УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Београд

Студентски трг бр 1

ВЕЋУ ЗА МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНЕ СТУДИЈЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На основу одлуке Већа за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду, број 06-5269/I-5320/2-16, одржаној 27.10.2016. године именовани смо у Комисију за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом **„Биоинформатичка анализа механизама транскрипционе иницијације код бактеријских ECF σ фaктора“** кандидаткиње **Јелене Гузине**, мастер биолога. После прегледа и анализе документације коју је кандидаткиња доставила подносимо следећи

**И З В Е Ш Т А Ј**

БИОГРАФСКИ И БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ КАНДИДАТА

**Јелена Гузина** рођена је 28.02.1990. у Требињу (БиХ). Школске 2008/2009. уписала је Биолошки факултет Универзитета у Београду, смер Молекуларна биологија и физиологија, који је завршила са просечном оценом 9.76. По завршетку мастер студија на Биолошком факултету са просеком 9.86, уписала је мултидисциплинарне докторске студије Биофизике при Универзитету у Београду, где је положила све испите са просеком 10.0. Током основних и мастер студија била је добитник већег броја Републичких и Градских стипендија за најбоље студенте. Од априла 2014. стипендиста је за докторске студије Министарства просвете, науке и технолошког развоја, када је и бирана у истраживача приправника на Биолошком факултету. На истом факултету запослена је од марта 2015. године, где је у јулу 2015. изабрана у истраживача сарадника и где је сарадник у настави на три предмета (Биоинформатика, Основи системске биофизике, Физика). Као члан организационог одбора учествовала је у припреми међународне конференције из биоинформатике BelBi2016, одржане јуна 2016. у Београду. Сем на научним скуповима (TABIS2013 Београд, RBC2014 Smolenice, Bacteriophages2015 London, PROKAGenomics2015 Goettingen, BelBi2016 Београд, BGRS2016 Novosibirsk), резултате истраживања излагала је и на домаћим семинарима и колоквијумима (Биоинформатички семинар на МАТФ-у, Недеља биофизике на Коларцу). Добитник је и награде за научноистраживачки рад младог истраживача на Универзитету у Београду – Биолошком факултету у школској 2016/2017.

**Списак објављених радова:**

1. Guzina J. and Djordjevic M, (2016). *''Promoter recognition by ECF σ factors: analyzing DNA and protein interaction motifs.''* Journal of Bacteriology;198(14):1927-38.

2. Guzina J. and Djordjevic M. (2015). *"Inferring bacteriophage infection strategies from genome sequence: analysis of bacteriophage 7-11 and related phages."* BMC Evolutionary Biology 15 S1.

3. Guzina J. and Djordjevic M. (2015). *"Bioinformatics as a first-line approach for understanding bacteriophage transcription."* Bacteriophage 5(3): e1062588.

**Излагања на научним скуповима:**

1. *Transcription initiation by alternative σ factors: revising the rigidness paradigm*,10th International Multiconference: Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS 2016), Novosibirisk, Russia

2. *Transcription initiation by alternative σ factors*,Belgrade BioInformatics Conference (BelBi 2016), Belgrade, Serbia

3. *ECF σ factors: from stringency paradigm to significant mix-and-matching*,6th European Conference on Prokaryotic and Fungal Genomics, PROKAGenomics 2015, Göttingen, Germany

4. *Inferring bacteriophage infection strategies from genome sequence: analysis of bacteriophage 7-11 and related phages*,Bacteriophages 2015, London, UK

5. *Biophysics based approach for inferring bacteriophage infection strategies*, Regional Biophysics Conference, RBC 2014, Smolenice, Slovakia

6. *Bioinformatics analysis of gene expression strategies of bacterial viruses,* TheoreticalApproaches to BioInformation Systems (TABIS), Belgrade, Serbia

**ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

УВОД

Транскрипциона иницијација је главна тачка за регулисање генске експресије код прокариота, која се остварује кроз интеракције σ фактора (у комплексу са полимеразом РНК) са промоторским секвенцама на ДНК. Механизми транскрипционе иницијације детаљно су проучени само за групу σ фактора која регулише гене неопходне за нормално функционисање ћелије. За друге групе σ фактора, које регулишу специфичне ћелијске одговоре (нпр. на спољне или развојне сигнале), парадигме о механизму функционисања засноване су на ограниченом скупу података.

Једна од тих група су алтернативни ECF σ фактори, који су врло бројни и физиолошки значајни, јер обезбеђују брз одговор ћелије на стресоре из спољашње средине. На основу малог броја експериментално изучених представника (тзв. канонски ECF σ фактори), формулисана је парадигма о ригидном промоторском специфицитету за целокупну групу ECF σ фактора. С друге стране, за најбоље изучену групу σ фактора, која иницира транскрипцију кроз исте кинетичке кораке и препознеје промоторе исте структуре као припадници ECF групе, установљена је флексибилност при препознавању промотора (тзв. модел ''mix-and-match'' комплементације снага промоторских елемената).

Тема предложене докторске дисертације је систематско изучавање механизама транскрипционе иницијације ECF σ фактора, укључујући и тестирање примењивости модела ''mix-and-match'' у овој групи, насупрот тренутно важећој парадигми. При том, екстензивна биоинформатичка анализа ECF групе (полазећи од изолованих бактериофагних, преко свих познатих бактеријских представника) омогућиће идентификацију протеинских и ДНК елемената укључених у процес транскрипционе иницијације и потенцијално указати на квалитативне примере флексибилности у њиховом функционисању. С друге стране, биофизичка анализа експериментално утврђених промотора канонских ECF представника омогућиће квантитативно тестирање комплементације снага промоторских елемената у ECF групи. Додатно, очекујемо да ће добијени резултати мотивисати рефокусирање истраживања са добро проучених σ фактора ка физиолошки веома битним, али недовољно проученим, алтернативним σ факторима.

ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

Највећи број познатих σ фактора припада протеинској фамилији σ70, при чему сви њени припадници препознају промоторе са истом општом организацијом, кроз еквивалентан физички механизам транскрипционе иницијације [1]. С друге стране, међу овим σ факторима постоје значајне структурне и функционалне разлике, у складу са чим се σ70 фамилија дели на 4 субфамилије (Групе I до IV) [2]. Група I (RpoD) је најобимнија и структурно најкомплекснија σ70 субфамилија, чији представници регулишу експресију највећег броја ћелијских гена (тзв. ''housekeeping'' гена), чиме омогућавају функционисање ћелије под нормалним условима. Њима су структурно слични σ фактори Групе II. Групе III и IV (алтернативни σ фактори) активирају се на специфичне сигнале, а главна карактеристика им је спровођење усмерених, брзих одговора на промене у систему. При томе Група IV (ECF - *E*xtra*C*ytoplasmic *F*unction) обухвата структурно најједноставније σ факторе (поседују само домене σ2 и σ4 за препознавање промоторских елемената -10 и -35), који одговарају на стимулусе из спољашње средине. Ово је врло комплексна група, која окупља највећи број алтернативних σ фактора, класификованих у више од 40 ECF подгрупа, чији се регулони састоје од малог броја (до неколико стотина) гена.

Тренутно, механизам интеракције са промоторским секвенцама детаљно је изучен само за σ факторе Групе I [1]. За њих је установљен ''mix-and-match'' механизам транскрипционе иницијације (флексибилност у функционисању), који подразумева међусобно надопуњавање енергија интеракције различитих промоторских елемената са σ фактором [3] [4], да би се постигле довољно високе вредности кинетичких параметара релевантних за транскрипциону иницијацију - афинитета везивања за dsDNA (*KB*) и нивоа укупне транскрипционе активности (*φ*). Насупрот томе, за ECF σ факторе се сматра да препознају високо конзервиране промоторске елементе, чије енергије интеракције са σ фактором међусобно не корелишу (ригидност у функционисању) [1]. Међутим, и поред велике бројности и значаја ECF σ фактора, на њима није рађена детаљна систематска анализа, при чему је само малом броју представника експериментално одређен специфицитет промотора [2]. При том, чак и за добро проучене представнике (σE *E. coli* и σW *B. subtilis*) није рађена квантитативна биофизичка анализа ''mix-and-matching''-а [1]. Подаци о преосталим ECF σ факторима добијени су рачунарским предвиђањима, која полазе од података о малом броју експериментално проучених представника [2]. Овакав приступ генерише слична биоинформатичка предвиђања, што може довести до конвергенције ка неоснованим претпоставкама (нпр. о ригидној промоторској структури у ECF субфамилији), због чега је потребно наћи независан извор за добијање података о механизму функционисања ECF σ фактора.

Геноми бактериофага (вируса који инфицирају бактеријске ћелије) пружају могућност за добијање значајно различитих података за ECF групу, будући да често кодирају сопствене σ факторе (који могу припадати ECF групи [5]), неопходне за фагно-специфичну транскрипцију у каснијим фазама животног циклуса вируса. Наиме, фагно-кодирани σ фактори генерално су слабо проучени па би изучавање фагних припадника ECF групе (који су удаљени од бактеријских представника) обезбедило почетну тачку за тестирање тренутне парадигме о механизму транскрипционе иницијације у ECF субфамилији.

За изучавање специфицитета фагних σ фактора неопходно је предвиђање њихових промотора у геномској секвенци вируса, које се своди на ''unsupervised'' (без унапред познатог специфицитета) претрагу регулаторних елемената [6], што је бионформатички нетривијалан задатак. Стога је за анализу одабран бактериофаг phiEco32, са експериментално окарактерисаним специфицитетом кодираног ECF σ фактора [5], као и њему сродан бактериофаг 7-11 [7], чији геном кодира хомолог ECF фактора phiEco32. Наиме, ECF σ фактор бактериофага 7-11 сроднији је добро проученим бактеријским члановима групе, чиме се омогућава успоствљање везе између phiEco32 и бактеријских ECF представника. Додатно, валидација биоинформатичких предвиђања за 7-11, кроз хомологију са phiEco32, омогућава тестирање предвиђених регулаторних елемената.

ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ

Основна претпоставка овог истраживања је да је и поред значајних структурних разлика између фактора σ70 фамилије, за иницијацију транскрипције нужно да се остваре минималне вредности одговарајућих кинетичких параметара кроз “mix-and-match” (комплементацију) енергија интеракције промоторских елемената са σ фактором. Са наведеном хипотезом је у складу и еквивалентна општа организација промотора у σ70 фамилији, што се може уочити нпр. упоређивањем промоторских елемената канонских представника две најразличитије групе σ70 фамилије (RpoD промотор *E. coli* и ECF промотори: σE *E. coli* и σW *B. subtilis*) [1]. Конкретно, -35 елемент, спејсер и продужени -10 елемент код свих приказаних представника интерагују са σ фактором у форми dsDNA па њихове енергије интеракција адитивно доприносе афинитету везивања за dsDNA (*KB*), док кратки -10 елемент интерагује са σ фактором у форми ssDNA, па његово укључивање доприноси укупној транскрипционој активности промотора (*φ*). Стога сматрамо да је комплементација енергија интеракције промоторских елемената са σ фактором заједничка особина за целу σ70 фамилију; конкретно, да и ECF σ фактори, који се највише разликују од фактора Групе I, показују значајну флексибилност у механизму интеракције са промотором.

Квалитативно, ова флексибилност испољава се одсуством једног од промоторских елемената, које се надокнађује повећањем интеракција σ фактора са другим промоторским елементом еквивалентне функције. Класичан пример овог екстремног “mix-and-match”-а јавља се у Групи I као одсуство елемента -35, уз компензацију изгубљених dsDNA-интеракција промотора са σ фактором помоћу продуженог -10 елемента. У Групи IV овакав пример није уочен па се овакав механизам за њу, иако без неопоходне анализе, сматра одсутним [3]. Стога, основни циљ ове докторске дисертације је систематско биоинформатичко проучавање протеинских и ДНК мотива који су укључени у интеракције ECF σ фактора са промотором. Наша претпоставка је да ће оваква систематска анализа управо омогућити откривање екстремних примера “mix-and-match”-а, као што је комплементација одсуства -35 елемента продуженим -10 елементом.

У функцију испитивања екстремног примера “mix-and-match”-а, као потенцијалног механизма транскрипционе иницијације у Групи IV, биће стављено и изучавање специфицитета бактериофагних σ фактора. Будући удаљени од канонских бактеријских ECF представника (σE *E. coli* и σW *B. subtilis*), фагни σ фактори омогућавају уочавање квалитативно другачијих регулаторних парадигми за недовољно изучену групу ECF σ фактора. Пошто су промотори које препознају бактериофагни σ фактори непознати, други важан циљ дисертације је развој биоинформатичких метода који омогућавају детекцију фагних промотора директно из геномске секвенце вируса. Уско повезано са овим циљем је и (приближно) разумевање транскрипционе стратегије бактериофага директно из геномске секвенце, која је у директној вези са распоредом промотора у секвенци бактериофагног генома.

Последњи циљ дисертације је квантитативно тестирање хипотезе, које се ослања на чињеницу да се “mix-and-matching” промоторских елемената директно одражава кроз негативне корелације њихових енергија интеракције са σ фактором. За описану квантитативну анализу неопходан је већи број промоторских секвенци па ће као модел σ фактори бити одабрани канонски представници ЕСF σ субфамилије (σE *E. coli* и σW *B. subtilis*), за које је специфицитет интеракције са промотором експериментално окарактерисан.

ПЛАН ИСТРАЖИВАЊA

Први део истраживања обухватиће предвиђања промотора у бактериофагним геномима, како за бактеријске σ факторе Групе Ι, тако и за σ факторе кодиране фагним геномима. Предвиђању промотора за фагне σ факторе претходиће наменско развијање новог метода за предвиђање фагно-специфичних почетака транскрипције. Добијена предвиђања (за обе класе промотора) биће интегрисана са циљем разумевања вирусне инфективне стратегије, при чему је анализа фагно-специфичних промотора од директног значаја и за други део истраживања, јер омогућава изучавање специфицитета за шири скуп σ фактора Групе ΙV (ЕСF).

Разумевање механизама транскрипционе иницијације σ фактора Групе ΙV обухватиће систематску анализу интеракција које ECF σ фактори остварују са промоторима. Употребом биоинформатичких метода биће детектовани протеински и ДНК мотиви који су укључени у иницијацију транскрипције, како за бактериофагне σ факторе, тако и за све подрупе бактеријских ECF σ фактора. Случајеви који указују на комплементацију канонских интеракција (нпр. са -35 елементом) са новооткривеним интерагујућим мотивима биће засебно анализирани. Такође, квантитативно ће бити анализирано присуство комплементације између енергија интеракције промоторских елемената за канонске представнике Групе ΙV, што ће омогућити додатно тестирање хипотезе о механизму “mix-and-match” у групи ECF σ фактора.

МЕТОДИ ИСТРАЖИВАЊА

Анализа бактериофагних генома подразумева предвиђање и анотацију гена, праћену предвиђањем промотора за бактеријске и фагно-кодиране σ факторе, који обједињени дају интегралну слику вирусне генске експресије. Предвиђање и анотација гена, за разлику од предвиђања промотора, успешно се обавља стандардним методама. Промотори за бактеријски σ фактор Групе I (RpoD) у геному модел бактериофага 7-11 биће предвиђени применом матрица тежина [8], заснованих на новом, прецизнијем пораванању експериментално утврђених RpoD промотора [4], које дају процену енергије интеракције σ фактора са одговарајућим промоторским елементима. С друге стране, за предвиђање промотора за фагне σ факторе развићемо нов метод, који се заснива на поравнању вирусних интергенских региона у паровима, а који користи особину фагних промотора да су, иако присутни у ограниченом броју поновака, готово увек високо конзервирани мотиви. Развијени метод биће тестиран на експериментално анализираним бактериофагима, а потом употребљен за предвиђање фагних промотора у модел бактериофагу 7-11. Ради потврде добијених бионформатичких предвиђања, детектовани промотори у геному 7-11 биће тестирани кроз поређење са експерименталном информацијом, доступном за високо сродни бактериофаг phiЕco32. Потврда предвиђања компаративном анализом успоставиће новоразвијени метод као преферентан за предвиђање конзервираних мотива, присутаних у мањем делу претраживаних секвенци.

За испитивање механизама транскрипционе иницијације у Групи IV σ фактора користићемо анализиране фагне ECF σ факторе, као и бактеријске представнике, како канонске (добро проучени σЕ и σW), тако и припаднике свих 40 бактеријских ECF σ подгрупа [2], чије секвенце преузимамо из релевантних база података. Представници Групе I (RpoD) σ фактора, користе се у анализи као добро проучена референца. За одабрани скуп σ фактора биће урађена детаљна анализа структуре промотора, као и анализа самих протеинских секвенци. Претрага промоторских елемената, на основу већ поравнатих секвенци, вршиће се помоћу матрица тежине. С друге стране, претрага мотива у ДНК секвенцама без унапред познатог специфицитета интеракције (''unsupervised'' претрага) примарно ће се обављати помоћу MLSA алгоритама, тј. методима за локално поравнавање већег броја секвенци. Наведени методи заснивају се на алгоритмима Monte Carlo [6], који стохастичком претрагом идентификују скуп мотива који минимизују слободну енергију интеракције за задати скуп секвенци. Такође, за идентификацију високо конзервираних мотива, који се јављају само у мањини анализираних секвенци, користићемо метод поравнавања секвенци у паровима [9], развијен при анализи бактериофагних генома. Изучавање протеинских секвенци првенствено ће бити засновано на анализи и поређењу одговарајућих домена σ фактора, који ће бити идентификовани локалним и глобалним поравнањем у паровима, при чему ће у оквиру ECF σ подгрупа бити рађено и симултано поравнавање већег броја секвенци с циљем јасне идентификације функционалних (конзервираних) мотива од интереса.

Квантитативно испитивање (''mix-and-match'' модела) биће урађено на експериментално потврђеним промоторима за канонске ECF σ факторе, σЕ и σW; промоторске секвенце биће преузете из одговарајућих база података, а њихови промоторски елементи поравнати *de novo* (полазећи директно од ДНК секвенце),горе описаним методама за анализу секвенци ДНК. Поравнати промоторски елементи послужиће за конструисање одговарајућих матрица тежине, које омогућавају процену енергија интеракција σ фактора са dsDNA и ssDNA промоторским елементима. Добијене процене омогућиће систематско испитивање међусобних комплементација (негативних корелација) енергија интеракција релевантних промоторских елемената.

ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНОСТ ИСТРАЖИВАЊА

Планирано истраживање комбинује рачунарску анализу биолошких секвенци и података са биофизичким моделовањем, као и са биолошким хипотезама о механизму транскрипционе иницијације. Мултидисциплинарност истраживања се, дакле, огледа не само у биоинформатичком приступу, који обједињује рачунарске методе и молекуларну биологију, већ и у биофизичком приступу биоинформатичкој анализи. Конкретно, анализираће се протеинске и секвенце ДНК, чија међусобна интеракција води ка иницијацији транскрипције, код бројне, али до сада слабо пручене групе σ фактора; ове интеракције разматраће се у оквиру биофизичког (''mix-and-match'') модела, у којем се интеракције промоторских елемената међусобно надопуњују.

Такође, методе коришћене у истраживању су инхерентно мултидисциплинарне; нпр. методе за локално поравнање секвенци (МLSA методе) заснивају се на Gibbs-овој претрази, која се у физици користи нпр. за проучавање система интергујућих спинова. Слично, претрага матрицама тежине, која ће бити интезивно коришћена, заснива се на процени одговарајућих енергија интеракције. Такође, планирано тестирање модела ''mix-and-match'' у ECF σ групи заснива се на експлицитном биофизичком моделу транскрипционе иницијације. Комбинација ових метода са биолошким хипотезама омогућиће увид у биологију функционисања алтернативних σ фактора, чији је значај кратко представљен у следећој секцији.

ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС

Очекивани резултат предложеног истраживања је утврђивање флексибилности механизама транскрипционе иницијације унутар ECF σ субфамилије, насупрот тренутно важећој парадигми о ригидности промотора које ECF σ фактори препознају. ECF σ фактори су најбројнија, али слабо проучена, субфамилија алтернативних σ фактора, за које је анализа механизама транскрипционе иницијације усложена значајним разликама представника групе. Систематска анализа ECF σ фактора и њихових промотора омогућиће откривање протеинских и ДНК мотива који међусобно интерагују у току транскрипционе иницијације. Наше очекивање је да ће анализа датих мотива у целокупној групи ECF σ фактора указати на значајно флексибилнију структуру промотора, у односу на тренутну парадигму. Такође, очекујемо да ће добијени резултати мотивисати рефокусирање истраживања са добро проучених σ фактора из Групе I ка физиолошки веома битним, али недовољно проученим, алтернативним σ факторима.

У оквиру истраживања биће развијен и нов метод за предвиђање фагних промотора у геномима бактериофага. Очекујемо да ће ова биоинформатичка анализа омогућити ефикасан приступ за предвиђање инфективне стратегије вируса, а тиме и за предвиђања специфицитета σ фактора са различитим механизмима транскрипционе иницијације, као што су ECF σ фактори.

На крају, очекивани резултат за квантитативну анализу комплементације промоторских елемената, коришћењем биофизичког модела транскрипционе иницијације, је уочавање значајног ''mix-and-match''-а у оквиру ECF σ групе. Додатно, ова анализа ће указати и на релевантне кинетичке параметаре, који карактеришу функционалне ECF σ промоторе. Потврда наше основне хипотезе на ECF σ промоторима, указала би и да ''mix-and-match'' може да функционише као обједињујући биофизички механизам за целокупну σ70 фамилију. Наставак овог истраживања ће такође помоћи да се установи веза између различитих кинетичких параметара са једне, и структуре и функције σ фактора, са друге стране.

**Референце:**

1. Feklístov, A., et al., *Bacterial sigma factors: a historical, structural, and genomic perspective.* Annual review of microbiology, 2014. **68**: p. 357-376.

2. Staroń, A., et al., *The third pillar of bacterial signal transduction: classification of the extracytoplasmic function (ECF) σ factor protein family.* Molecular microbiology, 2009. **74**(3): p. 557-581.

3. Hook-Barnard, I.G. and D.M. Hinton, *Transcription initiation by mix and match elements: flexibility for polymerase binding to bacterial promoters.* Gene Regulation and Systems Biology, 2007. **1**: p. 275-293.

4. Djordjevic, M., *Redefining Escherichia coli σ70 promoter elements:− 15 motif as a complement of the− 10 motif.* Journal of bacteriology, 2011. **193**(22): p. 6305-6314.

5. Pavlova, O., et al., *Temporal regulation of gene expression of the Escherichia coli bacteriophage phiEco32.* Journal of molecular biology, 2012. **416**(3): p. 389-399.

6. Lawrence, C. and S. Altschul, *Detecting subtle sequence signals: A Gibbs sampling strategy for multiple alignment.* Science, 1993. **262**(5131): p. 208.

7. Kropinski, A.M., E.J. Lingohr, and H.-W. Ackermann, *The genome sequence of enterobacterial phage 7-11, which possesses an unusually elongated head.* Archives of virology, 2011. **156**(1): p. 149-151.

8. Stormo, G.D. and D.S. Fields, *Specificity, free energy and information content in protein-DNA interactions.* Trends Biochem. Sci, 1998. **23**: p. 109–113.

9. Guzina, J. and M. Djordjevic, *Inferring bacteriophage infection strategies from genome sequence: analysis of bacteriophage 7-11 and related phages.* BMC evolutionary biology, 2015. **15**: p. S1.

**ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ**

На основу увида у приложену документацију, којом се образлаже предмет и план за реализацију докторске дисертације, комисија даје позитивну оцену о научној заснованости теме **„Биоинформатичка анализа механизама транскрипционе иницијације код бактеријских ECF σ фaктора“**.Предмет истраживања је механизам транскрипционе иницијације код ECF σ фaктора**,** који су најбројнија, али слабо проучена група алтернативних σ фaктора, чија биоинформатичка анализа је значајно усложњена високом хетерогеношћу у оквиру групе. Кандидаткиња овој проблематици приступа на изразито интердисциплинаран начин, који комбинује биоинформатичке методе, биофизичко моделовање и нумеричку анализу. У предлогу теме је изложена јасна полазна хипотеза и циљеви истраживања. Предложена методологија као и план истраживања примерени су дефинисаним циљевима, а очекивани научни допринос је јасно изложен. Из прегледа биоиграфије и библиографије кандидата **Јелене Гузине**, као и личног увида у њен рад, комисија закључује да је у питању врхунски млади истраживач, и посебно истиче да је поред објавњених радова кандидаткиња своје истраживање презентовала и кроз значајан број предавања и оралних презентација на конференцијама. Комисија посебно истиче и да је кандидаткиња добила награду за научноистраживачки рад младог истраживача на Универзитету у Београду – Биолошком факултету.

Стога Комисија предлаже Већу за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду да кандидату **Јелени Гузини**, мастер биологу, одобри израду докторске дисертације на тему **„Биоинформатичка анализа механизама транскрипционе иницијације код бактеријских ECF σ фaктора“**.

**Комисија:**

**др Марко Ђорђевић**, ментор

ванредни професор Биолошког факултета, Универзитета у Београду

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**др Магдалена Ђорђевић**, коментор

виши научни сарадник Института за физику, Универзитета у Београду

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**др Мирослав Живић**, члан

ванредни професор Биолошког факултета, Универзитета у Београду \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**др Гордана Павловић-Лажетић**, члан

редовни професор Математичког факултета, Универзитета у Београду

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**др Слађана Спасић**, члан

виши научни сарадник Института за мултидисциплинарна истраживања, Универзитета у Београду

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

У Београду, 2016.