње Лене П. Пантелић