

Биолошки факултет
Број захтева: 15/221-1
Датум: 06.04.2012.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Регулаторна улога протеина hAnkrd1: интеракција са транскрипционим факторима и протеинима сигналних путева“.

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биологија, Молекуларна биологија.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Александра Р. Несторовић

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао високо образовање:

Биолошки факултет, Универзитет у Београду.

3. Година дипломирања: 2005.

4. Назив магистарске тезе кандидата: /

5. Назив факултета на коме је магистарска теза одбрањена: /

6. Година одбране магистарске тезе: /.

7. Година и назив факултета на коме је кандидат уписао докторске студије:

2006- Биолошки факултет, докторски програм/модул: Молекуларна биологија.

Обавештамо Вас да је Наставно- научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду, на VI редовној седници одржаној 06.04.2012. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.

2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.

3. Подаци о ментору.



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/221-06.04.2012.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 12. Статута Биолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно-научно веће Факултета, на VI редовној седници одржаној 06.04.2012. године, донело је

О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за оцену испуњености услова и научне заснованости теме докторске дисертације кандидата:

Александра Р. Несторовић, дипломираног молекуларног биолога и физиолога, студента докторских студија, студијског програма Молекуларна биологија, под насловом:

„Регулаторна улога протеина hAnkrd1: интеракција са транскрипционим факторима и протеинима сигналних путева“.

За менторе се именују:

1. Др Снежана Којић, научни сарадник, Универзитет у Београду- Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство;
2. Др Светлана Радовић, ванредни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: **Александру Несторовић**

А: Име и презиме ментора: **Др Снежана Којић**

Звање: **научни сарадник, Универзитет у Београду- Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Kojic S**, Radojkovic D, Faulkner G. (2011). Muscle ankyrin repeat proteins: their role in striated muscle function in health and disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48(5-6): 269–294.
2. Belgrano A, Rakicevic L, Mitterpergher L, Campanaro S, Martinelli VC, Mouly V, Valle G, **Kojic S**, Faulkner G. (2011). Multi-tasking role of the mechanosensing protein Ankrd2 in the signaling network of striated muscle. *PLoS ONE*, 6(10), e25519.
3. Nikolic A, **Kojic S**, Knezevic S, Krivokapic Z, Ristanovic M, Radojkovic D. (2011). Structural and functional analysis of SMAD4 gene promoter in malignant pancreatic and colorectal tissues: Detection of two novel polymorphic nucleotide repeats. *Cancer Epidemiology (The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention)*, 35, 265-271
4. **Kojic S**, Nestorovic A, Rakicevic Lj, Belgrano A, Stankovic M, Divac A and Faulkner G. (2010). A novel role for cardiac ankyrin repeat protein Ankrd1/CARP as a co-activator of the p53 tumor suppressor protein. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 502, 60-67.
5. Kusic J, Tomic B, Divac A, **Kojic S**. (2010). Human initiation protein Orc4 prefers triple stranded DNA. *Mol Biol Rep*, 37, 2317-2322.
6. Kusic J, **Kojic S**, Divac A, and Stefanovic D. (2005). Noncanonical DNA elements in the lamin B2 origin of DNA replication. *J Biol Chem*, 280, 9848-9854.
7. Kojic S, Medeot E, Guccione E, Krmac H, Zara I, Martinelli V, Valle G, Faulkner G. (2004). The Ankrd2 protein, a link between the sarcomere and the nucleus in skeletal muscle. *J Mol Biol*, 339, 313-325
8. Pallavicini A, **Kojic S**, Bean C, Vainzof M, Salamon M, Ievolella C, Bortoletto G, Pacchioni B, Zatz M, Lanfranchi G, Faulkner G, Valle G. (2001). Characterization of human skeletal muscle Ankrd2. *Biochem Biophys Res Commun*, 285, 378-386.
9. Faulkner G, Pallavicini A, Comelli A, Salamon M, Bortoletto G, Ievolella C, Trevisan S, **Kojic S**, Dalla Vecchia F, Laveder P, Valle G, Lanfranchi G. (2000). FATZ, a filamin-, actinin- and telethonin-binding protein of the Z-disc of skeletal muscle. *J Biol Chem*, 275, 41234-41242.

Б: Име и презиме: **Др Светлана Радовић**

Звање: **ванредни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Radovic,S.**, Maksimovic,V.,Varkonji,E. (1996) Characterisation of buckwheat seed storage proteins, *J.Agric.Food Chem.*, 44, 972-975
2. **Radović,S.**, Maksimović,V., Brklačić,J., Varkonji-Gašić,E.,Savić,A.(1999) 2S albumin from buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) seeds, *J.Agr.Food Chem.* 47, 1467-1470

- Timotijević, G., Radović, S., Maksimović, V. (2003) Characterization of an aspartic proteinase activity in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) seeds, J. Agric. Food Chem., 51, 2100-2103
3. Mljuš-Djukić, J., Ninković, S., **Radović, S.**, Maksimović, V., Brkljačić, J., Nešković, M. (2004) Detection of proteins possibly involved in self-incompatibility response in distylous buckwheat. Biologia Plantarum, 48 (2), 293-296
4. Jovanović, Ž., Milošević, J., **Radović, S.** (2006) Antioxidative enzymes in the response of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) to UV-B radiation. J. Agric. Food Chem., 54, 9472-9478
5. Maksimović, V., Varkonji-Gasic, E., **Radović, S.**, Savić, A. (1996) Biosynthesis of 13S buckwheat seed storage protein. J. Plant Physiol. 147, 759-761
6. Brkljačić, J., Maksimović, V., **Radović, S.**, Savić, A. (1999) Identification of metallothionein-like cDNA clone from buckwheat, J. Plant Physiol, 154, 802-804
7. Paunović, S., Maksimović, V., Ranković, M., **Radović, S.** (1999) Characterization of a virus associated with pear stony pit in cv. Wurtemberg, J. Phytopathology, 147, 695-700
8. Milisavljević, M., Timotijević, G., **Radović, S.**, Brkljačić, J., Konstantinović, M., Maksimović, V. (2004) Vicilin-like storage globulin from buckwheat seed. J. Agric. Food Chem., 52, 5258-5262
9. Ninković, S., Mljuš-Djukić, J., **Radović, S.**, Maksimović, V., Lazarević, J., Vinterhalter, B., Nešković, M., Smigocki, A. (2007) Phytolectin Bruggemann resistance mediated by oryzacystatin II proteinase inhibitor transgene, Plant Cell Tissue Organ Culture 91(3), 289-294

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В, или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа, коју ће на предлог Универзитета донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41, и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски магистар наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односно дисертације.

Г) У случају да у ужуј научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

Декан Биолошког факултета

Датум: 06.04.2012.

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На V редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 09.03.2012. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације Александре Р. Несторовић, под насловом: "Анализа регулаторне улоге протеина hAnkrd1/hCARP: интеракција са транскрипционим факторима и протеинима који садрже PDZ домене".

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад Александре Р. Несторовић, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме:	Александра Р. Несторовић
Датум и место рођења:	21. 05. 1979., Београд

Образовање:

- 2005. Дипломирани молекуларни биолог и физиолог, Биолошки факултет, Универзитет у Београду
- 2006. Уписала докторске студије на Биолошком факултету у Београду.

Запослење:

- 2006. од јуна 2006. год. запослена у Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство у Београду.
- 2008. Звање истраживач сарадник стекла је 24. јануара 2008. године одлуком Научног већа Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство.

Курсеви:

- 2011. обучавање за рад са примарном културом ћелија скелетних мишића у оквиру пројекта билатералне сарадње са Немачком под називом „Евалуација мишићног протеина Ankrd2/Arpp у миопатијама и његова потенцијална употреба у дијагностичке сврхе“, јун 2011. године

Пројекти:

Национални

пројекти:

- 2006-2010 учесник на националном пројекту „Структурални елементи генома у модулатији фенотипа“, пројекат основних истраживања (МНЗЖ 143051)
- 2011-2014 учесник на националном пројекту „Комплексне болести као модел систем за проучавање модулатије фенотипа-структурална и функционална анализа молекуларних биомаркера“ пројекат основних истраживања (МНТР 173008)

Међународни

пројекти:

- 2011-2012 учесник на пројекту билатералне сарадње са Немачком, под називом „Евалуација мишићног протеина Ankrd2/Arpp у миопатијама и његова потенцијална употреба у дијагностичке сврхе“

Чланство у научним друштвима:

Страни језици:

енглески

Посебне активности и награде:

2007 EUROAGENTEST FELLOWSHIP-стипендија за краткорочан студијски боравак у Division of Clinical Molecular Genetics and the National Cystic Fibrosis Centre, University Hospital Motol and 2nd School of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic од 20. августа до 21. септембра 2007. године, обука за рад на аутоматском секвенцеру и усавршавање методе MLPA

Б. Библиографија:

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. M. Radojkovic, S. Ristic, A. Divac, B. Tomic, A. Nestorovic, D. Radojkovic. Novel ORC4L gene mutation in B-cell lymphoproliferative disorders, Am. J. Med. Sci. 338 (2009) 527-9. **M22**
2. M. Stankovic, A. Nestorovic, A. Tomovic, N. Petrovic-Stanojevic, M. Andjelic-Jelic, V. Dopudja-Pantic, L. Nagorni-Obradovic, M. Mitic-Milikic, D. Radojkovic. TNF-alpha-308 promotor polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer, Neoplasma. 56 (2009) 348-52. **M23**
3. S. Kojic, A. Nestorovic, L. Rakicevic, A. Belgrano, M. Stankovic, A. Divac and G.

Faulkner. A novel role for cardiac ankyrin repeat protein Ankrd1/CARP as a co-activator of the p53 tumor suppressor protein, Arch. Biochem. Biophys. 520 (2010) 60–67. **M22**

4. F. Tüttelmann, P. Krenková, S. Römer, A. Nestorovic, M. Ljujic, A. Stambergová, M. Macek Jr, M. Macek Sr, E. Nieschlag, J. Gromoll, M. Simoni. A common haplotype of protamine 1 and 2 genes is associated with higher sperm counts, Int. J. Androl. 33 (2010) e240-8. **M21**
5. Djordjevic V, Nikolic A, Ljujic M, Nestorovic A, Ristanovic M, Tulic C, Radojkovic D Combined effect of GSTM1 gene deletion, GSTT1 gene deletion, and MTHFR C677T mutation in male infertility. Arch Biol Sci 2010 62(3): 525-531. **M23**

B2. Радови у часописима домаћег значаја

1. A. Nestorovic, A. Divac, A. Nikolic. Extraction and preparation of human DNA for use in diagnostics and research, Zvezdara Clin. Proc. 7 (2006) 23-29.

B3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. V. Djordjevic, L. Rakicevic, A. Nestorovic, B. Tomic, P. Miljic, D. Mikovic, M. Kovac, N. Antonijevic, D. Radojkovic. The prevalence of the homozigous carriers of FV Leiden and FII G20210A gene variants in trombophilic patients, 3. Congress of transfusiologist of Serbia and Monte Negro, Belgrade, November 8-11., 2006.**M34**
2. M. Ljujic, A. Nestorovic, V. Djordjevic, M. Ristanovic, A. Nikolic, Deletions of GSTM1 and GSTT1 genes in male infertility, International Free Radical Summer School 2006: Biomarkers of oxidative stress and responses, Spetses Island, Greece, 2006.**M34**
3. A. Nestorovic, M. Radojkovic, B. Ristic, M. Stankovic, M. Andjelic, D. Radojkovic, Tumor necrosis factor gene -308 (G→A) polymorphism and risk of Non-Hodgkin lymphoma, The European Human Genetics Conference, Nice, France, June 16-19., 2007.**M34**
4. V. Djordjevic, A. Nestorovic, B. Tomic, P. Miljic, D. Mikovic, M. Kovac, N. Antonijevic, L. Rakicevic, D. Radojkovic. The 3'UTR prothrombin gene polymorphisms in thrombohlic serbian population, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, Switzerland, July 6-12., 2007.**M34**

5. V. Djordjevic, A. Nestorovic, B. Tomic, P. Miljic, D. Mikovic, M. Kovac, N. Antonijevic, L. Rakicevic, D. Radojkovic. FIIA19911G and FII C20211T polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss, 20th International Congress on Thrombosis, Athens, Greece, June 25-28., 2008.**M34**
6. V. Djordjevic, A. Nestorovic, B. Tomic, I. Pruner, P. Miljic, D. Mikovic, M. Kovac, N. Antonijevic, L. Rakicevic, D. Radojkovic. The frequency of the polymorphisms in the 3' end of the prothrombin gene in thrombophilic Serbian population, IV Serbian Congress of transfusiology with international participation, Belgrade, Serbia, November 10-12., 2010.**M34**

Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. V. Djordjevic, A. Nestorovic, B. Tomic, P. Miljic, M. Kovac, D. Mikovic, N. Antonijevic, L. Rakicevic, D. Radojkovic. The prevalence of the FII A19911G and FII C20221T gene variants in thrombophilic Serbian population, IV Congress of the Serbian Genetic Society, Tara, Serbia, June 1-5., 2009. M

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

Анализа регулаторне улоге протеина hAnkrd1/hCARP: интеракција са транскрипционим факторима и протеинима који садрже PDZ домене

Полазне основе:

Протеин hAnkrd1 (Ankyrin repeat domain 1) је члан фамилије протеина MARP (Muscle Ankyrin Repeat Proteins), који се специфично експримирају у ћелијама скелетних мишића и срца. Ови протеини поседују анкиринске поновке преко којих остварују протеин-протеин интеракције, као и сигнал за локализацију у једру. Њихова биолошка функција се везује за процесе механосензације и механотрансдукције, јер ови протеини имају дуалну функцију, структурну (као елементи титинског сензорног модула у саркомери) и регулаторну (као транскрипциони кофактори).

Протеин hAnkrd1 је потентан регулатор кардиогенезе, док је код адулта његова експресија повећана у патолошким стањима као што је хипертрофија срца. Промењена експресија овог протеина уочена је и у скелетним мишићима адулта након ецентричних контракција, у току појачане активности мишића услед оптерећења, као и у неуро-мишићним болестима (Дишенова и конгенитална мишићна дистрофија, спинална мишићна атрофија и амиотрофична латерална склероза).

До сада је идентификовано неколико протеина различите функције који интерагују са hAnkrd1 указујући на његову плејотропну функцију. Структурну функцију остварује интеракцијом са титином који има улогу сензора биомеханичког стреса и миопаладином који учествује у одржавању интегритета саркомере. Такође интерагује са калсеквестрином 2 (calsequestrin-2) који везује калцијум и има улогу локалног складишта калцијума у мишићној ћелији. Регулаторну функцију остварује интеракцијом са транскрипционим факторима као што је YB-1, који учествује у превенцији прераног старења ћелије и апоптозе.

Предмет докторске дисертације:

Предмет овог истраживања је протеин hAnkrd1. Кодираан је геном *Ankrd1* који се налази на хуманом хромозому 10. Протеин се састоји од 319 аминокиселина и има молекулску масу од 36,252 kDa. Од функционалних домена поседује 4 анкиринска поновка, сигнал за локализацију у једру и домене одговорне за брзу деградацију протеина. Најинтензивније је експримиран у ћелијама срца, а у мањој мери у ћелијама скелетних мишића. Такође је детектован и у епителним ћелијама.

Протеин hAnkrd1 је локализован у механосензорном комплексу који се формира на H2A елементу титина у И траци саркомере. Након стимулуса изазваног истезањем мишића, он се транслоцира у једро и делује као транскрипциони кофактор модулишући експресију гена. У литератури је описано неколико гена, као што је лаки ланац миозина комора срца, чију експресију hAnkrd1 утишава у *in vitro* систему.

Транскрипција гена *Ankrd1* је регулисана бројним факторима: индукована је активацијом α и β адренергичних сигналних путева у току хипертрофије срца, трансформишућим фактором раста β (TGF- β), као и факторима p38 и Rac1, компонентама сигналног пута протеин киназа које се активирају стресом и митогенима и такође учествују у хипертрофији миоцита комора срца. Транскрипциони фактор који се специфично експримира у срцу, Nkx2.5, заједно са општим транскрипционим фактором GATA4, такође стимулише експресију гена *Ankrd1*. У току апоптотичке ћелијске смрти изазване адриамицином, транскрипција овог гена је утишана дејством транскрипционог фактора са „цинканим прстићима“ GADD153 (CHOP-10).

Научни циљ докторске дисертације:

Циљ овог истраживања је расветљавање регулаторне функције протеина hAnkrd1, која је мање изучавана од његове структурне улоге. Регулаторна улога овог протеина је посебно значајна и интересантна у миобластима, у току развића срца пре потпуног формирања саркомере. Како је већ показано да hAnkrd1 може функционисати као транскрипциони кофактор и учествовати у сигналној

трансдукцији, постављен је циљ да се идентификују нови партнери са којима hAnkrd1 ступа у интеракцију. Одабране су две групе протеина са познатом регулаторном функцијом: транскрипциони фактори и протеини који садрже PDZ домене и претстављају платформе за формирање сигналних комплекса. Након идентификације нових протеинских партнера, за даљу анализу биће селектовани протеини који имају улогу у регулацији диференцијације мишићне ћелије, у процесима мио- и кардиогенезе, као и у одговору мишићне ћелије на услове стреса. Физичка интеракција hAnkrd1 и одабраних регулатора ће бити потврђена и у *in vitro* и у *in vivo* условима, а детаљно ће бити изучаване и функционалне последице њихове интеракције.

Материјал и методи:

У овом раду биће коришћени следећи сојеви *E. coli*: за пропацију конструктора и изоловање плазмидне ДНК користи се сој DH5 α , док ће се рекомбинантни протеини фузионисани са протеином GST (глутатион-С-трансфераза) експримирати у соју M15 или BL21. За потребе експеримената са сисарским ћелијама у култури, користиће се мишије мишићне ћелије C2C12, фибробласти пореклом из бубрега афричких зелених мајмуна COS7 и SaOs2 ћелије хуманог остеосаркома. Методе које ће се користити у експерименталном раду су: протеински "агау", клонирање, пречишћавање рекомбинантних протеина експримираних у бактеријским ћелијама, експресија рекомбинантних протеина у еукариотским ћелијама у култури, SDS PAGE, Western blot анализа, GST Pull Down есеји, коимунопреципитација, есеји за мерење активности промотора у систему са две луциферазе.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци):

1. M. Miller, M. Bang, C. Witt, D. Labeit, C. Trombitas, K. Watanabe, H. Granzier, A. McElhinny, C. Gregorio, S. Labeit. The muscle ankyrin repeat proteins: CARP, Ankrd2/Arpp and DARP as a family of titin filament-based stress response molecules, J. Mol. Biol. 333 (2003) 951–964.
2. I. Barash, M. Bang, L. Mathew, M. Greaser, J. Chen, R. Lieber. Structural and regulatory roles of muscle ankyrin repeat protein family in skeletal muscle, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 293 (2007) C218-227.
3. Y. Zou, S. Evans, J. Chen, H. Kuo, R. Harvey, K. Chien. CARP, a cardiac ankyrin repeat protein, is downstream in the Nkx2-5 homeobox gene pathway, Development. 124 (1997) 793–804.
4. Y. Aihara, M. Kurabayashi, Y. Saito, Y. Ohyama, T. Tanaka, S. Takeda, K. Tomaru, K. Sekiguchi, M. Arai, T. Nakamura. Cardiac ankyrin repeat protein is a novel marker of cardiac hypertrophy: role of M-CAT element within the promoter, Hypertension. 36 (2000) 48-53.

5. O. Zolk, M. Frohme, A. Maurer, F. Kluxen, B. Hentsch, D. Zubakov, J. Hoheisel, I. Zucker, S. Pepe, T. Eschenhagen. Cardiac ankyrin repeat protein, a negative regulator of cardiac gene expression, is augmented in human heart failure, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 293 (2002) 1377-1382.
6. M. Moulik, M. Vatta, S.H. Witt, A. Arola, R. Murphy, W. McKenna, A. Boriek, K. Oka, S. Labeit, N. Bowles, T. Arimura, A. Kimura, J. Towbin. ANKRD1, the gene encoding cardiac ankyrin repeat protein, is a novel dilated cardiomyopathy gene, *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (2009) 325-33.
7. R. Jeyasseelan, C. Poizat, R. Baker, S. Abdishoo, L. Isterabadi, G. Lyons, L. Kedes. A novel cardiac-restricted target for doxorubicin. CARP, a nuclear modulator of gene expression in cardiac progenitor cells and cardiomyocytes, *J. Biol. Chem.* 272 (1997) 22800–22808.
8. H. Kanai, T. Tanaka, Y. Aihara, S. Takeda, M. Kawabata, K. Miyazono, R. Nagai, M. Kurabayashi. Transforming growth factor-beta/Smads signaling induces transcription of the cell type-restricted ankyrin repeat protein CARP gene through CAGA motif in vascular smooth muscle cells, *Circ. Res.* 88 (2001) 30–36.
9. E. Labbe, L. Lock, A. Letamendia, A. Gorska, R. Gryfe, S. Gallinger, H. Moses, L. Attisano. Transcriptional Cooperation between the Transforming Growth Factor- β and Wnt Pathways in Mammary and Intestinal Tumorigenesis, *Cancer Res.* 67 (2007) 75-84.
10. S. Witt, D. Labeit, H. Granzier, S. Labeit, C. Witt. Dimerization of the cardiac ankyrin protein CARP: implications for MARP titin-based signaling, *J. Muscle Res. Cell Motil.* 26 (2005) 401-408.

Г. Закључак и предлог:

Предмет изучавања ове докторске тезе, протеин hAnkrd1 је члан фамилије мишићно-специфичних протеина који поседују анкиринске поновке. Локализован је у механосензорном комплексу саркомере, а након механичког стреса се релокализује у једро где регулише експресију циљних гена као транскрипциони кофактор. Циљ истраживања предвиђених у оквиру израде ове докторске тезе је испитивање регулаторне улоге протеина hAnkrd1 у преношењу сигнала/информација из саркомере у једро. Изучавање се протеин-протеин интеракције hAnkrd1 са две групе ћелијских регулатора: транскрипционим факторима и протеинима сигналних путева који служе као платформе за организацију мултипротеинских комплекса. Функционалне последице интеракције hAnkrd1 са одабраним партнерима биће детаљно проучаване.

Добијени резултати представљаће оригинални допринос идентификацији молекуларних механизма који сигнал механичког стреса преводе у координисану диференцијалну експресију гена и допринеће бољем разумевању биолошке функције hAnkrd1 као и других чланова фамилије MARP протеина.

Оригиналност и актуелност предложене теме, као и адекватан експериментални приступ у избору метода којима ће се анализирати регулаторна улога протеина hAnkrd1 испуњавају научне захтеве докторске тезе. Стога предлажемо Наставно-научном већу Биолошког факултета да прихвати пријављену тему и одобри Александри Несторовић израду докторске тезе под модификованим насловом: **Регулаторна улога протеина hAnkrd1: интеракција са транскрипционим факторима и протеинима сигналних путева.**

Београд, 19.03.2012. године

Комисија:

др Снежана Којић, научни сарадник
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство

др Светлана Радовић, ванредни професор
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

др Драгица Радојковић, научни саветник
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство