

Broj 3 • septembar 2023. № 3 • September 2023.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



GODINA OD OTKRIĆA
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.
IMGGI • IMGGE

70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK	8
The 70 th anniversary of the discovery of DNA secondary structure Goran Brajušković	
Varijabilnost mitohondrijskog genskog pula stanovnika Republike Srbije	18
Mitochondrial gene pool variability of the residents of the Republic of Serbia Slobodan Davidović, Jelena M. Aleksić, Milena Stevanović i Nataša Kovačević Grujičić	
Sekvenciranje dugih fragmenata – sledeći nivo genomskih istraživanja	38
Long read sequencing – the next level in genomic research Dušanka Savić-Pavićević, Lana Radenković, Luka Velimirov, Nemanja Radovanović, Anastasija Ninković, Nemanja Garai, Miloš Brkušanin, Marko Panić, Jovan Pešović	
Stereotipija B-ćelijskog receptora u hroničnoj limfocitnoj leukemiji	58
B-cell receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia Teodora Karan-Đurašević	
Sadašnjost i budućnost primene sekvenciranja nove generacije za retke bolesti	78
Present and future of next-generation sequencing application for rare diseases Maja Stojiljković i Jovana Komazec	
Uloga vazopresinskog sistema paraventrikularnog jedra u razvoju hipertenzije	90
The role of paraventricular nucleus vasopressin system in development of hypertension Bojana Stevanović, Nina Japundžić-Žigon	
Antioksidativni i antiinflamatorni efekti suplementacije orasima (<i>Juglans regia</i> L.) na srce u metaboličkom sindromu izazvanom ishranom bogatom fruktozom	106
Antioxidative and antiinflammatory effects of walnut supplementation (<i>Juglans regia</i> L.) on heart with fructose-rich diet-induced metabolic syndrome Maja Bubić, Maja Živković	
PHACTR1 u kardiovaskularnim bolestima: od studija asocijacije na celokupnom genomu do funkcionalnih studija	122
PHACTR1 in cardiovascular disease: from genome-wide association studies to functional studies Jovana Kuveljić, Tamara Djurić	
Uloga ciljanih (epi)genetičkih modifikacija u potencijalnoj terapiji dijabetesa	138
The role of targeted (epi)genetic modifications in potential diabetes therapy Marija Đorđević, Svetlana Dinić, Mirjana Mihailović, Aleksandra Uskoković, Nevena Grdović, Jelena Arambašić Jovanović, Melita Vidaković	
Uticaj delecije gena <i>Mif</i> na razvoj gojaznosti i steatoze jetre kod miševa na režimu ishrane obogaćene fruktozom	151
The effects of deletion of the <i>Mif</i> gene on the development of obesity and hepatic steatosis in mice on fructose enriched diet Ljupka Gligorovska i Ana Djordjevic	
Varijante i transkripcija gena koji kodiraju komponente leptinskog signalnog puta, inflamacije i antioksidativne zaštite u patogenezi multiple skleroze	168
Variants and transcription of genes of the leptin signaling pathway, inflammation and antioxidant protection in pathogenesis of multiple sclerosis Ivana Kolić, Ljiljana Stojković	
Parkinsonova bolest – dokle se stiglo?	184
Parkinson's disease – state of the art Jadranka Miletić Vukajlović, Dunja Drakulić	
Značaj farmakogenetike u terapijskom pristupu akutnog ishemijskog moždanog udara rekombinovanim tkivnim aktivatorom plazminogena	205
Importance of pharmacogenetics for ischemic stroke therapy with recombinant tissue plasminogen activator Marija Dušanović Pjević	
Beta-adrenergički receptori i kinaze uključene u proces njihove nishodne regulacije u eksperimentalnom modelu kardiomiopatije izazvane doksorubicinom	218
Beta-adrenergic receptors and kinases involved in the process of their downregulation in experimental model of cardiomyopathy induced by doxorubicin Marija Kosić, Zorica Nešić, Nina Žigon	
Uticaj genetičkih faktora na efikasnost i toksičnost terapije metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom	232
Genetic factors impacting the efficacy and toxicity of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients Milka Grk	
Ekstrakti briofita kao imunomodulatori	245
Bryophyte extracts as immunomodulators Tanja Lunić, Bojan Božić, Biljana Božić Nedeljković	
Struktura, funkcija i regulacija ekspresije gena za akvaporine pri suši kod biljaka	256
Structure, function and regulation of aquaporin gene expression during drought in plants Marija Đurić	
Identifikacija gena za arabinogalaktanske proteine (AGP) biljaka korišćenjem metoda mašinskog učenja	269
Identification of AGP genes of plants using machine learning methods Danijela Paunović	

Predgovor

Prošlo je 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK. Od tog momenta molekularna biologija se razvija neverovatnom brzinom. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ u svakom poglavlju pokazuju fascinantne domete koje dostiže molekularna biologija našeg vremena. I Nobelove nagrade se skoro svake godine dodeljuju za postignuća iz ove naučne discipline. A naši molekularni biolozi drže korak sa modernim trendovima. Jedan od autora ovog Zbornika govori : „Bez sumnje, ono što je otkriće elektrona bilo za 20. vek to su otkrića genomike za 21. vek.“ Autori „Trendova u molekularnoj biologiji 3“ ni najmanje ne sumnjaju u to.

Ove godine TMB3 prati i suplement, Knjiga apstrakata Drugog kongresa molekularnih biologa Srbije (CoMBoS2). Pod pokroviteljstvom Srpskog društva za molekularnu biologiju, Beograd je bio 2023. godine mesto susretanja molekularnih biologa Srbije, regiona i Evrope. Doprinos Kongresu, koji su obeležila inspirativna predavanja i inovativne naučne ideje, dali su svi molekularni biolozi Srbije. Formula uspešnosti i ovde je bila aktuelna:

„Svi za jednog, jedan za svi!“

Sonja Pavlović

Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

Treći broj *Trendova u molekularnoj biologiji* predstavlja nastavak dobre prakse prikazivanja najboljih naučnih radova mladih istraživača Republike Srbije u oblasti molekularne biologije, kao i najznačajnijih otkrića i metodoloških pomaka u ovoj oblasti. Osim ovog glavnog cilja, *Trendovi* ne zaboravljaju značajne godišnjice i podsećanja na najznačajnija dostignuća i prekretnice u razvoju molekularne biologije. Tako je u ovom trećem broju prikazan jedan od temeljnih radova u ovoj oblasti – 70 godina od otkrića sekundarne strukture DNK. Radovi koji su obeležili prošlu godinu i koji su ovde prikazani odnose se na proučavanje genoma starih humanih populacija i evolucije (Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2022), a metodološki pomak je sekvenciranje dugih fragmenata DNK.

Trendovi u molekularnoj biologiji 3 svojim sadržajem u potpunosti su opravdali naziv koji nose – prikazani radovi su tematski aktuelni, inspirativni i veoma značajni u naučnom i širem društvenom smislu. Ova publikacija predstavlja svojevrsni presek stanja u molekularnoj biologiji u Srbiji i deo je napora da se prate trendovi i drži korak sa molekularnom biologijom u svetu. Zbog značaja koji ima, nadam se da će se trend objavljivanja *Trendova* nastaviti i narednih godina.

**Dr Svetlana Radović, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je treći broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 12 predstavljaju revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 6 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, sedamdesetogodišnjici od otkrića strukture molekula DNK, momentu kad je molekularna biologija krupim koracima krenula ka budućnosti, u kojoj je uz ITK tehnologije postala vodeća nauka.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. To je, očigledno, najznačajnija tema za naše istraživače koji se bave molekularnom biologijom. Tu su i 3 poglavlja iz oblasti farmakogenomike, koja predstavlja najnoviji trend u medicini – personalizovana (precizna) medicina. Ova 3 rada svedoče o tome da naši naučnici prate najnovija stremljenja u medicini. Posebno treba istaći doprinos mladih istraživača iz grupe medicinskih fakulteta ovom izdanju. Čak četvoro istraživača sa Medicinskog fakulteta i jedan sa Stomatološkog fakulteta su priložili poglavlja nastala iz njihovih doktorskih disertacija. Ovo pokazuje da medicina u Srbiji prati svetske trendove. Ovaj broj Tematskog zbornika svedoči i o tome da su značajna postignuća molekularnih biologa u Srbiji donela napredak našoj medicini. Prva dva broja Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1 i 2“ su doživela veliko interesovanje. Imala su i svoju promociju na Sajmu knjiga. Interesovanje autora da objave svoje rezultate u tematskom zborniku „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ govori da je ovaj tip publikacije nedostajao našoj naučnoj zajednici.

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ sadrži prikaze nekih od najznačajnijih tema u molekularnoj biologiji, počev od ovogodišnjeg jubileja - 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK, preko odabira aktuelnosti koje su obeležile prethodnu godinu u svetu, do naučnih rezultata iz ove oblasti koje su ostvarili istraživači iz Srbije. U okviru Aktuelnih tema, sumirani su rezultati istraživanja iz oblasti fiziologije i medicine za koje je u 2022. godini dodeljena Nobelova nagrada, a odnose se na genomiku starih humanih populacija i evoluciju. Takođe, dat je i prikaz metode sekvenciranja dugih fragmenata, koja je po časopisu *Nature Methods* odabrana za metodu 2022. godine. Preostale teme su iz oblasti kojima se bave istraživači iz Srbije, a koje uključuju istraživanja iz biomedicine, farmakogenomike, kao i molekularne biologije biljaka. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 12 poglavlja u okviru navedenih oblasti predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija odbranih u prethodnoj godini.

Značajno je da se ovaj Tematski zbornik objavljuje već treću godinu za redom, kao i to da su u njegovoj realizaciji ove godine učestvovali istraživači iz različitih naučnih instituta (3) i fakulteta (3) Univerziteta u Beogradu. Ove činjenice ohrabruju, ukazujući da u našoj zemlji postoji kontinuitet u istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu, uz to da su dobijeni rezultati iz ove oblasti dostupni i široj javnosti na maternjem jeziku. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji, iz tematskih oblasti koje su prepoznate i aktuelne u svetu.

**Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu**

70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK

Goran Brajušković

Univerzitet u Beogradu – Biološki fakultet

Kontakt: brajuskovic@bio.bg.ac.rs

Apstrakt

Godina 2023. je godina jubileja u kojoj se obeležava 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK. U ovom radu preglednog tipa dat je istorijski osvrt na otkrića i eksperimente koji su doveli do razvoja molekularne biologije, a kasnije i genomike kao nove naučne discipline. Poseban osvrt dat je na događaje i ljude koji su doprineli postavljanju trodimenzionalnog modela molekula DNK.

The 70th anniversary of the discovery of DNA secondary structure

Goran Brajušković

Centre for Human Molecular Genetics, University of Belgrade-Faculty of Biology

Correspondence: brajuskovic@bio.bg.ac.rs

Abstract

This year marks the 70th anniversary of the discovery of the secondary structure of DNA molecule. This review-type paper provides an overview of the most important discoveries and experiments that led first to the development of molecular biology, and later to the development of genomics as a new scientific discipline. A special review is given to the events and people who contributed to the establishment of the three-dimensional model of the DNA molecule.



GODINA OD OTKRİĆA

SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK

Uvod

Ove godine navršava se 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), koji je nosilac nasledne informacije u svim živim organizmima. Ovo otkriće smatra se i početkom razvoja nove naučne oblasti - molekularne biologije koja za temu istraživanja ima živi svet na nivou bioloških makromolekula, pre svih nukleinskih kiselina i proteina.

Termin molekularna biologija prvi je 1938. godine upotrebio Voren Viver [*Warren Weaver*] (1894-1978), američki matematičar iz Rokfelerove Fondacije, želeći time da naglasi tadašnji doprinos hemičara i fizičara u razumevanju bioloških fenomena na ćelijskom nivou.

Dana 25. aprila 1953. godine u 171. broju časopisa Priroda [*Nature*] objavljen je rad „*Molecular structure of nucleic acids - A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*“. Autori ovog rada bili su Džejsms Votson [*James Watson*] (r.1928) i Frensis Krik [*Francis Crick*] (1916–2004). Simbolično, na isti dan 50 godina kasnije, završen je i projekat „Genom čoveka“ (eng. *The Human Genome Project*, HGP) od strane Međunarodnog konzorcijuma za sekvenciranje genoma čovek (eng. *The International Human Genome Sequencing Consortium*, IHGSC).

Od tada, svake godine se 25. april obeležava kao Dan molekula DNK.

Eksperimenti kojima je dokazano da je molekul DNK nosilac naslednih informacija

Nukleinske kiseline prvi je izolovao švajcarski fiziolog Fridrih Mišer [*Friedrich Miescher*] (1844-1895), samo četiri godine nakon što je Mendel postulirao postojanje „faktora“ koji prenose nasledne osobine. Kao biološki materijal iz kojih je izvršio izolaciju navodi se gnoj sa zavoja bolesnika iz bolnice u kojoj je bio zaposlen. Po drugima, kao strastvenom pecarošu, sperma lososa bila je biološki materijal iz kojih je izolovao nukleinske kiseline. Izolovani materijal Mišer je nazvao nuklein. Međutim, za povezivanje nukleina sa Mendelovim „faktorima“ nasleđivanja bilo je suviše rano. Sam Mišer konstatovao je „da su dobijeni rezultati [...] dovoljno značajni da podstaknu ispitivanja i drugih“.. Nuklein, 1889. godine, Ričard Altman [*Richard Altman*] (1852-1900) naziva nukleinska kiselina. Uloga nukleinskih kiselina u prenošenju naslednih osobina zanemarivana je punih 70 godina. Do zaključka da su nukleinske kiseline nosioci naslednih informacija došlo se nakon brojnih otkrića koja su direktno ili indirektno bila vezana za fenomen nasleđivanja.

Otkriće fenomena transformacije (prihvatanje molekula DNK iz spoljašnje sredine i transporta u unutrašnjost bakterijske ćelije) bio je prvi naučni korak u dokazivanju da su nukleinske kiseline nosioci naslednih osobina. Ovaj fenomen, 1928. godine, otkrio je Frederik Grifit [*Frederick Griffith*] (1879-1941) u svojim eksperimentima na bakteriji *Streptococcus pneumoniae*.

Prvi eksperimentalni dokaz da molekuli DNK, a ne proteini, prenose nasledne informacije, dao je pionir molekularne biologije i imunohistohemije Amerikanac kanadskog porekla Osvald Ejveri [*Oswald Avery*] (1877-1955). Ejveri je u njujorškom Rokfelerovom institutu za medicinska istraživanja [*Rockefeller Institute*] istraživao biološku osnovu Grifitovog transformišućeg principa. Na osnovu dobijenih rezultata postavljanih eksperimenata, Ejveri i njegovi saradnici su molekul DNK identifikovali kao aktivnu komponentu ekstrakta koji dovodi do transformacije bakterija. Ejveri je oprezno zaključio da se geni sastoje od molekula DNK ili, bar, da sadrže molekul DNK, i da je molekul DNK svakog gena specifičan. Svoj danas istorijski rad završio je rečenicom „Izneti podaci podržavaju uverenje da nukleinska kiselina koja sadrži dezoksiribozu predstavlja osnov transformišuće aktivnosti pneumokoka tipa II“.

Sedam godina nakon Ejverijevih eksperimenata (1952. godine) Marta Čejs [*Martha Chase*] (1930-2003) i Alfred Herši [*Alfred Hershey*] (1908-1997), na osnovu eksperimenata sa bakteriofagom T2, definitivno su

potvrdili da je molekul DNK nosilac naslednih informacija. Na osnovu rezultata svojih eksperimenata oni su zaključili da tokom infekcije bakterija od strane bakteriofaga u njih „prodire“ molekul DNK, a ne proteini. Prisustvo molekula DNK bilo je dovoljno da se u bakterijskim ćelijama izvrši replikacija bakteriofaga. Istovremeno, to je bio i nedvosmisleni dokaz da je molekul DNK nosilac naslednih informacija. Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu 1969. godine Alfred Herši podelio je sa Amerikancem italijanskog porekla Salvadorom Luriem [*Salvador Luria*](1912-1991) i Nemcem Maksom Delbrukom [*Max Delbrück*](1906-1981) za otkrića vezana za replikaciju bakteriofaga.

Hemijski sastav molekula DNK

Četrdesetih godina prošlog veka otkrivena je i hemijska struktura nukleinskih kiselina. Osnovnu jedinicu građe nukleinske kiseline čini nukleotid koji je sastavljen od jednog molekula fosforne kiseline, jednog molekula šećera pentoze (dezoksiriboze u molekulu DNK, odnosno riboze u molekulu RNK) i jednog molekula purinske ili pirimidinske baze. Dve purinske baze, adenin (A) i guanin (G), kao i dve pirimidinske baze, citozin (C) i timin (T), detektovane su u molekulu DNK. Molekul RNK sadrži iste baze osim što je baza T zamenjena pirimidinskom bazom uracil (U). Najveći doprinos u otkriću strukture nukleotida dao je Škot Aleksander Tad [*Alexander R. Todd*] (1907-1997), dobitnik Nobelove nagrade za hemiju 1957. godine.

Važnu kariku u otkriću sekundarne strukture molekula DNK čini i precizna analiza nukleotidnog sastava molekula DNK koju je izvršio Ervin Šargaf [*Erwin Chargaff*] (1905-2002), Austrijski biohemičar sa američkog Kolumbija univerziteta. Primenom tada nove metode – hromatografije na papiru na uzorcima molekula DNK različitog porekla (bakterije, biljke i životinje) Šargaf je otkrio da je količina purina u jednom molekulu DNK jednaka količini pirimidina, kao i da su količine A i T, kao i G i C, međusobno jednake. Svoja istraživanja on je formulisao i matematičkom formulom $A/T=G/C=1$ koja se danas naziva Šargafovo pravilo o zastupljenosti pojedinih nukleotida u molekulu DNK. Vrednost koja varira od vrste do vrste je procenat zastupljenosti nukleotida G i C. Ovo pravilo ukazivalo je da razlike u zastupljenosti baza kod analiziranih vrsta ne odgovaraju njihovim evolutivnim razlikama, što je bio putokaz da specifičnost molekula DNK treba tražiti u primarnoj strukturi, odnosno u redosledu nukleotida.

Rozalin Frenklin

Godine 1952., urađena je i prva difrakciona slika molekula DNK koja je predstavljala osnov za konstruisanje njenog „trodimenzionalnog modela“. Prva slika dobijena difrakcijom X-zraka na kristalima molekula DNK vezana je za naučno-istraživački rad biofizičara Novozelandačinina Moris Hju Frederik Vilkinsa [*Maurice Hugh Frederick Wilkins*](1916-2004). Međutim, u isto vreme i na istom mestu (*King's College, London*), na difrakcionoj analizi molekula DNK radila je i Britanska hemičarka Rozalin Frenklin [*Rosalind Frenklin*] (1920-1958). Pored analize ostalih molekula, Frenklin je kristaloradiografijom analizirala i molekul DNK.

Uz Rozalin Frenklin doprinos postavljanju trodimenzionalnog modela molekula DNK dao je i Rejmond Gosling [*Raymond Gosling*] (1926-2015) koga mnogi smatraju „zaboravljenim herojem DNK“. Kao doktorant Rozalin Frenklin veruje se da je upravo on načinio snimak odnosno difrakcionu sliku molekula DNK čuvenu pod nazivom „Fotografija 51“.

Votson i Krik

U proleće 1951. godine Američki zoolog Džejms Votson susreo se sa Vilkinsom koji mu je, tokom jednog simpozijuma za zoologe, pokazao difrakcione slike molekula DNK. To je mladog Votsona opredelilo da

započne istraživanja hemijske strukture nukleinskih kiselina i proteina. Krajem 1952. godine Watson upozna Britanskog fizičara i biologa Francisu Crick sa kojim započinje zajednički rad na "trodimenzionalnom modelu" molekula DNK. Za samo nekoliko meseci, praveći molekulske modele koji bi odgovarali karakteristikama difrakcione slike molekula DNK, Watson i Crick ustanovili su da se molekul DNK sastoji od dva antiparalelna lanca polinukleotida koji su vezani vodoničnim vezama. Prema njihovom originalnom modelu dvolančane zavojnice, purinske i pirimidinske baze okrenute su ka unutrašnjosti molekula DNK, "naslagane" jedna na drugu (zbog hidrofobnih sila), dok su fosfatne grupe okrenute ka spoljašnjoj strani. Okosnicu molekula DNK čine molekuli šećera pentoze i fosfati. Kako je prečnik zavojnice jednak celom dužinom molekula, prema purinskoj bazi u jednom lancu nalazi se pirimidinska baza u drugom lancu. Ovakvo kombinovanje baza odgovaralo je i difrakcionoj slici i Šaragafovom pravilu o zastupljenosti nukleotida u molekulu DNK. Na osnovu predloženog modela sekundarne strukture molekula DNK Watson i Crick razmišljali su i o načinu replikacije ovog molekula. Tako u svom radu apostrofiraju: „Nije izmaklo našoj pažnji da specifično sparivanje koje smo pretpostavili sugerise i mogući mehanizam kopiranja genetičkog materijala“.

Za svoje otkriće, zajedno sa Vilkinsom, Watson i Crick ravnopravno su podelili Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu 1962. godine. Otkriće sekundarne strukture molekula DNK i način njegove replikacije svakako je jedno od najvećih naučnih otkrića dvadesetog veka.

Neposredno nakon otkrića sekundarne strukture molekula DNK postavljena je centralna dogma molekularne biologije. Po njoj, nasledne informacije se jednosmerno prenose od nukleinske kiseline ka proteinima, a nikada obrnuto. Na definisanju centralne dogme radio je veći broj naučnika, među njima i sam Crick. Definisanjem ovog pravila (1958. godine) započinje zlatno doba molekularne biologije. Neka od otkrića koja su obeležila prvih pola veka molekularne biologije data su u tabeli 1.

Godina	Naučnici	Otkrića
1954.	<i>Paul C. Zamecnik</i>	Ribozomi
1955.	<i>Joe Hin Tjio</i>	Ćelije čoveka poseduju 46 hromozoma
1956.	<i>P.C. Zamecnik & Hoagland M.B.</i>	Transportne RNK
1957.	<i>Arthur Kornberg</i>	Enzim DNK polimeraza
1958.	<i>M. Meselson & F. Stahl</i>	Semi-konzervativni način replikacije molekula DNK
1961.	<i>S. Brenner</i> i drugi	Uloga iRNK u procesima transkripcije i translacije
1961.	<i>F. Jacob & J. Monod</i>	Genetička kontrola ekspresije enzima kod prokariota
1963.	<i>M. Nirenberg</i> i saradnici	Genetički kod
1965.	<i>Roy John Britten</i>	Repetitivne sekvence molekula DNK
1970.	<i>H.O. Smith</i> i saradnici	Izolovanje prvog restriktionog enzima
1970.	<i>D. Baltimore & H. Temin</i>	Fenomen reverzne transkripcije
1971.	<i>Paul Berg</i>	Rekombinovani molekul DNK
1972.	<i>S. Cohen & H. Boyer</i>	Rekombinovani gen
1974.	<i>R. Roberts & P. Sharp</i>	Geni se sastoje iz egzona i introna
1974.	<i>Roger Kornberg</i>	Struktura i funkcija hromatina
1980.	<i>Leland Hartwell</i>	Regulacija ćelijskog ciklusa
1982.	<i>Kary Mullis</i>	Lančana reakcija polimeraze
1996.	<i>Ian Wilmutu</i>	Kloniranje životinja
1998.	<i>A. Fire & C. Mello</i>	RNK interferencija

Tabela 1. Otkrića koja su obeležila prvih pola veka molekularne biologije

Genomika

Genomika je naučna oblast koja je nastala kao rezultat dostignuća molekularne biologije i razvoja tehnika kojima je moguće odrediti redosled nukleotida u molekulima nukleinskih kiselina. Naziv genomika nastao je do-
davanjem sufiksa *-omika* koji je starogrčkog porekla i znači sve, svako, potpuno, kompletno. Predmet istraživanja genomike su, pre svega, genomi, odnosno molekuli DNK pojedinačnih vrsta. Istraživanja genomike su po svojoj prirodi multidisciplinarna i obuhvataju: određivanje primarne strukture genoma; utvrđivanje broja i strukture gena; ispitivanje profila ekspresije gena; i određivanje strukture i funkcije proteina.

Prvo uspešno sekvenciranje molekula DNK izvršio je dvostruki dobitnik Nobelove nagrade Frederik Sanger [*Frederick Sanger*] (1918-2013). Godine 1975., Sanger je konstituisao prvu metodu za sekvenciranje molekula DNK. Ova metoda naziva se metoda prekida sinteze lanaca (eng. *chain termination method*), a poznata je i kao „dideoksi“ („*dideoxy*“) metoda. Njenim korišćenjem, Sanger je 1977. godine sekvencirao molekul DNK bakteriofaga ϕ X174, dužine od 5.386 nukleotida. Otkriće termostabilnih DNK polimeraza i metode lančane reakcije polimeraze (eng. *Polymerase chain reaction*, PCR) dovelo je do modifikacije Sangerove metode sekvenciranja. Modifikovana metoda nazvana je metoda sekvenciranja u ponovljenim ciklusima (eng. *thermal cycling sequencing*). Uvođenje fluorescentnih obeleživača i njihov sistem detekcije omogućio je automatizaciju očitavanja sekvence molekula DNK u aparatima koji su nazvani automatski sekvenatori. Automatski sekvenator konstruisao je Američki biolog Kalifornijskog instituta za tehnologiju Lerou Hud [*Leroy Hood*] (r.1938) 1986. godine.

Projekat „Genom čoveka“ (eng. *Human Genome Project*, HGP) za cilj je imao utvrđivanje redosleda nukleotida u molekulu DNK čoveka. HGP obuhvata i identifikaciju (anotaciju) gena, određivanje njihove strukture i funkcije. Ideju za dešifrovanje genoma čoveka potekla je iz Američkog Ministarstva za energiju, 1985. godine. Tri godine kasnije, osnovan je Američki nacionalni centar za istraživanje humanog genoma (eng. *National Center for Human Genome Research*, NCHGR). Tih godina procenjivalo se da genom čoveka sadrži oko 100.000 gena za proteine. Na osnovu te pretpostavke, bilo je planirano da za vremenski period od 15 godina sa budžetom od 3 milijarde američkih dolara, naučnici NCHGR izvrše kompletno „iščitavanje“ genoma čoveka. Kao datum zvaničnog početka rada na mapiranju genoma čoveka uzima se oktobar 1990. godine. Uključivanjem naučnih instituta iz Evropske Unije, Kine, Japana, Australije i drugih zemalja projekat postaje međunarodni. Za koordinisanje rada tako velikog broja institucija formirana je i internacionalna Organizacija za humani genom poznata po svojoj skraćenici HUGO (eng. *Human Genome Organization*, HUGO), a kasnije i konzorcijum projekta genom čoveka (HGP konzorcijum).

Jedan od osnivača i rukovodioca NCHGR-a bio je Kreg Venter [*Craig Venter*] (r.1946). Usled nesuglasica oko metodologije sekvenciranja, Venter napušta NCHGR i osniva privatni Institut za istraživanje genoma (eng. *The Institute for Genomic Research*, TIGR), a zatim i privatnu kompaniju *Celera Genomics* 1998. godine (na latinskom jeziku, *celera* znači brzina). Naučnici ovog instituta uspevaju da za manje od šest meseci sekvenciraju prvi genom izolovan iz živog organizma. Bio je to genom bakterije *Haemophilus influenzae*.

Nakon objavljivanja sekvence prvog prokariotskog genoma započinje jedna od najzбудljivijih trka u istoriji nauke. Cilj trke bilo je očitavanje kompletne sekvence genoma čoveka, a vodili su je naučnici konzorcijuma NCHGR-a i privatne kompanije *Celera Genomics*. Vreme na prelazu između dva veka obeleženo je završetkom sekvenciranja pojedinačnih hromozoma čoveka. Godine 1999. NCHGR objavljuje kompletnu sekvencu prvog hromozoma čoveka. Bio je to hromozom 22.

Internationalni HGP konzorcijum za mapiranje genoma čoveka rezultate svoga rada objavljuje 15. februara 2001. godine u časopisu „*Nature*“. Samo dan kasnije tim naučnika kompanije *Celera Genomics* objavljuje

svoje rezultate dešifrovanja genoma čoveka u časopisu „*Science*“. Aprila 2003. godine dobijena je kompletna sekvenca genoma čoveka, dok je broj gena utvrđen oktobra 2004. godine. Tada se taj broj procenjivao na oko 30.000 gena za proteine. Danas se procenjuje da genom čoveka poseduje nešto manje od 20.000 gena za proteine.

Genomika se danas deli na strukturnu i funkcionalnu genomiku. Strukturna genomika predstavlja genomiku u užem smislu i za predmet istraživanja ima sekvenciranje molekula DNK tj. dešifrovanje genoma, identifikaciju gena i ostalih funkcionalnih elemenata genoma. Funkcionalna genomika podrazumeva analizu gena od njihove identifikacije, strukture i obrasca ekspresije. Analiza proteina prerasla je u posebnu naučnu disciplinu koja se analogno genomici naziva proteomika.

Budućnost molekularne biologije i genomike

Budućnost genomike je u primeni njenih dostignuća u drugim prirodnim naukama kao što je agronomija (agrogenomika), farmakologija (farmakogenomika), a naročito medicina (genomska medicina, personalna medicina ili translaciona medicina). Glavna ideja genomske medicine je njena personalizacija odnosno molekularno-biološka dijagnostika bolesti kod svakog bolesnika ponaosob kao i razviće biološke terapije koja bi takođe bila individualizovana. Pored naziva genomska ili personalna medicina, u upotrebi je i izraz translaciona medicina. Ovim izrazom se sugerise primena (prenos, translacija) saznanja molekularne biologije i genomike u savremenoj medicini.

Saznanja genomike imaju značajnu primenu i u tehničkim naukama kao što je npr. robotika. Nukleinske kiseline sa svojim fizičko-hemijskim svojstvima postaju važni gradivni blokovi u okviru nanotehnologije kao molekuli za asembliranje molekularnih nanostruktura kao i materijal za izgradnju „nanomašina“. Naročito se radi na razvijanju molekularnih motora, molekularne robotike i na primeni nanouređaja u biologiji.

U toku je dešifrovanje milijardi i milijardi baznih parova genoma desetine hiljada vrsta. Svi podaci koji se tiču sekvenci genoma koje su meta dešifrovanja objedinjuju se u jednu bazu podataka poznatu pod nazivom GOLD (eng. *Genomes OnLine Database*, GOLD) koja se nalazi na adresi <http://www.genomesonline.org>. Na osnovu podataka o sekvencama do sada iščitanih genoma, veliki broj naučnih institucija bavi se upoređivanjem genoma različitih vrsta. To je predmet nove naučne discipline koja se naziva komparativna genomika. Utvrđivanje zajedničkih karakteristika koje se odnose na grupu genoma, komparativna genomika ima ulogu i u utvrđivanju porekla različitosti živog sveta. Poslednji segment genomike je istraživanje evolucije genoma (evoluciona genomika).

Sadašnjost i budućnost genomike neraskidivo je vezana za sekvenciranje genoma primenom tehnologije nove generacije sekvenciranja (eng. *Next Generation Sequencing*, NGS). Brojni timovi naučnika danas su angažovani na projektu poznatom pod akronimom ENCODE (eng. *The Encyclopedia of DNA Elements*, ENCODE). Cilj ovog projekta je registrovanje svih funkcionalnih elemenata genoma čoveka a to su segmenti genoma koji kodiraju za definisani produkt (RNK i/ili protein) i elementi genoma koji pokazuju „*reproducible biochemical signature*“ odnosno sekvence za vezivanje proteina ili sekvence odgovorne za formiranje specifičnih struktura hromatina. Prvi rezultati ovog projekta pokazuju da genom čoveka poseduje blizu 400.000 regiona koji po svojim karakteristikama odgovaraju pojačivačima i preko 70.000 regiona koji po svojim karakteristikama odgovaraju promotorima. Do sada je u genomu čoveka identifikovano 2.900.000 hipersenzitivna mesta Dnaze I što znači da je toliki broj sekvenci u genomu čoveka za koje se potencijalno mogu vezati DNK vezivni proteini. Krajnji cilj ENCODE je utvrđivanje obrasca ekspresije genoma u svim tipovima ćelija čoveka i to u svim fazama razvića.

Zaključak

Nije mali broj naučnika koji 21. vek definišu kao genomsku eru u razvoju čovečanstva čiji su civilizacijski dometi danas teško shvatljivi i predvidljivi. Bez sumnje, ono što je otkriće elektrona bilo za 20. vek to su otkrića genomike za 21. vek. Kada su prirodne nauke u pitanju, naučnici veruju da će genomika biti od velike pomoći u vekovnoj borbi ljudi protiv starosti i neizlečivih bolesti. Rezultanta svih napora je jednostavna, za neke prozaična, ali svakako ljudska. To je da se životni vek ljudi produži. Takve težnje su neraskidivo vezane i za pronalaženje odgovora na „pitanje svih pitanja“, a koje se tiče porekla života na Zemlji.

LITERATURA

1. Attar N. Raymond Gosling: the man who crystallized genes. *Genome Biol.* 2013; 14(4):402.
2. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES : INDUCTION OF TRANSFORMATION BY A DESOXYRIBONUCLEIC ACID FRACTION ISOLATED FROM PNEUMOCOCCUS TYPE III. *J Exp Med.* 1944;79(2):137-58.
3. Brajušković G, Pavićević DS, Romac S. The 60th anniversary of the discovery of DNA secondary structure. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(12):1165-70.
4. Brajušković G. [140 years of genetics]. *Vojnosanit Pregl.* 2006; 63(5):509-12.
5. Brajušković G. [DNA: 50 years' of the double helix]. *Vojnosanit Pregl.* 2003; 60(6):763-6.
6. Brajušković G. [Genomics]. *Vojnosanit Pregl.* 2006; 63(6):604-10.
7. Brajušković G. Genomics. In: Brajušković G, editor. *Molecular biology 2.* Belgrade: Savremena administracija; 2012. p. 203-36. (Serbian) ISBN 978-86-387-0803-1.
8. Brajušković G. History of Molecular Biology. In: Brajušković G, editor. *Molecular Biology 2.* Belgrade: Savremena administracija; 2012. p. 237-60. (Serbian) ISBN 978-86-387-0803-1.
9. Brajušković G. *Molecular Genetics.* Belgrade: University of Belgrade, Faculty of Biology. 2010. (Serbian) ISBN 978-86-7078-063-7.
10. Cheung VG, Nowak N, Jang W, Kirsch IR, Zhao S, Chen XN, et al. Integration of cytogenetic landmarks into the draft sequence of the human genome. *Nature.* 2001; 409(6822):953-8.
11. Franklin RE, Gosling RG. Evidence for 2-chain helix in crystalline structure of sodium deoxyribonucleate. *Nature.* 1953; 172(4369):156-7.
12. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004; 431(7011):931-45.
13. Krishnan Y, Simmel FC. Nucleic acid based molecular devices. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011; 50(14):3124-56.
14. Mandić T. [Photograph 51]. Available at URL: <https://hocupozoriste.rs/predstave/fotografija-51>. (Serbian). Viewed 06/27/2023.
15. Rosenfeld JA. Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA. *BMJ.* 2003; 326(7383):289.
16. Savić A. The nucleic acids. In: Savić A, editor. *The basic of molecular biology.* Beograd: Biološki fakultet; 1989. p. 12-7. (in Serbian)
17. Savić-Pavićević D, Matic G. *Molekular biology 1.* Belgrade: NNK International. 2011. (Serbian) ISBN 978-86-6157-001-8-
18. Stevanović M, ed. [Genes and Genome]. Belgrade: Serbian Academy of Sciences and Arts. 2016. (Serbian)
19. Stevanović M. [Genetic Manipulation]. Belgrade: University of Belgrade-Faculty of Biology. 2016. (Serbian)
20. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001; 291(5507):1304-51.
21. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171(4356): 737-8.
22. Watson JD. *The Double Helix. A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA.* New York: W. W. Norton and Company; 1980.
23. Wilkins MH, Stokes AR, Wilson HR. Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature.* 1953; 171(4356):738-40.

Na marginama nauke

- U organizaciji Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo Univerziteta u Beogradu (IMGGI) i Srpskog društva za molekularnu biologiju, i u našoj zemlji se tradicionalno obeležava Dan molekula DNK, ciklusima naučno-popularnih predavanja u prostorijama Biblioteke grada Beograda.
- Kao kuriozitet ostaje činjenica da su istraživači IMGGI-a 21. septembra 2011. godine napravili u Beogradu, na Trgu republike, origami model DNK lanca dužine od 247,44 metara, nastojeći da ostvare uslov za ulazak u Ginisovu [*Guinness*] knjigu rekorda.
- Frederik Grifit, strastveni istraživač nukleinskih kiselina kao nosilaca naslednih osobina, poginuo je u svojoj laboratoriji tokom nacističkog bombardovanja Londona na početku Drugog svetskog rata.
- U vreme kada su rađeni eksperimenti na bakteriofagu T2, Marta Čejs bila je student doktorskih studija. Alfred Herši je bio jedan od dobitnika Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu 1969. godine. Među laureatima nije bilo mesta za Martu Čejs. Nažalost, ovo nije jedini slučaj da su naučnice zaslužne za razvoj molekularne biologije bile neopravdano zapostavljene i marginalizovane.
- Sa rezultatima svog dugogodišnjeg istraživanja strukture molekula DNK Šargaf je neposredno upoznao i srpsku naučnu javnost na predavanju koje je održao u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti 22. juna 1970. godine.
- Rozalin Frenklin je feministička ikona 20. veka. Moris Hju Frederik Vilkinsa i Rozalin su radili zajedno na difrakcionoj analizi molekula DNK. Autonomija u radu Rozalin Frenklin nije bila dobro prihvaćena i bila je povod razvoja animoziteta između dvoje naučnika. I pored ličnih snimaka, Vilkins je, bez znanja i saglasnosti, precizne snimke molekula DNK koje je načinila Rozalin Franklin prezentovao paralelno sa svojim. Rozalin Frenklin nikada nije doživela punu satisfakciju za doprinos u otkriću sekundarne strukture molekula DNK. Umrla je u 37. godini života od maligne bolesti. Sasvim je izvesno da se Rozalin Frenklin od maligne bolesti razbolela usled kontinuiranog zračenja X-zracima tokom svog naučnog rada. Kako se Nobelova nagrada ne dodeljuje posthumno, šira javnost dugi niz godina nije bila upoznata sa doprinosom Rozalin Frenklin u otkriću sekundarne strukture molekula DNK. Šezdesetih godina prošlog veka u Severnoj Americi i Evropi jača feministički pokret. Nakon objavljivanja biografije, Rozalin Frenklin postaje jedna od prvih ikona ovog pokreta i to kao simbol degradirajućeg položaja žene u društvu i njihove borbe protiv sveprisutnog seksizma i mačizma. Sam Votson zjurado je komentarisao Rozalin Frenklin kao neuglednu ženu kojoj nedostaje ukusa za šminku i garderobu i kao osobu potpuno nesposobnu da na pravi način prezentuje rezultate svog naučnog rada. U svojoj autobiografiji, Votson je naziva pežorativnim nadimkom Rozi koji ona nikada nije imala. Odnos Vilkinsa, Votsona i Krika prema Rozalin Frenklin bio je motiv Američkoj spisateljici Eni Zigled [*Anna Ziegler*] (r.1979) da napiše pozorišni komad „Fotografija 51“. Komad predstavlja imaginarno suđenje trojici nobelovaca zbog njihovog odnosa prema Rozalin Frenklin. Na svetskoj premijeri u Londonu, 2015. godine ulogu Rozalin Frenklin igrala je jedna od najpoznatijih glumica današnjice, australijska oskarovka Nikol Kidman [*Nicole Kidman*](r.1967). Dve godine kasnije, rediteljka Tara Manić (r.1979) postavlja ovaj komad na pozornicu Teatra Vuk u Beogradu sa Natašom Tapušковиć (r.1975) u naslovnoj ulozi.
- Votson je u vreme otkrića sekundarne strukture molekula DNK imao 25 godina, a Nobelovu nagradu dobio je u svojoj 34. godini. Votson je i danas nesumnjivo jedan od najvećih živih autoriteta molekularne biologije. Nažalost, poslednjih godina ugled mu je trajno narušio zbog neprimerenih izjava. Jedna od njegovih najkontroverznijih izjava ticala se inteligencije tamnoputih ljudi koja je sasvim opravdano ocenjena kao krajnje rasistička i neprihvatljiva.

- Nobelova medalja Džejmsa Votsona prodana je za 4,75 miliona dolara na aukciji u Njujorku 4. decembra 2014. godine koju je oganizovala aukcijska kuća Kristi [*Christie*]. Medalja je od 23-karatnog zlata, prečnika 6,6 centimetara, na kojoj je ugraviran profil Alfreda Nobela [*Alfred Nobel*] (1833-1896). To je bila prva prodaja Nobelove medalje za života dobitnika. Pre aukcije Votson je izjavio da medalju prodaje da bi prikupio sredstva za laboratoriju, "*Cold Spring Harbor*" na Long Ajlendu koja mu je ukinula gostoprimstvo 2007. godine. Kupac, ruski milijarder Ališer Usmanov [*Alisher Usmonov*] (r.1952), medalju je vratio vlasniku i tom prilikom izjavio da je Votson jedan od najznačajnijih biologa sveta i da Nobelova nagrada za otkriće strukture molekula DNK može i mora pripadati samo njemu. Na istoj aukciji, prodana je i rukom ispisana beleška govora koji je Votson održao na banketu povodom dodele nagrade i to za 365.000 dolara (www.rts.rs).
- Jednu od najzbudljivijih trka u istoriji nauke čiji je cilj bio očitavanje kompletne sekvence genoma čoveka, vodili su naučnici konzorcijuma NCHGR-a i privatne kompanije *Celera Genomics*. Kako se posao bližio kraju, rivalitet je postajao sve otvoreniji. Dokazivanja o prednosti jedne ili druge strategije iščitavanja genoma postaju tema brojnih naučnih, ali i društvenih rasprava. Sukob dva tima sa dve različite koncepcije rada i međusobna osporavanja pretila su da ugroze čitav projekat. U takvim okolnostima intervenisao je tadašnji američki predsednik Bil Klinton [*Bill Clinton*] (r.1946). U Istočnoj sobi Bele kuće, predsednik Klinton organizuje sastanak čelnika oba tima 26. juna 2000. godine. Tom prilikom je dogovorena razmena dobijenih rezultata u „iščitavanju“ genoma čoveka.



**NOBELOVA NAGRADA ZA FIZIOLOGIJU
I MEDICINU 2022:
GENOMIKA STARIH HUMANIH POPULACIJA
I EVOLUCIJA**

**THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY
OR MEDICINE 2022:
GENOMES OF EXTINCT HOMININS
AND HUMAN EVOLUTION**





“Trendovi u molekularnoj biologiji 3”
su podržani od
**Ministarstva nauke, tehnološkog
razvoja i inovacija Republike Srbije**

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Ivana Strahinić**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Duška Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

t tmb

Trendovi u molekularnoj biologiji
Trends in Molecular Biology

Autori

Aleksandra Uskoković.....	138
Ana Djordjevic	151
Anastasija Ninković	38
Biljana Božić Nedeljković	245
Bojan Božić.....	245
Bojana Stevanović	90
Danijela Paunović.....	269
Dunja Drakulić	184
Dušanka Savić-Pavičević.....	38
Goran Brajušković.....	8
Ivana Kolić	168
Jadranka Miletić Vukajlović.....	184
Jelena Arambašić Jovanović	138
Jelena M. Aleksić.....	18
Jovan Pešović	38
Jovana Komazec.....	78
Jovana Kuveljić	122
Lana Radenković	38
Ljiljana Stojković	168
Ljupka Gligorovska	151
Luka Velimirov	38
Maja Bubić.....	106
Maja Stojiljković.....	78
Maja Živković	106
Marija Đorđević	138
Marija Đurić	256
Marija Dušanović Pjević	205
Marija Kosić.....	218
Marko Panić.....	38
Melita Vidaković.....	138
Milena Stevanović.....	18
Milka Grk.....	232
Miloš Brkušanin.....	38
Mirjana Mihailović	138
Nataša Kovačević Grujičić	18
Nemanja Garai.....	38
Nemanja Radovanović	38
Nevena Grdović.....	138
Nina Japundžić-Žigon	90
Nina Žigon.....	218
Slobodan Davidović.....	18
Svetlana Dinić	138
Tamara Djurić	122
Tanja Lunić	245
Teodora Karan-Đurašević	58
Zorica Nešić	218

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

TRENDVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929