



INSTITUT ZA MULTIDISCIPLINARNA ISTRAŽIVANJA

BEOGRAD

NAUČNOM VEĆU

INSTITUTA ZA MULTIDISCIPLINARNA ISTRAŽIVANJA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

ПРИМЉЕНО: 23. 07. 2018		
Оргјед.	Број	Прилог
02	1115/1	

Odlukom Naučnog Veća na sednici održanoj 17.07.2018. godine imenovani smo za članove komisije za ocenu naučno-istraživačkog rada **dr. Milana Žižića**, naučnog saradnika zaposlenog na Odseku za žive sisteme Instituta za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu, kao i za utvrđivanje ispunjenosti uslova za njegov izbor u naučno zvanje **viši naučni saradnik**. Na osnovu analize rada kandidata podnosimo sledeći

IZVEŠTAJ

1. BIOGRAFIJA

Dr Milan Žižić je rođen 10.4.1977. godine u Podgorici, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju „Slobodan Škerović“. Prirodno-matematički fakultet, Odsek za Fiziku Univerziteta Crne Gore u Podgorici je završio 2001. godine sa srednjom ocenom 9,22. Školske 2004/2005. godine je upisao doktorske studije na Univerzitetu u Beogradu, smer Biofizika. Doktorsku disertaciju pod naslovom „Metabolizam i metabolički efekti vanadijuma kod gljive *Phycomyces blakesleeanus*“ odbranio je 12.4.2013. godine.

Zaposlen je od 1.11. 2005. godine kao istraživač pripravnik na Institutu za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu. Komisija za sticanje naučnih zvanja Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije je na sednici održanoj 31.1.2014. godine donela

Odluku o sticanju naučnog zvanja naučni saradnik dr Milana Žižića, u oblasti prirodno-matematičkih i medicinskih nauka.

Dr Milan Žižić je započeo svoj istraživački rad na projektu "Membrane i apoplast: uloga u spoljašnjem i oksidativnom stresu i biohemijskoj regulaciji simplasta" (2003-2006, projekat 1934, rukovodilac dr Željko Vučinić) finansiranom od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. Od 2006-2010. godine je angažovan na projektu "Biofizička istraživanja membranskih procesa: interakcija membranskih receptora i kanala sa spoljašnjim faktorima i intracelularna organizacija"- projekat 143016B (2006-2010, Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije). Od 2011. godine do danas je angažovan na projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije broj OI 173040 pod nazivom "Interakcija membrana sa unutarćelijskim i apoplastičnim prostorom: izučavanje bioenergetike i signalizacije koristeći biofizičke i biohemijske metode".

2. BIBLIOGRAFSKI PODACI:

Dosadašnja bibliografija dr Milana Žižića obuhvata 33 bibliografske jedinice. Kandidat je posle izbora u zvanje naučni saradnik ukupno publikovao 20 radova i to: tri rada u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), pet radova u istaknutom međunarodnom časopisu (M22), dva rada u međunarodnom časopisu (M23), održao je predavanje po pozivu na međunarodnom skupu (M31) i imao je tri saopštenja na međunarodnim skupovima štampana u celini (M33) i šest saopštenja na međunarodnim skupovima štampana u izvodu (M34).

Radovi objavljeni pre izbora u zvanje naučni saradnik:

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21):

1. J. Zakrzewska, M. Žižić, M. Živić, "The effects of anoxia on PolyP content of *Phycomyces blakesleeana* micelium studied by ^{31}P NMR" Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005, 1048:482-486.

Multidisciplinary Sciences 5/48, IF=1,971

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22):

2. M. Žižić, M. Živić, I. Spasojević, J. Bogdanović Pristov, M. Stanić, T. Cvetić-Antić, J. Zakrzewska, „The interactions of vanadium with *Phycomyces blakesleeanus* mycelium: enzymatic reduction, transport and metabolic effects“ Res. Microbiol. 2013, 164(1):61-9.

Microbiology 45/116, IF=2,763

Rad u međunarodnom časopisu (M23):

3. M. Živić, J. Zakrzewska, M. Žižić, G. Bačić, "³¹P NMR study of polyposphate levels during different growth phases of *Phycomyces blakesleeanus*" Antonie van Leeuwenhoek, 2007, 91(2):169-177.

Microbiology 57/88, IF=1,964

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u celini (M33):

4. M. Žižić, M. Živić, T. Cvetić-Antić, J. Zakrzewska „Effect of vanadate on ³¹P NMR spectra of *Phycomyces blakesleeanus* in vivo“, Physical Chemistry 2010; Proceedings of the 10th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry-September 2010., Belgrade, Serbia, Proceedings, Volume 1, pp: 379-381.
5. M. Žižić, I. Spasojević, M. Živić, J. Bogdanović Pristov, M. Stanić, S. Križak, J. Zakrzewska, „The mechanism of vanadate reduction in *Phycomyces blakesleeanus* mycelium“, Regional Biophysics Conference 2012, Kladovo-Belgrade, Serbia, September 03-07, Proceedings, 42-44.
6. M. Žižić, I. Spasojević, M. Stanić, M. Živić, J. Zakrzewska, „EPR investigations of vanadate reduction in mycelium of *Phycomyces blakesleeanus*“ Physical Chemistry 2012, 11th International Conference of Applied Aspects of Physical Chemistry, September 24-28, Belgrade, Serbia, Proceedings, 388-390.
7. M. Stanić, M. Žižić, M. Živić, J. Zakrzewska, „Vanadium toxicity in *Phycomyces blakesleeanus*“, Physical Chemistry 2012, 11th International Conference of Applied Aspects of Physical Chemistry, September 24-28, Belgrade, Serbia, Proceedings, 609-611.
8. M. Stanić, M. Hadžibrahimović, M. Žižić, J. Zakrzewska, M. Živić :”Metabolism of phosphate compounds during oxygen deprivation in fungus *Phycomyces blakesleeanus*: possible connection with changes in respiration”, Regional Biophysics Conference, 03-07 September 2012, Kladovo, Serbia, Proceedings, 33-35.

9. S. Križak, Lj. Nikolić, N. Todorović, M. Stanić, **M. Žižić**, Ž. Vučinić, M. Živić: "Ion channels in cytoplasmic droplets membrane from fungus *Phycomyces blakesleeanus*" Regional Biophysics Conference, 03-07 September 2012, Kladovo, Serbia, Proceedings.

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34):

10. J. Zakrzewska, M. Živić, **M. Žižić**, "Effect of growth of *Phycomyces blakesleeanus* on polyphosphate metabolism studied by ^{31}P NMR spectroscopy" 22nd International Symposium on Biophysics Abs S3-p4, October 9th-14th 2004, Sv. Stefan&Belgrade, Serbia and Montenegro.
11. M. Živić, J. Zakrzewska, **M. Žižić**, " The effects of anoxia on PolyP content of *Phycomyces blakesleeanus* micelium studied by ^{31}P NMR " 22nd International Symposium on Biophysics Abs S3-p3, October 9th-14th 2004, Sv. Stefan&Belgrade, Serbia and Montenegro.
12. M. Stanić, M. Živić, M. Hadžibrahimović, **M. Žižić**, J. Zakrzewska, "Anoxia induces increased activity of alternative oxidase in fungus *Phycomyces blakesleeanus*" (Meeting Abstract) Eur. Biophys. J. Biophys., 2011, 40: 186-186.

Odbranjena doktorska disertacija (M71):

13. „Metabolizam i metabolički efekti vanadijuma kod gljive *Phycomyces blakesleeanus*“
Univerzitet u Beogradu

Radovi objavljeni posle izbora u zvanje naučni saradnik:

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21):

- 14 **M. Žižić**, M. Živić, V. Maksimović, M. Stanić, S. Križak, T. Cvetić Antić, J. Zakrzewska. Vanadate Influence on Metabolism of Sugar Phosphates in Fungus *Phycomyces blakesleeanus*. PLOS ONE, Public Library of Science, vol. 9, no. 7, pp. e102849 - e102855, issn: 1932-6203, doi: 10.1371/journal.pone.0102849, 2014.

Multidisciplinary Sciences 7/56, IF=3.730

- 15 **M. Žižić**, T. Dučić, D. Grolimund, D. Bajuk-Bogdanović, M. Nikolic, M. Stanić, S. Križak, J. Zakrzewska. X-ray absorption near-edge structure micro-spectroscopy study of vanadium

speciation in *Phycomyces blakesleeanus* mycelium, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Springer-Verlag, vol. 407, no. 24, pp. 7487 - 7496, issn: 1618-2642, doi: 10.1007/s00216-015-8916-7, 2015.

Chemistry, Analytical 11/76, IF= 3.578

- 16 J. Korać, D. Stanković, M. Stanić, D. Bajuk-Bogdanović, **M. Žižić**, J. Bogdanović Pristov, S. Grguric-Šipka, A. Popović-Bijelić, I. Spasojević. Coordinate and redox interactions of epinephrine with ferric and ferrous iron at physiological pH, *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, vol. 8, article no. 3530, issn: 2045-2322, doi:10.1038/s41598-018-21940-7, 2018.

Multidisciplinary Sciences 10/63, IF= 4.259

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22):

- 17 M. Stanić, J. Zakrzewska, M. Hadžibrahimović, **M. Žižić**, Z. Marković, Ž. Vučinić, M. Živić. Oxygen regulation of alternative respiration in fungus *Phycomyces blakesleeanus*: connection with phosphate metabolism. *Research in Microbiology*, Elsevier France Editions Scientifiques et Medicales, vol. 164, no. 7, pp. 770 - 778, issn: 0923-2508, doi: 10.1016/j.resmic.2013.03.002, 2013.

Microbiology 45/116, IF=2.889

- 18 S. Križak, Lj. Nikolić, M. Stanić, **M. Žižić**, J. Zakrzewska, M. Živić, N. Todorović, Osmotic swelling activates a novel anionic current with VRAC-like properties in a cytoplasmic droplet membrane from *Phycomyces blakesleeanus* sporangiophores. *Research in Microbiology*, Elsevier France Editions Scientifiques et Medicales, vol. 166, no. 3, pp. 162 - 173, issn: 0923-2508, doi: 10.1016/j.resmic.2015.02.004, 2015.

Microbiology 47/119, IF=2.826

- 19 **M. Žižić**, Z. Miladinović, M. Stanić, M. Hadžibrahimović, M. Živić, J. Zakrzewska. 51V NMR investigation of cell-associated vanadate species in *Phycomyces blakesleeanus* mycelium, *Research in Microbiology*, Elsevier France Editions Scientifiques et Medicales, vol. 167, no. 6, pp. 521-528, issn: 0923-2508, doi: 10.1016/j.resmic.2016.04.012, 2016.

Microbiology 55/119, IF= 2.705

- 20 M. Stanić, S. Križak, M. Jovanović, T. Pajić, A. Ćirić, **M. Žižić**, J. Zakrzewska, T. Cvetić Antić, N. Todorović, M. Živić. Growth inhibition of fungus *Phycomyces blakesleeanus* by anion channel inhibitors anthracene-9-carboxylic and niflumic acid attained through decrease in cellular respiration and energy metabolites, Microbiology, SGM/Society for General Microbiology, Society for General Microbiology, vol. 163, no. 3, pp. 364 - 372, issn: 1350-0872, doi: 10.1099/mic.0.000429, 2017.

Microbiology 73/123, IF= 2.268

- 21 J. Korać, N. Todorović, **M. Žižić**, J. Zakrzewska, I. Spasojević. The conformation of epinephrine in polar solvents: An NMR study. Structural Chemistry, issn: 1040-0400, doi: 10.1007/s11224-018-1144-y, 2018.

Chemistry, Multidisciplinary 91/171, IF=2.019

Rad u međunarodnom časopisu (M23):

- 22 M. Stanić, M. Živić, M. Hadžibrahimović, A. Pajdić, S. Križak, **M. Žižić**, J. Zakrzewska. Effect of long-term cyanide exposure on cyanide-sensitive respiration and phosphate metabolism in the fungus *Phycomyces blakesleeanus*. Archives of Biological Sciences, Srpsko biološko društvo i grupa naučnih instituta, vol. 66, no. 2, pp. 847 - 857, issn: 0354-4664, doi: 10.2298/ABS1402847S, 2014.

Biology 60/82, IF= 0.791

- 23 M. Hadžibrahimović, D. Sužnjević, F. Pastor, T. Cvetić Antić, **M. Žižić**, J. Zakrzewska, M. Živić. The interactions of vanadate monomer with the mycelium of fungus *Phycomyces blakesleeanus*: reduction or uptake? Antonie van Leeuwenhoek = International Journal of General and Molecular Microbiology, Springer-Verlag Dordrecht, vol. 110, no. 3, pp. 365 - 373, issn: 0003-6072, doi: <https://doi.org/10.1007/s10482-016-0808-0>, 2017.

Microbiology 82/123, IF= 1.944

Predavanje po pozivu sa međunarodnog skupa štampano u celini (M31):

- 24 **M. Žižić**. Vanadium speciation detection by synchrotron based X-ray absorption spectroscopy: applications of XANES in biological systems. Serbian Biochemical Society

Sixth Conference: Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field.
Beograd, Nov 2016

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u celini (M33):

- 25 Z. Miladinović, A. Klaus, J. Vunduk, J. Zakrzewska, **M. Žižić**. Comparative ^{13}C MAS NMR analysis of biomolecules in fungi *Grifola frondosa* and *Phycomyces blakesleeanus*. Physical Chemistry 2014, 12th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Društvo fizikohemičara Srbije, pp. 469 - 472, issn: 978-86-82475-31-6, Beograd, 22. - 26. Sep, 2014
- 26 M. Hadžibrahimović, D. Sužnjević, F. Pastor, J. Zakrzewska, **M. Žižić**, M. Živić. Polarographic investigation of vanadium monomer uptake/reduction in *Phycomyces Blakesleeanus* mycelium. Physical Chemistry 2016, 13th International conference on fundamental and applied aspects of physical chemistry, Society of Physical Chemists of Serbia, pp. 395 - 398, isbn: 978-86-82475-34-7, Beograd, 27. Sep - 1. Oct, 2016
- 27 **M. Žižić**, K. Tešanović, M. Karaman, J. Zakrzewska. Vanadate uptake and influence on phosphate metabolism of *Coprinellus Micaceus* mycelium, Physical Chemistry 2016, 13th International conference on fundamental and applied aspects of physical chemistry, pp. 471 - 474, isbn: 978-86-82475-34-7, 2016.

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34):

- 28 S. Križak, Lj. Nikolić, M. Živić, M Stanić, Ž Vučinić, **M. Žižić**, N. Todorović. Anionic currents from the cytoplasmic droplets membrane of the fungus *Phycomyces blakesleeanus* - analysis of whole-cell steady state currents, 1st International Conference on Plant Biology, Serbian Plant Physiology Society, pp. 48 - 48, issn: 978-86-912591-2-9, Subotica, Srbija, 4. - 7. Jun, 2013.
- 29 S. Križak, Lj. Nikolić, N. Todorović, Ž Vučinić, M Stanić, **M. Žižić**, M. Živić, Characterization of moderately rapidly inactivating anionic current in cytoplasmic droplets membrane from *Phycomyces blakesleeanus*, 1st International Conference on Plant Biology, Serbian Plant Physiology Society, pp. 49-49, issn: 978-86-912591-2-9, Subotica, Srbija, 4. - 7. Jun, 2013

- 30 K. Tešanović, M. Karaman, **M. Žižić**, B. Pejin, F. Šibul, M. Bokorov, J. Zakrzewska. Biopotential and phosphate metabolism of different fungal origins of *Coprinus comatus* and *Coprinellus truncorum*. 9th International Medicinal Mushrooms Conference – IMMC9, SYMPOSIUM III Biochemistry of medicinal mushrooms, pp. 63 - 64, isbn: 978-88-97559-29-0, Palermo, Italy, 24. - 28. Sep, 2017.
- 31 J Korać, D. Stanković, M. Stanić, D. Bajuk-Bogdanović, **M. Žižić**, J. Bogdanović Pristov, S.Grguric-Šipka, A. Popović-Bijelić, I. Spasojević. Ligand and redox interaction of adrenaline with iron at physiological pH. Serbian Biochemical Society Seventh Conference: Biochemistry of control in life and technology, Belgrade, Serbia, isbn: 978-86-7220-091-1, 10th-11th November 2017.
- 32 **M. Žižić**, G. Branković, D. Bajuk-Bogdanović, I. Rodić, J. Zakrzewska. Se(0)-nanoparticles formation by fungus *Phycomyces blakesleeanus*. 8th Regional Biophysics Conference, Zreče, Slovenia 16th-20th May 2018.
- 33 M. Živić, S. Križak, M. Stanić, **M. Žižić**, N. Todorović. ATP dependency of osmotically activated outwardly rectified current in the membrane of cytoplasmic droplets obtained from sporangiophore of model filamentous fungus *Phycomyces blakesleeanus*. 8th Regional Biophysics Conference, Zreče, Slovenia 16th-20th May 2018.

3. ANALIZA RADOVA

Uvidom u publikovane radove dr Milana Žižića može se jasno videti multidisciplinarni pristup naučnom istraživanju. Većina naučnog opusa kandidata zasniva se na metaboličkim i fiziološkim ispitivanjima gljive *Phycomyces blakesleeanus*, prvenstveno na uticaju vanadijuma u različitim oblicima i njegovom ponašanju u ćeliji i van nje, dok se u poslednjim radovima kandidat bavi i primenom fizičkih metoda u ispitivanju fizičko hemijskih karakteristika adrenalina i kompleksa sa gvožđem u fiziološkim uslovima u cilju pručavanja uloge malih molekula u stvaranju depozita prelaznih metala prisutnih u ljudskom organizmu. Time kandidat povezuje svoje interesovanje za tranzicione metale i njihovu ulogu u različitim živim sistemima.

U radovima **14**, **15**, **19**, **23** i **26** kandidat se bavi usvajanjem vanadijuma u oksidacionim stanjima +4 i +5 u/od strane micelijuma gljive *P. Blakesleeanus*, njegovim metabolizmom kao i uticajem na metabolizam. U radu broj **14** metodom ³¹P NMR utvrđeno je da gljiva ima

spособnost da usvaja vanadijum u oksidacionom stanju +5 (vanadat) u visokim koncentracijama (20 mM) koje su za većinu organizama toksične. Istom metodom je ispitivan uticaj vanadata na fosfani, a samim tim i energetske metabolizam gljive i dobijeni rezultati ukazuju na značajan i nesvojstven uticaj ovog oblika elementa na fosfatni sastav u gljivi. Sa aspekta energetskog metabolizma najuočljiviji je neočekivan i značajan porast u koncentraciji polifosfata, jedinjenja koji kod gljiva predstavljaju rezervoare energije neophodna za sve životne procese. Ovakav efekat je pripisan sposobnosti gljive da redukuje vanadat kada je apliciran u visokim koncentracijama i veže ga za molekule polifosfata. Sa aspekta glikolitičkog dela fosfatnog metabolizma utvrđen je enorman porast u koncentraciji fosfatnih šećera što je rezultat uticaja vanadata na aktivnost enzima glikolize i glikogeneze indukujući insulin-mimetičko dejstvo elementa potvrđeno u nekim ranijim istraživanjima sa vanadatom. Primenom metode HPLC-a identifikovan je porast u koncentraciji glukoze 6 fosfata za 78 procenata dok je porast metabolički vezanih fruktoze 6 fosfata i glukoze 1 fosfata takođe zabekežen ali u relativno malom procentu. Što se tiče metabolizma samog vanadijuma, zbog njegove složenosti izazvane najmanjim promenama u koncentraciji i pH uslovima u ćeliji, korišćene su metode za detekciju promene mogućih formi vanadijuma. U radu broj 15 kandidat je ispitivao oksidaciono stanje i geometriju unutarćelijskog vanadijuma apliciranog u više koncentracija najsavremenijim tehnikama sinhrotronskog rendgenskog zračenja, tačnije primenom rentgenske apsorpcione spektroskopije (XANES). Najpre je metodom ICP utvrđeno je da se minoran procenat usvojenog vanadijuma nalazi u ćelijskom zidu dok je glavnina usvojenog vanadijuma u samoj ćeliji. Upotrebom metode rentgenske fluorescentne spektroskopije bazirane na sinhrotronski proizvedenom rentgenskom zračenju, i dodatno potvrđivanjem elektronskom mikroskopijom, identifikovana je vakuola kao mesto akumuliranja većine usvojenog vanadijuma. Primenom metode XANES-a je zaključeno da se vanadijum nakon izlaganja gljive vanadatu u gljivi nalazi u obliku mešavine vanadata i vanadijuma u oksidacionom stanju +4 u koordinacionim okolinama koje su različite od početne simetrije vanadata. Do promene u geometrijskoj okolini vanadijuma (IV) došlo je i nakon izlaganja gljive ovom obliku vanadijuma. Primene i prednosti metode XANES u ispitivanjima strukture vanadijuma u biološkim sistemima kandidat je predstavio u predavanju po pozivu, rad 24. U daljim istraživanjima kojima se bavi rad broj 19 utvrđena je približno oktaedarska struktura vanadata koji se veže za neko organsko jedinjenje (što je u skladu

sa rezultatima ramanske spektroskopije i XANES-a u radu broj 15). Takođe je utvrđeno da se enzim koji je odgovoran za redukciju vanadata nalazi na spoljašnjem delu membrane, da veže tetramerni oblik vanadata, redukuje ga i zatim ga u obliku +4 usvaja. Takođe je zaključeno da gljiva vrlo intenzivno raste u prisustvu visokih koncentracija vanadata, usvajajući monomer, redukujući tetramer i ostavljajući dimer vanadata u medijumu za rast. Potvrđena je kompeticija usvajanja vanadata sa fosfatima i efikasnost kadmijuma u inhibiciji enzima koji je odgovoran za redukciju ovog oblika elementa na membrani. U radu broj 23 takođe je utvrđeno da gljiva usvaja vanadat u izvornom obliku kada je apliciran u malim koncentracijama kao i mehanizam redukcije vanadata kada je gljiva izložena mikromolarnim koncentracijama ovog oblika elementa. Poseban akcenat stavljen je na ispitivanje enzimske redukcije vanadata koja se u ovim uslovima pokazala neefikasnom. U ovom radu je primenom polarografije detektovan izuzetan kapacitet za usvajanje vanadijuma u obliku +4 koji prevazilazi kapacitet usvajanja ovog oblika od nekih gljiva sa naglašenim bioakumulatorskim svojstvima. Pojava ovakvog jedinjenja predstavlja jedinstven slučaj među gljivama u načinu detoksikacije ćelije od visoke koncentracije vanadata.

Kandidat je učestvovao i u karakterizaciji novog anjonskog kanala na membrani sporangiofore gljive *P. blakesleeanus* (18). Identifikovani anjonski kanal je aktiviran osmotskim promenama i njegova aktivnost se može blokirati antracenom. Ova studija je po prvi put pokazala prisustvo osmotski aktiviranog anjonskog kanala u jednostavnom organizmu van carstva kičmenjaka. U radu 22 kandidat je pokazao povezanost između funkcionisanja cijanid osetljivog respiratornog lanca (CSR) i nivoa polifosfata u micelijumu gljive *P. blakesleeanus*. Promene u nivou polifosfata su pratile promene u funkcionisanju CSR nakon primene blokatora respiracije. Rad 17 je vezan za ispitivanje postojanja i aktivnost alternativnih komponenata elektron-transportnog lanca kod gljive *P. blakesleeanus*, sa akcentom na enzim alternativnu oksidazu, kao i ponašanje respiratornog sistema u uslovima smanjene koncentracije kiseonika. U uslovima smanjene koncentracije kiseonika učešće alternativne oksidaze u respiraciji raste i do 50% i ovakav odgovor gljive se može pripisati njenom odbrambenom mehanizmu od nastanka reaktivnih kiseoničnih vrsta prilikom reoksigenacije, koja dovodi do velikog porasta protoka elektrona kroz citohromski respiratorni lanac. U istim eksperimentalnim uslovima odnos

intenziteta signala dugolančanih polifosfata i neorganskih fosfata (PPn/Pi) u ^{31}P NMR spektrima opada ali neočekivano rastu signali ATP-a što otkriva njihovu negativnu korelaciju kao i suprotno ponašanje odnosa PPn i Pi i u češća alternativne oksidaze u celokupnoj respiraciji. Ovi rezultati pokazuju povezanost dve značajne komponente energetskeg metabolizma (PPn i ATP), i ukazuju na mogućnost da se hidrolizom PPn nadomnadi manjak ATP-a u ćelijama izazvan inhibicijom citohromskog lanca. U radu **22** kandidat se bavio vezom između regulacije transmembranske osmotski zavisne anjonske izlazne struje (ORIC) i energetskeg metabolizma micelijuma gljive *P. blakesleeanus*. Ova studija je pokazala da je ORIC regulisana nivoom ATP-a i polifosfata u ćeliji. U radovima **28** i **29** su tehnikom nametnute voltaže na deliću membrane prvi put merene jonske struje u vezikulama gljive *P. blakesleeanus*, što doprinosi identifikaciji jonskih kanala na membrani ove gljive. Uporedna analiza polisaharidnog sastava plodosnog tela medicinski važne gljive *Grifola frondosa* i micelijuma *Phycomyces blakesleeanus* metodom ^{13}C MAS NMR spektroskopije u radu broj **25** detektovala je dominantno prisustvo beta glukana u *G. frondosa* i peptidno aminosaharidni sastav polisaharida u micelijumu *P. blakesleeanus*. Rad broj **27** se bavi metabolizmom vanadijuma i uticajem na fosfatni metabolizam u jestivoj gljivi *Coprinus micaceus* gde je utvrđena akumulacija vanadata u obliku monomera koji u je u samoj gljivi uticao na porast fosfatnih šećera. Rad broj **30** bavio se antioksidativnom i antibakterijskom aktivnosti metanolnih ekstrakata micelija i filtrata potopljenih kultura i plodnih tela dve vrste gljiva, *Coprinus comatus* i *Coprinellus truncorum*. Takođe, određen je fenolni profil pomenutih ekstrakata upotrebom tečne hromatografije sa masenim spektrometrom (HPLC-MS/MS) i ispitan je fosfatni metabolizam micelija i uticaj vanadijuma na fosfatni metabolizam primenom ^{31}P NMR i ^{51}V NMR spektroskopije. Dodatno, upotrebom skening elektronske mikroskopije (SEM) posmatrane su potencijalne promene morfologije micelije u potopljenoj kulturi nakon tretmana sa natrijum metavanadatom (NaVO_3). U radu broj **33** ispitivana je mogućnost usvajanja selenita od strane gljive *P. blakesleeanus* imogućnosti njegove redukcije kao neke vrste deksikacionog mehanizma. Utvrđena je sposobnost redukcije selenita do elementarnog selena i generisanje nanočestica ovog elemnta u vidu dugolančanog polimera sa prosečnim dijametrom čestice od 57 nm.

U radovima **16**, **21** i **31** kandidat se bavio izučavanjem strukture adrenalina i koordinatnih kompleksa ovog molekula sa gvožđem. U radu broj **16** je pokazano da u fiziološkim uslovima

adrenalin pravi komplekse sa gvožđem (III) u dva odnosa 1:1 i 3:1 u zavisnosti od ukupne Adr/Fe koncentracije i ima mali uticaj na redoks stanje adrenalina. Sa druge strane pokazano je da kompleks adrenalina i gvožđa (II) u odnosu 1:1 predstavlja jak redukujući agens što dovodi do proizvodnje peroksida preko redukcije kiseonika kao i do lakšeg formiranja adrenalin-gvožđe (III) kompleksa. Oksidacija gvožđa pod uticajem adrenalina predstavlja hemijsku osnovu u tretmanu stresom izazvanih negativnih efekata na kardiovaskularni sistem. Konformacija adrenalina u rastvorima je neophodan preduslov za interakciju sa drugim molekulima i njegove biološke efekte. U radu broj 21 je primenom više vrsta NMR spektroskopije identifikovana konformacija adrenalina u DMSO-u, koji se često koristi u strukturnim ispitivanjima biološki bitnih molekula, i vodi. Povremeno visoke koncentracije adrenalina u krvotoku predstavljaju potencijalno veliku opasnost koja izaziva kardiovaskularne probleme u uslovima hroničnog stresa, što predstavlja širi fiziološki i medicinski okvir za kandidatura istraživanja ovog molekula i njegovih interakcija sa gvožđem

Zbir impakt faktora svih radova na kojima je dr Milan Žižić autor iznosi 33,71 dok je zbir impakt faktora radova objavljenih nakon izbora u zvanje naučni saradnik 27,01.

4. CITIRANOST

Svi radovi dr Milana Žižića citirani su 32 puta od strane drugih autora (bez autocitata) h-indeks 5.

Citirani su sledeći radovi:

J. Zakrzewska, M. Žižić, M. Živić, "The effects of anoxia on PolyP content of *Phycomyces blakesleeanus* micelium studied by 31P NMR" *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1048:482-486. IF=1,971

N. N. Rao, M. R. Gomez-Garcia and A. Kornberg, (2009) Inorganic polyphosphate: essential for growth and survival. Annual review of biochemistry. 78: 605-647

*M. Živić, J. Zakrzewska, M. Stanić, T. Cvetić, B. Živanović. Alternative respiration of fungus *Phycomyces blakesleeanus*. Antonie van Leeuwenhoek. 2009. Vol.95, Issue 3:207-217.*

- A. Kumar (2012). *Functional Characterization of Exopolyphosphatase/ Guanosine Pentaphosphate Phosphohydrolase (PPX/GPPA) Enzymes of Campylobacter jejuni*, 2012 PhD Thesis. The Ohio State University.
- M. J. W. Prior (2007) *NMR in Living System*. Nucl. Magn. Resonance. 36: 344-362. },
- Banerjee, Swayoma and Versaw, Wayne K and Garcia, L Rene (2015). *Imaging cellular inorganic phosphate in Caenorhabditis elegans using a genetically encoded FRET-based biosensor*. PLoS One. 10:e0141128},
- Ao, Ka-Leong (2014). *Studies on polyphosphate kinase 2 mechanism and inorganic polyphosphate function*. PHD Thesis, The University of Hong Kong},
- M. Stanić 2013. *Ispitivanje elemenata respiratornog lanca gljive Phycomyces blakesleeanus burgeff: veza sa metabolizmom fosfatnih jedinjenja*. PHD Thesis, University of Belgrade
- Lu Bingtai (2015). *Comparative biochemical characterization of bacterial exopolyphosphatase proteins of diverse origins*. PHD Thesis, The University of Hong Kong
- Y. Wang (2009). *Comparative functional analysis of enzymes that metabolize polyphosphate and guanosine polyphosphate in bacteria*. PHD Thesis, The University of Hong Kong.
- M. Žižić, M. Živić, I. Spasojević, J. Bogdanović Pristov, M. Stanić, T. Cvetić-Antić, J. Zakrzewska, „The interactions of vanadium with *Phycomyces blakesleeanus* mycelium: enzymatic reduction, transport and metabolic effects“ Res. Microbiol. 2013, 164(1):61-9. IF=2,763
- P. Saranya and G. Sekaran (2016). *G Statistical optimization of the enzymatic breakdown of 2-nitrophenol using thermo tolerant mixed intracellular enzymes from Serratia marcescens*. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 59: 152--164},
- P. Saranya, S. Ranjitha, S and G. Sekaran (2015) *Immobilization of thermotolerant intracellular enzymes on functionalized nanoporous activated carbon and application to degradation of an endocrine disruptor: kinetics, isotherm and thermodynamics studies*. RSC Advances. 5 (81): 66239--66259

- P. Saranya and G. Sekaran (2017) Cofactor-embedded nanoporous activated carbon matrices for the immobilization of intracellular enzymes and degradation of endocrine disruptor. *Biotechnology and applied biochemistry*. 64 (3): 364--384
- K. Tešanović. *Biološka aktivnost I hemijako sastav autohtonih vrsta gljiva Coprinus comatus I Coprinellus truncorum*. PHD Thesis, University of Novi Sad
- M. Živić, J. Zakrzewska, M. Žižić, G. Bačić, "31P NMR study of polyposphate levels during different growth phases of *Phycomyces blakesleeanus*" *Antonie van Leeuwenhoek*, 2007, 91(2):169-177. IF=1,964
- Z. Miladinović, J. Zakrzewska, B. Kovačević, and G. Bačić (2007). Monitoring of crystallization processes during synthesis of zeolite A by in situ 27Al NMR spectroscopy. *Materials chemistry and physics*. 104 (2-3): 384—389.
- N. N. Rao, M. R. Gomez-Garcia and A. Kornberg,(2009) *Inorganic polyphosphate: essential for growth and survival. Annual review of biochemistry*. 78: 605-647.
- J-P. Grivet, A-M. Delort (2009) *NMR for microbiology: In vivo and in situ applications. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 54 (1):1-53.
- A. Kumar (2012). *Functional Characterization of Exopolyphosphatase/ Guanosine Pentaphosphate Phosphohydrolase (PPX/GPPA) Enzymes of Campylobacter jejuni*, 2012 PhD Thesis. The Ohio State University.
- M. Živić, J. Zakrzewska, M. Stanić, T. Cvetić, B. Živanović (2009). *Alternative respiration of fungus Phycomyces blakesleeanus. Antonie van Leeuwenhoek*. 95 (3):207-217.
- N. Majed, Y. Li, and A. Gu (2012). *Advances in techniques for phosphorus analysis in biological sources. Current opinion in biotechnology*. 23 (6):852—859.
- M. Berditsch, M. Trapp, S. Afonin, C. Weber, J. Misiewicz, J. Turkson, and A. Ulrich (2017). *Antimicrobial peptide gramicidin S is accumulated in granules of producer cells for storage of bacterial phosphagens. Scientific Reports*. 7: 44324.
- Y. Wang (2009). *Comparative functional analysis of enzymes that metabolize polyphosphate and guanosine polyphosphate in bacteria. PHD Thesis, The University of Hong Kong*.

M. Stanić 2013. *Ispitivanje elemenata respiratornog lanca gljive Phycomyces blakesleeanus burgeff: veza sa metabolizmom fosfatnih jedinjenja*. PHD Thesis, University of Belgrade.

Lu Bingtai (2015). *Comparative biochemical characterization of bacterial exopolyphosphatase proteins of diverse origins*. PHD Thesis, The University of Hong Kong.

M. Stanić, J. Zakrzewska, M. Hadžibrahimović, M. Žižić, Z. Marković, Ž. Vučinić, M. Živić, Oxygen regulation of alternative respiration in fungus *Phycomyces blakesleeanus*: connection with phosphate metabolism. *Research in Microbiology*, Elsevier France Editions Scientifiques et Medicales, vol. 164, no. 7, pp. 770 - 778, issn: 0923-2508, doi: 10.1016/j.resmic.2013.03.002, , Sep, 2013. IF=2.889

A.G. Rogov, E.I. Sukhanova, L. A. Uralskaya, D.A. Aliverdieva, R. A. Zvyagilskaya (2014). *Alternative oxidase: distribution, induction, properties, structure, regulation, and functions*. *Biochemistry (Moscow)*. 79 (13): 1615--1634

C-H. Liu, X. Huang, T-N. Xie, N. Duan, Y-R. Xue, T-X. Zhao, M. A. Lever, K-U. Hinrichs, F. Inagaki (2017). *Exploration of cultivable fungal communities in deep coal-bearing sediments from~ 1.3 to 2.5 km below the ocean floor*. *Environmental microbiology*. 19 (2): 803--818

G. M. Almeida. *Estudo da funcao biologica da oxidase alternativa (AOX) de Moniliophthora perniciosa (fungo da vassoura de bruxa) em Saccharomyces cerevisiae*. PHD Thesis. Universidade de Sao Paulo.

J. Uzelac Jakovljević, M. Stanić, D. Krstić, Danijela, M. Čolović, D. Djurić (2017). *Effects of homocysteine and its related compounds on oxygen consumption of the rat heart tissue homogenate: the role of different gasotransmitters*. *Molecular and cellular biochemistry* 1-6.

B. Živanović, K. K. Ullrich, B. Steffens. S. Spasić and P. Galland (2018). *The effect of auxin (indole-3-acetic acid) on the growth rate and tropism of the sporangiophore of Phycomyces blakesleeanus and identification of auxin-related genes*. *Protoplasma*. 1-17.

L. Hou, L. Liu, H. Zhang, L. Zhang, L. Zhang, J. Zhang, Q. Gao, D. Wang (2018). *Functional analysis of the mitochondrial alternative oxidase gene (aox1) from*

Aspergillus niger CGMCC 10142 and its effects on citric acid production. *Applied Microbiology and Biotechnology*. doi: 10.1007/s00253-018-9197-9.

M. Žižić, M. Živić, V. Maksimović, M. Stanić, S. Križak, T. Cvetić Antić, J. Zakrzewska. Vanadate Influence on Metabolism of Sugar Phosphates in Fungus *Phycomyces blakesleeana*. PLOS ONE, Public Library of Science, vol. 9, no. 7, pp. e102849 - e102855, issn: 1932-6203, doi: 10.1371/journal.pone.0102849, Jul, 2014. IF=3.730.

X. Li, K. Abhinandan, T. Zhang, D. Wei, Y. Li, X. Lan, and M. A. Samuel (2018). Temporal regulation of two cytosolic phosphoglucosyltransferases during stigma development in ornamental kale (*Brassica oleracea* var. *acephala*). *Plant Signaling Behavior* 1-4.

M. Žižić, T. Dučić, D. Grolimund, D. Bajuk-Bogdanović, M. Nikolic, M. Stanić, S. Križak, J. Zakrzewska, X-ray absorption near-edge structure micro-spectroscopy study of vanadium speciation in *Phycomyces blakesleeana* mycelium, *Analytical And Bioanalytical Chemistry*, Springer-Verlag, vol. 407, no. 24, pp. 7487 - 7496, issn: 1618-2642, doi: 10.1007/s00216-015-8916-7, 2015. IF= 3.578

D. Rehder (2017). Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues. *Inorganica Chimica Acta*. 455: 378--389

K. Tešanović. Biološka aktivnost i hemijski sastav autohtonih vrsta gljiva *Coprinus comatus* i *Coprinellus truncorum*. PHD Thesis, University of Novi Sad

5. KVALITATIVNI POKAZATELJI USPEHA U NAUČNOM RADU:

Dr Milan Žižić je u svojstvu mentora učestvovao u realizaciji doktorske disertacije Mirzete Hadžibrahimović pod nazivom „Redukcija vanadata u micelijumu gljive *Phycomyces blakesleeana* Burgeff: određivanje oksidacionih stanja u ćeliji“, Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2016. godine. Zatim, Milan Žižić je učestvovao u izradi i bio član komisije za odbranu doktorske disertacije Kristine Tešanović pod nazivom „Biološka aktivnost i hemijski sastav autohtonih vrsta gljiva *Coprinus comatus* (O.F. Müll.) Pers. Gray, 1797 i *Coprinellus truncorum* (Scop.) Redhead, Vilgalys & Monclavo, 2001 ”, odbranjene na Departmanu za biologiju i ekologiju Univerziteta u Novom Sadu, 20.09.2017. godine.

Od 2015. godine je angažovan na održavanju predavanja i pokazne vežbe u okviru predmeta Metode u neurobiologiji, nastavnik Miroslav Živić, doktorske studije, modul

Neuronauke, Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu i na predmetu Biofizička instrumentacija, master ustudije, modul Biofizika, Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu.

Dr Milan Žižić je u periodu od 27.3.-1.4. 2014 bio istraživač na projektu 20131280 pod nazivom "X-ray spectro-microscopy studies of vanadium reduction processes in *Phycomyces blakesleeanus*" koji je rađen na sinhrotronskom postrojenju SLS Instituta „Paul Scherer“ u Švajcarskoj iz kojeg je proistekla i publikaciju u časopisu od vrhunskog međunarodnog značaja.

Dr Milan Žižić je učesnik COST action projekta 15133-The Biogenesis of Iron-sulfur Proteins: from Cellular Biology to Molecular Aspects (FeSBioNet). Iz tog projekta je proistekao jednomesečni angažman na Centru za magnetnu rezonancu (CERM) Univerziteta u Firenci u Italiji u aprilu 2018. godine. Kandidat je bio recenzent 2 rada koji su publikovani u dva međunarodna časopisa sa impakt faktorom, i 3 projekta međunarodne bilatelarne saradnje između Crne Gore i Slovenije za period 2018-2020 godina.

Član je Društva biofizičara Srbije.

6. KVANTITATIVNA OCENA NAUČNO ISTRAŽIVAČKIH REZULTATA

Kvantitativni pokazatelji uspešnosti naučno-istraživačkog rada dr Milana Žižića prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Prikaz naučnih rezultata

Prikaz naučnih rezultata									
Ukupno u karijeri					Nakon izbora u zvanje naučni saradnik				
Oznaka grupe	Broj radova	Vrednost	Ukupno Poena	Normiran broj	Oznaka grupe	Broj radova	Vrednost	Ukupno Poena	Normiran broj poena
M21	4	8	32	27,67	M21	3	8* *	24	19,67
M22	6	5	30	28,12	M22	5	5 *	25	23,12
M23	3	3	9	9	M23	2	3	6	6
M31	1	3,5	3,5	3,5	M31	1	3,5	3,5	3,5
M33	9	1	9	9	M33	3	1	3	3
M34	9	0,5	4,5	4,5	M34	6	0,5	3	3
M71		6	6	6					
Ukupno poena			94	87,79	Ukupno poena			64,5	58,29

*Normirani radovi

Zbir impakt faktora svih radova na kojima je dr Milan Žižić autor iznosi 33,84 dok je zbir impakt faktora radova objavljenih nakon izbora u zvanje naučni saradnik 27,01. Prikaz ostvarenih rezultata dr Milana Žižića nakon sticanja zvanja naučni saradnik i kvantitativni zahtevi za utvrđivanje zvanja **viši naučni saradnik** je dat u Tabeli 2.

Tabela 2.

Prikaz naučnih radova					
Oznaka grupe	Vrsta rezultata	Broj radova	Vrednost rezultata	Ukupn o poena	Normiran broj poena
M20	M21	3	8 (2 normirana)	24	19,67
	M22	5	5 (1 normiran)	25	23,12
	M23	2	3	6	6
M30	M31	1	3,5	3,5	3,5
	M33	3	1	3	3
	M34	6	0,5	3	3
$M_{10} + M_{20} + M_{31} + M_{32} + M_{33} + M_{41} + M_{42}$ (obavezni ≥ 40)				61,5	55,29
$M_{11} + M_{12} + M_{21} + M_{22} + M_{23}$ (obavezni ≥ 30)				55	48,79
Ukupno za sve kategorije (traži se ≥ 50)				64,5	58,29

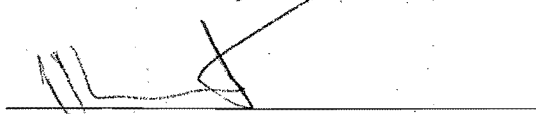
Iz priložene tabele može se videti da je dr Milan Žižić nakon izbora u zvanje naučni saradnik ostvarilo rezultate u vrednosti od 64 poena, odnosno 58,29 poena nakon normiranja na broj autora što premašuje broj od 50 poena koji se zahteva Pravilnikom za traženo naučno zvanje viši naučni saradnik. U kategorijama $M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42}$ dr Milan Žižić je ostvario 61,5 odnosno 55,29 poena nakon normiranja poena, a u kategorijama $M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}$ ostvario je 55 odnosno 48,79 poena nakon normiranja i tako ispunjava sve uslove propisane za traženo naučno zvanje.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu činjenica iznetim u ovom izveštaju i uvidom u dosadašnji rad kadidata, Komisija je mišljenja da dr Milan Žižić ispunjava sve zahteve za sticanje višeg naučnog zvanja koje su propisane Zakonom o naučno-istraživačkoj delatnosti i Pravilnikom o postupku i načinu vrednovanja i kvantitativnom iskazivanju naučno-istraživačkih rezultata istraživača, te sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Insituta za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu da uvaži ovaj ovaj izveštaj i podrži izbor dr Milana Žižića u zvanje **viši naučni saradnik**.

Beograd

Predsednik komisije:



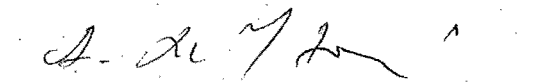
Dr Ivan Spasojević

Naučni savetnik, Institut za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu



Dr Joana Zakševska

Naučni savetnik, Institut za opštu i fizičku hemiju



Dr Aleksandra Mitrović

Viši naučni saradnik, Institut za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu

MINIMALNI KVANTITATIVNI ZAHTEVI ZA STICANJE POJEDINAČNIH NAUČNIH
ZVANJA

Za prirodno-matematičke i medicinske struke:

Diferencijalni uslov od prvog izbora u zvanje do izbora u zvanje	Potrebno je da kandidat ima najmanje XX poena, koji pripadaju sledećim kategorijama:		
		Neophodno XX=	Ostvareno
Naučni saradnik	Ukupno	16	
Obavezni (1)	M10+M20+M31+M32+M33 +M41+M42	10	
Obavezni (2)	M11+M12+M21+M22+M23	6	
Viši naučni saradnik	Ukupno	50	58,29
Obavezni (1)	M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42+M90	40	55,29
Obavezni (2)	M11+M12+M21+M22+M23	30	48,79
Naučni savetnik	Ukupno	70	
Obavezni (1)	M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42+M90	50	
Obavezni (2)	M11+M12+M21+M22+M23	35	