

Образац 1.

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/54
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

04.04.2022.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Нови нано-системи на бази фосфолипида и протеина за унапређену инкапсулацију и биорасположивост биоактивних пептида соје“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: **Технолошко инжењерство**
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

НЕДА (Владан) ПАВЛОВИЋ, мастер инжењер технологије

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао основно образовање: **Универзитет у Београду, Технолошко-металушки факултет, дипломирани инжењер технологије**

3. Година дипломирања: **2014.**

Студент је уписан на докторске академске студије школске **2015/2016.** године.

На захтев студента декан је донео Решење бр. 20/68 од 29.09.2021. године о продужењу рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2023/24. године, с обзиром на то да је била у статусу мировања права и обавеза школске 2019/2020. године (Решење број 20/217-1 од 27.12.2019. године).

Обавештавамо Вас да је **Наставно-научно веће**, на седници одржаној **10.03.2022. године** размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације

3. Подаци о ментору.



Република Србија
Универзитет у Београду
Технолошко-металуршки факултет

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Бр. 20/217-1

27. 12. 2019 год.

БЕОГРАД

На основу чл. 100. Статута Универзитета и чл. 75. Статута Технолошко-металуршког факултета, а на лични захтев студента, доноси се

РЕШЕЊЕ

Усваја се захтев који је упутио, **Павловић Неда**, студент ДАС, број индекса 2015/4014, и одобрава мировање права и обавеза у школској 2019/2020. години, на основу приложених докумената.

Декан



Петар Ускоковић
Проф. др Петар Ускоковић

20/68

Бр. _____

29. 09. 2021

год.

БЕОГРАД

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета у Београду бр. 201/2018") и члана 76., став 1 и став 4 Статута Технолошко-металуршког факултета у Београду, као и захтева студента за продужење рока за завршетак студија Декан доноси

РЕШЕЊЕ

о продужењу рока за завршетак студија

Студенту НЕДИ ПАВЛОВИЋ, број индекса 4014/2015, уписаном-ој у прву годину докторских академских студија школске 2015/2016. године продужава се рок за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2023/2024. године.

Поука о правном леку:

Против овог решења именовани-а може поднети жалбу Савету Факултета у року од 8 дана од дана пријема решења

Доставити:

- Студенту;
- Служби за студентска питања;
- Општој служби – архиви.



проф. др Петар Ускоковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: **Неду В. Павловић**

Име и презиме ментора: **Проф. др Бранко Бугарски**

Звање: **Редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. B. Balanč, K. Trifković, V. Đorđević, S. Marković, R. Pjanović, V. Nedović, **B. Bugarski**, Novel resveratrol delivery systems based on alginate-sucrose and alginate-chitosan microbeads containing liposomes. Food Hydrocolloids 61 (2016) 832–842, ISSN: 0268-005X, IF(2018) = 5,839
2. A.A. Jovanović, B.D. Balanč, V.B. Đorđević, A.M. Ota, M.A. Skrt, K.P. Šavikin, **B.M. Bugarski**, V.A. Nedović, N. Poklar Ulrih, Effect of gentisic acid on the structural-functional properties of liposomes incorporating beta-sitosterol. Colloids and Surfaces B – Biointerfaces (2019) 183:110422, ISSN: 0927-7765, IF (2020) = 5,268
3. A.A. Jovanović, B.D. Balanč, A. Ota, P. Ahlin Grabnar, V.B. Djordjević, K.P. Šavikin, **B.M. Bugarski**, V.A. Nedović, N. Poklar Ulrih, Comparative Effects of Cholesterol and β -Sitosterol on the Liposome Membrane Characteristics. European Journal of Lipid Science and Technology 120 (2018) 1-11, ISSN:1438-7697, IF (2020) = 2,679
4. M. Volić, I. Pajić-Lijaković, V. Đorđević, Z. Knežević-Jugović, I. Pećinar, Z. Stevanović-Dajić, Đ. Veljović, M. Hadnadjev, **B. Bugarski**, Alginate/soy protein system for essential oil encapsulation with intestinal delivery. Carbohydrate Polymers 200 (2018) 15–24, ISSN:0144-8617, IF (2020) = 9,381
5. I. Drvenica, I. Blažević I, P. Bošković, A. Bratanić, **B. Bugarski**, T. Bilusic, Sinigrin Encapsulation in Liposomes: Influence on In Vitro Digestion and Antioxidant Potential. Polish Journal of Food and Nutrition Sciences. 71(4) (2021) 441-449, ISSN:1230-0322, IF(2020) = 2,111

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

(А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа

обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: **02.03.2022.**

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Зорица Кнежевић-Југовић

Звање: редовни професор

Списак радова објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jonović M., Žuža M., Đorđević V., Šekuljica N., Milivojević M., Jugović B., Bugarski B., **Knežević-Jugović Z.**, Immobilized alcalase on micron-and submicron-sized alginate beads as a potential biocatalyst for hydrolysis of food proteins (2021) *Catalysts*, 11 (3), art. no. 305, pp. 1 – 17. ISSN: 2073-4344; IF(2020) 4,146.
2. Đurović, S., Nikolić, B., Luković, N., Jovanović, J., Stefanović, A., Šekuljica, N., Mijin, D., **Knežević-Jugović, Z.**, The impact of high-power ultrasound and microwave on the phenolic acid profile and antioxidant activity of the extract from yellow soybean seeds (2018) *Industrial Crops and Products*, 122, pp. 223-231. ISSN: 0926-6690; IF (2017) 3,849.
3. Gazikalović I., Mijalković J., Šekuljica N., Tanasković S.J., Vuković A.Đ., Mojović L., **Knežević-Jugović Z.**, Synergistic effect of enzyme hydrolysis and microwave reactor pretreatment as an efficient procedure for gluten content reduction (2021) *Foods*, 10 (9), art. no. 2214. ISSN: 2304-8158; IF(2020) 4,350.
4. Salim, A.A., Grbavčić, S., Šekuljica, N., Stefanović, A., Jakovetić Tanasković, S., Luković, N., **Knežević-Jugović, Z.** Production of enzymes by a newly isolated *Bacillus* sp. TMF-1 in solid state fermentation on agricultural by-products: The evaluation of substrate pretreatment methods (2017) *Bioresource Technology*, 228, pp. 193-200. ISSN: 0960-8524; IF(2017) 5,807.
5. Perović, M.N., **Knežević Jugović, Z.D.**, Antov, M.G. Improved recovery of protein from soy grit by enzyme-assisted alkaline extraction (2020) *Journal of Food Engineering*, 276, art. no. 109894. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2019.109894; ISSN: 0260-8774; IF(2019) 4,499.

(навести најмање један рад у случају менторства дисертације која се пријављује до 31.12.2008. године, односно најмање три рада у случају менторства дисертације која се пријављује у периоду од 1.01.2009. до 31.12.2009. године, односно најмање пет радова у случају менторства дисертације која се пријављује почев од 1.01.2010. године).

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл.31и 32. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 10.03.2022. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације **Неде Павловић**, број индекса 4014/2015, под називом: **„Нови нано-системи на бази фосфолипида и протеина за унапређену инкапсулацију и биорасположивост биоактивних пептида соје“**.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За менторе се одређују др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, менторима, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

Предмет: Подобност теме и кандидата Неде Павловић, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације.

Одлуком број 35/22 од 03.02.2022. именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Неде (Владан) Павловић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме под називом:

„Нови нано-системи на бази фосфолипида и протеина за унапређену инкапсулацију и биорасположивост биоактивних пептида соје“

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Неда В. Павловић, мастер инж. технологије, рођена је 19.05.1991. године у Лазаревцу. Првих шест разреда основне школе завршила је у Барошевцу код Лазаревца, а седми и осми разред завршила је у Београду где је затим школовање наставила у медицинској школи „Београд“. На Технолошко-металуршки факултет у Београду уписала се школске 2010/2011. године и дипломирала у јулу 2014. године одбраном завршног рада на тему „Производња протеза и амилаза помоћу *Bacillus spp*“ на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија са просечном оценом током студија 8,65 и оценом на завршном раду 10 (десет). Неда Павловић се током студирања на Катедри за Биохемијско инжењерство и биотехнологију Технолошко-металуршког факултета у Београду истицала изузетним радним навикама. Мастер студије на истом студијском програму је уписала 2014/2015. године и дипломирала са мастер радом на тему „Утицај начина извођења ензимског поступка на профил пептида изолованих из хидролизата протеина беланцета“ у септембру 2015. године са просечном оценом током студија 9,44 и оценом 10 на мастер раду. По завршетку мастер студија уписала је докторске студије на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија под менторством проф. др Зорице Кнежевић Југовић. Од децембра 2018. године анагажована је на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја, Републике Србије, под називом: „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“ – ИИИ 46010. Ангажована је на експерименталним вежбама из Биотехнолошког практикума 2 (2021.) на основним академским студијама. Активно ради са студентима основних и мастер студија при изради завршних и мастер радова.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Неда В. Павловић је школске 2015/2016. уписала докторске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Положила је све испите предвиђене планом

и програмом докторских студија са просечном оценом 9,45 (девет и 45/100) и завршни испит је такође одбранила са оценом 10.

Редни број	Назив предмета	Оцена	ЕСПБ
1	Одабрана поглавља биохемије-витамини	10	5
2	Хемијска кинетика	10	5
3	Индустријска микробиологија	9	5
4	Одабрани мембрански процеси	10	5
5	Одабрана поглавља нумеричке анализе	10	5
6	Биоактивне материје у козметичким производима	7	4
7	Структура и својства полимерних материјала	9	5
8	Одабрана поглавља технологије микробне биомасе	10	5
9	Биохемијска кинетика	10	5
10	Имобилисани биокатализатори: технике имобилизације, биореактори и примена	9	6
11	Енглески језик	10	/
12	Завршни испит	10	30
Просечна оцена/Збир бодова		9,45	80

У току докторских студија ангажована је у оквиру пројеката:

- „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања конкурентности, квалитета и безбедности“, пројекат Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије бр. ИИИ 46010 од децембра 2018. као истраживач-приправник у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета у Београду.

У досадашњем научноистраживачком раду објавила је два рада у међународном часопису (M23), једно саопштење на међународним скуповима штампано у изводу (M34) и једно саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64). Сви публиковани радови су произашли као резултат ангажовања кандидата у оквиру пројекта финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Школске 2021/2022. ангажована је на извођењу експерименталних вежби на основним академским студијама на предмету Биотехнолошки практикум 2. Током свог ангажовања учествовала је и у извођењу и изради укупно 3 завршних и мастер радова студената.

Списак објављених научних и стручних радова

1. Радови објављени у научним часописима међународног (M20)

1.1. Рад у међународном часопису (M23)

1. Neda V. Pavlović, Jelena R. Jovanović, Verica B. Đorđević, Bojana D. Balanč, Branko M. Bugarski and Zorica D. Knežević-Jugović., Production and characterization of liposomes with encapsulated bioactive soy protein hydrolysate, Hem. Ind. 74 (5) 327-339 (2020). ISSN: 0367-598X; IF(2020) 0,627.

2. Зборници међународних научних скупова (M30)

2.1. Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)

1. Pavlović, N. V., Mijalković, J. R., Dorđević, V. B., Bugarski, B. M., Knežević-Jugović, Z. D., Development of innovative liposome-release systems for encapsulation of biologically active soybean peptides, In: Mirjana Pešić, Živoslav Tešić (editors): UNIFood conference 2021, University of Belgrade, Belgrade, Book of Abstracts, page 163, ISBN 978-86-7522-066-4 (September 24-25, 2021)

3. Предавања по позиву на скуповима националног значаја (M60)

3.1. Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. Paunović, A., Knežević-Jugović, Z., Jovanović, J., Pavlović, N., Design of the new particles for controlled release of bioactive peptides, In: Smilja Marković, Dr. (editor): Eighteenth Young Researchers' Conference -Materials Science and Engineering: Program and the Book of Abstracts, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, page 13, ISBN 978-86-80321-35-6 (ITSSASA), (4-6 December 2019)

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

У свом досадашњем ангажовању током докторских студија и у оквиру научно-истраживачког рада на пројекту интегралних и интердисциплинарних истраживања Министарства просвете, науке и технолошког развоја, Неда Павловић, мастер инжењер технологије, је постигла значајне резултате, заинтересованост и стручност за научно-истраживачки рад. Из области којој припада предложена тема докторске дисертације, кандидат је објавио као аутор један рад у међународном часопису (M23), као први аутор једно саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34), и као коаутор једно саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64). На основу приложених података о кандидату и његовом научноистраживачком раду, Комисија сматра да Неда Павловић, мастер инжењер технологије, испуњава услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет научног истраживања ове докторске дисертације је оптимизација поступка инкапсулације биоактивних пептида соје са циљем да се омогући њихова заштита током процесирања хране и дигестије и омогући контролисано отпуштање, а самим тим унапреди њихова биорасположивост и примена у прехранбеним формулацијама. Као носачи за инкапсулацију биоактивних пептида одабрани су они на бази фосфолипида и протеина.

У данашње време потрошачи преферирају и бирају храну која, не само да им обезбеђује есенцијалне нутријенте, већ такође садржи супстанце које могу да имају позитиван дугорочни ефекат на здравље. Концепт „функционалне хране” је широко прихваћен и идеја је заступљена широм света. Храна се сматра функционалном када изазива повољне ефекте на опште стање организма, као што је побољшање здравља и умањење ризика од појаве одређених болести. Комерцијално интересовање за функционалну храну веома брзо расте на глобалном тржишту. Откривено је у великом

броју *in vitro* и *in vivo* студија да хидролизати протеина и њихове фракције имају одређене позитивне ефекте на здравље и све више се испитују као потенцијалне функционалне компоненте хране. Због своје мале величине, хидролизати се лакше апсорбују и као такви имају мању вероватноћу да изазову имуни одговор, за разлику од протеина из којих су добијени. Међутим, смањена дигестибилност, потенцијална алергеност, слаба апсорпција и појава горког укуса може довести до ограничене употребе протеинских хидролизата као компонената функционалне хране.

Соја је биљка која се одликује високим садржајем протеина који поред високе нутритивне вредности, представљају добар извор биолошки активних једињења попут низа биолошки активних пептида, фитостерола, изофлавона, сапонина и других. Хидролизом протеина соје могу се добити једињења, у зависности од структуре и дужине ланца, која поседују антимикуробну, антиканцерогену, антиоксидативну, антихипертензивну и имуностимулирајућу активност. Поред низа предности које испољавају сојини протеини, њихова комерцијална примена је ограничена јер врло често не задовољавају захтеве укуса, изгледа и мириса потрошача да би били опште прихваћени, а често не поседују одговарајућа функционална својства за примену у прехранбеним производима.

Превазилажење наведених недостатака и ограничене примене биолошки активних пептида у комерцијалним производима постиже се применом потупка инкапсулације, нарочито је наноинкапсулација предмет савремених истраживања. Технологија наноинкапсулације данас заузима централно место у прехранбеној индустрији почевши од производње прехранбених производа и одговарајућих састојака до њихове примене и потрошње. Побољшања различитих својства хране, као што су сензорна својства (текстура, боја, укус), стабилност током складиштења, те функционалност и ефикасност компоненти хране довели су до великог броја нових и иновативних производа.

Са аспекта примене поступка наноинкапсулације биоактивних пептида соје, у овом раду испитаће се примена носача на бази фосфолипида и протеина. Сматра се да су системи са протеинским носачем нутритивно најкориснији системи, док се системи са фосфолипидним носачима сматрају најпогоднијим због компатибилности са широким спектром биоактивних пептида. Биоактивни пептиди соје биће инкапсулирани у облику хидролизата и њихових фракција. Хидролизати ће бити припремљени двостепеном ензимском хидролизом у шаржном рекатору, а након тога раздвојени на фракције различитих молекулских маса применом ултрафилтрационих мембрана. Инкапсулација хидролизата и фракција, која подразумева примену носача на бази фосфолипида, биће изведена методом танког филма, док ће припрема наночестица на бази биљних протеина бити реализована методама које подразумевају производњу коацервата, нановлакна, шупљих наносфера или наногелова. Извршиће се оптимизација самог поступка инкапсулације при чему ће бити испитани утицај примене ултразвучних третмана при различитим условима као и масе пептида и фосфолипида на параметре инкапсулације. Све добијене формулације биће окарактерисане са аспекта средње величине честица, расподеле величина честица и осталих формулација, као и стабилности током 60 дана складиштења. Испитаће се очување антиоксидативне активности инкапсулираних биоактивних пептида, док ће FTIR спектроскопијом бити потврђене везе између носача и биоактивних пептида. Структурне карактеристике добијених честица биће показане SEM и TEM скенирајућом микроскопијом. Кинетика ослобађања биоактивних пептида биће

испитана у модел систему са желудачним и панкреасним соком како би се утврдила њихова стабилност у гастроинтестиналним условима.

Основни циљ истраживања ове докторске дисертације представља оптимизација наноинкапсулације биоактивних пептида соје у различите наносистеме на бази фосфолипида и протеина са циљем да се омогући њихова протекција и контролисано отпуштање, као и повећа њихова биорасположивост и стабилност у прехранбеним формулацијама. Поступак наноинкапсулације подразумеваће примену носача на бази фосфолипида и протеина из биљних извора. Извршиће се оптимизација процесних параметара у поступку инкапсулације, а поред тога биће одређене структурне и биолошке карактеристике добијених честица, као и њихова стабилност у гастроинтестиналним условима. Поред основног циља дефинисани су и појединачни циљеви истраживања докторске дисертације и подељени на следеће:

- 1) утврђивање начина извођења и оптималних параметара ензимске хидролизе сојиног протеинског концентрата у циљу добијања хидролизата жељених својстава и биолошке активности, пре свега антиоксидативне активности;
- 2) утврђивање начина извођења и оптимизација поступка наноинкапсулације применом носача на бази фосфолипида;
- 3) утврђивање начина извођења поступка наноинкапсулације применом носача на бази протеина из биљних извора;
- 4) карактеризација добијених честица у погледу одређивања расподеле величина, зета потенцијала, индекса полидисперзије, степена инкапсулације;
- 5) испитивање структурних особина добијених честица;
- 6) испитивање очуваности антиоксидативне активности инкапсулираних пептида соје;
- 7) испитивање кинетике отпуштања биоактивних пептида соје у симулираним гастроинтестиналним условима.

Релевантни библиографски извори повезани са предметом истраживања ове докторске дисертације, који уједно представљају полазну основу за даљи ток истраживања су:

Alvarado, Y., Muro, C., Illescas, J., Díaz, M. del C., & Riera, F. (2019). Encapsulation of Antihypertensive Peptides from Whey Proteins and Their Releasing in Gastrointestinal Conditions. *Biomolecules*, 9(5), 164.

Çağlar, M. Y., Demirci, M., Bayrambaş, K., Çakır, B., & Gülseren, İ. (2017). Nanoencapsulation of Enzymes, Bioactive Peptides, and Biological Molecules. *Nanoencapsulation of Food Bioactive Ingredients*, 297–332.

Chatterjee, C., Gleddie, S., & Xiao, C.-W. (2018). Soybean Bioactive Peptides and Their Functional Properties. *Nutrients*, 10(9), 1211.

Chatterjee, C., Gleddie, S., & Xiao, C.-W. (2018). Soybean Bioactive Peptides and Their Functional Properties. *Nutrients*, 10(9), 1211..

Corrêa, A. P. F., Bertolini, D., Lopes, N. A., Veras, F. F., Gregory, G., & Brandelli, A. (2019). Characterization of nanoliposomes containing bioactive peptides obtained from sheep whey hydrolysates. *LWT*, 101, 107–112.

Da Rosa Zavareze, E., Telles, A. C., Mello El Halal, S. L., da Rocha, M., Colussi, R., Marques de Assis, L., ... Prentice-Hernández, C. (2014). Production and characterization of

encapsulated antioxidative protein hydrolysates from Whitemouth croaker (*Micropogonias furnieri*) muscle and byproduct. *LWT - Food Science and Technology*, 59(2), 841–848.

Fathi, M., Donsi, F., & McClements, D. J. (2018). Protein-Based Delivery Systems for the Nanoencapsulation of Food Ingredients. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(4), 920–936.

Li, X., Wei, J., Aifantis, K. E., Fan, Y., Feng, Q., Cui, F.-Z., & Watari, F. (2016). Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(5), 1285–1296.

Mine, Y., Li Chan, E. C., & Jiang, B. (2010). Biologically active food proteins and peptides in health. In Y. Mine, E. Li-Chan, & B. Jiang (Eds.), *Bioactive Proteins and Peptides as Functional Foods and Nutraceuticals* (pp. 5–12). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

Mohan, A., McClements, D. J., & Udenigwe, C. C. (2016). Encapsulation of bioactive whey peptides in soy lecithin-derived nanoliposomes: Influence of peptide molecular weight. *Food Chemistry*, 213, 143–148.

Mohan, A., Rajendran, S. R. C. K., He, Q. S., Bazinet, L., & Udenigwe, C. C. (2015). Encapsulation of food protein hydrolysates and peptides: a review. *RSC Advances*, 5(97), 79270–79278.

Mosquera, M., Giménez, B., da Silva, I. M., Boelter, J. F., Montero, P., Gómez-Guillén, M. C., & Brandelli, A. (2014). Nanoencapsulation of an active peptidic fraction from sea bream scales collagen. *Food Chemistry*, 156, 144–150.

Noorbatches, I. A., Jaswir, I., & Ahmad, H. (2018). Nano-encapsulation of Proteins and Peptides. *Current Nanomaterials*, 2(2), 76–83.

Pateiro, M., Gómez, B., Munekata, P. E. S., Barba, F. J., Putnik, P., Kovačević, D. B., & Lorenzo, J. M. (2021). Nanoencapsulation of Promising Bioactive Compounds to Improve Their Absorption, Stability, Functionality and the Appearance of the Final Food Products. *Molecules*, 26(6), 1547.

Pudlarz, A., & Szemraj, J. (2018). Nanoparticles as carriers of proteins, peptides and other therapeutic molecules. *Open Life Sciences*, 13(1), 285–298.

Ramezanzade, L., Hosseini, S. F., & Nikkhah, M. (2017). Biopolymer-coated nanoliposomes as carriers of rainbow trout skin-derived antioxidant peptides. *Food Chemistry*, 234, 220–229.

Rashidinejad, A., & Jafari, S. M. (2020). Nanoencapsulation of bioactive food ingredients. *Handbook of Food Nanotechnology*, 279–344.

Rocha, G. A., Trindade, M. A., Netto, F. M., & Favaro-Trindade, C. S. (2009). Microcapsules of a casein hydrolysate: production, characterization, and application in protein bars. *Food Science and Technology International*, 15(4), 407–413.

Udenigwe, C. C. (2014). Bioinformatics approaches, prospects and challenges of food bioactive peptide research. *Trends in Food Science & Technology*, 36(2), 137–143.

Zuidam, N.J. i Shimoni, E. (2010): Overview of microencapsulates for use in food products or processes and methods to make them. In: Zuidam, N.J., Nedovic, V.A (Eds.), *Encapsulation Technologies for Food Active Ingredients and Food Processing*. Springer, Dordrecht, pp. 3–29.

3. Полазне хипотезе

Потреба за инкапсулацијом пептида се јавља, пре свега, због осетљивости биоактивних пептида у гастроинтестиналним условима, када долази до губитка њиховог структурног интегритета и функција под дејством протеаза и пептидаза. Поред тога,

биоактивни пептиди се инкапсулирају како би се маскирао горки укус који настаје због присуства хидрофобних остатака аминокиселина у краћим секвенцама насталих хидролизом протеина. Исто тако, инкапсулацијом се смањује хигроскопност како би се осигурала текстурна и стабилност складиштења хидролизата протеина и пептида, а главни допринос наноинкапсулације је повећање биолошке расположивости и стабилности пептида и приликом процесирања хране и приликом дигестије.

Када је у питању инкапсулација биоактивних пептида, у литератури се могу срести две технике које подразумевају микроинкапсулацију и наноинкапсулацију. Истраживања у овој дисертацији се базирају на наноинкапсулацији због бројних предности које поседује у односу на микроинкапсулацију, а која се односе пре свега на величину честица која је код наноинкапсулације доста мања, а самим тим обезбеђује се већа контактна површина и биорасположивост, омогућава контролисано отпуштање на циљаном месту и модификација непожељних својстава биоактивних пептида. Примена поступка наноинкапсулације у прехранбеној индустрији пре свега мора бити оправдана са аспекта избора носача за инкапсулацију.

Када се говори о инкапсулацији биоактивних пептида, јако је битно одабрати прави носач јер је њихов утицај на својства инкапсулираних биоактивних пептида доста испољен. Јако је битно одабрати носач који показује добру компатибилност са биоактивним пептидима. Липозоми представљају најпопуларније носаче због своје структуре која је доста слична структури ћелијских мембрана, па се сходно овоме у липозоме могу инкапсулирати хидрофилни пептиди који ће бити смешетени у водено језгро, али и хидрофобни пептиди који ће бити смештени у унутрашњости двослоја. Штавише, амфифилни пептиди се могу наћи на интерфејсу између љуске и језгра липозомске структуре, који би узајамно деловали са хидрофобним и хидрофилним аминокиселинским остацима. Још једна предност употребе носача на бази липида је њихова стабилност у воденом окружењу и могућност велике комерцијалне производње.

Предложена истраживања у оквиру ове докторске дисертације полазе од следећих хипотеза:

- поступком двостепене ензимске хидролизе могуће је ослободити секвенце пептида из сојиних протеина које имају антиоксидативна својства;
- поступком инкапсулације може се значајно повећати нутритивна вредност, стабилност и биорасположивост биоактивних пептида приликом имплементације у комерцијалне прехранбене производе;
- трећа хипотеза заснива се на томе да ће се употреба носача на бази фосфолипида за инкапсулацију биоактивних пептида соје показати као веома ефикасна због компатибилности са широким спектром биоактивних пептида;
- наноинкапсулација ће допринети заштити биоактивних једињења од деградације у току гастроинтестиналног варења и ћелијског метаболизма и омогућиће њихово ослобађање на контролисан начин, побољшавајући биодистрибуцију биоактивних једињења и њихово деловање на циљаном месту;
- примена носача на бази биљних протеина за инкапсулацију биоактивних пептида унапредиће нутритивну вредност ових система, као и њихова функционална својства која подразумевају способност формирања филма и гела, емулговање и растворљивост, поред тога што су извори есенцијалних аминокиселина. Због јединствених физичко-хемијских својстава протеина, могу

се генерисати различите структуре (честице, филмови, влакна, шупље сфере и хидрогелови), нудећи могућност за испоруку хидрофобних или хидрофилних биоактивних компонената. Још једна хипотеза приликом употребе протеинских носача је могућност модификације протеина као носача како би се обезбедило проширење функционалности и биорасположивости биоактивних пептида.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације базираће се на претходно наведеним хипотезама и сходно томе извршиће се оптимизација поступка наноинкапсулације, која се заснива на примени носача на бази фосфолипида и протеина. Претпоставља се да ће добијене формулације поседовати прихватљивија органолептичка својства, одређену антиоксидативну активност, и што је најважније, да ће поступак наноинкапсулације омогућити већу биорасположивост и биостабилност биоактивних пептида које у прехранбеним производима.

4. Научне методе истраживања

У поступку реализације научних резултата у оквиру ове докторске дисертације примена поступка наноинкапсулације започеће ензимском хидролизом протеинског концентрата које у сврху добијања хидролизата. Двостепена ензимска хидролиза извршиће се у шаржном реактору са механичким мешањем са аутоматском контролом температуре и рН вредности употребом комерцијалних протеаза. Ток и кинетика ензимске реакције хидролизе пратиће се на основу вредности основног параметра, степена хидролизе, рН-стат методом. Користећи рН-стат методу, степен хидролизе изражен преко количине ослобођених α -амино група биће директно пропорционалан количини утрошене базе за одржавање константне рН вредности реакционе смеше. Ради верификовања остварених степена хидролизе, количина ослобођених α -амино група квантитативно ће се одређивати нинхидринском методом. Ултрафилтрационо раздвајање хидролизата протеина које извешће се коришћењем ултрафилтрационе јединице (Millipore Corporation, Bedford, MA, USA) и одговарајућих мембрана израђених од регенерисане целулозе различитих величина пора.

Инкапсулација протеинских хидролизата и фракција применом носача на бази фосфолипида извршиће се методом танког филма који подразумева упаравање органског растварача на ротационом вакуум упаривачу (Rotavapor® R-210, BÜCHI Labortechnik AG Flawil, Švajcarska), док ће примена протеинских носача за инкапсулацију бити извршена применом метода које подразумевају формирање коацервата, нановлакна, шупљих сфера или наногелова. Смањење и стандардизација величине липозома обавиће се ултразвучним таласима високог интензитета, генерисаним ултразвучном сондом (Sonopuls Ultrasonic Homogenizers, HD 2200 Bandelin, Nemačka). Како би се одредила ефикасност инкапсулације, добијене суспензије биће центрифугиране (Optima™ L-100 XP Ultracentrifuge, Beckman Coulter Brea, California, USA) и из супернатанта ће се одредити садржај протеина модификованом методом по Лорију са албумином из говеђег серума као стандардом. За припрему наноносача различитих структура попут наносфера, наногелова и нановлакна користиће се савремене технике коацервације, хладног и термалног гелирања, сушења распршивањем, електро-хидродинамички поступак и др., а испитаће се и да ли физичко, хемијско и ензимско модификовање протеина омогућава добијање наноносача побољшаних својстава.

Карактеризација добијених честица биће испитана методом ласерске дифракције помоћу уређаја чији се рад заснива на фотон-корелационој спектроскопији (Zetasizer Nano Series, NanoZS, Malvern Instruments Ltd., Velika Britanija), а структура добијених честица биће приказана помоћу SEM (Tescan MIRA 3 XMU, Brno, Czech Republic) и TEM (Philips CM12, FEI, Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) микроскопије, док ће промене у структури носача и биоактивних пептида, као и њихове могуће интеракције бити испитане FTIR спектроскопијом (Nicolet™ iS™ 10 FT-IR Thermo Fisher Scientific, Madison, USA).

Антиоксидативне активности биоактивних пептида, пре и након инкапсулације испитаће се спектрофотометријским мерењем способности пептида соје да редукују 2,2'-азино-бис(3-етилбензотиазолин-6-сулфонска киселина) радикалски катјон (ABTS^{•+}), хелирају металне јоне (јоне гвожђа), као и инхибирају липидну пероксидацију на моделу пероксидације линолне киселине.

Кинетика отпуштања и контролисано ослобађање биоактивних пептида биће праћено у модел систему са желудачним и панкреасним соком како би се испитала осетљивост инкапсулираних пептида на дејство протеолитичких ензима присутних у гастроинтестиналном тракту. На добијене резултате примениће се различити кинетички модели и усвојити модел који поуздано описује отпуштање биоактивних пептида у времену у симулираним гастроинтестиналним условима са најмањим одступањима.

5. Очекивани научни допринос

Очекује се да ће добијени резултати у истраживањима у оквиру ове докторске дисертације допринети развоју поступка за добијање наносистема на бази фосфолипида и биљних протеина за инкапсулацију биоактивних пептида са побољшаним својствима, пре свега унапређеном кинетиком отпуштања, биостабилности и биорасположивости. Такође, очекује се да ће оптимизација процеса наноинкапсулације која подразумева употребу носача на бази фосфолипида и протеина указати на значајне корелације између биолошки активне компоненте и носача. Поред овога, очекује се да ће се поступком наноинкапсулације добити честице одговарајућих карактеристика за примену у прехранбеним формулацијама које поседују антиоксидативну активност и након наноинкапсулације. Очекује се да ће наноинкапсулација биоактивних пептида соје значајно допринети унапређењу њихове примене у прехранбеним формулацијама и биорасположивости.

Увидом у доступну литературу, значајан број истраживања заснован је на поступцима инкапсулације биоактивних пептида како би се унапредила њихова примена у прехранбеним формулацијама. Међутим, нема много радова у којима се као активна компонента користе биоактивни пептиди соје, а као носачи за наноинкапсулацију фосфолипида и протеина из биљних извора. Поступак наноинкапсулације биоактивних пептида соје је јако комплексан због изузетно сложене структуре истих, па је стога у овим системима могућност формирања различитих интеракција многобројна. Управо је ово један од научних доприноса докторске дисертације. Резултати предвиђени планом истраживања дисертације могу да имају и практичан значај и послужити као основа за поступак наноинкапсулације биоактивних пептида соје у циљу унапређења њихове примене у комерцијалним прехранбеним формулацијама.

У оквиру истраживања могу се очекивати неколико основних доприноса заснованих на:

- утврђивању начина извођења и одабиру оптималних параметара ензимске хидролизе сојиног протеинског хидролизата;
- утврђивању начина извођења и оптимизацији поступка наноинкапсулације применом носача на бази фосфолипида;
- утврђивању начина извођења поступка наноинкапсулације применом носача на бази протеина из обновљивих биљних извора;
- карактеризацији добијених честица у погледу одређивања расподеле величине, зета потенцијала, индекса полидисперзије, степена инкапсулације добијених при различитим условима;
- испитивању структурних особина добијених честица са аспекта примене биоактивних пептида у прехранбеним производима;
- испитивању утицаја наноинкапсулације на антиоксидативне активности инкапсулираних пептида соје; утврђивању корелације величине и структуре наносистема и антиоксидативне активности;
- испитивању кинетике контролисаног отпуштања биоактивних пептида соје у гастроинтестиналним условима и успостављању корелације између врсте, величине и структуре наносистема и кинетике отпуштања.

6. План истраживања и структура рада

Предмет истраживања у оквиру докторске дисертације односиће се на оптимизацију и унапређење примене поступка наноинкапсулације биоактивних пептида соје са циљем да се повећа њихова биорасположивост и стабилност у прехранбеним формулацијама. Током оптимизације поступка наноинкапсулације биоактивних пептида соје испитаће се могућност примене носача на бази фосфолипида и протеина из биљних извора.

У складу са претпостављеним планом, предвиђа се да ће у докторској дисертацији бити обрађена следећа поглавља: *Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак и Литература.*

У поглављу *Увод* биће приказан кратак осврт на област истраживања и биће дефинисан предмет и значај истраживања докторске дисертације, актуелност проблематике у свету, допринос и главни циљеви истраживања.

Поглавље *Теоријски део* обухватиће преглед литературе у оквиру досадашњих истраживања на тему инкапсулације биоактивних пептида применом различитих носача. Посебан осврт биће дат на поступак наноинкапсулације и могућност примене носача на бази фосфолипида и протеина из обновљивих биљних извора за наноинкапсулацију биоактивних пептида соје. Такође, у Теоријском делу биће описане карактеристике инкапсулата које су прихватљиве с аспекта њихове примене у прехранбеним формулацијама. Поред тога, у Теоријском делу биће описана проблематика која се тиче стабилности биоактивних пептида у гастроинтестиналним условима, као и могућности побољшања биорасположивости и биостабилности применом поступка наноинкапсулације.

У оквиру поглавља *Експериментални део* описаће се два начина поступка наноинкапсулације која се односе на примену носача на бази фосфолипида и протеина из биљних извора за инкапсулацију биоактивних пептида соје као и методе карактеризације и кинетике отпуштања биоактивних пептида у гастроинтестиналним условима. Тако ће ово поглавље садржати опис:

- материјала коришћених током истраживања у оквиру израде докторске дисертације;
- опреме коришћене за експериментална истраживања;
- техника и метода неопходних за извођење експеримената;
- поступка и оптимизације наноинкапсулације биоактивних пептида соје применом носача на бази фосфолипида;
- поступка наноинкапсулације биоактивних пептида соје применом носача на бази протеина из биљних извора;
- метода за одређивање структурних и биолошких карактеристика добијених честица
- кинетике отпуштања биоактивних пептида соје у модел систему са гастроинтестиналним условима;
- кинетичких модела за описивање отпуштања биоактивне компоненте у симулираним гастроинтестиналним условима.

У поглављу *Резултати и дискусија* биће приказани и дискутовани резултати добијени извођењем експеримената. Оптимизацијом поступка наноинкапсулације биће одабрани најоптималнији услови и биће описане карактеристике добијених честица применом носача на бази фосфолипида и протеина из биљних извора. Добијеним честицама биће одређене структурне карактеристике а поред тога биће показано како поступак инкапсулације утиче на биолошка својства биоактивних пептида соје. На крају, показаће се како примена поступка наноинкапсулације применом носача на бази фосфолипида и протеина из биљних извора утиче на биостабилност и биорасположивост биоактивних пептида. Сви добијени резултати предложеног истраживања ће се поредити са релевантним резултатима доступним у научној литератури и у складу са тиме донеће се релевантни закључци о потенцијалној примени поступка наноинкапсулације употребом носача на бази фосфолипида и протеина из биљних извора.

Конкретно, ово поглавље ће садржати приказ и дискусију следећих експеримената:

- оптимизација ензимске хидролизе сојиног протеинског концентрата;
- карактеризација и фракционисање сојиних протеинских хидролизата мембранским сепарационим процесима;
- оптимизација начина извођења поступка наноинкапсулације применом носача на бази фосфолипида;
- оптимизација начина извођења поступка наноинкапсулације применом носача на бази протеина из обновљивих биљних извора;
- карактеризација добијених честица погледу одређивања расподеле величине, зета потенцијала, индекса полидисперзије, степена инкапсулације;
- испитивање структурних особина добијених честица;
- испитивање биолошких особина инкапсулираних пептида соје;
- испитивање кинетике контролисаног отпуштања биоактивних пептида соје у симулираним гастроинтестиналним условима и усвајање одговарајућег кинетичког модела који описује експерименталне резултате за најмања одступања.

У *Закључку* ће сумарно бити представљени резултати добијени на основу приказаних истраживања и указаће се значај поступка наноинкапсулације биоактивних пептида соје како би се унапредила њихова биорасположивост и биостабилност у прехранбеним формулацијама.

Поглавље *Литература* ће садржати литературне наводе цитиране у докторској дисертацији, укључујући и публиковане научне радове проистекле истраживањем у оквиру израде ове докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу изложеног, Комисија сматра да је тема предложене докторске дисертације кандидата **Неде Павловић** под називом „**Нови нано-системи на бази фосфолипида и протеина за унапређену инкапсулацију и биорасположивост биоактивних пептида соје**“ научно заснована и предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да прихвати и одобри израду докторске дисертације под наведеним називом. Комисија сматра да је кандидат подобан за реализацију предвиђених циљева истраживања докторске дисертације. Такође, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да Већу научних области техничких наука, Универзитета у Београду упути захтев за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. За ментора се предлажу др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду и др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

У Београду, 01.03.2022.. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Бранко Бугарски, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Јелена Мијалковић, научни сарадник
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Верица Ђорђевић, научни саветник
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Стева Левић, ванредни професор
Универзитета у Београду, Пољопривредни факултет
