





АКАДЕМСКЕ БЕСЕДЕ

Књига I

ISSN 2466-5134

SERBIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

PRESIDENCY

ACADEMIC SPEECHES

Volume 1

Accepted on October 20th 2016, at the 7th meeting of the
SASA Presidency

Editor

academician
MIRO VUKSANOVIĆ

BELGRADE
2016

ISSN 2466-5134

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

ПРЕДСЕДНИШТВО

АКАДЕМСКЕ БЕСЕДЕ

Књига 1

Примљено на VII седници Председништва САНУ
од 20. октобра 2016. године

Уредник

академик
МИРО ВУКСАНОВИЋ

БЕОГРАД
2016

SASA PRESIDENCY

academician Vladimir S. Kostić,
President of SASA

academician Zoran V. Popović,
Vice President of SASA for Natural Sciences

academician Ljubomir Maksimović,
Vice President of SASA for Social Sciences

academician Marko Anđelković,
Secretary General of SASA

academician Stevan Pilipović,
President of SASA Branch in Novi SAD

academician Gradimir Milovanović,
*Secretary of the Department of Mathematics,
Physics and Geo Sciences*

academician Miroslav Gašić,
*Secretary of the Department of Chemical
and Biological Sciences*

academician Zoran Lj. Petrović,
Secretary of the Department of Technical Sciences

academician Dragan Micić,
Secretary of the Department of Medical Sciences

academician Predrag Piper,
Secretary of the Department of Language and Literature

academician Časlav Očić,
Secretary of the Department of Social Sciences

academician Mihailo Vojvodić,
Secretary of the Department of Historical Sciences

academician Milan Lojanica,
Secretary of the Department of Fine Arts and Music

ПРЕДСЕДНИШТВО САНУ

академик Владимир С. Костић,
п̄редседник САНУ

академик Зоран В. Поповић,
п̄ошп̄редседник САНУ за п̄риродне науке

академик Љубомир Максимовић,
п̄ошп̄редседник САНУ за друшп̄вене науке

академик Марко Анђелковић,
п̄енерални секретар САНУ

академик Стеван Пилиповић,
п̄редседник Опранка САНУ у Новом Сагу

академик Градимир Миловановић,
*секретар Одељења за математичку,
физику и тео-науке*

академик Мирослав Гашић,
*секретар Одељења хемијских
и биолошких наука*

академик Зоран Љ. Петровић
секретар Одељења п̄техничких наука

академик Драган Мицић,
секретар Одељења медицинских наука

академик Предраг Пипер,
секретар Одељења језика и књижевности

академик Часлав Оцић,
секретар Одељења друшп̄вених наука

академик Михаило Војводић,
секретар Одељења историјских наука

академик Милан Лојаница,
секретар Одељења ликовне и музичке уметности

Ликовни прилози

Петар Лубарда

Наука, слика, Свечана сала САНУ
(на предњим корицама)

Мило Милуновић

Умејноси, слика, Свечана сала САНУ
(на задњим корицама)

Ђорђе Јовановић

Наука и умејносии, скулптура, улазни хол у САНУ
(на почетку књиге)

Младен Србиновић

Детаљи *Вишража*, Свечана сала САНУ
(на белинама у књизи)

САДРЖАЈ

Академик Владимир С. Костић, председник САНУ <i>Поздравна реч</i>	15
Академик Миро Вуксановић <i>О ирисџујним бесегама срџских акагемика</i>	17
Приступне беседе садашњих редовних чланова САНУ	29
Одељење за математику, физику и гео-науке	
Академик Миљко Сатарић <i>Микроџубуле, коридори за унуџарћелијски саобраћај и сиџализацију</i>	49
Академик Зоран Кнежевић <i>Quo vadis mechanica coelestis?</i>	65
Одељење хемијских и биолошких наука	
Академик Милена Стевановић <i>SOX џени: од оџкрића до функције</i>	87
Академик Славко Ментус <i>Секундарни елекџрохемијски извори енерџије са унџеркалаџним елекџродним маџеријалима</i>	109
Одељење техничких наука	
Академик Дејан Б. Поповић <i>Енџроџија или неџенџроџија: шџа је уџиџало на мој развој?</i>	137

Академик Душан Теодоровић <i>Моделирање саобраћаја</i>	149
---	-----

Одељење медицинских наука

Академик Ђорђе Радак <i>Кароидна хирургија, 360 секунди самоће</i>	167
Академик Небојша Радуновић <i>Од хелије до новорођенчећа</i>	185
Академик Душица Лечић Тошевски <i>Рај и мир у исихијатрији</i>	203

Одељење језика и књижевности

Академик Јасмина Грковић-Мејдор <i>Обрасци заклињања у историјској ѡерсијективи: линвистички и коинивни увиди</i>	223
Академик Миро Вуксановић <i>Балада о најдражој речи</i>	235

Одељење друштвених наука

Академик Коста Чавошки <i>Слава и бесмртност</i>	245
Академик Часлав Оцић <i>Крај рада или ново ројство?</i>	257

Одељење историјских наука

Академик Михаило Војводић <i>Берлински конрес – ѡсле тридесет ѡгодина (српски ѡолег)</i>	273
---	-----

Одељење ликовне и музичке уметности

Академик Петар Омчикус <i>Изложба слика</i>	291
--	-----

Радне биографије беседника

Миљко Сатарић	299
Зоран Кнежевић	303

Милена Стевановић	309
Славко Ментус	315
Дејан Б. Поповић	321
Душан Теодоровић	327
Ђорђе Радак	333
Небојша Радуновић	339
Душица Лечић Тошевски	345
Јасмина Грковић-Мејдор	351
Миро Вуксановић	355
Коста Чавошки	359
Часлав Оцић	363
Михаило Војводић	369
Петар Омчикус	373



ОДЕЉЕЊЕ ХЕМИЈСКИХ
И БИОЛОШКИХ НАУКА







Милена Стевановић

*SOX њени: од откритића
до функције*

1. Увод

Развиће вишећелијских организама и одржавање хомеостазе постиже се сложенем контролом основних ћелијских процеса као што су одређивање плурипотентних матичних ћелија, диференцијација, пролиферација и ћелијска смрт. Кључни механизми укључени у процес контроле развића засновани су на регулацији експресије гена посредством транскрипционих фактора. Кроз активацију и репресију експресије циљних гена, транскрипциони фактори одређују судбину ћелија у оквиру ткива, органа и организма, а тиме и контролу процеса развића. Већина транскрипционих фактора делује у оквиру сложених регулаторних мрежа, тако да се у ћелијама остварује комбинаторна регулација експресије гена. До сада су откривене бројне фамилије гена које кодирају транскрипционе факторе укључене у контролу ембрионалног развића, а једна од њих је и фамилија *SOX* гена.

2. *SOX* гени

SOX гени су откривени деведесетих година прошлог века током вишегодишњих истраживања која су довела до открића гена који је неопходан и довољан за развиће мушког пола који је назван *SRY* ген (Sex-determing region on the Y chromosome) (Gubbay et al., 1990; Sinclair et al., 1990).

SOX гени припадају мултигенској фамилији коју карактерише хомологија у делу који кодира протеински домен који је назван HMG бокс, који је присутан и у *SRY* протеину (Gubbay et al 1990). Због тога су за њихов назив код сисара и човека искоришћени акроними *Sox*, односно *SOX* (Sry-related HMG box) (Denny et al., 1992; Wright et al., 1993). *SOX3* је био први *SOX* ген човека који је клониран и окарактерисан

(Stevanovic et al., 1993), након чега је уследило клонирање осталих чланова ове фамилије гена. Даља истраживања су показала да је *SOX* фамилија мултигенска, при чему су новооткривеним члановима ове фамилије додељивани бројеви на основу редоследа откривања. Након детаљне анализе генома човека и миша, установљено је присуство 20 *SOX* гена (табела 1) након чега је извршена њихова коначна нумерација и класификација (Scherpers et al., 2002). На основу структуре, профила експресије и функција, као и сличности протеина које кодирају, хумани *SOX* гени су подељени у 8 група, А–Н (табела 1), при чему је група В подељена на две подгрупе В1 и В2 (Uchikawa et al., 1999).

SOX гени су идентификовани код разних филогенетски удаљених врста (Bowles et al., 2000; Pevny & Lovell-Badge, 1997; Wegner, 1999) и сматра се да је појава предачког *SOX* гена претходила појави вишећелијских организама (Guth & Wegner, 2008). Бројна истраживања указују на то да се прва експанзија *SOX* гена одиграла код првих вишећелијских организама пре дивергенције сунђера и дупљара и да је током еволуције дошло до умножавања оригиналног сета *SOX* гена, а затим и до дивергенције појединих чланова (Hokamp et al., 2003). То је довело до парцијалне редундантности међу члановима исте групе који показују преклапајуће профиле експресије, односно до појаве да један *SOX* ген може заменити други у обављању исте функције.

3. Основне карактеристике *SOX* протеина

Сви *SOX* протеини поседују особине класичних транскрипционих фактора, при чему НМГ домен ових протеина омогућује специфично везивање за мањи жљеб ДНК завојнице (секвенца А/ТА/ТЦААА/Т) што доводи до промене конформације ДНК завојнице (Harley et al., 1994). Конформација у молекулу ДНК омогућава интеракције протеина везаних за околна места и формирање функционално активних комплекса на регулаторним регионима циљних гена. Поред НМГ домена, већина *SOX* транскрипционих фактора поседује додатне функционалне домene укључујући трансактивационе, трансрепресорске, као и домene одговорне за димеризацију протеина (Lefebvre et al., 2007). *SOX* протеини који припадају подгрупи В1 (*SOX1*, *SOX2*, *SOX3*), као и групама С (*SOX11*, *SOX12*),

Табела 1. Класификација и функција *SOX* гена човека (Lefebvre et al., 2007)

Група	Ген	Локација на хромозому	Функција	
<i>SOXA</i>	<i>SRY</i> (Sinclair et al., 1990)	Yp11.3	Детерминација пола	
<i>SOXB</i>	<i>SOXB1</i>	<i>SOX1</i> (Malas et al., 1997)	13q34	Неурогенеза; развиће ока
		<i>SOX2</i> (Stevanovic et al., 1994)	3q26.3	Одржавање плурипотентности; неурогенеза; развиће ока; онкогенеза
		<i>SOX3</i> (Stevanovic et al., 1993)	Xq26.3	Неурогенеза; развиће ока; развиће хипофизе; онкогенеза
	<i>SOXB2</i>	<i>SOX14</i> (Arsic et al., 1998)	3q23	Неурогенеза
		<i>SOX21</i> (Malas et al., 1999)	13q31-q32	Неурогенеза
<i>SOXC</i>	<i>SOX4</i> (Farr et al., 1994)	6p22.3	Кардиогенеза, неурогенеза; развиће панкреаса, лимфопоеза	
	<i>SOX11</i> (Jay et al., 1995)	2p25	Кардиогенеза, неурогенеза;	
	<i>SOX12</i> (Jay et al., 1997) (Претходни назив <i>SOX22</i>)	20p13	Непозната	
<i>SOXD</i>	<i>SOX5</i> (Wunderle et al., 1996)	12p12.1	Развиће скелета; развиће нервне кресте; глиогенеза	
	<i>SOX6</i> (Cohen et al., 2001)	11p15.3	Развиће скелета; глиогенеза; проводљивост миокарда; еритропоеза	
	<i>SOX13</i> (Argentaro et al., 2000)	1q32	Лимфопоеза	
<i>SOXE</i>	<i>SOX8</i> (Pfeifer et al., 2000)	16p13.3	Глиогенеза; остеогенеза; развиће нервне кресте	
	<i>SOX9</i> (Foster et al., 1994)	17q23	Детерминација пола; ходрогенеза; развиће нервне кресте; глиогенеза; кардиогенеза; развиће панкреаса; онкогенеза	
	<i>SOX10</i> (Pusch et al., 1998)	22q13	Развиће нервне кресте; формирање унутрашњег уха	
<i>SOXF</i>	<i>SOX7</i> (Takash et al., 2001)	8p22	Кардиогенеза	
	<i>SOX17</i> (Katoh et al., 2002)	8q11.23	Формирање ендодерма; ангиогенеза	
	<i>SOX18</i> (Stanojic et al., 2000)	20q13.33	Ангиогенеза; кардиогенеза; развиће фоликула длаке	
<i>SOXG</i>	<i>SOX20</i> (Vujic et al., 1998) (Нови назив <i>SOX15</i>)	17p13	Регенерација скелетне мускулатуре	
<i>SOXH</i>	<i>SOX30</i> (Osaki et al., 1999)	5q33	Непозната	

Е (SOX9, SOX10) и F (SOX7, SOX17, SOX18), поседују потентне трансактивационе домене. SOX транскрипциони фактори подгрупе B2 (SOX14 и SOX21) поседују домене на С-терминусу протеина који функционишу као репресорски домени. Показано је да репресори B2 подгрупе *in vivo* репримирају активност SOX гена подгрупе B1 (Uchikawa et al., 1999). SOX15, једини члан групе G, такође поседује трансрепресорски домен који је локализован на С-терминусу (Benganger et al., 2000).

SOX протеини имају способност интеракције са различитим транскрипционим факторима (Kamachi et al., 2000; Wilson & Koopman, 2002). Кроз специфичне интеракције SOX протеини остварују не само јединствене функције у различитим типовима ћелија, већ и различите функције у истим ћелијама. Због тога је избор партнера кључан за остваривање специфичних функција SOX протеина.

4. Функције SOX гена

Током последњих двадесетак година откривене су бројне функције које SOX гени обављају током развића као и у бројним физиолошким процесима током адултног живота кичмењака. Транскрипциони фактори кодирани SOX генима имају кључне улоге у одређивању судбине ћелија, диференцијацији и контроли ембрионалног развића (табела 1) (Lefebvre et al., 2007). SOX гени показују широк профил експресије, активни су у скоро свим ембрионалним ткивима, а нека ембрионална ткива експримирају истовремено и више Sox гена (Lefebvre et al., 2007). Експресија SOX гена је детектована и на адултном ступњу, тако да готово све ћелије у организму експримирају бар један SOX ген.

SOX гени имају улогу у регулацији различитих процеса током развића, од оплодне јајне ћелије до процеса формирања ткива и органа. SOX транскрипциони фактори контролишу самообнављање, одржавање плурипотентности, одређивање и диференцијацију матичних ћелија (Lefebvre et al., 2007; Wegner, 2005). Кроз одређивање судбине ћелија и контролу диференцијације, многи процеси током развића зависе од присуства SOX транскрипционих фактора, почевши са формирањем бластоциста, преко гаструлације, формирања герминативног омотача, па до формирања адултних ткива и органа.

Такође, мутације у *SOX* генима које узрокују промене и неправилно функционисање *SOX* протеина доводе до појаве тешких клиничких синдрома (Lefebvre et al. 2007).

Треба истаћи да је проучавање функција *SOX* гена у великој мери отежано услед делимичне или значајније функционалне редувантности између чланова истих група. Дешава се да инактивација једног *SOX* гена нема значајан фенотипски ефекат, јер његову функцију преузима сродни члан исте групе који има преклапајући профил експресије.

5. *SOXB* гени и неурогенеза

Бројни чланови фамилија *SOX* гена показују преклапајуће профиле експресија у нервном систему током развића као и у адултном мозгу. Експресија појединачних *SOX* гена детектована је у неуралним матичним ћелијама током процеса неуралне диференцијације као и на ступњу завршног сазревања неурона (Lefebvre et al., 2007).

SOX гени групе В (табела 1) експримирају се предоминантно у нервном систему током ембрионалног развића и бројни резултати указују на значајне улоге ових гена у процесу неурогенезе (Stevanovic, 2014).

SOXB1 транскрипциони фактори имају улогу у одржавању неуралних прогенитора (Pevny & Placzek, 2005). *SOX1*, *SOX2* и *SOX3* протеини помажу самообнављање матичних ћелија, учествују у одржавању недиференцираних прогенитора и на тај начин спречавају процес диференцијације у неуроне (Bylund et al., 2003; Pevny & Placzek, 2005). Бројне студије указују да су *SOXB1* гени активни и након рођења, где ови транскрипциони фактори настављају да одржавају неуралне прогениторе у адултном мозгу (Ekonomou et al., 2005; Ferri et al., 2004; Wang et al., 2006). Присуство *SOX2* и *SOX3* транскрипционих фактора је неопходно за одржавање адултних неуралних матичних ћелија у регионима мозга где се одвија адултна неурогенеза (Ferri et al., 2004).

Поред улоге у неуралној диференцијацији, *SOXB1* транскрипциони фактори имају значајне функције и у неким подтипovima постмитотичких неурона. *SOX1* ген показује јаку експресију у ГАБАергичким неуронима вентралног стријатума, а мутације у *SOX2* гену доводе до неуродегенерације и умањене адултне неурогенезе (Lefebvre et al., 2007). *SOX3* ген

обавља своју функцију у подтиповима неурона хипоталамуса (Laumonnier et al., 2002; Rizzoti et al., 2004), а губитак његове функције утиче на број, активност и проводљивост неурона који ослобађају хормон раста. То резултира хипопитутиризмом и менталном ретардацијом које се јављају код пацијената који поседују мутације у *SOX3* гену (Laumonnier et al., 2002; Rizzoti et al., 2004).

6. SOX гени у одржавању плурипотентности и диференцијације матичних ћелија

Бројна истраживања указују на то да SOX транскрипциони фактори имају значајну улогу у одржавању плурипотентности, као и у процесима самообнављања, одређивању судбине и диференцијацији ћелија (Lefebvre et al., 2007; Wegner, 2005).

Матичне ћелије су неодређене/неспесијализоване ћелије које поседују способност умножавања, самообнављања и диференцијације (Mariani, 2003; Pera et al., 2000). Плурипотентне ембрионалне матичне ћелије присутне су у раним ембрионима сисара, а током ембриогенезе ове ћелије губе плурипотентност и почињу диференцијацију ка одређеним специјализованим типовима ћелија који чине ткива и органе одраслог организма. Адултне матичне ћелије, присутне у ткивима одраслог организма, обезбеђују прогениторе из којих ће настати диференциране ћелије. Кроз одговор на специфичне стимулусе, ове ћелије улазе у програм диференцијације у специјализоване типове ћелија и на тај начин омогућавају процес обнављања и регенерације оштећених ткива.

Показано је да SOX транскрипциони фактори, поред способности да индукују или репримирају карактеристике прогениторских ћелија и њихову пролиферацију, имају улогу у активацији експресије ткивно-специфичних гена, тако да су неопходни за терминалну диференцијацију у различите типове специјализованих ћелија. Тако је показано да SOX2, поред одржавања неуралних матичних ћелија, има улогу и у неуралној диференцијацији. SOX1, SOX2 и SOX3 су неопходни за одржавање неуралних прогениторских ћелија, а генерисање неурона из матичних ћелија зависно је од инхибиције њихове експресије од стране пронеуралних протеина (Bylund et al., 2003; Pevny & Placzek, 2005).

Такође, најновија истраживања су показала да се генетичко репрограмирање адултних соматских ћелија и продукција индукованих плурипотентних матичних ћелија може постићи у *in vitro* условима форсираном експресијом транскрипционих фактора OCT-3/4, SOX2, KLF4 и c-MYC (Takahashi et al., 2007; Wernig et al., 2007). Поред SOX2, форсирана експресија и других чланова ове мултигенске фамилије, укључујући транскрипционе факторе SOX1, SOX3, SOX15 и SOX18, такође доводи до репрограмирања адултних ћелија, али са нешто смањеном ефикасношћу (Nakagawa et al., 2008).

7. SOX гени и сигнални путеви активни током неурогенезе и онкогенезе

Досадашња истраживања су показала да регулаторни механизми одговорни за неурогенезу и онкогенезу зависе од сигналних путева који су дефинисани координисаном активношћу бројних транскрипционих фактора. Међу овим факторима значајно место припада SOX транскрипционим факторима који имају кључне улоге у овим процесима.

Експресија *SOXB1* гена неопходна је за настанак неуралних прогенитора и одржава се у популацији ових ћелија током развића нервног система. Такође, ови гени настављају да одржавају популацију неуралних прогенитора и у адултном мозгу, контролишући адултну неурогенезу (Koop et al., 2008; Masui et al., 2007; Mitsui et al., 2003). Због важних улога коју обављају, веома је значајно проучавање механизма регулације експресије *SOXB1* гена, као и сигналних путева који утичу на њихову активност. Показано је да Wnt и Hedgehog (HH) сигнални путеви утичу на пролиферацију и диференцијацију неуралних матичних ћелија током ембрионалног развића, као и током адултне неурогенезе у хипокампусу (Lai et al., 2003; Wexler et al., 2009). Сходно томе анализиран је утицај ових сигналних путева на регулацију експресије одабраних *SOX* гена човека.

Wnt пут је активан у бројним ћелијским процесима током развића, као и у процесима диференцијације, миграције и програмиране смрти ћелија (Wexler et al., 2009; Pecina-Slaus, 2010). Овај сигнални пут је кључан за контролу баланса између одржавања плурипотентности и диференцијације ембрионалних и адултних матичних ћелија (Agathocleous et al., 2009; Holmberg et al., 2008; Oosterveen et al., 2012).

У циљу испитивања потенцијалне функционалне повезаности компоненти канонског Wnt сигналног пута и SOXB1 протеина, праћен је утицај стимулације и инхибиције Wnt сигнализације на експресију SOXB1 протеина у NT2/D1 ћелијама. NT2/D1 ћелије су излагане дејству модулятора Wnt сигналног пута, као што су литијум-хлорид и кверцетин, и праћен је ефекат ових модулятора на вијабилност и степен пролиферације ових ћелија.

Стимулација Wnt сигналног пута литијум-хлоридом доводи до повећања укупне количине β -катенина, централног ефекторског молекула овог сигналног пута, и његове транслокације у једро, што доводи до активације експресије циљних гена. Ова стимулација доводи до смањења нивоа експресије SOX2 и SOX3 протеина, док ниво SOX1 протеина остаје непромењен (Mojsin et al., 2015). Утврђена је негативна повратна спрега између експресије β -катенина и SOX2 протеина у NT2/D1 ћелијама. Ова истраживања су показала да компоненте Wnt сигналног пута и SOXB1 транскрипциони фактори чине комплексну функционалну мрежу која остварује активност у плурипотентним NT2/D1 ћелијама.

Кверцетин, биљни флавоноид, примењује се у терапији канцера зато што има изражено антиканцерогено дејство. Показано је да кверцетин врло ефикасно инхибира Wnt сигнални пут, смањује вијабилност NT2/D1 ћелија, инактивира експресију Wnt циљних гена, као и фактора плурипотентности (SOX2, Oct4 и Nanog) (Mojsin et al., 2014). Утврђено је да кверцетин индукује апоптозу и инхибира пролиферацију, адхезију и миграторни потенцијал NT2/D1 ћелија. Добијени резултати указују на то да би кверцетин, као потентни инхибитор Wnt сигналног пута, могао наћи терапеутску примену у третману малигнитета са поремећеном функцијом Wnt сигналног пута (Mojsin et al., 2014).

Hedgehog (HH) сигнални пут има значајну улогу у контроли нормалне ћелијске диференцијације и ембрионалног развића, док је његова активност знатно смањена код адулта (Ingham et al., 2011). Измењена регулација овог сигналног пута везује се за настанак многих врста канцера (Pasca di Magliano et al., 2003; Jiang et al., 2008). Показано је да током развоја канцера и појаве метастаза HH сигнални пут остварује функције кроз сложене интеракције са другим сигналним путевима и регулаторним протеинима. Док је функционална

веза између НН сигналног пута и *SOX* гена током ембрионалног развића добро проучена (Hargrave et al., 2000; Scotting et al., 1996), сазнања о њиховим међусобним интеракцијама у ћелијама канцера су оскудна (Jiang et al., 2008).

Анализирана је улога НН сигналног пута у регулацији експресије хуманог *SOX18* гена и утицај модулације овог сигналног пута на пролиферацију, вијабилност и миграцију ћелија канцера грлића материце. Показано је да антагонист НН сигналног пута инхибира пролиферацију и вијабилност и смањује миграцију ћелија канцера грлића материце, док агониста овог сигналног пута стимулише наведене процесе (Petrovic et al., 2015). Утврђено је да је експресија *SOX18* гена у ћелијама карцинома грлића материце регулисана *GLI1* и *GLI2* транскрипционим факторима, финалним ефекторима НН сигналне каскаде. Такође, показано је да примена НН инхибитора доводи до смањења експресије овог гена. Тиме је први пут показано да је један *SOX* ген директни таргет НН сигналног пута у ћелијама канцера, што потврђује њихову функционалну интеракцију (Petrovic et al., 2015). Пошто повећана експресија *SOX18* гена промовише малигно ширење, примена НН инхибитора отвара могућност новог терапеутског приступа у лечењу карцинома грлића материце.

Остварени резултати допринели су бољем разумевању комплексне интеракције *SOX* протеина и сигналних путева у плурипотентним ћелијама, раним фазама неуралне диференцијације, као и у процесу онкогенезе.

8. Транскрипциона регулација експресије *SOX* гена током *in vitro* неуралне диференцијације

Поређења хуманих ембрионалних матичних и ембрионалних карциномских ћелија показала су да ова два типа ћелија деле бројне морфолошке и фенотипске карактеристике (Thompson et al., 1984). *NT2/D1* су ћелије хуманог ембрионалног карцинома које су изоловане из метастаза тумора герминативних ћелија тестиса. Ове ћелије по морфологији, експресији површинских антигена, биохемијским особинама, диференцијацији, као и регулацији експресије гена, показују велику сличност са ембрионалним матичним ћелијама (Andrews, 1998). У присуству ретиноичне киселине ове ћелије неповратно улазе у процес неуралне диференцијације који резултира

појавом зрелих неурона 4 недеље након индукције (Andrews, 1984; Andrews et al., 1986). Због тога ове ћелије представљају идеалан *in vitro* модел систем за проучавање гена укључених у контролу неуралне диференцијације. Претходна истраживања су показала да су ране фазе диференцијације и неуралне индукције праћене привременим повећањем нивоа експресије *SOX3* гена и смањеном експресијом *SOX2* гена (Stevanovic, 2003). У даљим истраживањима детаљно је анализиран профил експресије SOXB транскрипционих фактора (*SOX1*, *SOX2*, *SOX3*, *SOX14* и *SOX21*) током 4 недеље *in vitro* неуралне диференцијације NT2/D1 ћелија, као и у зрелим неуронима. Показано је да у овом периоду постоје флукуације у нивоу експресије *SOX1* гена, да се експресије *SOX2* и *SOX14* гена постепено повећавају, а да након почетног повећања следи смањење експресије *SOX3* гена (Porovic et al., 2014). Током диференцијације није запажена експресија *SOX21* гена. Експресија *SOX14* гена детектована је и у зрелим неуронима (Porovic et al., 2014).

Због важне улоге коју SOXB транскрипциони фактори имају у процесу неуралне диференцијације, проучавана је контрола њихове експресије. Истраживања су обухватала анализу регулације експресије оних *SOX* гена за које је претходно показано да су укључени у неуралну диференцијацију (*SOX2*, *SOX3* и *SOX14*). Посебна пажња је посвећена генима *SOX2* и *SOX3* јер су претходна истраживања показала промену активности ових гена током раних фаза неуралне диференцијације NT2/D1 ћелија, индуковане ретиноичном киселином (48 часова након индукције), када се дешавају иреверзибилне промене које ћелије уводе у програм неуралне диференцијације. Због тога је анализа транскрипционе регулације експресије ових гена веома значајна за идентификацију сигналних молекула и транскрипционих фактора укључених у контролу популације неуралних прогенитора и регулацију неурогенезе (Stevanovic, 2014).

Функционалне анализе су показале да су транскрипциони фактори Sp1 (Specificity protein 1), USF1 (Upstream stimulatory factor 1), NF-Y (Nuclear factor Y), CREB (cAMP response element-binding), MAZ (Myc-associated zinc finger protein), RXR (Retinoid X receptor), MEIS (Myeloid ecotropic viral integration site 1) и PBX1 (Pre-B-cell leukemia transcription factor 1) укључени у регулацију базалне активности *SOX3* гена

(Kovacevic-Grujicic et al., 2008A; Kovacevic-Grujicic et al., 2008B; Kovacevic Grujicic et al., 2005; Krstic et al., 2007; Mojsin et al., 2006; Mojsin & Stevanovic, 2010; Nikcevic et al., 2008). Насупрот томе, показано је да ZBP-89 (Zinc finger binding protein 89) и TGIF (Transforming growth factor-beta-induced factor) делују као репресори који инактивирају експресију *SOX3* гена. Паралелно, показано је и да су RXR α , PBX1/MEIS1 и NF- Υ главни медијатори активације *SOX3* гена ретиноичном киселином (Krstic et al., 2007; Mojsin et al., 2006; Nikcevic et al., 2008; Savic et al., 2009).

Ови резултати су показали да експресија *SOX3* гена зависи од интеракције бројних контролних елемената и транскрипционих фактора који контролишу како базалну, тако и ретиноичном киселином индуковану експресију овог гена.

Имајући у виду функционалну редундантност и преклапајући профил експресије чланова SOXB1 подгрупе током развића, један од циљева истраживања био је испитивање заједничких аспеката регулације експресије хуманих *SOX2* и *SOX3* гена. Анализирани су они фактори за које је претходно показано да су укључени у модулацију активности хуманог *SOX3* гена. Резултати ових истраживања су показали да општи транскрипциони фактори (NF- Υ , Sp1 и MAZ), чланови TALE фамилије протеина (Pbx1 и Meis1), као и ретиноичном киселином активиран нуклеарни рецептор RXR α доводе до повећане експресије *SOX2* гена (Milivojevic et al., 2010).

9. Ефекат модулације експресије одабраних *SOX* гена на неуралну диференцијацију

Анализиран је утицај повећане експресије *SOX2* гена на одржавање плурипотентности, пролиферацију и неуралну диференцијацију NT2/D1 ћелија. Стабилном трансфекцијом NT2/D1 ћелија генерисани су ћелијски клонови са повећаном експресијом *SOX2* гена (Drakulic et al., 2012). Утицај на неуралну диференцијацију био је праћен анализом експресије маркера плурипотентности (Oct4, Nanog, SOX2, REST), као и маркера три фазе неуралне диференцијације (фаза појаве неуралних прогенитора; фаза изласка одређених прогенитора из ћелијског циклуса; фаза терминално диференцираних неурона). Код ћелијских клонова са повећаном експресијом *SOX2* гена детектовано је смањење експресије кључних мар-

кера плурипотентности током третмана ретиноичном киселином, што указује да су ћелијски клонови задржали способност диференцијације. Такође, показано је да је експресија маркера друге и треће фазе неуралне диференцијације повећана код ћелијских клонова третираних ретиноичном киселином током три недеље. Показано је да су ћелијски клонови који поседују конститутивно повећану експресију *SOX2* гена успели да уђу у програм неуралне диференцијације, али су у односу на *wt* NT2/D1 ћелије генерисали мањи број терминално диференцираних неурона. Ови резултати показују да при повећаној експресији *SOX2* гена ћелијски клонови под дејством ретиноичне киселине улазе у програм неуралне диференцијације који је праћен експанзијом неуралних прогенитора и који резултира смањењем броја зрелих неурона (Klaajn et al., 2014). Ове анализе су показале да је конститутивно повећана експресија *SOX2* гена имала утицај на финални исход неуралне диференцијације NT2/D1 ћелија и да је деликатна равнотежа између диференцираног и недиференцираног стања условљена нивоом експресије *SOX2* гена.

10. Ефекат модулације експресије *SOX2* гена на малигни потенцијал

Поред улоге у одржавању плурипотентности, *SOX2* ген има улогу и у онкогенези кроз утицај на миграцију и инвазивност ћелија и њихов метастатски потенцијал (Liu et al., 2013). Висок ниво експресије овог гена карактеристичан је и за матичне ћелије канцера које имају способност самообнављања и диференцијације у различите типове ћелија присутне у различитим врстама тумора (Castillo et al., 2012). Неки аутори сугеришу да малигни тумори настају неконтролисано деобом матичних ћелија канцера које су изгубиле способност регулације диференцијације (Castillo et al., 2012).

Због тога је један од циљева истраживања био испитивање утицаја повећане експресије *SOX2* гена на малигни потенцијал ћелија у култури. Показано је да ћелијски клонови са конститутивном експресијом *SOX2* гена брже мигрирају у поређењу са паренталном линијом. Поред тога, ћелије ових клонова имају тенденцију да мигрирају појединачно, за разлику од NT2/D1 ћелија које у празан простор улазе у групама од неколико ћелија. У празном простору ћелије клонова крећу се

хаотично и прелазе већу удаљеност, за разлику од NT2/D1 ћелија код којих је уочена тенденција праволинијског кретања (Drakulic et al., 2015). Ови резултати указују да повећана експресија *SOX2* гена утиче на миграторна својства NT2/D1 ћелија, кроз повећавање брзине и начина кретања ћелија, што доприноси расветљавању улоге *SOX2* у процесима метастазе канцера.

Поред тога, показано је да кверцетин редукује плурипотентност, миграцију и адхезију NT2/D1 ћелија путем инхибиције Wnt/ β -катенин сигналног пута и утишавања експресије фактора плурипотентности, укључујући и *SOX2* ген (Mojsin et al., 2015).

У даљем раду показано је да повећана експресија *SOX18* гена значајно промовише миграцију и инвазију ћелија цервикалног канцера *in vitro*. Промовисање миграције указује на улогу *SOX18* гена у ширењу малигнух тумора које је, бар делимично, под утицајем активације HH сигналног пута (Petrovic et al., 2015).

Сви ови резултати доприносе бољем разумевању и расветљавању улоге *SOX* гена у малигнуом потенцијалу ћелија, као и у процесима који стоје у основи појава метастаза канцера.

11. Закључак

У последњих двадесетак година многобројна истраживања широм света дала су допринос открићу кључних улога *SOX* гена током развића, како у физиолошким тако и у патолошким процесима. Расветљавање молекуларних механизма у којима учествују *SOX* гени представља значајан допринос открићу сигналних путева и регулаторних мрежа транскрипционих фактора који контролишу плурипотентност, одређивање и диференцијацију ћелија.

Истраживања *SOX* гена омогућила су откривање молекуларне основе настанка многобројних болести, укључујући и малигне. Такође, ова истраживања су допринела развоју нових стратегија базираних на матичним ћелијама које налазе све већу примену у регенеративној медицини.

Литература

1. Agathocleous, M., I. Iordanova, M. I. Willardsen, X. Y. Xue, M. L. Vetter, W. A. Harris, K. B. Moore. "A directional Wnt/beta-catenin-Sox2-proneural pathway regulates the transition from proliferation to differentiation in the *Xenopus* retina". *Development* 136 (2009): 3289–3299;
2. Andrews, P. W. "Retinoic acid induces neuronal differentiation of a cloned human embryonal carcinoma cell line in vitro". *Dev. Biol.* 103 (1984): 285–293;
3. Andrews, P. W., E. Gonczol, S. A. Plotkin, M. Dignazio, J. W. Oosterhuis. "Differentiation of TERA-2 human embryonal carcinoma cells into neurons and HCMV permissive cells. Induction by agents other than retinoic acid". *Differentiation* 31 (1986): 119–126;
4. Andrews, P. W. "Teratocarcinomas and human embryology: pluripotent human EC cell lines. Review article". *Apms* 106 (1998): 158–167; discussion 67–68;
5. Argentaro, A., J. Olsson, R. Critcher, S. G. McDowall, V. R. Harley. "Genomic characterisation and fine mapping of the human SOX13 gene". *Gene* 250 (2000): 181–189;
6. Arsic, N., T. Rajic, S. Stanojic, P. N. Goodfellow, M. Stevanovic. "Characterisation and mapping of the human SOX14 gene". *Cytogenetics and Cell Genetics* 83 (1998): 139–146;
7. Beranger, F., C. Mejean, B. Monier, P. Berta, M. Vandromme. "Muscle differentiation is antagonized by SOX15, a new member of the SOX protein family". *J. Biol. Chem.* 275 (2000): 16103–16109;
8. Bowles, J., G. Schepers, P. Koopman. "Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators". *Dev. Biol.* 227 (2000): 239–252;
9. Bylund, M., E. Andersson, B. G. Novitsch, J. Muhr. "Vertebrate neurogenesis is counteracted by Sox1–3 activity". *Nat. Neurosci.* 6 (2003): 1162–1168;
10. Castillo, S. D., M. Sanchez-Cespedes. "The SOX family of genes in cancer development: biological relevance and opportunities for therapy". *Expert Opin. Ther. Targets* 16 (2012): 903–919;
11. Cohen-Barak, O., N. Hagiwara, M. F. Arlt, J. P. Horton, M. H. Brilliant. "Cloning, characterization and chromosome mapping of the human SOX6 gene". *Gene* 265 (2001): 157–164;
12. Denny, P., S. Swift, N. Brand, N. Dabhade, P. Barton, A. Ashworth. "A conserved family of genes related to the testis determining gene, SRY". *Nucleic Acids Res.* 20 (1992): 2887;
13. Drakulic, D., A. Krstic, M. Stevanovic. "Establishment and initial characterization of SOX2-overexpressing NT2/D1 cell clones". *Genet. Mol. Res.* 11 (2012): 1385–1400;
14. Drakulic, D., J. M. Vicentic, M. Schwirtlich, J. Tomic, A. Krstic, A. Klajn, M. Stevanovic. "The overexpression of SOX2 affects the migration of human teratocarcinoma cell line NT2/D1". *An. Acad. Bras. Cienc.* 87 (2015): 389–404;

15. Ekonomou, A., I. Kazanis, S. Malas, H. Wood, P. Alifragis et al. "Neuronal migration and ventral subtype identity in the telencephalon depend on SOX1". *PLoS Biol.* 3 (2005): e186;
16. Farr, C. J., D. J. Easty, J. Ragoussis, J. Collignon, R. Lovell-Badge, P. N. Goodfellow. "Characterization and mapping of the human SOX4 gene". *Mammalian Genome* 4 (1994): 577–584;
17. Ferri, A. L., M. Cavallaro, D. Braidia, A. Di Cristofano, A. Canta et al. "Sox2 deficiency causes neurodegeneration and impaired neurogenesis in the adult mouse brain". *Development* 131 (2004): 3805–3819;
18. Foster, J. W., M. A. Dominguez-Steglich, S. Guioli, C. Kwok, P. A. Weller, M. Stevanovic, J. Weissenbach, S. Mansour, I. D. Young, P. Goodfellow et al. "Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene". *Nature* 372 (1994): 525–530;
19. Gubbay, J., J. Collignon, P. Koopman, B. Capel, A. Economou et al. "A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes". *Nature* 346 (1990): 245–250;
20. Guth, S. I., M. Wegner. "Having it both ways: Sox protein function between conservation and innovation". *Cell Mol. Life Sci.* 65 (2008): 3000–3018;
21. Hargrave, M., A. Karunaratne, L. Cox, S. Wood, P. Koopman, T. Yamada. "The HMG box transcription factor gene Sox14 marks a novel subset of ventral interneurons and is regulated by sonic hedgehog". *Dev. Biol.* 219 (2000): 142–153;
22. Harley, V. R., R. Lovell-Badge, P. N. Goodfellow. "Definition of a consensus DNA binding site for SRY". *Nucleic Acids Res.* 22 (1994): 1500–1501;
23. Hokamp, K., A. McLysaght, K. H. Wolfe. "The 2R hypothesis and the human genome sequence". *J. Struct. Funct. Genomics* 3 (2003): 95–110;
24. Holmberg, J., E. Hansson, M. Malewicz, M. Sandberg, T. Perlmann, U. Lendahl, J. Muhr. "SoxB1 transcription factors and Notch signaling use distinct mechanisms to regulate proneural gene function and neural progenitor differentiation". *Development* 135 (2008): 1843–1851;
25. Ingham P. W., A. P. McMahon. "Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles". *Genes Dev.* 15 (2001): 3059–3087;
26. Jay, P., C. Goze, C. Marsollier, S. Taviaux, J. P. Hardelin et al. "The human SOX11 gene: cloning, chromosomal assignment and tissue expression". *Genomics* 29 (1995): 541–545;
27. Jay, P., I. Sahly, C. Goze, S. Taviaux, F. Poulat et al. "SOX22 is a new member of the SOX gene family, mainly expressed in human nervous tissue". *Human Molecular Genetics* 6 (1997): 1069–1077;
28. Jiang, J., C. C. Hui. "Hedgehog signaling in development and cancer". *Dev Cell.* 15 (2008): 801–812;
29. Kamachi, Y., M. Uchikawa, H. Kondoh. "Pairing SOX off: with partners in the regulation of embryonic development". *Trends Genet.* 16 (2000): 182–187;
30. Katoh, M. "Molecular cloning and characterization of human SOX17". *Int. J. Mol. Med.* 9 (2002): 153–157;

31. Klajn, A., D. Drakulic, M. Tomic, Z. Pavkovic, M. Schwirtlich, M. Stevanovic. "SOX2 overexpression affects neural differentiation of human pluripotent NT2/D1 cells". *Biochemistry Biokhimiia* 79 (2014): 1172–1182;
32. Kopp, J. L., B. D. Ormsbee, M. Desler, A. Rizzino. "Small increases in the level of Sox2 trigger the differentiation of mouse embryonic stem cells". *Stem. Cells* 26 (2008): 903–911;
33. Kovacevic-Grujicic, N., M. Mojsin, A. Krstic, M. Stevanovic. "Functional characterization of the human SOX3 promoter: identification of transcription factors implicated in basal promoter activity". *Gene* 344 (2005): 287–297;
34. Kovacevic-Grujicic, N., M. Mojsin, J. Djurovic, I. Petrovic, M. Stevanovic. "Comparison of promoter regions of SOX3, SOX14 and SOX18 orthologs in mammals". *DNA Sequence* 19 (2008): 185–194-A.
35. Kovacevic-Grujicic, N., K. K. Yokoyama, M. Stevanović. "Trans-activation of the human SOX3 promoter by MAZ in NT2/D1 cells". *Archives of Biological Sciences* 60 (2008): 379–387-B.
36. Krstic, A., M. Mojsin, M. Stevanovic. "Regulation of SOX3 gene expression is driven by multiple NF-Y binding elements". *Arch. Biochem. Biophys.* 467 (2007): 163–173;
37. Lai, K., B. K. Kaspar, F. H. Gage, D. V. Schaffer. "Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo". *Nat. Neurosci.* 6 (2003): 21–27;
38. Laumonier, F., N. Ronce, B. C. Hamel, P. Thomas, J. Lespinasse et al. "Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency". *Am. J. Hum. Genet.* 71 (2002): 1450–1455;
39. Lefebvre, V., B. Dumitriu, A. Penzo-Mendez, Y. Han, B. Pallavi. "Control of cell fate and differentiation by Sry-related high-mobility-group box (Sox) transcription factors". *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 39 (2007): 2195–2214;
40. Liu, K., B. Lin, M. Zhao, X. Yang, M. Chen, A. Gao, F. Liu, J. Que, X. Lan. "The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis". *Cell Signal.* 25 (2013): 1264–1271;
41. Malas, S., S. M. Duthie, F. Mohri, R. Lovell-Badge, V. Episkopou. "Cloning and mapping of the human SOX1: a highly conserved gene expressed in the developing brain". *Mammalian Genome* 8 (1997): 866–868;
42. Malas, S., S. Duthie, P. Deloukas, V. Episkopou. "The isolation and high-resolution chromosomal mapping of human SOX14 and SOX21; two members of the SOX gene family related to SOX1, SOX2, and SOX3". *Mammalian Genome* 10 (1999): 934–937;
43. Mariani, S. M. „Stem cells: dreams or reality?" *MedGenMed* 5 (2003): 23;
44. Masui, S., Y. Nakatake, Y. Toyooka, D. Shimosato, R. Yagi et al. "Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells". *Nat Cell Biol* 9 (2007): 625–635;
45. Milivojevic, M., G. Nikcevic, N. Kovacevic Grujicic, A. Krstic, M. Mojsin, D. Drakulic, M. Stevanovic. "Involvement of ubiquitous and TALE transcription factors, as well as liganded RXRalpha in the regulation of human

- SOX2 gene expression in NT2/D1 embryonal carcinoma cell line". *Arch. Biol. Sci.* 62 (2010): 199–210;
46. Mitsui, K., Y. Tokuzawa, H. Itoh, K. Segawa, M. Murakami et al. "The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells". *Cell* 113 (2003): 631–642;
 47. Mojsin, M., N. K. Grujicic, G. Nikcevic, A. Krstic, T. Savic, M. Stevanovic. "Mapping of the RXRalpha binding elements involved in retinoic acid induced transcriptional activation of the human SOX3 gene". *Neurosci. Res.* 56 (2006): 409–418;
 48. Mojsin, M., M. Stevanovic. "PBX1 and MEIS1 up-regulate SOX3 gene expression by direct interaction with a consensus binding site within the basal promoter region". *Biochemical Journal* 425 (2010): 107–116;
 49. Mojsin, M., J. M. Vicentic, M. Schwirtlich, V. Topalovic, M. Stevanovic. "Quercetin reduces pluripotency, migration and adhesion of human teratocarcinoma cell line NT2/D1 by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling". *Food Funct.* 5 (2014): 2564–2573;
 50. Mojsin, M., V. Topalovic, J. M. Vicentic, M. Schwirtlich, D. Stanisavljevic, D. Drakulic, M. Stevanovic. "Crosstalk between SOXB1 proteins and WNT/ β -catenin signaling in NT2/D1 cells". *Histochem. Cell. Biol.* 144 (2015): 429–441;
 51. Nakagawa, M., M. Koyanagi, K. Tanabe, K. Takahashi, T. Ichisaka et al. "Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts". *Nat. Biotechnol.* 26 (2008): 101–106;
 52. Nikcevic, G., T. Savic, N. Kovacevic-Grujicic, M. Stevanovic. "Up-regulation of the SOX3 gene expression by retinoic acid: characterization of the novel promoter-response element and the retinoid receptors involved". *J. Neurochem.* 107 (2008): 1206–1215;
 53. Osaki, E., Y. Nishina, J. Inazawa, N. G. Copeland, D. J. Gilbert et al. "Identification of a novel Sry-related gene and its germ cell-specific expression". *Nucleic. Acids Res.* 27 (1999): 2503–2510;
 54. Oosterveen, T., S. Kurdija, Z. Alekseenko, C. W. Uhde, M. Bergsland, M. Sandberg, E. Andersson, J. M. Dias, J. Muhr, J. Ericson. "Mechanistic differences in the transcriptional interpretation of local and long-range Shh morphogen signaling". *Dev. Cell.* 23 (2012): 1006–1019;
 55. Pasca di Magliano, M., M. Hebrok. "Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance". *Nat. Rev. Cancer* 3 (2003): 903–911;
 56. Pecina-Slaus, H. "Wnt signal transduction pathway and apoptosis: a review". *Cancer Cell Int.* 10 (2010): 22;
 57. Pera, M. F., B. Reubinoff, A. Trounson. "Human embryonic stem cells". *Journal of Cell Science* 113 (Pt 1) (2000): 5–10;
 58. Petrovic, I., M. Milivojevic, J. Popovic, M. Schwirtlich, B. Rankovic, M. Stevanovic. "SOX18 is a novel target gene of Hedgehog signaling in cervical carcinoma cell lines". *PLoS One.* 10 (11) (2015): e0143591;
 59. Pevny, L., M. Placzek. "SOX genes and neural progenitor identity". *Curr. Opin. Neurobiol.* 15 (2005): 7–13;

60. Pevny, L. H., R. Lovell-Badge. "Sox genes find their feet". *Curr. Opin. Genet. Dev.* 7 (1997): 338–344;
61. Pfeifer, D., F. Poulat, E. Holinski-Feder, F. Kooy, G. Scherer. "The SOX8 gene is located within 700 kb of the tip of chromosome 16p and is deleted in a patient with ATR-16 syndrome". *Genomics* 63 (2000):108–116;
62. Popovic, J., D. Stanisavljevic, M. Schwirtlich, A. Klajn, J. Marjanovic, M. Stevanovic. "Expression analysis of SOX14 during retinoic acid induced neural differentiation of embryonal carcinoma cells and assessment of the effect of its ectopic expression on SOXB members in HeLa cells". *PLoS One* 9 (3) (2014): e91852;
63. Pusch, C., E. Hustert, D. Pfeifer, P. Sudbeck, R. Kist et al. "The SOX10/Sox10 gene from human and mouse: sequence, expression, and transactivation by the encoded HMG domain transcription factor". *Human Genetics* 103 (1998): 115–123;
64. Rizzoti, K., S. Brunelli, D. Carmignac, P. Q. Thomas, I. C. Robinson, R. Lovell-Badge. "SOX3 is required during the formation of the hypothalamo-pituitary axis". *Nat. Genet.* 36 (2004): 247–255;
65. Savic, T., M. Stevanovic, G. Nikcevic. "Retinoic acid-induced SOX3 gene expression in NT2/D1 cells is RXR homodimer-independent". *Archives of Biological Sciences* 61 (2009): 631–638;
66. Schepers, G. E., R. D. Teasdale, P. Koopman. "Twenty pairs of sox: extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families". *Dev. Cell.* 3 (2002): 167–170;
67. Scotting, P. J., M. Rex. "Transcription factors in early development of the central nervous system". *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 22 (1996): 469–481;
68. Sinclair, A. H., P. Berta, M. S. Palmer, J. R. Hawkins, B. L. Griffiths et al. "A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif". *Nature* 346 (1990): 240–244;
69. Stanojcic, S., M. Stevanovic. "The human SOX18 gene: cDNA cloning and high resolution mapping". *Biochimica et Biophysica Acta* 1492 (2000): 237–241;
70. Stevanovic, M. "Modulation of SOX2 and SOX3 gene expression during differentiation of human neuronal precursor cell line NTERA2". *Mol. Biol. Rep.* 30 (2003): 127–132;
71. Stevanovic, M., R. Lovell-Badge, J. Collignon, P. N. Goodfellow. "SOX3 is an X-linked gene related to SRY". *Hum. Mol. Genet.* 2 (1993): 2013–2018;
72. Stevanovic, M., O. Zuffardi, J. Collignon, R. Lovell-Badge, P. Goodfellow. "The cDNA sequence and chromosomal location of the human SOX2 gene". *Mammalian Genome* 5 (1994): 640–642;
73. Stevanović, M. „SOX geni: struktura, regulacija ekspresije i funkcija“. *Glas – Srp. akad. nauka umet., Od. prir.-mat. nauka.* Knj. 61 (2014): 111–129;
74. Takahashi, K., K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131 (2007): 861–872;
75. Takash, W., J. Canizares, N. Bonneaud, F. Poulat, M. G. Mattei et al. "SOX7 transcription factor: sequence, chromosomal localisation, expression, trans-

- activation and interference with Wnt signalling". *Nucleic Acids Res.* 29 (2001): 4274–4283;
76. Thompson, S., P. L. Stern, M. Webb, F. S. Walsh, W. Engstrom et al. "Cloned human teratoma cells differentiate into neuron-like cells and other cell types in retinoic acid". *J. Cell Sci.* 72 (1984): 37–64;
77. Uchikawa, M., Y. Kamachi, H. Kondoh. "Two distinct subgroups of Group B Sox genes for transcriptional activators and repressors: their expression during embryonic organogenesis of the chicken". *Mech. Dev.* 84 (1999): 103–120;
78. Vujic, M., T. Rajic, P. N. Goodfellow, M. Stevanovic. "cDNA characterization and high resolution mapping of the human SOX20 gene". *Mammalian Genome* 9 (1998):1059–1061;
79. Wang, T. W., G. P. Stromberg, J. T. Whitney, N. W. Brower, M. W. Klymkowsky, J. M. Parent. "Sox3 expression identifies neural progenitors in persistent neonatal and adult mouse forebrain germinative zones". *J. Comp. Neurol.* 497 (2006): 88–100,
80. Wegner, M. "From head to toes: the multiple facets of Sox proteins". *Nucleic Acids Res.* 27 (1999):1409–1420;
81. Wegner, M. "Secrets to a healthy Sox life: lessons for melanocytes". *Pigment Cell Res.* 18 (2005): 74–85;
82. Wernig, M., A. Meissner, R. Foreman, T. Brambrink, M. Ku et al. "In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state". *Nature* 448 (2007): 318–324;
83. Wexler, E. M., A. Paucer, H. I. Kornblum, T. D. Palmer, D. H. Geschwind. "Endogenous Wnt signaling maintains neural progenitor cell potency". *Stem Cells.* 27 (2009): 1130–1141;
84. Wilson, M., P. Koopman. "Matching SOX: partner proteins and co-factors of the SOX family of transcriptional regulators". *Curr. Opin. Genet. Dev.* 12 (2002): 441–446;
85. Wright, E. M., B. Snopek, P. Koopman. "Seven new members of the Sox gene family expressed during mouse development". *Nucleic Acids Res.* 21 (1993): 744.
86. Wunderle VM, Critcher R, Ashworth A, Goodfellow PN. "Cloning and characterization of SOX5, a new member of the human SOX gene family". *Genomics* 36 (1996): 354–358.