

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 15. 05. 2026. године, на основу молбе ментора, др Милорада Којића, научног саветника Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство и др Бранка Јовчића, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Стефана Г. Становчића**, истраживача-сарадника Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду под насловом: „**Нови ћелијски фактори укључени у заштиту генома и обнову популације ћелија *Ustilago maydis* након генотоксичног и цитотоксичног стреса**“, у саставу:

1. др Мира Милисављевић, научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство;
2. др Биљана Николић, редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет
3. др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација кандидата Стефана Г. Становчића под насловом: „Нови ћелијски фактори укључени у заштиту генома и обнову популације ћелија *Ustilago maydis* након генотоксичног и цитотоксичног стреса“ представља оригинално научно истраживање које се бави испитивањем молекуларних механизма који омогућавају опоравак популација микроорганизама након екстремног стреса, са посебним освртом на повезаност процеса обнове популације и механизма очувања геномске стабилности. Основни приступ и истраживачка динамика били су усмерени ка идентификовању и карактеризацији нових ћелијских фактора који повезују ова два процеса. Дисертација је реализована у Групи за молекуларну биологију биљака Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду.

Докторска дисертација садржи: Насловну страну на српском и енглеском језику, Податке о менторима и члановима комисије, Захвалницу, Списак скраћеница, Сажетак на српском и енглеском језику са кључним речима, Садржај, Текст по поглављима и Списак литературе. Дисертација је написана на укупно 76 страна основног текста (проред 1) садржи 14 слика и 3 табеле и подељена је на следећа поглавља: Увод (стр. 1–14), Циљеви истраживања (стр. 15), Материјал и методе (стр. 16–34), Резултати (стр. 35–58), Дискусија

(стр. 59–67), Закључци (стр. 68-69), Литература (стр. 70-76). Поглавља Увод, Материјал и методе, Резултати и Дискусија садрже више потпоглавља. На крају текста дисертације приложени су: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

Поглавље **Увод** је јасно и логички структурирано у шест тематских потпоглавља која постепено уводе читаоца од општих принципа одговора микроорганизама на стрес ка специфичној проблематици опоравка популације након масовног губитка вијабилности и њене повезаности са очувањем геномске стабилности. На тај начин, теоријски део дисертације пружа јасан контекст и научно утемељену основу за експериментални сегмент рада, са јасно дефинисаним концептима и релевантним литературним подацима непосредно повезаним са темом истраживања.

У потпоглављу **„Полазне напомене“** кандидат најпре позиционира тему свог истраживања у најшири теоријски оквир узрочно-последичних односа микроорганизама и средине која их окружује. Истиче се значај постојања бројних механизма којима микроорганизми одговарају на стрес, али и указује на чињеницу да адаптивни механизми имају ограничен капацитет, те да у одређеним условима долази до значајног смањења вијабилности популације. Овим се поставља теоријска основа за разматрање процеса који следе након интензивног стреса, односно усмерава пажњу на важну димензију обнављања популације тј. на способност преживелих ћелија да за своју пролиферацију усвајају и рециклирају биомолекуле пореклом од умрлих ћелија. У том контексту, дефинише се концепт RUS-а као „репопулације након разарања“ (енгл. *Repopulation Upon Shattering*), односно као феномен који обухвата однос између девастирања популације и способности преживелих ћелија да изврше репопулацију, чиме се повезују два основна аспекта неопходна за правилно разумевање целокупног процеса.

У потпоглављу **„*Ustilago maydis*“** кандидат представља модел-организам који се користи у раду, са освртом на његове морфолошке, физиолошке и генетичке карактеристике, као и на његов животни циклус. Посебно је истакнут значај овог организма као погодног система за проучавање одговора на стрес и механизма очувања геномске стабилности, чиме се оправдава његов избор за спроведено истраживање.

У потпоглављу **„Механизми и стратегије одговора микроорганизама на неповољне услове средине“** кандидат даје шири преглед различитих типова одговора на стрес, обухватајући како ћелијске механизме који омогућавају преживљавање, тако и популационе (еко-евољуционе) стратегије које доприносе дугорочном опстанку микроорганизама на стаништима са израженим флукутирањем еколошких фактора. У овом делу је наглашена сложеност и разноврсност адаптивних одговора, као и њихова зависност од типа и интензитета стреса.

У потпоглављу **„Адаптације, смрт и процес обнављања популације након драстичног морталитета“** кандидат разрађује концептуални оквир који повезује механизме преживљавања, ћелијску смрт и каснији опоравак популације. Пошто еко-евољуционе стратегије (генерисање перзистентних ћелија, програмирана ћелијска смрт) подразумевају висок морталитет, кандидат је критички образложио зашто је ове феномене неопходно посматрати у ширем, свеобухватнијем, тј. у RUS оквиру. Апострофира се да тек у овом ширем оквиру - који доводи у везу смрт, генерисану некромасу, преживеле

ћелије и њихову способност да за свој раст и размножавање користе продукте различитих типова смрти - наведене еко-еволуционе стратегије добијају свој пуни смисао.

У том контексту, кроз потпоглавље **„Обнављање популације након излагања сублеталном стресу (RUS)“** кандидат детаљније представља RUS феномен као централни концепт дисертације, са освртом на његове основне карактеристике, фазе и факторе који утичу на његово одвијање. Посебно је наглашена комплексност овог процеса и дефинисано да се он састоји из два основна оперативна дела: i) “деструктивни део”- масовно умирање и разградња ћелијских конституената и ii) “конструктивни део”- обнова популације рециклирањем ослобођених биомолекула. Указано је на чињеницу да су ове две главне операције међусобно повезане и условљене преко крајњих производа ћелијске разградње - молекула који ослобођени из умирућих ћелија представљају полазни материјал за рециклирање и поновни раст и мултипликацију преживелих ћелија. Ово потпоглавље је даље подељено на четири целине („Деструктивна фаза RUS процеса“, „Програмирана ћелијска смрт – PCD“, „Преживљавање дијела популације“, „Конструктивна фаза RUS процеса“), које ће бити објашњене у даљем тексту.

У оквиру потпоглавља која се односе на **деструктивну и конструктивну фазу RUS процеса**, полазећи од литературних података кандидат даље разрађује ток овог процеса, при чему посебну пажњу посвећује питањима која су досадашња истраживања подстакла. Наглашено је да је за разумевање деструктивне фазе RUS-а најважније питање односа типа и интензитета стреса и типа ћелијске смрти, те како се тип смрти последично рефлектује на нутритивни квалитет биомолекула ослобођених из мртвих ћелија. Што се тиче конструктивне стране RUS-а, наглашено је да је централно питање у ствари питање ћелијске опремљености да рециклира продукте ћелијске смрти. Користећи релевантне податке из литературе, кандидат је приказао ћелијске факторе за које је пре овог истраживања показано да учествују у RUS-у. Истакнуто је да су поједини од ових фактора задужених за рециклирање оштећених биомолекула такође укључени и у заштиту интегритета генома *U. maydis*, што је чињеница која је послужила као најнепосредније полазиште за теоријско и експериментално конципирање кандидатовог докторског рада.

У потпоглављу **„Програмирана ћелијска смрт – PCD“** дат је преглед основних карактеристика овог процеса и његовог биолошког значаја, са посебним освртом на његову потенцијалну улогу у контексту популационе адаптације и обликовања постстресног окружења. Истакнуто је да супстрати генерисани током PCD-а (енгл. “Programmed cell death”) показују позитиван ефекат на раст ћелија и да је овај ефекат специфичан за врсту, али да се не зна тачан механизам како се ова специфичност остварује. Такође је јасно назначен проблем који се јавља у погледу еволуционог постанка овог феномена. Наиме, код једноћелијских организама смрт ћелије уједно је и смрт јединке.

У потпоглављу **„Преживљавање дијела популације“** кандидат разматра механизме који омогућавају опстанак малог броја ћелија након стреса, као и пресудан значај преживелих ћелија у RUS процесу. Приказан је посебан теоријски осврт на механизме који омогућавају опстанак једног дела популације, упркос масовном губитку вијабилности, у контексту PCD-а и генерисања перзистентних ћелија.

Последње, шесто потпоглавље увода, **„Самогенерисана хипоксија“**, садржи опис основних карактеристика суицидног процеса који је изазван самогенерисаном хипоксијом

(SGH, енгл. “self generated hypoxia”), а која настаје због тога што ћелије ресуспендоване у води врше метаболичку активност и троше доступни кисеоник. Наведен је значајан податак да након смрти услед SGH укупна геномска ДНК, анализирана гел електрофорезом, показује карактеристичан лествичасти образац деградације ДНК, што представља један од често коришћених индикатора PCD-а, наговештавајући могућност да се суицидни процес изазван SGH одвија путем PCD-а. Такође је истакнуто да упркос масовном паду бројности вијабилних ћелија, у популацији увек преживљава мали број ћелија које, након обнављања доступности кисеоника, успевају да реконституишу почетни ниво вијабилности. Дакле, представљен је специфичан тип стреса који се користи као експериментални модел у раду, уз образложење његовог значаја за проучавање односа између ћелијске смрти и постстресног опоравка популације.

У целини посматрано, поглавље Увод је јасно, прегледно и научно утемељено, и представља чврсту теоријску основу за дефинисање циљева истраживања и интерпретацију добијених резултата.

У поглављу **Циљеви** докторске дисертације, циљеви су јасно дефинисани и логички проистичу из уводног дела. Они су постављени у складу са актуелним теоријским изазовима које су наметнула досадашња сазнања у области RUS-а. Истраживање је структурирано у два основна циља. Први циљ је усмерен на испитивање повезаности између RUS процеса и механизма очувања геномске стабилности, са посебним акцентом на идентификацију нових ћелијских фактора који учествују у овим процесима. Други циљ односи се на испитивање утицаја типа стреса и начина ћелијске смрти на квалитет супстрата ослобођених из мртвих ћелија, као и њиховог ефекта на опоравак преживелог дела популације. Постављени циљеви су научно релевантни, актуелни и у потпуности усклађени са тематиком дисертације.

Поглавље **Материјал и методе** је детаљно, систематично и прегледно изложено.

Детаљно описани експериментални приступи примењени у оквиру ове докторске дисертације омогућавају јасно разумевање начина на који су добијени резултати и обезбеђују репродукцибилност истраживања. Описани методолошки поступци у потпуности су прилагођени постављеним циљевима истраживања и обухватају широк спектар савремених техника из области молекуларне биологије, микробиологије и генетике.

Као модел-организам коришћена је гљива *Ustilago maydis*, при чему су описани услови култивације, начин одржавања сојева, као и поступци за припрему ћелијских суспензија. Посебна пажња посвећена је опису различитих типова стрес третмана, укључујући оксидативни стрес изазван водоник-пероксидом, SGH, као и физичке стресове као што су УВ зрачење, десикација и циклуси замрзавања и одмрзавања, као и излагање генотоксичним агенсима. Ови приступи омогућили су анализу утицаја различитих типова стреса на преживљавање ћелија и на квалитет супстрата ослобођених након њихове смрти.

У потпоглављу које се односи на биолошки материјал и услове култивације, кандидат је описао коришћене сојеве гљиве *Ustilago maydis*, услове њиховог одржавања и гајења, као и поступке припреме ћелијских суспензија. Описани услови култивације су адекватни и омогућавају контролисано испитивање ефеката различитих стресних фактора.

Описане су методе припреме супернатаната и ћелијских суспензија након третмана, који представљају основу за анализу RUS феномена. Наведени поступци омогућавају доследно поређење различитих експерименталних услова.

У потпоглављу које обрађује анализу преживљавања и раста, кандидат је применио стандардне микробиолошке методе, укључујући одређивање броја колонија и праћење динамике раста у течним културама. Ови приступи омогућавају квантитативну процену способности опоравка популације у различитим условима.

У потпоглављу које се односи на испитивање генотоксичности и геномске стабилности, кандидат је описао алкални комет тест за детекцију оштећења ДНК, као и електрофорезу у пулсирајућем пољу. Примењене методе су адекватне за процену степена генетичког оштећења и стабилности генома у постстресним условима.

У потпоглављу које обрађује анализу типа ћелијске смрти, коришћено је анексинV/пропидијумјодид бојење, што је омогућило разликовање између апоптотичних и некротичних ћелија. Овај приступ је од посебног значаја за разумевање утицаја различитих механизма ћелијске смрти на квалитет ослобођених супстрата.

У потпоглављу које се односи на молекуларно-генетичке и биоинформатичке анализе, кандидат је описао поступке конструкције делеционих мутаната, генетичке карактеризације и комплементационих тестова, као и примену транскриптомских података за селекцију кандидатних гена. Овим приступом омогућена је идентификација нових фактора укључених у RUS и заштиту генома. У потпоглављу које се односи на статистичку обраду података, кандидат је применио одговарајуће методе анализе, чиме је обезбеђена валидност и поузданост добијених резултата.

Методолошки приступ је свеобухватан, добро осмишљен и у потпуности усклађен са циљевима истраживања, а избор и примена метода омогућили су добијање квалитетних резултата који представљају поуздану основу за извођење научних закључака.

У поглављу **Резултати** експериментални налази су организовани у две јасно дефинисане и међусобно повезане целине које прате структуру постављених циљева као и општи логички ток истраживања. Уз прегледне слике и прецизна тумачења, читалац може да прати континуирани след спроведених истраживања.

Прва целина обухвата анализу генотоксичности постстресних супстрата, улогу механизма поправке ДНК и идентификацију нових фактора укључених у RUS процес, укључујући и генетички скрининг, карактеризацију мутаната и идентификацију одговорних гена. Друга целина усмерена је на испитивање утицаја различитих типова стреса и начина ћелијске смрти на квалитет постстресних супстрата, доступност метаболичких ресурса и способност опоравка популације, као и на карактеризацију продуката РСД-а и њиховог биолошког ефекта.

У првом потпоглављу испитана је генотоксичност материјала ослобођеног из ћелија изложених оксидативном стресу. Применом комет теста показано је да супернатанти добијени након третмана 0,7% водоник-пероксидом (0,7% PT-SN) доводе до значајног оштећења ДНК у ћелијама дивљег типа. У наредном потпоглављу анализиран је раст различитих ДНК-репарационих мутаната у условима RUS-а. Утврђено је да ефекторни ћелијски фактори задужени за поправку ДНК имају ограничен утицај на опоравак, док губитак регулаторних фактора доводи до израженог поремећаја раста у испитиваним

условима. У следећем потпоглављу коришћени су транскриптомски подаци за одабир гена потенцијално укључених у RUS и заштиту генома. Анализом је утврђено да ћелије у условима 0,7% PT-SN експримирају велики број јединствених гена, укључујући значајан број оних који кодирају хипотетичке протеине. Функционалном анализом одабраних кандидата показано је да делеција гена *Ndx1* и *Pir1* доводи до смањене способности раста у RUS условима, док делеција гена *Rdf1* изазива изражен RUS дефектни фенотип и значајно смањену способност репарације ДНК.

У наредном потпоглављу описана је UV-индукована мутагенеза и генетички скрининг који су изведени са циљем изоловања мутаната осетљивих на генотоксичне агенсе и дефектних у RUS-у. Од приближно 3000 тестираних кандидата идентификовано је 37 мутаната који су показали сензитивност на алкилирајући агенс метил метансулфонат (MMC), од којих је пет показало изражен RUS дефектни фенотип (означени као Rgs1–Rgs5). Тестирање је показало да ови мутанти испољавају повећану осетљивост на више генотоксичних агенаса. У следећем потпоглављу извршена је идентификација мутираних гена одговорних за наведене фенотипове. Утврђено је да су Rgs мутанти носиоци мутација у генима *Leu4*, *Myo2*, *Lec1* и *Usp1*, при чему су два мутанта (Rgs2 и Rgs4) имала мутације у истом гену (*Myo2*). У свим случајевима детектоване су инактивирајуће мутације.

Друга целина Резултата обухвата анализу односа између типа стреса и начина ћелијске смрти, те како се типови ћелијске смрти одражавају на нутритивни квалитет супстрата ослобођених из мртвих ћелија. Најпре је приказан утицај SGH и третмана водоник-пероксидом на доступност ресурса коензима А (CoA) и способност опоравка популације. Утврђено је, коришћењем соја ауксотрофног за пантотенат UCM350 (*pan1-1*, *nar1-6*), да услови SGH омогућавају ефикасан опоравак, док третман пероксидом доводи до губитка способности опоравка, који се може превазићи додавањем пантотената или пантетина. Такође, установљено је да прецизна репарација ДНК у ћелијама третираним водоник-пероксидом зависи од присуства CoA.

У следећем потпоглављу су описани резултати испитивања утицаја физичких стресора, UV зрачења и повишене температуре (45°C) на ресурсе CoA. Показано је да опоравак након ових третмана постаје све више зависан од суплементације пантотенатом са порастом интензитета стреса. Кандидат истиче да овај резултат показује да разлике уочене између ефеката SGH и третмана пероксидом нису специфичне само за драстично деловање водоник-пероксида, да се закључци изведени из третмана пероксидом могу проширити и на стресогене факторе другачије природе, што их чини еколошки релевантним.

У наредном потпоглављу анализирана је погодност соја UCM350 као индикатора квалитета супстрата након десикације и циклуса замрзавања/одмрзавања. Показано је да у одсуству пантотената долази до опадања вијабилности током фазе опоравка након десикације, док је код третмана замрзавањем уочен релативно већи степен опоравка. У следећем потпоглављу упоређен је општи нутритивни квалитет супстрата добијених током SGH и након третмана водоник-пероксидом. Показано је да супстрати добијени суицидном смрћу омогућавају бржи раст преживелих ћелија, док супстрати добијени након третмана водоник-пероксидом испољавају инхибиторни ефекат. Даље, бојењем ћелија Анексином V и пропидијум-јодидом и применом флуоресцентне микроскопије је утврђено да услови SGH индукују PCD, док водоник-пероксид третман доводи до некротичне смрти.

У следећем потпоглављу описана су испитивања везана за утицај продуката PCD-а на раст у присуству токсичне некромасе. Показано је да PCD супстрати омогућавају преживљавање и пролиферацију ћелија и при високим концентрацијама некромасе настале не-PCD путем. У следећем потпоглављу извршена је додатна карактеризација овог супстрата. Показано је да термичка обрада не утиче значајно на њихову способност да стимулишу раст, као и да се већина нутритивног потенцијала налази у фракцији мањој од 100 kDa. Такође, примећено је да је способност топлотно третираног филтрата мањег од 100 kDa да подстиче раст при највишим густинама не-PCD некромасе смањена, у поређењу са третираним укупним супернатантом, што може указивати на постојање термопротективних својстава везаних за компоненте из ретентата.

У завршном потпоглављу испитан је утицај PCD супстрата на сродне врсте. Показано је да ови супстрати подржавају раст врста *Sporisorium reilianum* и *Sporisorium scitamineum* и да код ових врста такође ублажавају ефекте токсичне некромасе.

Дакле, добијени резултати су поставили валидан основ за дискусију и доношење закључака дисертације.

У поглављу **Дискусија** кандидат је дао свеобухватну и критички утемељену интерпретацију добијених резултата, повезујући их са савременим сазнањима из области одговора микроорганизама на стрес, очувања геномске стабилности и еко-евољуционих стратегија опстанка. Истакнут је значај и допринос постигнутих резултата како у открићу нових фактора задужених за ефикасан RUS и заштиту интегритета генома, тако и у области истраживања везаних за улогу PCD-а.

У првој тематској целини дискусије кандидат разматра генотоксични потенцијал постстресних супстрата и његов потенцијални утицај на процес опоравка популације. Полазећи од експерименталног доказа да супстанце ослобођене из ћелија умрлих некротичном смрћу индукују оштећења ДНК, закључује се да се преживеле ћелије након стреса не налазе у условима који представљају искључиво извор нутријената, већ у сложеном окружењу које истовремено садржи и потенцијално штетне факторе. Овај увид доводи до важног закључка да RUS не може бити посматран само као процес рециклаже ресурса, већ као изазов пред којим се преживеле ћелије додатно суочавају са генотоксичним оптерећењем. У том контексту, очување геномске стабилности постаје кључни предуслов успешне репопулације.

Даље, ова анализа се продубљује кроз испитивање улоге различитих ДНК-репарационих механизма у RUS условима. Резултати су интерпретирани у светлу чињенице да класични ефекторски путеви репарације не показују доминантан утицај, док губитак регулаторних компоненти, као што су *Atr1*, *Dss1* и *Rec1*, доводи до израженог нарушавања раста у RUS условима. На основу тога се закључује да је у постстресним условима од пресудног значаја способност ћелије да координише одговор на оштећење ДНК, а не само да спроводи појединачне репарационе одговоре. Ова интерпретација указује да RUS представља интегративни процес у коме се преплићу механизми контроле ћелијског циклуса, репарације ДНК и очувања стабилности метаболизма протеина, што представља значајан допринос разумевању одговора ћелија на стрес.

У наредној целини дискусије се разматра значај новоидентификованих RUS фактора. Посебно је истакнуто да ови фактори не припадају познатим путевима репарације ДНК, већ укључују протеине повезане са везикуларним транспортом, убиквитин-зависном регулацијом и метаболичким процесима. Ова запажања су интерпретирана као доказ да

опоравак популације након стреса захтева координисано деловање више функционалних система. Такође, ова открића намећу потребу да се у будућим истраживањима разјасне улоге ћелијских фактора као што су *Pir1*, *Leu4*, *Myo2* и *Lec1* у заштити генома. Кандидат посебну пажњу посвећује новооткривеном протеину *Rdf1*, наглашавајући да се ради о слабо конзервираном фактору без јасно дефинисаних домена, што отвара могућност постојања механизма адаптације специфичних за врсту. Будући да инкубација у присуству RUS супстрата индукује бројне хипотетичке гене сирочиће (енгл. “Orphan genes”), добијени резултати са *rdfl* мутантима истичу потребу да се и ови гени систематично испитају у погледу њихове улоге у RUS-у и у заштити генома.

Посебно значајан део дискусије посвећен је утицају типа ћелијске смрти на квалитет ослобођених супстрата. Кандидат показује да некротична смрт доводи до формирања некромасе која има инхибиторно и токсично дејство, док програмирана ћелијска смрт генерише супстрате који су повољни за раст преживелих ћелија. Ова разлика је даље интерпретирана у контексту начина на који се биомолекули ослобађају и процесуирају током различитих типова смрти. У вези с тим, кандидат истиче да PCD није само механизам елиминације ћелија, већ активан алтруистички процес који обликује квалитет постстресног окружења.

Као логичан наставак ове аргументације, истакнут је изузетан значај открића да PCD-продукти могу допринети превазилажењу инхибиторних ефеката не-PCD некромасе и омогућити иницијални опоравак популације. Овај налаз је од посебног значаја јер указује на то да улога PCD-а није ограничена на обезбеђивање нутријената, већ укључује и модификацију средине на начин који омогућава преживелим ћелијама да превазиђу токсичне услове. Истакнуто је да са ревитализацијом популације расте и њена способност да искоришћава и мање погодне, односно мање безбедне супстрате. На крају, кандидат је истакао потребу за будућим истраживањима која би дефинисала молекуларне механизме помоћу којих се позитивни ефекти PCD супстрата остварују.

Генерално, може се приметити да кандидат успешно интегрише експерименталне налазе у јединствен концептуални оквир, у коме се RUS артикулише као сложен адаптивни процес који обједињује механизме ћелијске смрти, очувања геномске стабилности и метаболичке адаптације, чиме се даје значајан допринос разумевању начина на који микробне популације опстају у екстремно променљивим условима средине.

У поглављу **Закључци** кандидат је јасно и прегледно сумирао најважније резултате добијене у оквиру ове докторске дисертације, који у потпуности одговарају постављеним циљевима истраживања и представљају логичан исход експерименталног и теоријског рада. Закључци су правилно изведени и у потпуности произилазе из добијених резултата истраживања. На основу анализе експерименталних резултата формулисано је 7 закључака који се могу груписати у две тематске целине. Првој групи припадају прва четири закључка и односе се на први циљ истраживања. У закључцима је најпре истакнуто да добијени резултати показују да материјал ослобођен из ћелија умрлих под дејством стреса не представља искључиво извор нутријената, већ може испољити и изражен генотоксични потенцијал, чиме се постстресно окружење дефинише као комплексно и потенцијално штетно за преживеле ћелије. Даља анализа је довела до закључка да класични ефекторски путеви репарације ДНК имају ограничен утицај на способност раста у овим условима, док регулаторне компоненте одговора на оштећење ДНК, као што су

Atr1, Dss1 и Rec1, играју кључну улогу у координацији ћелијског одговора и омогућавању успешне репопулације. Наредни закључак се односи на идентификацију нових ћелијских фактора укључених у RUS процес и заштиту генома, а која је показала да опоравак популације након стреса представља сложен процес са укључених више функционалних система. Посебно су истакнути новоидентификовани гени *Ndx1*, *Pir1* и *Rdf1*, чији губитак доводи до израженог RUS дефектног фенотипа и повећане осетљивости на генотоксичне агенсе, као и *Rdf1* који представља нов фактор потенцијално специфичан за фамилију Ustilaginaceae. Закључено је да, поред ових гена, у RUS процесу учествују и протеини укључени у везикуларни транспорт, убиквитин-зависну регулацију и метаболичке процесе, што указује на потребу за координисаним деловањем различитих ћелијских механизма у условима постстресног опоравка.

Другу групу чине закључци који се односе на други циљ истраживања. Они истичу да су добијени резултати даље показали да тип стреса и начин ћелијске смрти имају пресудан утицај на квалитет ослобођених супстрата, при чему различити стресови различито утичу на очуваност ресурса коензима А, што директно условљава способност опоравка популације. У том контексту је пантотенат-ауксотрофни сој UCM350 потврђен као осетљив индикатор квалитета постстресних супстрата. Посебно је значајно то што је показано да самогенерисана хипоксија индукује PCD, при чему производи овог типа смрти не испољавају инхибиторно дејство, већ доприносе опоравку преживелих ћелија, за разлику од некротичних супстрата који доводе до инхибиције раста. Штавише, показано је да производи програмиране ћелијске смрти могу ублажити негативне ефекте не-PCD некромасе и омогућити иницијални опоравак популације, што указује да овај процес има активну улогу у обликовању постстресног окружења. Најзад, у закључцима се наводи да се позитивни ефекти *U. maydis* PCD производа протежу и на две врло сродне врсте *Sporisorium scitamineum* и *Sporisorium reilianum*.

У поглављу **Литература** представљена је листа која обухвата **114** библиографских јединица. Наведени извори обухватили су релевантна и актуелна истраживања у одговарајућим научним областима, те адекватно покривају све појединачне тематске целине дисертације, што указује на темељно проучену проблематику од стране кандидата. Цитирање је изведено на правилан начин.

Радови и конгресна саопштења

Из ове докторске дисертације проистекли су научни радови објављени у часописима међународног значаја, који се директно односе на проблематику истраживану у оквиру дисертације и представљају потврду добијених резултата.

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Stanovčić, S.,** Milisavljević, M., Kolarević, S., and Kojic, M., (2026). Exploring the intersection between necromass reutilization and genome protection reveals novel proteins that contribute to both processes in *Ustilago maydis*. *Biology Direct*. **(M21a)**
<https://doi.org/10.1186/s13062-026-00771-x>
2. **Stanovčić, S.,** Milisavljević, M., Azanjac, N., Kojic, S., and Kojic, M., (2026). Biomolecules generated during programmed cell death (PCD) enhance the capacity of proliferating *Ustilago maydis* cells to overcome the negative impacts of non-PCD

necromass. *Microbial Ecology*, 89, 73. (M21a) <https://doi.org/10.1007/s00248-026-02736-z>

Б2. Саопштења на међународним научним скуповима

1. **Stanovčić, S.**, Milisavljević, M., Kojić, M. (2024). Identification of cellular factors in *Ustilago maydis* involved in the cell's response to cytotoxic and genotoxic stress. VII Congress of the Serbian Genetic Society. (M34)
2. **Stanovčić, S.**, Milisavljević, M., Kojić, M. (2024). Novel cellular factors connecting genome stability and population recovery after massive stress in *Ustilago maydis*. 52nd EEMGS & 15th ICAW Meeting, Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 75/Suppl.1. (M34)

Б3. Саопштења на научним скуповима националног значаја

1. **Stanovčić, S.**, Malešević, J., Milisavljević, M., Kojić, M. (2022). Obnova ćelijske populacije *Ustilago maydis* nakon stresa i veza sa zaštitom genoma – novi ćelijski faktori. Treći kongres biologa Srbije. (M64)

Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, и резултата добијених програмом *iThenticate*, 11.05.2026. је извршена провера оригиналности докторске дисертације Стефана Г. Становчића под насловом „Нови ћелијски фактори укључени у заштиту генома и обнову популације ћелија *Ustilago maydis* након генотоксичног и цитотоксичног стреса“. Утврђено је да степен сличности износи 9%. На основу увида у извештај утврђено је да су подударности допринели општи подаци попут имена врста и сојева, скраћенице, тзв. општа места и нарочито широко коришћени појмови у поглављу „Материјал и методе“, а пре свега рецептуре подлога, навођење коришћених апарата и њихових произвођача, као и стандардизованих експерименталних поступака. Сви ови елементи су у складу са чланом 9 споменутог Правилника и на основу наведеног сматра се да докторска дисертација представља самостално и оригинално научно дело, те се прописани поступак за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу увида у представљени концептуални оквир, предмет и циљеве истраживања, Комисија констатује да су ови сегменти дисертације јасно, прецизно и логички утемељено формулисани. Дисертација се одликује оригиналним приступом у проучавању феномена обнове популације микроорганизама након изразито снажног стреса и драстичног пада бројности вијабилних ћелија, јер истовремено обухвата више релевантних димензија, укључујући однос врсте и интензитета стреса и типа ћелијске смрти, нутритивни квалитет резултујуће некромасе, као и ћелијске факторе/процесе укључене у ефикасно рециклирање продуката смрти. Оваква интегративна поставка ретко је заступљена у досадашњим истраживањима у назначеној области, што дисертацији даје додатну научну вредност. Комисија такође констатује да је дисертација кандидата Стефана Г. Становчића урађена у складу са принципима научно-истраживачког рада и садржи све неопходне елементе докторске дисертације. Циљеви истраживања предвиђени пријавом теме у потпуности су реализовани, а резултати проистекли из ове докторске дисертације објављени у два научна рада публикована у међународним часописима категорије M21a.

Посебан значај рада огледа се у показаном генотоксичном потенцијалу постстресних супстрата и у идентификовању нових ћелијских фактора укључених у РУС и заштиту генома. Такође, чињеница да су продукти програмиране ћелијске смрти не само најповољнији за раст преживелих ћелија него да могу допринети превазилажењу негативних ефеката не-PCD некромасе, представља изузетан налаз у односу на до сада описане карактеристике PCD продуката и несумњиво ће допринети дубљем разумевању настанка овог типа смрти код једноћелијских организама.

Имајући све горе наведено у виду, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију кандидата и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати Извештај о урађеној докторској дисертацији Стефана Становчића, мастер биолога, под насловом „**Нови ћелијски фактори укључени у заштиту генома и обнову популације ћелија *Ustilago maydis* након генотоксичног и цитотоксичног стреса**“ и омогући кандидату јавну одбрану свог рада.

У Београду, 15. 5. 2026. године

КОМИСИЈА:

др Мира Милисављевић, научни саветник, Универзитет
у Београду – Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство

др Биљана Николић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор,
Универзитет у Београду – Биолошки факултет