

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
Кандидата Александре Б. Петровић Фабијан

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију Наставно-научно веће Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду 08.09.2016.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Др Драган Радновић, редовни професор, Микробиологија, 15.10.2011., Природно-математички факултет у Новом Саду, председник комисије.</p> <p>Др Петар Кнежевић, ванредни професор, Микробиологија, 01.07.2015., Природно-математички факултет у Новом Саду, ментор.</p> <p>Др Весна Милошевић, редовни професор, Микробиологија са паразитологијом и имунологијом, 26.01.2012., Медицински факултет у Новом Саду, члан.</p> <p>Др Тамаш Петровић, научни саветник, Микробиологија и инфективне болести – имунологија и вирусологија, 26.04.2016., Научни институт за ветеринарство „Нови Сад“ у Новом Саду, члан.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Александра (Бошко) Петровић Фабијан</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 20.01.1988., Сремска Митровица, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду, Департман за биологију и екологију, Мастер академске студије, Мастер биолог, модул: Микробиологија</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2012., Доктор наука – биолошке науке</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>„Улога бактериофага фамилије <i>Siphoviridae</i> у лизогеној конверзији врсте <i>Bordetella bronchiseptica</i> и њихов антимикуробни потенцијал“.</p>

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Bordetella bronchiseptica је Грам негативна, патогена бактерија која изазива респираторне инфекције животиња, а неколико случајева инфекције овом бактеријом евидентирано је и код имунокомпромитованих особа. О бактериофагима ове врсте се јако мало зна, нарочито када је у питању њихова улога у патогености бактерије и могућностима њихове примене у терапијске сврхе. Свега неколико фага из фамилије *Podoviridae* је детаљније окарактерисано, док се о *B. bronchiseptica* фагима из највеће фамилије *Siphoviridae* готово ништа не зна. Сходно томе, један од главних циљева дисертације је био да се изолују и окарактеришу фаги из фамилије *Siphoviridae* и да се утврди њихова евентуална улога у лизогеној конверзији бактерије. Поред тога, циљ је био и да се утврди и антимикуробни потенцијал фага у контроли *B. bronchiseptica*. У ту сврху испитано је укупно 66 узорака површинских вода на присуство фага из којих је изоловано укупно 29 фага. Молекуларно-биолошким методама је потврђено да фаги воде порекло из природне средине и да нису индуковани из бактерије која је коришћена при изолацији фага. Изолованим фагима је одређен литички спектар, ефикасност инфекције на алтернативним домаћинима, морфолошке карактеристике, протеински профил и карактеристике генома. Анализом генома фага утврђено је присуство гена за интегразу и репресорни протеин, што указује на умерену природу фага. У раду је доказано да LK3 фаги инфицирају и формирају стабилне лизогене сојева Bbchiot и Bbr3416, док лизогени ATCC 10580 соја нису били стабилни. Спроведеним истраживањима је утврђено да инфицирани сојеви доприносе бољој продукцији биофилма, процесу хемолize, покретљивости флагелама, па чак и антибиотиској резистенцији. Када је у питању литичка ефикасност фага и ефекат фага на биофилм, сви тестирани фаги су показали задовољавајућу литичку ефикасност и ефекат на биофилм, што их уз одређене генетичке модификације чини обећавајућим антимикуробним агенсима. Узимајући у обзир умерену природу фага, у раду је извршена и карактеризација ендолизина у циљу разматрања њихове евентуалне примене као анти-*B. bronchiseptica* агенаса. *In silico* анализама ендолизина одабраних фага утврђено је да сви они поседују глобуларну структуру са трансгликолазно-муралитичком активношћу. Резултати овог рада јасно указују на улогу фага у патогености врсте *B. bronchiseptica*, као и на потенцијал примене њихових ендолизина као анти- *B. bronchiseptica* агенаса.

Докторска дисертација „Улога бактериофага фамилије *Siphoviridae* у лизогеној конверзији врсте *Bordetella bronchiseptica* и њихов антимикуробни потенцијал“ кандидата Александре Петровић Фабијан написана је на 230 страна текста, од чега је садржај тезе подељен у 9 поглавља: 1. Увод – 1 страна 2. Општи део – 45 страна 3. Циљ истраживања – 2 стране 4. Материјал и методе – 28 страна 5. Резултати – 65 страна 6. Дискусија – 45 страна 7. Закључак – 6 стране 8. Литература – 22 стране и 9. Прилог – 7 страна.

Поред тога, у докторској дисертацији се налазе и садржај, биографија кандидата, списак као и кључна документацијска информација на српском и енглеском језику. Рад садржи 44 слике, 19 табела, 287 литературних навода и 6 прилога.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У делу УВОД (1 стр.) кандидат је јасно изложио улогу фага у патогености бактерије и могућности примене фага у терапијске сврхе.

Поглавље ОПШТИ ДЕО (45 стр.) подељен је у неколико делова. У првом делу кандидат је на јасан и концизан начин детаљно приказао биологију и патогеност врсте *B. bronchiseptica*, њен значај и осетљивост на антибиотике. У другом делу кандидат је дао преглед биологије бактериофага, са посебним освртом на умерене фаге, осетљивост фага на физичке и хемијске агенсе и таксономију фага са нагласком на фамилији *Siphoviridae*. Поред тога, у овом делу је дат опис улоге фага у патогености бактерије, могућности примене фага и њихових ензима као антимикуробних агенаса. На крају овог поглавља дат је детаљан преглед *B. bronchiseptica* бактериофага који су до сада изоловани и окарактерисани.

У следећем поглављу, ЦИЉ РАДА (2 стр.), кандидат је на основу постојећих литературних података поставио основни циљ рада, а то је изолација специфичних фага из фамилије *Siphoviridae* и утврђивање њиховог антимикуробног потенцијала и евентуалног значаја у патогености бактерије

посредством лизогене конверзије. Основни циљ је остварен кроз неколико специфичних подциљева.

У делу МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (28 стр.) је у складу са дефинисаним циљем дат детаљан приказ метода које су коришћене приликом изолације, пропагације, пурификације и карактеризације фага. У овом делу су такође описане методе које су коришћене у циљу испитивања улоге фага у лизогеној конверзији домаћина, њиховог антимикуробног потенцијала и карактеристика ендолизина.

РЕЗУЛТАТИ (65 стр.) докторске дисертације приказани су у петом поглављу (са девет потпоглаља) и то текстуално и у виду табела, графикона и одговарајућих слика. На прегледан и систематичан начин, кандидат је представио резултате свог рада који укључују резултате изолације фага, литичког спектра и ефикасности лизе на алтернативним домаћинима, затим резултате криве мултипликације фага, карактеристике генома и протеинског профила фага. Поред тога, приказани су и резултати формирања лизогена и улоге фага у конверзији бактерије, као и резултати литичке ефикасности фага и ефекта фага на формирање биофилма и формирано биофилм.

Шесто поглавље, ДИСКУСИЈА (45 стр.) обухвата интерпретацију експериментално добијених резултата и њихову анализу, као и поређење резултата са доступним литературним подацима претходних студија. У оквиру овог дела, дискутована је изолација фага и њихове биолошке карактеристике. Такође је разматрана улога фага у лизогеној конверзији бактерија и могућности примене фага и њихових ендолизина као анти- *B. bronchiseptica* агенаса.

Поглавље ЗАКЉУЧЦИ (6 стр.) обухвата приказ најважнијих закључака изведених на основу добијених резултата и дискусије, а који су у складу са постављеним циљевима рада. У закључцима је јасно истакнут значај *B. bronchiseptica* фага у патогености бактерије, као и могућности примене фага, односно њихових ензима у терапијске сврхе.

У делу ЛИТЕРАТУРА (22 стр.) приказан је списак литературних навода који су коришћени у писању ове докторске дисертације.

Последње поглавље, ПРИЛОЗИ (7 стр.) састоји се од 6 прилога, који се пре свега односе на *in silico* рестрикциону дигестију *B. bronchiseptica* фага из фамилије *Podoviridae* и профага детектованог у геному референтног АТСС 10580 соја. Прилози ове дисертације садрже и протеинске секвенце гена коришћених у изради дендрограма.

Комисија закључује да је кандидат јасно дефинисао циљ истраживања и да су коришћени материјал и методе савремени и адекватни за добијање резултата. Комисија такође истиче да је кандидат систематично и прегледно представио резултате истраживања, интерпретирао их и упоредио са резултатима других аутора, на основу чега је правилно извео 18 закључака. На основу наведеног, комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Рад у врхунском међународном часопису (M21a):

Petrovic, A., Kostanjsek, R., Rakhely, G., Knezevic, P. (2016) The first *Siphoviridae* family bacteriophages infecting *Bordetella bronchiseptica* isolated from environment. *Microbial Ecology* DOI: 10.1007/s00248-016-0847-0. **IF=3,232.**

Предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу (M32):

Petrovic, A., Rakhely, G., Guiso, N., Knezevic, P. *Bordetella bronchiseptica* specific bacteriophages, International workshop: Novel antimicrobial agents and strategies for pathogen control; Novi Sad, Serbia (25-26.07.2014.); 20 p.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

Petrovic, A., Aleksic, V., Knezevic, P. Effect of various temperatures on *Bordetella bronchiseptica*

siphoviruses infectivity, 6th INTERNATIONAL PSU-UNS BIOSCIENCE CONFERENCE IBSC 2016, Novi Sad, Serbia (19-21.09.2016.); 55 p.

Doffkay, Z., Kos, P., Kis, A., Toth, A., Knezevic, P., **Petrovic, A.**, Kovacs, T., Rakhely, G. Comparative genomics of few selected novel bacteriophages, International workshop: Novel antimicrobial agents and strategies for pathogen control; Novi Sad, Serbia (25-26.07.2014.); 23 p.

Petrovic, A., Petrusic, M., Aleksic, V., Kostanjsek, R., Guiso, N., Knezevic, P. The first isolation of *Bordetella bronchiseptica* bacteriophages from environmental samples, Viruses of microbes: Structure and function, from molecules to communities; Zurich, Switzerland (14-18.07.2014.); 291 p.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):

Petrovic, A., Knezevic, P. Enhancement of sheep erythrocytes hemolysis of *Bordetella bronchiseptica* after infection with phage vB_Bbr56.1 (family *Siphoviridae*), Second International hands-on PHAGE BIOTECHNOLOGY course, Braga, Portugal (15-19.06.2015.); 2 p.

Petrovic, A., Aleksic, V., Petrusic, M., Knezevic, P. 2015. Determination of *Bordetella bronchiseptica* siphovirus applicability for therapy by examination of genotypic and phenotypic characteristics. Clinical Phage Therapy 2015, Wroclaw, Poland (26.09.2015.); 62 p.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У докторској дисертацији кандидата Александре Петровић Фабијан изоловано је укупно 29 фага из 66 узорака површинских вода различитог порекла. Успешност изолације фага била је највећа из комуналних вода, рибњака, језерских вода, мочвара и потока, док ниједан фаг није изолован из отпадних вода свињских фарми. Класичним и молекуларно-биолошким методама је доказано да су фаги присутни у природној средини и да нису индуковани из соја који је коришћен при изолацији фага. У складу са постављеним циљевима и добијеним резултатима дисертације закључено је следеће:

- *B. bronchiseptica* фаги поседују умерен и узак литички спектар. На основу литичког спектра фага на 25 °C формирано је 6 група, док је на основу литичког спектра на 37 °C формирано свега три групе. Шири литички спектар на 25 °C је у складу са пореклом фага из природне средине.
- Фаги су показали задовољавајућу ефикасност формирања плака (ЕОП) на осетљивим алтернативним домаћинима. Већина фага је показала нижу ЕОП у односу на оригиналног домаћина (0,001 до 0,1), док је нешто мањи број фага показао једнаку ЕОП на оригиналном и алтернативним домаћинима. Мали број фага је показао већу ЕОП на алтернативним у односу на оригиналног домаћина.
- Параметри криве мултипликације CN1 фага указују да се свега неколико фага ослободи по једном циклусу; на 37 °C се ослободи око 13, док се на температури од 26 °C ослободи свега 6 фага. Резултати указују на неповољне услове за раст бактерије *B. bronchiseptica* на 26 °C и улазак фага у лизогени, а не литички циклус.
- Изоловани фаги показују прилично униформне морфолошке карактеристике; сви фаги припадају фамилији *Siphoviridae* и морфотипу B2. Резултати рада указују на прву карактеризацију фага из највеће фамилије, *Siphoviridae*.
- Резултати рестрикционе дигестије геномске ДНК фага указали су да су у питању фаги који поседују велики проценат генетичке сличности, док варијације у RFLP профилу указују на клоналну различитост већине фага. RFLP профил добијен рестрикционом дигестијом и применом EcoRV ензима указују на постојање *pac* места у геному фага, што даље указује на паковање ДНК тзв. "headfull" механизмом. Узимајући у обзир чињеницу да су фаги са оваквим начином паковања одговорни за генерализовану трансдукцију, примена фага као антимикробних агенаса је у том случају ограничена.

- Резултати секвенционирања генома неколико фага (CN1, CN2, LK3, MW2 и FP1) потврдили су сличност изолата. Ови фаги поседују двоструку линеарну DNK са величином генома која се креће од 59.779 до 62.030 bp, док се проценат заступљености GC парова кретао између 63,97% и 64,07%, а број кодирајућих секвенци између 79 и 82. У геномима свих фага детектована је интергаза и репресорни протеин што додатно потврђује умерену природу ових фага.
- Компаративном геномском анализом CN1, CN2, LK3, MW2 и FP1 фага утврђено је да су *B. bronchiseptica* фаги међусобно веома слични на нивоу DNK, али и да показују и велику сличност са *Pseudomonas* фагима из рода *Yuavirusa*. На основу добијених резултат (<95% DNK sličnosti) предлаже се класификација *B. bronchiseptica* фага у род *Yuavirusa*, са четири нове врсте: *Bordetella virus LK3* (са сојевима *Bordetella fag LK3* и *Bordetella fag CN1*; 96% DNK sličnosti), *Bordetella virus CN2*, *Bordetella virus MW2* и *Bordetella virus FP1*.
- Присуство генома LK3 бактериофага детектовано је помоћу PCR методе како у геномској тако и у плазмидној DNK инфицираних ћелија (ATCC 10580/ LK3, Bbchiot/LK3 и Bbr3416/LK3). Инфекција фагима потврђена је RFLP методом, док је PCR методом утврђено да LK3 фаг формира релативно стабилне лизогене осетљивих сојева. Инфицирани ATCC 10580/ LK3 сој дао је очекиван продукт након другог пресејавања инфицираних сојева, док су Bbchiot/LK3 и Bbr3416/LK3 сојеви задржали лизогени статус чак након шестог пресејавања. Добијени резултати потврдили су умерену природу фага и указали да LK3 фаги могу да формирају нестабилне и стабилне лизогене, у зависности од инфицираног соја.
- Структурни протеини CN1, CN2, LK3 и MW2 фага су слични са најмање 8 карактеристичних трака и главним протеином капсида величине око 32.5 kDa. Добијени резултати су у складу са резултатима електронске микроскопије фага, резултатима компаративне геномике фага и протеинским профилем *Pseudomonas faga Yua* са којима *B. bronchiseptica* фаги показују велики проценат DNK сличности. Коначно, резултати још једном указују да су испитивани фаги веома сродни.
- *B. bronchiseptica* CN2, LK3, MW2 и FP1 фаги показали су високу стабилност у неповољним условима средине. Ови фаги задржавају инфективност при широком температурном (4 – 65 °C) и pH опсегу (3-11), али и широком опсегу концентрација NaCl-а (и до 7,5-10%) и урее (до 7,5 M) током 30 минута. Фаги CN2 и LK3 показали су добру стабилност при температури пастеризације (65 °C, 30 min), док су сви анализирани фаги задржали инфективност на готово свим тестираним pH вредностима, са изузетком pH 1,5. Добијени резултати указују да температурни третман намирница (пастеризација) и дезинфекција киселинама и базама у постројењима за намирнице не инактивирају фаге што указује на могуће ширење вируленције и лизогену конверзију нових домаћина у оваквим условима. С обзиром на висок степен резистенције на неповољне услове средине, *B. bronchiseptica* фаги могу послужити као модел вируси приликом испитивања вируцидног ефекта различитих агенаса.
- Анализом протеинских секвенци LK3 фага утврђено је да продукти ORF4, ORF9 и ORF40 показују сличност са колера ентеротоксином (E=4,8e-21; E=1e-13; 1,3e-130), док су други протеини (ORFs 2, 3, 24, 67, 17, 18, 25, 28, 33, 37, 48, 64, 69, 72, 74 и 77) указали на могућу улогу фага у хемолизи, цитотоксичности, метаболизму липида *B. bronchiseptica* и резистенцији на антибиотике.
- Резултати кинетике хемолизе указују на значајну разлику у хемолизи овчијих еритроцита између инфицираног (ATCC 10580/ LK3) и неинфицираног *B. bronchiseptica* (ATCC 10580) соја. Ови подаци јасно указују на допринос фага хемолитичкој активности *B. bronchiseptica*.
- Статистички значајна разлика у осетљивости на антибиотике између инфицираних и неинфицираних утврђена је у случају два антибиотика: већа резистенција на амоксицилин/клавуланску киселину детектована је код инфицираног ATCC 10580/LK3 у односу на неинфицирани ATCC 10580 сој. Код Bbchiot/LK3 соја детектована је већа резистенција на цефтазидим у односу на неинфицирани Bbchiot сој. Добијени резултати јасно указују на умешаност фага у антибиотску резистенцију *B. bronchiseptica* највероватније као последица ефлуксних система кодираних геномом LK3 фага.
- Повећана флагеларна покретљивост, тј. пливајуће кретање забележено је у случају инфицираног Bbchiot/LK3 соја. С друге стране, покретљивост пилима била је мања код инфицираних (Bbchiot/LK3 и Bbr3416/LK3) у односу на неинфициране бактерије. Редукција конго-црвеног била је статистички значајно већа код инфицираног (ATCC 10580/CN2) у односу на неинфицирани сој (ATCC 10580), док је супротан случај забележен код

неинфицираног, Bbr3416 соја који је знатно више редуковао конго-црвено у односу на инфицирани сој (Bbr3416/LK3. Резултати јасно указују на могућу умешаност фага у процес покретљивости, адхезије и колонизације врсте *B. bronchiseptica*.

- Статистички значајно већи потенцијал у формирању биофилма врсте *B. bronchiseptica* показале су све три инфициране бактерије (ATCC 10580/LK3, Bbchiot/LK3 и Bbr3416/LK3) у односу на неинфициране бактерије (ATCC 10580, Bbchiot и Bbr3416). Узимајући у обзир да је у геному фага детектован ген за дигуанилат-циклазу за коју је претходно утврђено да утиче на формирање биофилма, јасно је да *B. bronchiseptica* фаги доприносе формирању биофилма ове бактерије.
- Бактериофаги су генерално показали задовољавајућу литичку ефикасност на оригиналном домаћину, при чему је MW2 фаг показао најбољу инхибицију раста бактерије (инхибирао је чак 99,7% бактеријског раста).
- Резултати инхибиције формирања биофилма и ефекат фага на формираном биофилму указују да фаги испољавају добар ефекат на оригиналном домаћину. Најбољи ефекат на формирање биофилма показао је пре свега фаг CN2 (инхибирао је око 92% бактеријског раста у оквиру биофилма), док је LK3 фаг показао најбољу редукацију формираног биофилма (редуковао је око 80% формираног биофилма). Најбоља инхибиција бактерије и најбољи ефекат фага на формирање и формираног биофилма забележен је при MOI 1, при чему апсолутна инхибиција раста није забележена што указује на могућу интеграцију фага у геном бактерије и одсуство лизе при већим вредностима MOI. Добијени резултати указују на могућност примене фага у превенцији биофилма и контроли формираног биофилма, уколико би се фаги генетички модификовали, чиме би се спречила интеграција њихове ДНК у бактеријски геном.
- *In silico* резултати парцијалне карактеризације ендолизина CN1, CN2, LK3, MW2 и FP1 фага указују да су у питању ензими глобуларне грађе који поседују трансгликолазно-муралитичку активност и сигналну пептидну секвенцу. Присуство сигналне секвенце указује на холин-независан транспорт ендолизина у процесу лизе. Коначно, резултати карактеризације указују да ендолизини *B. bronchiseptica* фага имају антимикуробни потенцијал који је потребно даље испитати.

Промене у фенотипу које су детектоване код инфицираних бактерија јасно указују на умешаност фага у лизогеној конверзији бактерије. Ови резултати представљају прве податке о улози фага у патогености врсте *B. bronchiseptica* због чега је неопходно вршити даља истраживања на овом пољу, која се пре свега односе на механизме којима фаги утичу на бактеријски фенотип. Бактериофаги су такође показали добру литичку ефикасност и ефекат на биофилм на оригиналном домаћину што их, уз одређене генетичке модификације, чини обећавајућим агенсима у *B. bronchiseptica* контроли. Међутим, присуство *pac* места, интегразе и репресорног протеина у геномима фага указује на њихову могућу улогу у генерализованој трансдукцији, што умањује њихову употребну вредност. Због свега наведеног за будућа истраживања се предлаже испитивање антимикуробног потенцијала ендолизина фага у *in vitro* и *in vivo* условима, као и спровођење одговарајућих клиничких студија.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Александра Петровић Фабијан представила је резултате докторске дисертације у виду логичких целина, на систематичан и прегледан начин. Резултати су приказани у виду текста и слика, табеларно и графички, у складу са правилима научно-истраживачког рада. Резултати су адекватно интерпретирани и критички упоређивани са резултатима других аутора. На основу резултата и дискусије изведени су валидни закључци, који у потпуности одговарају постављеним циљевима докторске дисертације.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Комисија констатује да је докторска дисертација у потпуности урађена и написана у складу са образложењима наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Комисија констатује да докторска дисертација садржи све битне елементе.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

У докторској дисертацији Александре Петровић Фабијан представљени су резултати прве изолације и карактеризације *B. bronchiseptica* специфичних бактериофага из природне средине и прве изолације фага специфичних за *B. bronchiseptica*, који припадају фамилији *Siphoviridae*. Као резултат истраживања откривено је 4 нове врсте бактериофага из рода *Yuavirus*. Резултати ове тезе јасно указују на значај бактериофага у патогености бактерије, посредством лизогене конверзије, при чему фаги доприносе хемолизи, већој покретљивости помоћу флагела и повећању резистенције на антибиотике, а смањују покретљивост помоћу пила. Такође је разматрана употреба фага и њихових ензима, тј. ендолизина, у терапијске сврхе, што представља посебан допринос у домену потенцијалне примене фага. Кандидат је у указао на потребу за даљим истраживањима, пре свега у области расветљавања механизма промене фенотипских особина врсте *B. bronchiseptica* након инфекције фагима из фамилије *Siphoviridae* и *in vitro* и *in vivo* испитивањима антимикробног потенцијала ендолизина фага.

Узимајући у обзир све наведене чињенице, комисија констатује да је **докторска дисертација кандидата Александре Петровић Фабијан оригиналан научни допринос** – резултати рада представљају допринос фундаменталним сазнањима из области биологије фага, њихове распрострањености и диверзитета.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Комисија оцењује да у овој докторској дисертацији нису уочени било какви недостаци.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

На основу укупне оцене докторске дисертације и увидом у научно-истраживачки рад кандидата, Комисија предлаже Наставно-научним већима Департмана за биологију и екологију и Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација под насловом „Улога бактериофага фамилије *Siphoviridae* у лизогеној конверзији врсте *Bordetella bronchiseptica* и њихов антимикуробни потенцијал“ прихвати, а кандидату Петровић Фабијан Б. Александри одобри одбрана.

**НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ**

**др Драган Радновић, редовни професор, ПМФ,
Нови Сад - председник**

**др Петар Кнежевић, ванредни професор, ПМФ,
Нови Сад - ментор**

**др Весна Милошевић, редовни професор,
Медицински факултет, Нови Сад - члан**

**др Тамаш Петровић, научни саветник, НИВ, Нови
Сад - члан**

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.