

Хемијски факултет  
Број захтева: 416/5  
датум: 13. 6. 2024. године

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
Веће научних области природних наука

**З А Х Т Е В**

**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 48. ст. 5. тач 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ број 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/20, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

**„Анализа интеракција маноза специфичног лектина од 16,8 kDa из златног корала *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) са гликанима и протеинима“**

**Analysis of the interactions of 16.8 kDa mannose-specific lectin from gold coral *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) with glycans and proteins**

НАУЧНА ОБЛАСТ: Хемија – Аналитичка хемија и биохемија;

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

**НЕМАЊА (НЕГОВАН) АКСИЋ**

2. Предходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

**ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ БЕОГРАД, МАСТЕР ХЕМИЈА;**

3. Година завршетка претходног нивоа студија: **2019.**

4. Година уписа на докторске студије: **2023.**

5. Назив студијског програма докторских студија: **ХЕМИЈА**

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: **26. 4. 2024.** године

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **ДР ТАТЈАНА ВЕРБИЋ**

Звање: Ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

- 1) Života Selaković, Julie P. Tran, Krishna P. Kota, Marija Lazić, Cary Retterer, Robert Besh, Rekha G. Panchal, Veronica Soloveva, Vantongreen A. Sean, Wells B. Jay, Aleksandar Pavić, **Tatjana Verbić**, Branka Vasiljević, Kathleen Kuehl, Allen J. Duplantier, Sina Bavari, Rajini Mudhasani, Bogdan A. Šolaja, Second generation of diazachrysenes: protection of Ebola virus infected mice and mechanism of action, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 2019, 32-50.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.061>
- 2) Olivera S. Marković, Ilija N. Cvijetić, Mario V. Zlatović, Igor M. Opsenica, Jelena M. Konstantinović, Nataša V. Terzić Jovanović, Bogdan A. Šolaja, **Tatjana Ž. Verbić**, Human serum albumin binding of certain antimalarials, *Spectrochimica Acta Part A*, 192, 2018, 128-139.  
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.10.061>
- 3) Jelena Konstantinović, Erkan Kiris, Krishna P. Kota, Johanny Kugelman-Tonos, Milica Videnović, Lisa H. Cazares, Nataša Terzić Jovanović, **Tatjana Ž. Verbić**, Boban Anđelković, Allen J. Duplantier, Sina Bavari, and Bogdan A. Šolaja, New Steroidal 4-Aminoquinolines Antagonize Botulinum Neurotoxin Serotype A in Mouse Embryonic Stem Cell Derived Motor Neurons in Postintoxication Model, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61, 2018, 1595–1608.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01710>
- 4) Ilija N. Cvijetić, **Tatjana Ž. Verbić**, Pedro Ernesto de Resende, Paul Stapleton, Simon Gibbons, Ivan O. Juranić, Branko J. Drakulić, Mire Zloh, Design, synthesis and biological evaluation of novel aryldiketo acids with enhanced antibacterial activity against multidrug resistant bacterial strains, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 2018, 1474-1488.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.045>
- 5) Ilija N. Cvijetić, Muhammet Tanç, Ivan O. Juranić, **Tatjana Ž. Verbić**, Claudiu T. Supuran, Branko J. Drakulić, 5-Aryl-1H-pyrazole-3-carboxylic acids as selective inhibitors of human carbonic anhydrases IX and XII, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(15), 2015, 4649–4659.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.052>

## ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **ДР УРОШ АНЂЕЛКОВИЋ**

Звање: Научни сарадник Универзитета у Београду – Института за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

- 1) Uroš Andjelković, Marija Gavrović-Jankulović, Tamara Martinović, Djuro Josić, Omics methods as a tool for investigation of food allergies, *Trends in Analytical Chemistry*, 96, 2017, 107-115.  
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.07.011>
- 2) **Uroš Andjelković**, Djuro Josić, Mass spectrometry-based proteomics as foodomics tool in research and assurance of food quality and safety, *Trends in Food Science & Technology*, 77, 2018, 100-119.  
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.04.008>
- 3) Vizovišek M, Vidmar R, Van Quickelberghe E, Impens F, **Andjelković U**, Sobotič B, Stoka V, Gevaert K, Turk B, Fonović M., Fast profiling of protease specificity reveals similar substrate specificities for cathepsins K, L and S. *Proteomics*, 15, 2015, 2479-2490.  
<https://doi.org/10.1002/pmic.201400460>
- 4) Wittine K, Antolović R, Jelić D, Bracanović S, Cetina M, **Andjelković U**, Wittine O, Kraljević Pavelić S, Vinter A., Thienochromene derivatives inhibit pSTAT1 and pSTAT5 expression induced by cytokines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 30, 2020, 127415.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127415>
- 5) Šrajer Gajdošik M, **Andjelković U**, Gašo-Sokač D, Pavlović H, Shevchuk O, Martinović T, Clifton J, Begić M, Josić D., Proteomic analysis of pyridoxal oxime derivatives treated *Listeria monocytogenes* reveals downregulation of the main virulence factor, Listeriolysin O. *Food Research International* 131, 2020, 108951.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108951>

Обавештавамо вас да је Наставно научно веће на седници одржаној **13. 6. 2024.** године размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

---

проф. др Горан Роглић

- Прилог: 1. Одлука о прихватању теме и одређивању ментора  
2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

На основу члана 46. Статута Хемијског факултета и члана 23. Правилника о докторским академским студијама на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, Наставно-научно веће Хемијског факултета је дана 13. 6. 2024. године донело следећу

## О Д Л У К У

### Члан 1.

Прихвата се извештај Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације **Немање (Негован) Аксића**, мастер хемичара, под насловом:

**„Анализа интеракција маноза специфичног лектина од 16,8 kDa из златног корала *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) са гликанима и протеинима“**

**Analysis of the interactions of 16.8 kDa mannose-specific lectin from gold coral *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) with glycans and proteins**

### Члан 2.

Састав Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости теме: **др Татјана Вербић**, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, **др Урош Анђелковић**, научни саветник Универзитета у Београду - Институт за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију, **др Зоран Вујчић**, редовни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, **др Душан Сладић**, редовни професор у пензији, Универзитета у Београду – Хемијског факултета.

### Члан 3.

За менторе се именују: **др Татјана Вербић**, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, **др Урош Анђелковић**, научни саветник Универзитета у Београду - Институт за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију.

### Члан 4.

Одлука ступа на снагу даном доношења.

### Члан 5.

Одлуку, Извештај комисије и Захтев доставити надлежном органу Универзитета. Одлуку доставити члановима Комисије, докторанту и Архиви Факултета.

ДЕКАН ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

---

проф. др Горан Роглић

Универзитет у Београду – Хемијски факултет  
Студентски трг 12-16  
11000 Београд, Србија

## Наставно-научном већу Хемијског факултета

**Предмет:** Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата Немање Аксића, мастер хемичара, дипломираног инжењера електротехнике и рачунарства, докторанда Универзитета у Београду – Хемијског факултета, истраживача приправника, запосленог на Институту за хемију технологију и металургију, Универзитета у Београду – Институт од националног значаја за Републику Србију

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 16. маја 2024. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата Немање Аксића, мастер хемичара, дипломираног инжењера електротехнике и рачунарства, студента докторских студија, пријављене под насловом:

„Анализа интеракција маноза специфичног лектина од 16,8 kDa из златног корала *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) са гликанима и протеинима“ (Analysis of the interactions of 16.8 kDa mannose-specific lectin from gold coral *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) with glycans and proteins).

На основу увида у поднету документацију и досадашњи рад Немање Аксића, подносимо Наставно–научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### А. Биографски подаци о кандидату

Немања Аксић је рођен 13.3.1995. године у Бору. Основну школу „3. октобар“ завршио је у Бору са просечном оценом 5,00/5,00 као носилац дипломе „Вук Стефановић Караџић“, дипломе „Ученик генерације“ и дипломе „Спортиста генерације“. Током основног образовања учествовао је на такмичењима из физике и хемије и освајао награде на републичком нивоу. Диплому средње школе стекао је у Гимназији „Бора Станковић“ у Бору на природно-математичком смеру са оценом 5,00/5,00. У гимназији је био носилац дипломе „Вук Стефановић Караџић“ и дипломе „Ученик генерације“. И током средњошколског образовања освајао је награде на републичким такмичењима из физике и хемије. Добитник је награде „Доситеј Обрадовић“ Фонда за младе таленте Републике Србије.

Након завршене средње школе, 2014. године паралелно је студирао два факултета Универзитета у Београду: Хемијски и Електротехнички факултет. Основне академске студије на Хемијском факултету, студијски програм Хемија, завршио је 2018. са просечном оценом

9,17/10,00 и оценом 10 на завршном раду под насловом „Проучавање везивања УВ филтера за молекулски обележене полимере“ (ментор: ван. проф. др Татјана Вербић, Хемијски факултет, УБ). У исто време дипломирао је и на Електротехничком факултету, модул Физичка електроника, смер Биомедицински и еколошки инжењеринг са просечном оценом 9,04/10,00 и оценом 10 на завршном раду под називом „Модификација површине композитних јоноизмењивачких мембрана наночестицама сребра“ (ментор: ван. проф. др Милош Вујисић, Електротехнички факултет, УБ). Експериментални део завршног рада (ЕТФ) радио је на Институту за материјале Србија у лабораторији за биоматеријале Института техничких наука САНУ.

Након завршених основних студија на два факултета, кандидат Немања Аксић уписао је мастер академске студије на Хемијском факултету, студијски програм Хемија. На позив тадашњег Министра просвете, науке и технолошког развоја засновао је тромесечни радни однос у Фонду за иновациону делатност (Научно-технолошки парк, Београд) као асистент за иновационе ваучере. Почетком 2019. године засновао је радни однос у лабораторији компаније Биотехника доо (Краљево) у Београду, као истраживач за развој *in vitro* дијагностичких тестова у ветеринарској медицини. Паралелно је радио на развоју преносивог уређаја за флуоресцентну поларизацију и тестова за одређивање прогестерона у крављем млеку. Крајем 2019. године завршио је мастер академске студије са просечном оценом 9,75/10,00 и оценом 10 на мастер раду под називом „Примена биокоњугата прогестерона за утврђивање гравидитета имуноесејем заснованим на флуоресцентној поларизацији“ (ментор: ван. проф. др Татјана Вербић, Хемијски факултет, УБ). Од 2015. године ангажован је као студент-сарадник у Истраживачкој станици Петница, а од 2019. године и као стручни сарадник на семинарима Хемије. Експериментални део завршног и мастер рада (ХФ) радио је у Истраживачкој станици Петница и лабораторији ван. проф. др Татјане Вербић.

Даље усавршавање наставио је као стипендиста Владе Републике Сингапур (*SUTD President's Graduate Fellowship PhD*) на Универзитету за технологију и дизајн у Сингапуру (*Singapore University of Technology and Design*) на катедри за науку, математику и технологију, у лабораторији за био-нанотехнологију и електронику ([https://people.sutd.edu.sg/~desmond\\_loke/](https://people.sutd.edu.sg/~desmond_loke/)), професора Дезмонда Лока, као студент докторских студија. Бавио се развојем медицинских уређаја за третман канцера. Испитивао је утицај наноматеријала (2Д – црни фосфор, нанофолије и наноцеви прелазних метала дихалкогенида, попут WS<sub>2</sub> и MoS<sub>2</sub>) на ћелије канцера дојке и јајника користећи медицински уређај заснован на електропорацији ћелија. Испитивао је и процес електропорације на ћелије користећи рачунарске симулације базиране на молекулској динамици и програмима *Ansys* и *Python*. 2020. године добио је награду за најбољи постер на научно-индустријском скупу „Подстичући заједнички успех индустријског истраживања“ (Fostering Industrial Research Success Together, FIRST) у Сингапуру. Током школовања у Сингапуру, положио је све испите са просечном оценом 4,70/5,00, завршио је истраживачке радове и асистентске обавезе. Објавио је један рад из доктората чиме је стекао право на полагање квалификационог испита за докторску дисертацију. Сплетом околности изазваних пандемијом корона вируса, средином 2021. године напустио је Сингапур.

Након повратка у Србију кратко је радио као наставник хемије у Осмој београдској гимназији. Новембра 2021. засновао је радни однос у Институту за рударство и металургију у Бору као инжењер за инструменталне анализе у истраживачком звању истраживач приправник. Радио је на инструментима ICP-MS, ICP-OES, AAS, XRF, XRD и користио класичне хемијске методе у анализи метала, минерала, руде, ваздуха и земљишта. Бавио се екологијом и заштитом животне средине, највише у области аерозагађења. Марта 2022. изабран је за управника Центра за лабораторије – Лабораторије за хемијска испитивања и геомеханику. На овој позицији стекао је искуство у управљању лабораторијом, вођењу пројеката и осталим менаџерским пословима.

Марта 2023. године запослио се на Институту за хемију, технологију и металургију, Универзитета у Београду у лабораторији за биотехнологију протеина, протеомику и гликомику којом руководи др Урош Анђелковић, научни саветник. Тренутно се бави истраживањем и развојем новог антивирусног протеина савалицина који инхибира *HIV-1* и друге патогене вирусе са омотачем попут *HSV*, *Influenza A*, *SARS-CoV-2*. Проучава интеракцију савалицина са ћелијама, протеинима, гликанима и гликопротеинима. Област интересовања су му одређивање структуре протеина, гликана и метаболита масеном спектрометријом, протеомика, гликомика, клиничка протеомика и истраживање протеинских биомаркера из људске плазме.

Ангажован је и као апликативни хемичар у фирми Филд Тест доо (Београд) за развој и валидацију метода течне хроматографије у области контроле хране за људску и исхрану домаћих животиња, где ради на инструментима LC-MS/MS, LC-DAD, LC-FLD итд.

Септембра 2023. године уписао је докторске академске студије, на Хемијском факултету, УБ, смер Хемија, уз документа за упис поднео је и молбу за признавање дела докторских студија са Универзитета у Сингапуру коју му је одобрила Комисија за признавање страних високошколских исправа Хемијског факултета.

Матерњи језик му је српски, а течно говори енеглески језик. Познавалац је и неколико страних језика: мандарински (HSK2), немачки (A2) и италијански (A2).

На следећим интернет адресама могу се наћи и додатни подаци о кандидату Немањи Аксићу:

IHTM: <https://ihtm.bg.ac.rs/images/ch/cv/aksic-nemanja-cv-cir.pdf>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-7775>

Research Gate: <https://www.researchgate.net/profile/Nemanja-Aksic>

LinkedIn <https://www.linkedin.com/in/nemanja-aksic-382a15173>

SUTD: <https://smt.sutd.edu.sg/people/postgraduate-students/nemanja-n-aksic>

## Б. Објављени научни радови и саопштења

Немања Аксић је аутор два научна рада објављена у научним часописима међународног значаја (M20), од тога једног рада у врхунском међународном часопису (M21) и једног рада у истакнутом међународном часопису (M22). Коаутор је и научног рада објављеног у часопису националног значаја (M52). Аутор је три саопштења са међународних скупова (M34), као и три саопштења са скупова националног значаја (M64).

### M21 – Научни рад у врхунском међународном часопису

1. Štirbanović Zoran, Urošević Daniela, Đorđević Milica, Sokolović Jovica, **Aksić Nemanja**, Živadinović Novka, Milutinović Sandra, Application of Thionocarbamates in Copper Slag Flotation.

*Metals* 2022, 12 (5) 832, ISSN 2075-4701

IF<sub>2020</sub> 2,351; Metallurgy & Metallurgical Engineering 24/80, doi: 10.3390/met12050832

### M22 – Научни рад у истакнутом међународном часопису

2. Denise Lee, Sophia Shuwn-Yi Chan, **Nemanja Aksic**, Natasa Bajalovic, and Desmond K. Loke, Ultralong-Time Recovery and Low-Voltage Electroporation for Biological Cell Monitoring Enabled by a Microsized Multipulse Framework.

*ACS Omega* 2021, 6 (51) 35325-35333, ISSN 2470-1343

IF<sub>2021</sub> 4,132; Chemistry, Multidisciplinary 73/180, doi: 10.1021/acsomega.1c04257

## **M52 – Научни рад у истакнутом националном часопису**

3. Stanić Nikola, Gomilanović Miljan, Doderović Aleksandar, **Aksić Nemanja**, Assessment of dust emission at the limestone open pit "Milojević Brdo".

*Mining and Metallurgy Engineering Bor* 2022, 2 35-42 ISSN 2334-8836, doi:10.5937/mmeb2202035S

## **Пројекти (учесник)**

Међународни: Research Reinforcing in the Western Balkans in Offline and Online Monitoring and Source Identification of Atmospheric Particles (WeBaSOOP), HORIZON EUROPE, No. 101060170 (време трајања пројекта 2022-2023)

Иновациони ваучер:

2023. Развој и валидација нове и побољшане методе за одређивање цијанидних гликозида у висококвалитетном брашну воћног порекла користећи ЛЦ-МС/МС технику, ИД 1473

## **Техничко решење (M84 – Битно побољшано техничко решење на националном нивоу)**

Аутоматска метеоролошка станица на бази јефтених сензора АМС/2022, др Виша Тасић, научни саветник, др Рената Ковачевић, научни сарадник, Татјана Апостоловски – Трујић, истраживач приправник, др Никола Мирков, научни сарадник, мр Звонко Дамњановић, дипломирани инжењер машинства, **Немања Аксић**, истраживач приправник, Јасна Петровић, истраживач сарадник

## **Саопштења на домаћим и међународним конференцијама**

### **M34 - Научно саопштење са међународног скупа штампано у изводу**

1. **Nemanja Aksic**, Uros Andjelkovic, Identification of proteins shed from the surface of Caco-2 cells by cysteine protease actinidin - comparison of two MS based-proteomic techniques, 15<sup>th</sup> Mass Spectrometry School in Biotechnology and Medicine, 2-8 July 2023, Dubrovnik, Croatia.
2. **Nemanja Aksic**, Renata Kovacevic, Visa Tasic, Tatjana Apostolovski Trujic, Bojan Radovic, Tamara Urosevic, Dejan Tanikic, Extremely High Concentration of Arsenic in PM10 in the Vicinity of the Copper Smelter in Eastern Europe – Bor, Serbia, 11<sup>th</sup> International Aerosol Conference, 4-9 September 2022, Athens, Greece.
3. **Nemanja N. Aksic**, Desmond K. Loke, Ultrafast Nanoscale Phase-Change Memory Enabled by Single-Pulse Conditioning, Fostering Industrial Research Success Together (FIRST) 2020 research competition/poster showcase, Singapore (**Best Poster Award**)

### **M64 - Научно саопштење са националног скупа штампано у изводу**

4. **Nemanja Aksić**, Gorica Vuković, Aleksandar Vatazević, Sanja Novković, Vojislava Bursić, Nikola Puvača, Determination and health risk assessment of acrylamide levels in roasted coffee samples on the market of the Republic of Serbia, 13<sup>th</sup> Congress of the Serbian Society of Toxicology with international participation & 1<sup>st</sup> TOXSEE Regional Conference, 10-12 May 2023, Belgrade, Serbia.
5. **Nemanja Aksić**, Renata Kovačević, Viša Tasić, Bojan Radović, Tamara Urošević, Tatjana Apostolovski Trujić, Air quality in the vicinity of the copper mining; Case study: Bor, Eastern Serbia, VIDIS summer school, 4-8 July 2022, Borkovac, Serbia
6. Miloš P. Pešić, **Nemanja N. Aksić**, Tatjana Ž. Verbić, University of Belgrade – Faculty of Chemistry, Preparation of polymer sorbents for selective sorption of cinnamate UV-filters, 56<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, 7-8 June 2019, Niš, Serbia.



## **В. Образложење теме**

Назив теме: **Анализа интеракција маноза специфичног лектина од 16,8 kDa из златног корала *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) са гликанима и протеинима**

Научна област: **Хемија**

Ужа научна област: **Аналитичка хемија и биохемија**

### **1. Предмет научног истраживања**

Планирани предмет ове докторске дисертације су испитивања интеракција новог антивирусног лектина, изолованог из златног корала *Savalia savaglia*, са гликанима, гликопротеинима и протеинима из крвне плазме, моноклеарних ћелија периферне крви (*Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC)*) и ћелијских култура, попут: људских вагиналних епителних ћелија (*Human Vaginal Epithelial Cells*), људских ендотелних ћелија црева (*Human Colon Endothelial Cells*) и људских назалних епителних ћелија (*Human Nasal Epithelial Cells*).

Развијањем нових технологија и њеним сталним усавршавањем масена спектрометрија (МС) постаје златни стандард за испитивање протеин-протеин интеракција у студијама људских обољења [1]. Сходно томе, протеин-протеин интеракције ће бити анализирани масеном спектрометријом са такозваним *shotgun* протеомичким приступом. Детекција се примарно заснива на идентификацији и релативној квантификацији протеина користећи масену спектрометрију. Валидација добијених резултата биће потврђена техникама Вестерн блот и/или ортогоналном техником циљане масеноспектрометријске анализе.

Нови протеин који специфично везује угљене хидрате, ЦБП (*Carbohydrate-binding proteins, CBP*), лектин савалицин (*eng. Savalithsin*), добио је назив по врсти златног корала који је пореклом из североисточног Атлантског океана и Средоземног мора из кога је и изолован. Савалицин је нов биолошки кандидат за лек, протеин, за који је потврђено да снажно инхибира патогене вирусе са омотачем: ХИВ-1, ХСВ-1, ХСВ-2, инфлуенца А и САРС-КоВ-2. Као такав он представља биолошки антивирусни лек широког спектра и испитивање његових биолошких ефеката на људски организам један је од кључних корака развоја овог лека у претклиничкој фази. Откривен је вишегодишњим истраживањем научника са Института за хемију, технологију и металургију и Хемијског факултета, Универзитета у Београду уз сарадњу са партнерима из реномираних научних установа из Словеније, Немачке, Хрватске и Црне Горе. Имајући у виду да је савалицин кандидат за биолошки лек као топикални антивирусни микробицид у раној фази развоја, тренутна истраживања и развој усмерени су на подизање нивоа технолошке спремности за његову примену.

Важност и иновативност савалицина огледа се у механизму антивирусног дејства. За разлику од вакцина, малих органских молекула, пептида и др. [2] савалицин се везује за гликане ХИВ гликопротеина и тиме омета интеракцију гликопротеина вирусног омотача и одговарајућег рецептора на површини ћелије. Ефикасност и селективност инхибиције вируса

се на овај начин повећавају и прави се разлика у односу на тренутно доступне лекове који делују тек када вируси уђу у ћелију [3].

У литератури је до сада поменуто грифицин (*eng. Griffithsin*) као кандидат за лек који се везује за гликане на површини различитих вирусних гликопротеина, попут ХИВ гликопротеина 120 и САРС-КоВ спајк гликопротеина. Грифицин је прошао прву фазу клиничких испитивања као гел и раствор за превенцију преношења ХИВ и сличних вируса са омотачем [4].

## 2. Основе хипотезе

Као што је наведено у уводном делу, савалицин показује јаку антивирусну, али и одређену анти туморску и антибактеријску активност. Да би се разумела основа његове биолошке активности и безбедности за употребу, једно од питања је да ли у људској плазми и другим људским ћелијама има протеина који могу интераговати са савалицином и какве су биолошке последице интеракција.

Познато је да ЦБП показују многе биолошке активности, као што су биолошка сигнализација, антивирусна и антимикробна активност, имуномодулаторна активност, цитотоксична активност, митогена активност итд [5]. Један од најјачих протеинских отрова је управо лектин ричин, а лектин маноза-везујући протеин је важан састојак људске плазме. Обим и тип биолошке активности зависе од интеракције између ЦБП и специфичне гликокомпоненте гликопротеина укључених у биолошке процесе преноса сигнала. Уобичајена класификација ЦБП је према специфичности моносахарида (специфични за фукозу, манозу, галактозу, специфичну за *N*-ацетилглюкозамин итд). Ипак, због конвергентне еволуције ЦБП-а, сваки ЦБП има јединствену гликанску специфичност. Зато је за разјашњавање биолошке активности појединачног ЦБП важно анализирати интеракције са појединачним протеинима, гликопротеинима и гликанима. Сходно томе, биће истражени различити приступи детекције интеракција угљених хидрата и ЦБП [6].

Циљ ове тезе јесте и потврђивање резултата досадашњих основних *in vitro* анализа токсичности који су показали да савалицин не показује нежељен биолошки одговор у терапеутским концентрацијама. Експерименти усмерени на утврђивање цитокинског профила основни су део преклиничких студија којима се проверава да ли кандидат за лек примењен у терапеутским концентрацијама изазива негативан цитокински одговор, односно активацију ПБМЦ и других ћелија у ћелијским културама, као и цитотоксичне ефекте на ћелије [7].

## 3. Циљ истраживања и очекивани резултати

Протеомика заснована на масеној спектрометрији јесте метода избора за идентификацију протеин-протеин и протеин-гликан интеракција. Посебан изазов представља идентификација протеина који специфично интерагују са савалицином имобилизованим на хроматографском матриксу у односу на протеине који интерагују са хроматографским матриксом. Ради проналажења најприкладније процедуре за испитивање интеракција савалицина са протеинима и гликанима, биће испитано неколико поступака: течнoхроматографско одређивање употребом савалицина имобилизованог на различитим чврстим фазама, потраге за интерагујућим протеинима у раствору помоћу савалицина обележеног биотином [8], као и таложне методе са

савалицином, динамичко унакрсно везивање [9] и метода молекулских чипова. За сваки од ових приступа биће примењене одговарајуће контролне пробе и различите хроматографске стратегије: фронтална хроматографија, елуциона хроматографија и хроматографија потискивањем.

Добијени резултати послужиће карактеризацији интерактома новог антивирусног лектина са протеомом и гликомом крвне плазме и ћелијских линија, неопходном за разумевање биолошких ефеката савалицина. Идентификацијом и проналажењем интерагујућих партнера, протеина, гликана и осталих биолошких молекула са савалицином идентификовали бисмо биохемијске процесе и добили информације о њиховој улози. Претпоставка је да ће резултати добијени израдом ове докторске дисертације, која представља део не-ГЛП (ГЛП енг. “good laboratory practice”) претклиничких испитивања, омогућити улазак овог потенцијалног лека у наредну фазу претклиничких ГЛП испитивања савалицина.

Квантификација цитокина, у ћелијској култури и плазми, помоћу масене спектрометрије изазован је задатак због мале количине цитокина и високог динамичког опсега концентрације протеина у матриксу плазме и присуства протеина медијума у ћелијским културама, као и због контаминације узорка протеинима ћелија током раста и припреме узорка.

Један од циљева је анализа одговора крвне плазме, мононуклеарних ћелија периферне крви, и ћелијских култура: људских вагиналних епителних ћелија, људских ендотелних ћелија црева и људских назалних епителних ћелија на третман савалицином. За квантификацију секреције цитокина, планиран је развој циљаних СРМ или ПРМ квантитативних масеноспектрометријских есеја чија ће валидација бити изведена комерцијалним елиза тестовима.

#### 4. Методе истраживања

У изради докторске дисертације биће коришћене следеће методе [10]: течна хроматографија са масеном спектрометријом, нЛЦ-МС (*nano Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*) – течно хроматографско раздвајање протеина и њихова идентификација користећи напредне софтвере за постпроцесирање добијених података, методе припреме узорака за анализу на нЛЦ-МС, попут дигестије у раствору и дигестије у гелу. Вестернблот-техника биће коришћена за детекцију протеина у различитим узорцима, као валидациона метода за одређивање нЛЦ-МС, док ће се везивање савалицина са протеинима из ћелијских култура пратити уз помоћ флуоресцентне микроскопије.

Ензимски имуносорбентски тестови, ЕЛИСА (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) биће коришћени за квантификацију савалицина, као и цитокински тестови (нЛЦ-МС или ЕЛИСА) за одређивање цитокинског профила. За квалитативну идентификацију протеина, одређивање чистоће протеина, припрему узорака за нЛЦ-МС биће коришћена вертикална гел-електрофореза. Гликански профил биће одређен уз помоћ капиларне електрофорезе. За одређивање пролиферације ћелија и испитивања митогеног ефекта, интеракција савалицина са ћелијама биће коришћена проточна цитометрија (*Flow Cytometry*). За испитивање специфичности савалицина везивањем за гликане на гликанским чиповима, биће коришћени тестови са гликанским чиповима (*Glycan microarrays*). За анализу транскриптома биће коришћена *RNA-Seq*. Изоловање и пречишћавање лектина биће реализовано уз помоћ афинитетне хроматографије и праћено спектрофотометријски. Метода афинитетног таложења

биће коришћена за испитивање интеракције савалицина са гликанима и протеинима. Биће коришћене и бројне друге методе, попут гајења ћелија у културама, одређивања цитотоксичности, вијабилности ћелија, бројање ћелија, одређивање антивирусне активности. За обраду добијених података биће коришћене статистичке методе анализе података.

Сва одређивања за која се током израде ове докторске дисертације утврди да су неопходна биће изведена у сарадњи са иностраним и домаћим сарадницима.

## 5. Литература

- [1] A. L. Richards, M. Eckhardt, and N. J. Krogan, Mass spectrometry-based protein–protein interaction networks for the study of human diseases, *Mol. Syst. Biol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–18, 2021, doi: 10.15252/msb.20188792.
- [2] V. Marković, A. Szczepańska, and Ł. Berlicki, Antiviral Protein-Protein Interaction Inhibitors, *J. Med. Chem.*, vol. 67, no. 5, pp. 3205–3231, 2024, doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01543.
- [3] J. P. Moore and M. Stevenson, New targets for inhibitors of HIV-1 replication, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 1, no. 1, pp. 40–49, 2000, doi: 10.1038/35036060.
- [4] G. Li and E. De Clercq, Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 19, no. 3, pp. 149–150, 2020, doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
- [5] S. Zhang, K. Y. Chen, and X. Zou, Carbohydrate-protein interactions: advances and challenges, *Commun. Inf. Syst.*, vol. 21, no. 1, pp. 147–163, 2021, doi: 10.4310/cis.2021.v21.n1.a7.
- [6] K. Yamamoto and N. Kawasaki, Detection of weak-binding sugar activity using membrane-based carbohydrates, 1st ed., vol. 478, no. C. Elsevier Inc., 2010.
- [7] B. Hoorelbeke, J. Xue, P. J. LiWang, and J. Balzarini, Role of the Carbohydrate-Binding Sites of Griffithsin in the Prevention of DC-SIGN-Mediated Capture and Transmission of HIV-1, *PLoS One*, vol. 8, no. 5, pp. 1–10, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0064132.
- [8] B. B. Haab and Z. Klamer, Advances in tools to determine the glycan-binding specificities of lectins and antibodies, *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 19, no. 2, pp. 224–232, 2020, doi: 10.1074/mcp.R119.001836.
- [9] S. Lenz, L. R. Sinn, F. J. O’Reilly, L. Fischer, F. Wegner, and J. Rappsilber, Reliable identification of protein-protein interactions by crosslinking mass spectrometry, *Nat. Commun.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1038/s41467-021-23666-z.
- [10] J. C. Kouokam *et al.*, Investigation of Griffithsin’s interactions with human cells confirms its outstanding safety and efficacy profile as a microbicide candidate, *PLoS One*, vol. 6, no. 8, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0022635.

## Г. Закључак

Предложена тема је научно заснована и актуелна, а очекивани резултати би представљали значајан научни допринос у области аналитичке хемије и биохемије (биоаналитичке хемије). У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, а имајући у виду наведено, сматрамо да кандидат испуњава све потребне услове за одобрење израде докторске дисертације, те комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да кандидату Немањи Аксићу, мастер хемичару, дипломираном инжењеру електротехнике и рачунарства, одобри израду докторске дисертације под предложеним насловом: „**Анализа интеракција маноза специфичног лектина од 16,8 kDa из златног корала *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) са гликанима и протеинима**“ (Analysis of the interactions of 16.8 kDa mannose-specific lectin from gold coral *Savalia savaglia* (Bertoloni, 1819) with glycans and proteins).

Комисија за менторе предлаже др Татјану Ж. Вербић, ванредног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Уроша Ж. Анђелковића, научног саветника, Универзитета у Београду – Института за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију.

Списак радова предложених ментора који квалификују менторе за вођење докторске дисертације дат је у **Прилогу 1** овог извештаја.

У Београду, 31.5.2024.

Чланови комисије:

---

др Татјана Ж. Вербић, ванредни професор  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

---

др Урош Ж. Анђелковић, научни саветник,  
Универзитет у Београду  
Институт за хемију, технологију и металургију,  
Институт од националног значаја за Републику Србију

---

др Зоран М. Вујчић, редовни професор,  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

---

др Душан М. Сладић, редовни професор у пензији,  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

## Прилог 1

Списак радова предложених ментора објављених у научним часописима са СЦИ листе који квалификују менторе за вођење докторске дисертације.

Име и презиме ментора: др Татјана Ж. Вербић

Звање: Ванредни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

- 1) Života Selaković, Julie P. Tran, Krishna P. Kota, Marija Lazić, Cary Retterer, Robert Besh, Rekha G. Panchal, Veronica Soloveva, Vantongreen A. Sean, Wells B. Jay, Aleksandar Pavić, Tatjana Verbić, Branka Vasiljević, Kathleen Kuehl, Allen J. Duplantier, Sina Bavari, Rajini Mudhasani, Bogdan A. Šolaja, Second generation of diazachrysenes: protection of Ebola virus infected mice and mechanism of action, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 2019, 32-50.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.061>
- 2) Olivera S. Marković, Ilija N. Cvijetić, Mario V. Zlatović, Igor M. Opsenica, Jelena M. Konstantinović, Nataša V. Terzić Jovanović, Bogdan A. Šolaja, Tatjana Ž. Verbić, Human serum albumin binding of certain antimalarials, *Spectrochimica Acta Part A*, 192, 2018, 128-139.  
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.10.061>
- 3) Jelena Konstantinović, Erkan Kiris, Krishna P. Kota, Johanny Kugelman-Tonos, Milica Videnović, Lisa H. Cazares, Nataša Terzić Jovanović, Tatjana Ž. Verbić, Boban Anđelković, Allen J. Duplantier, Sina Bavari, and Bogdan A. Šolaja, New Steroidal 4-Aminoquinolines Antagonize Botulinum Neurotoxin Serotype A in Mouse Embryonic Stem Cell Derived Motor Neurons in Postintoxication Model, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61, 2018, 1595–1608.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01710>
- 4) Ilija N. Cvijetić, Tatjana Ž. Verbić, Pedro Ernesto de Resende, Paul Stapleton, Simon Gibbons, Ivan O. Juranić, Branko J. Drakulić, Mire Zloh, Design, synthesis and biological evaluation of novel aryldiketo acids with enhanced antibacterial activity against multidrug resistant bacterial strains, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 2018, 1474-1488.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.045>
- 5) Ilija N. Cvijetić, Muhammet Tanç, Ivan O. Juranić, Tatjana Ž. Verbić, Claudiu T. Supuran, Branko J. Drakulić, 5-Aryl-1H-pyrazole-3-carboxylic acids as selective inhibitors of human carbonic anhydrases IX and XII, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(15), 2015, 4649–4659.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.052>

Име и презиме ментора: др Урош Ж. Анђелковић

Звање: Научни саветник

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

- 1) Uroš Andjelković, Marija Gavrović-Jankulović, Tamara Martinović, Djuro Josić, Omics methods as a tool for investigation of food allergies, *Trends in Analytical Chemistry*, 96, 2017, 107-115.  
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.07.011>
- 2) Uroš Andjelković, Djuro Josić, Mass spectrometry-based proteomics as foodomics tool in research and assurance of food quality and safety, *Trends in Food Science & Technology*, 77, 2018, 100-119.  
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.04.008>

- 3) Vizovišek M, Vidmar R, Van Quicquelberghe E, Impens F, Andjelković U, Sobotič B, Stoka V, Gevaert K, Turk B, Fonović M., Fast profiling of protease specificity reveals similar substrate specificities for cathepsins K, L and S. *Proteomics*, 15, 2015, 2479-2490.  
<https://doi.org/10.1002/pmic.201400460>
  - 4) Wittine K, Antolović R, Jelić D, Bračanović S, Cetina M, Andjelković U, Wittine O, Kraljević Pavelić S, Vinter A., Thienochromene derivatives inhibit pSTAT1 and pSTAT5 expression induced by cytokines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 30, 2020, 127415.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127415>
  - 5) Šrajer Gajdošik M, Andjelković U, Gašo-Sokač D, Pavlović H, Shevchuk O, Martinović T, Clifton J, Begić M, Josić D., Proteomic analysis of pyridoxal oxime derivatives treated *Listeria monocytogenes* reveals downregulation of the main virulence factor, Listeriolysin O. *Food Research International* 131, 2020, 108951.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108951>
-