

ТРИБИНА БИБЛИОТЕКЕ САНУ

ГОДИНА VI

БРОЈ 6

SERBIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

THE SASA LIBRARY FORUM

YEAR VI
VOLUME 6

Accepted on December 26th 2017, at the 10th meeting of the SASA Department of
Language and Literature, following the reviews of academician
Nada Milošević-Dorđević and academician *Predrag Piper*

Editor-in-chief
academician
MIRO VUKSANOVIĆ

BELGRADE
2018

ISSN 2335-0121

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

ТРИБИНА БИБЛИОТЕКЕ САНУ

ГОДИНА VI

БРОЈ 6

Примљено на X скупу Одељења језика и књижевности
од 26. децембра 2017. године, на основу рецензија академика
Насе Милошевић-Ђорђевић и академика *Предрага Пићера*

Уредник
академик
МИРО ВУКСАНОВИЋ

БЕОГРАД
2018

© Српска академија наука и уметности, 2018

Трибина Библиотеке САНУ основана је да приказује јавности нове књиге чланова САНУ, нова издања САНУ и њених института, из свих области наука и уметности. Први уредник Трибине био је академик Никша Стипчевић, управник Библиотеке САНУ од 1991. до 2011. године. Од октобра 2011. године уредник Трибине је академик Миро Вуксановић, управник Библиотеке САНУ.

Годишњак *Трибина Библиотеке САНУ* покренут је 2013. године. У првом броју донет је целовит преглед приказаних књига у Салону САНУ од 1991. до јуна 2011. године, а потом, у хронолошком низу, текстови казани на Трибини од новембра 2011. до краја 2012. године. У другом броју штампани су текстови са Трибине из 2013. године. У трећем броју објављени су текстови са Трибине из 2014. године. У четвртм броју су текстови са Трибине из 2015. године. У петом броју су текстови са Трибине из 2016. године. У шестом броју су текстови са Трибине из 2017. године.

Прилози се објављују без измена. Дати су наслови где их није било на саопштењима.

ТРИБИНА БИБЛИОТЕКЕ САНУ
17. I 2017 – 5. XII 2017.

Уредник
академик Миро Вуксановић

Стручне сараднице
Стасја Церовић • Биљана Јоцић

САДРЖАЈ

<i>Византијско наслеђе и српска уметности. Књ. 1–3 / главни уредници Љубомир Максимовић, Јелена Триван</i>	<i>11</i>
<i>Едиција Корени : српске земље, насеља, порекло сјановништва и обичаји [фотиописко издање радова Јована Цвијића и његових следбеника] / уредник и приређивач Борисав Челиковић</i>	<i>25</i>
<i>Пруси и виолина у Забели : о Михаилу Ђурићу њоводом његовогодишњице његовој ујокојења : (2011–2016) / Данило Н. Басић</i>	<i>43</i>
<i>Чувар достојанства филозофије : сјоменица о годишњици смрти академика Михаила Ђурића : (1925–2011) / приредио Данило Н. Басић</i>	<i>43</i>
<i>Наука : сјање, сјаијеија, ѡрсјектѡве : зборник радова са научној скуја одржаној 5. и 6. јуна 2015. / уредник Александар Косић</i>	<i>57</i>
<i>Свејлоси у развоју друштва : ѡрошлоси, садашњоси и будућноси / уредници Зоран В. Појовић, Бранислав Јеленковић</i>	<i>63</i>
<i>Минерални ресурси никла у Србији и уицај на живошину средину / уредник Видојко Јовић</i>	<i>81</i>
<i>Фауна реишних водоземаца Србије / Георј Цукић, Тања Д. Вуков, Милош Л. Калезић ; уредник Радмила Пејановић</i>	<i>81</i>

<i>Зайамћења / Василије Ђ. Кресћинћ</i>	95
<i>Манасћир Свјуденица : 700 година Краљеве цркве / уредник Љубомир Максимовић, Владимир Вукашиновић</i>	107
<i>Свјетии Никитиа код Скопља : задужбина краља Милутиина / Миодраћ Марковић</i>	107
<i>Србија и Русија : 1814–1914–2014 : међународни научни скуи 13–14. октобар 2014. године / уредник Михаило Војводић</i>	125
<i>Косовско-мећохијски зборник. 6 / уредник Михаило Војводић</i> ..	125
<i>Гени и ѿном / уредник Милена Свјевановић</i>	135
<i>Основи манипулисања ѿнима / Милена Свјевановић</i>	135
<i>Depleted uranium induced Petkau effect : challenges for the future / Svetlana Zunic, Ljubisa Rakic.</i>	156
<i>Дан Библиоѿеке САНУ ѿосвећен Вељку Пећровићу (1884–1967–2017)</i>	177
<i>Свјане и ѿерсјективне мултикултурализма у Србији и државама реѿиона : зборник радова са научној скуи одржаној 10–11. септембра 2015. / уредници Војислав Свјановчић, Горан Башић</i>	189
<i>Свјо српских академика у Колекцији Одровори Милоша Јевћића.</i>	209
<i>Тесла за сва времена / уредници Зоран В. Појовић, Дејан Појовић, Слободан Вукосавић</i>	225
<i>Од Сунчевој сисвема до ѿраница васионе / уредник Зоран Кнежевић</i>	225
<i>Модернизација Србије ѿрадиѿељским законима од 1837. до 1903. / [сакуио] Бранислав Крсћинћ ; уредници Часлав Оцић, Милан Лојаница</i>	247
<i>Глас САНУ ; књ. 426. Одељење друшвјивених наука ; књ. 32 / уредник Данило Басвја</i>	247

<i>Епидемија њазносѝи и Србија / уредник Драѝан Миѝић</i>	<i>259</i>
<i>Знамениѝи Срби о Хрваѝима / Василије Ђ. Кресѝић</i>	<i>263</i>
<i>Великохрваѝске ѝреѝензије на Војводину, Босну и Херѝеѝовину = Greater Croatian pretensions to Vojvodina and Bosnia and Herzegovina / Василије Ђ. Кресѝић ; [ѝреводилица Таѝѝјана Ђосовић]</i>	<i>263</i>
<i>Љубомир Симовић / ѝрпредио Боѝдан А. Поѝовић</i>	<i>279</i>
<i>Именик ауѝора, уредника и ѝоворника</i>	<i>295</i>

Гени и геном / уредник Милена Стевановић. – Београд : Српска академија наука и уметности, 2016

и

Основи манипулисања генима / Милена Стевановић. – Београд : Универзитет, Биолошки факултет, 2016

Говорили: академик Владимир С. Костић
академик Милена Стевановић
проф. др Љубиша Тописировић

У Београду, уторак 23. мај 2017. у 13 часова

МОЋ ГЕНА

Наша десета овогодишња Трибина посвећена је радовима академика Милене Стевановић, њеној књизи *Основи манипулисања генима* и научном зборнику *Гени и геном*, чији је уредник. Зборник је други у низу циклуса који је, са осталим новим активностима, покренут у САНУ.

Прошле године, док смо слушали приступне беседе академика, док смо гледали изузетно занимљиве детаље на презентацији, знао сам, као што и сада знам после листања малочас казаних наслова, да је реч о преласку српске науке у поља где досад није залазила, а, истовремено, помислио сам како, уживо, пред нама, народна српска пословица *Тиха вода бреј рони* добија још једном пуни смисао, како то својим примером показује и објашњава, ненаметљиво, без изричит намере, водећи наш генетичар академик Милена Стевановић. То јесте, у савременом бучном свету, ретка појава. И то је оно што припада правим научницима.

О књизи академика Милене Стевановић, о зборнику где је један од аутора, говориће академик Владимир С. Костић, председник САНУ и говориће проф. др Љубиша Тописировић.

(Реч уредника Трибине)

М. В.

Владимир С. Костић

О ЗБОРНИКУ *ГЕНИ И ГЕНОМ*

Пошто ми ионако спочитавају да имам деструктивне потребе да растурам одељења, ово је врхунски доказ да Одељење за биологију и хемију треба растурити. Јер, ако овако наставите, ми из других одељења ћемо се осећати фрустрирано пошто нико од нас није у стању да у овој мери и на овакав начин напуни салу. Није фер, колеге.

У сваком случају, подносилац овог осврта је у неколико наврата током своје професионалне каријере био сведок раста појединих дисциплина до мере да је готово преко ноћи постајао лаик пред којим је, уколико би желео да држи корак, било тешко бремене учења. Први такав несклад доживео сам са имунологијом и то као представник генерације која је као најсцијентнију информацију наводила постојање т и б лимфоцита, веровали или не, још увек без потпуно јасне физиолошке разлике из скрипата професорке Пилетић, на предмету Медицинска хистологија. Данас је то, међутим, озбиљан базични и клинички предмет. Моје сведочење другог невероватног раста знања и могућности односи се на неурорадиологију, *neuroimaging*, како се то популарно каже. Поново, готово бих шапатом хтео да вам саопштим да сам са својим вршњацима, пре 40 година, не верујући гледао прве снимке компјутеризоване томографије главе, нуклеарна магнетна резонанца тада није била ни у примисли, убеђен да су ти снимци материјални доказ краја технологије, преко тога нисам се усуђивао ни да сањам.

Међутим, чини ми се да је све то неупоредиво са великим праском генетике, који је донео највеће напретке у биологији и медицини, или се то бар тако чини мени који припадам, поново, генерацији оних који би у случају да тачно изрецитује правила калуђера из Брна Грегора Мендела, себе аутоматски сматрао стручњаком за генетику и са правом очекивао највећу оцену на испиту из биологије. Нешто мало информација о томе како са четири слова, заправо, биологија дефинише преносивост, добили смо, наравно, и на предмету Биохемија. Пре 25

година, међутим, постало ми је јасно да морам, усред своје каријере, да започнем с учењем генетике, које још увек траје, само због тога да не останем на маргинама из сопствене области, неурологије.

Генетика је, истина, осветлила многе проблеме али и указала на оне којих нисмо били ни свесни да постоје, понегде помогла разумевању чак и базичне нозологије, али, са друге стране, унела страховит неред у постојеће класификације, продрмавши стари, добри вирховљевски приступ у биомедицини. Да само наведем наслов са недавног предавања у Берлину: „Један фенотип – више гена, један ген – више фенотипа“, па се ви као клиничар снађите.

Суочена са таквим ширењем знања у појединим дисциплинама, Српска академија наука и уметности се одлучила да покрене један нови образац свога рада, циклусе предавања из пропулзивних области науке, где би се, пре свега, на научан али и разумљив начин приказала достигнућа те области и, оно што смо сматрали не мање значајним, до које мере је наша научна заједница укључена у такве узлете. Интуиција или случајност, сасвим свеједно, тек одлучили смо се да замолимо нашег угледног академика, изузетну научницу Милену Стевановић да започне са овим науком и организује први циклус под називом „Гени и геном“. Пред нама је сада монографија истог назива. Почетни корак био је велики успех и уместо трошења речи, довољно је подсетити се ретких призора у Српској академији наука и уметности, препуна Свечана сала, посебно млади људи, који су ужарених погледа пратили пажљиво предавање и, гле безобразлука тих истих младих људи, постављали питања, морам да констатујем добра, показујући да су корени пуштени.

Уредник монографије *Гени и геном* академик Милена Стевановић аутор је, како и доликује, првог поглавља „Успон и достигнућа геномике“. Полазећи од открића 1944. године да је ДНК молекула живота и дефинисања његове секундарне структуре 1953, као почетка развоја модерне биологије, она нас постепено уводи у кључне појмове молекуларне генетике, Вотсон-Крикова завојница ДНК, објаснила је како жива бића елегантно чувају генетичку информацију и преносе је на следеће генерације. Она се осврће и на буквално револуционарне методе секвенцирања Сангера 1977, те ланчану реакцију размножавања Мулиса 1983, откада PCR готово да постаје банално, опште место љубитеља енигматике и укрштених речи, а заправо је метода која је унела праву револуцију у молекуларну биологију. У разматрању успона геномике, изучавања структуре и функције генома, академик Стевановић се осврће на интернационални пројекат „Геном човека“, чији је крајњи циљ био боље разумевање сложеност односа генотипа

и фенотипа, то јест да се утврди комплетна секвенца укупног наследног материјала у ћелији човека, започет 1990. а завршен 2003. године. Процењено је да геном човека поседује око 22.000 гена који кодирају протеине, заправо, мање него што је нарцизам хомо сапиенса очекивао у односу на друге, знатно једноставније организме. У контексту функционалне анализе генома и постгеномске ере, аутор нам приближава дух и смисао пројекта „Енциклопедија ДНК елемената“ где се идентификују сви функционални елементи присутни у секвенци генома човека, пројекта „Хиљаду генома“, завршеног 2012, са идентификацијом преко 500.000 тачкастих промена појединачних нуклеотида од којих само 2 % припада генима и може довести до промене у структури и функцији протеина које кодирају, све до пројекта „Сто хиљада генома“, који се наставља на претходни.

Осврћући се на геномику и медицинску генетику, аутор нас суочава са нумеричким показатељима развоја болести. Нпр. почетком овог века била је позната генетичка основа настанка пар стотина болести, односно, мање од пар стотина болести, док се данас зна да су промене у генима одговорне за појаву око 7.000 наследних болести. Геном човека обухвата око 180.000 егзона, кодирајући део генома који обухвата егзонне свих гена који кодирају протеине, тако да егзон обухвата приближно само 1 % генома и приближно 85 % свих мутација које изазивају болести човека присутно је у егзону. Аутор се осврће и на фармакогеномику као основ пресонализованог лечења, геномику на нивоу појединачне ћелије, геномику канцера, течну биопсију, едитовање генома, ви сви знате технологију генетичког инжењерства која се заснива на модификацији генома кроз инсерцију, делецију или замену ДНК, чије су перспективе фасцинирајуће и, наравно, не мање застрашујуће.

Оспособљен армamentаријум појмова, читалац се лакше суочава са другим поглављем, „Анатомија и физиологија генома, шта смо научили у геномској ери“, ауторке Душанке Савић Павићевић из Центра за хуману молекуларну генетику Биолошког факултета у Београду. Она, полазећи од традиционалног протеиноцентричног схватања информационог садржаја генома, почиње питањем: „Зашто у геному постоји толики проценат некодирајуће ДНК, вишак или *junk DNA*?“ Након осврта на пројекат „Геном човека“ којим је добијен каталог његове биологије, исписан са 4 слова, како рекосмо, ауторка духовито констатује да је тиме означен крај почетка и суочавање са незнањем. Душанка Савић Павићевић се потом фокусира и на пројекат „Енциклопедије елемената ДНК *ENCODE*“ који мења традиционалне концепте транскрипционог пејсажа и даје драгоцену објашњење улоге мале регулаторне РНК, посебно, како сама наводи „здивљујуће пластично-

сти и диверзитета РНК интерференције“, дуге некодирајуће РНК, које могу бити водичи епигенетичких комплекса до тачно одређених места у геному, кружне РНК и сл. Прецизно, изузетно прецизно, и критички, ауторка нас зналачки уводи у корпус огромне количине података који тренутно надмашује могућност интегралног разумевања. Отуда и њен закључак да пројекат ENCODE од самог почетка трансформише протеиноцентрично схватање генетичке информације. Некодирајуће РНК су једнако важне и комплементарне функционалном значају протеина, а гени за РНК су нова класа гена која је заједно са генима за протеине модулаторно организована у геному. Тиме укупан број генома у човека прелази 60.000. Кључ за функционисање, еволуцију и развиће живог света је у мултидимензионалним, комбинаторним регулацијама експресије генома, каже она, и тиме објашњава како релативно мали број гена за протеине може да обезбеди сложеност неопходну за развиће, раст и функционисање живих бића, и потврђује да се потенцијал за еволуционе промене, новине, управо налази у некодирајућем делу генома, пре свега у регулаторним РНК. Као посебно узбудљив доживео сам закључак да је значајна пропорција генома вероватно мултифункционална, слично сазнању да секвенце које кодирају протеине имају регулаторни значај.

Група Иване Новаковић и њених сарадника са Медицинског факултета у Београду у трећем поглављу обрађује варијабилност у наредној основи човека са посебним освртом на значај и примену у студијама асоцијације и у дијагностици. Утврђено је да је код људи најмање 30 % структурних гена полиморфно, а да је свака особа хетерозиготна за 10 до 20 % свих структурних гена. Три основна полиморфизма су: најчешћи, који обухвата 80% свих полиморфизама, SNP (Single Nuclear Polymorphisme) – полиморфизам појединачних нуклеотида; полиморфизам броја узастопних поновака и инсерционо-делециони полиморфизам. Нпр. за SNP у кодирајућем региону уобичајена је класификација на несинонимне мутације, које доводе до превременог стоп кодона, и синонимне мутације. Међутим, чак и синонимне или тихе, silent мутације нису у потпуности без ефекта. Алтернативни триплети који кодирају исту аминокиселину могу имати различиту брзину транскрипције. Аутори указују и објашњавају два основна принципа, анализу везаности и студију асоцијације у истраживањима генетичке основе полигенских тј. мултифакторских особина. Поред анализе гена кандидата, нешто већу од реалне наде пробудиле су студије асоцијације читавог генома genome wide association studies које укључују и захтевне биоинформатичке методе. Наравно, потребно јер имати на уму њихова ограничења која доводе до разочаравајућих си-

туација попут, рецимо, genome wide association studies у униполарној депресији. Аутори се усредсређују на три конкретна примера: ген који кодира за аполипопротеин Е (АРОЕ), за метилентетрахидрофолат редуктазу (МТНFR) и за ангиотензин-конвертујући ензим (АСЕ). Међу онима који се баве неуронаукама, АРОЕ лоциран на хромозому 19 посебно је занимљив. Детектована су три главна алела у оквиру овог генома, е2, е3, који је најчешћи, и е4, који кодирају истоимене изоформе протеина, при чему АРОЕ2 и АРОЕ4 имају супротне утицаје на ниво липопротеина у крви. Међутим, посебно је значајна асоцијација између АРОЕ генотипа и Алцхајмерове болести, којом се објашњава отприлике трећина удела наслеђа у овом поремећају. Наиме, алел е4 утиче на време јављања и брзину прогресије Алцхајмерове болести. Метаанализа је показала да у поређењу са особама које су носиоци хомозигота за е3 генотип, ризик од Алцхајмерове болести код особа са једном копијом е4 алела био је повећан 3 до 4 пута, а код хомозигота за е4 чак 15 пута. Фреквенца Алцхајмерове болести и старост на почетку ове болести код оних без е4 је, рецимо, износила 20% и почињала у 84. години. Код е4 хетерозигота, учесталост Алцхајмерове болести је 47% и започињала је у 76. години, а код хомозигота, учесталост је 91% и почетак је у 68. години.

Четврто поглавље, Соње Павловић са Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, има унеколико футуристички призив: „Година 2020: персонализована медицина у пракси“. Међутим, прецизније би било рећи да је реч о будућности која је већ почела. Ауторка полази од констатације да двоје људи који нису у сродству имају 99,9% идентичну ДНК, док је 0,1% различито и чини нас јединственима. Персонализована медицина, још и геномски индивидуализована или егзактна медицина, користи се генетичким маркерима како би се обезбедио индивидуализовани приступ у дијагностици, превенцији и лечењу сваког појединца. Соња Павловић с правом наглашава значај систематског проучавања просторне и временске експресије протеина која је у еукариотским ћелијама кључна за разумевање комплексних биолошких феномена, да би се потпуно осврнула на методе за свеобухватну анализу генетичких и експресионих профила, персонализовану медицину коју карактеришу приступи типа дијагностике на основу индивидуалног записа у ДНК експресији гена, фармакогеномика, специфична молекуларна генска и ћелијска терапија, предиктивна генетика и превентивна медицина. Посебно, фармакогенетика проучава одговор човека на лекове условљен ДНК записом у генима одговорним за метаболизам одређеног лека и већ данас за нешто мање од сто лекова постоје упутства до-

зирања зависно од генотипа. У даљем тексту ауторка дефинише мост од предиктивне генетике до превентивне медицине, молекуларне и генске терапије коју дефинише као уношење стране ДНК или РНК у ћелије пацијента ради терапеутског деловања, те истраживачких протокола усмерених ка томе да процес репрограмирања адултне ћелије у индуковану плурипотентну матичну ћелију постане релевантан за клиничке и терапијске стратегије.

Желео бих да истакнем две ствари. Прво, да законска регулатива није добро промислила права асимптоматских особа у ризику, јер барем у адултним институцијама не постоји неопходна инфраструктура која би заштитила обе стране процеса. И ту има узурпација. Са друге стране, сведоци смо реалности терапија заснованих на одређеном генетском контексту. Нпр. одређена моноклонска антитела у Алцхајмеровој болести имају смисла само код носилаца е4 алела. Скоро је започета клиничка студија код болесника са Паркинсоновом болешћу која је асоцирана са мутацијом у гену који кодира глутocereброзидазу. То је око 6% свих болесника. А ова мутација у рецесивном облику даје ону чувену болест нагомилавања, Гошеову болест. Применом једног инхибитора, гликозилцерамида. Нажалост, ми резултате треба да сачекамо, у најбољем случају, до 2022. године али ћемо тада, можда, знати да ли генетски контекст заиста може да диференцира наш терапијски приступ.

Коначно, пета целина, ауторке Мелите Видаковић са Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, посвећена је односу између генетике и епигенетике, за коју без претенциозности ауторка наводи да представља једну од најузбудљивијих тема савремене биологије, са чиме се, надам се, већина слаже. Сама епигенетика дефинисана је као „наследан и стабилан фенотип који је настао као резултат промене у хромозомима који је настао без промењене ДНК секвенце“. Док епигенетички механизми регулишу генетску експресију и одржавају стабилан пренос информација укључујући метилацију ДНК, модификације хистона, промене у активностима различитих нехистонских протеина који се везују за ДНК и некодирајуће мале молекуле РНК. Кључна карактеристика епигенома је да он лако може претрпети промене током развића или као одговор на стимулусе пореклом из спољашњег средине, обзиром да, како ауторка наводи, епигенетичке промене су вишедимензионалне природе и обухватају модификацију било којег од три главна макромолекула у ћелији: ДНК, независно од кодирајуће секвенце, РНК и протеина. Уводећи нас у овај фасцинантни простор, ауторка афирмише значај епигенетике на примеру шећерне болести, од базичних информација до прагматичне линије развијања нових метода за епигенетичку ин-

тервенцију. И, мада ауторка наговештава у закључном поглављу о будућим истраживачким приоритетима, чини се да је ово тренутак када је потребно потаћи дијалог истраживача различитих оријентација, чак и на почетном нивоу, усаглашавања наших научних вокабулара. Бојим се да је огроман данас јаз између базичних и клинички оријентисаних истраживача.

На крају, неколико узгредних запажања. Тек када се ова монографија прочита, стекне се прави утисак колико је иницијатива покренута у САНУ била потребна. Друго, без намере да правим комплименте, запањујући је квантум јасно изложених и критички осветљених података и информација које читалац добије на непуних сто страница текста. Треће, за моје читалачко искуство је међу само неколико примера, најжалост углавном из англосаксонске литературе, да је направљен врло чврст амалгам неопштећене сцијентности и могућности да информације користи и не претерано просветљени читалац ове области. Ту врсту споја повремено су у стању да постигну само они који познају свој занат. А они и данас, предвођени академиком Миленом Стевановић, као уосталом и за време одржавања циклуса, заслужују наше честитке. Или, како је то добар обичај код нас, уместо честитки ново задужење. Наиме, интересује ме, на крају, шта аутори монографије мисле о циклусу примењене генетике у не тако далекој будућности. И, наравно, не морају баш данас да нам дају позитиван одговор.

Милена Стевановић

ПРЕЗЕНТАЦИЈА УЏБЕНИКА *ОСНОВИ МАНИПУЛИСАЊА
ГЕНИМА* И ЗБОРНИКА РАДОВА *ГЕНИ И ГЕНОМ*

Основи манипулисања ѓенима

Уџбеник *Основи манипулисања ѓенима* аутора Милене Стевановић, у издању Биолошког факултета Универзитета у Београду, писан је са намером да, поред теоријске основе неопходне за разумевање структуре, организације и експресије гена и генома, прикаже основне приступе који се примењују за манипулисање генетичким материјалом, како на нивоу појединачних гена, тако и на нивоу комплетног генома.

Уџбеник је намењен, пре свега, студентима Биолошког факултета Универзитета у Београду који похађају предмет *Основи манипулисања генима*, као и студентима докторских академских студија на програму Молекуларна биологија.

Како је нагли успон молекуларне генетике и геномике отворио потребу за манипулисањем генима и генетичким материјалом у многим сродним областима, овај уџбеник може значајно проширити знања из те области студентима медицине, стоматологије, фармације, ветерине, пољопривреде, шумарства и осталих сродних природних наука.

Уџбеник *Основи манипулисања генима* организован је у пет поглавља, а укључује и предговор академика Милене Стевановић.

Прво поглавље које носи наслов Генетичко инжењерство обухвата приказ основних принципа и методологија за генерисање рекомбинантних молекула и молекуларно клонирања. Поглавље почиње описом рестрикционих ендонуклеаза и њихове примене у генетичком инжењерству, након чега следи детаљан опис разних типова вектора који се примењују у молекуларном клонирању. Након приказа основних принципа молекуларне хибридизације, дат је преглед метода генетичког инжењерства и њихове примене. Следи одељак који је посвећен ланчаној реакцији полимеразе (PCR), а посебна пажња посвећена је приступима који се примењују за квантитативно праћење умножавања фрагмената ДНК у реалном времену. Поглавље се завршава описом стратегија које се примењују за генерисање библиотека рекомбинантних клонова (геномске и цДНК библиотеке) као и стратегија за клонирање гена од интереса заснованом на претраживању ових библиотека.

Поглавље Појам и структура гена почиње детаљним освртом на изазове везане за савремени концепт дефинисања гена. Након тога следе компаративни описи структуре и организације гена прокариота и еукариота. Приликом приказа структуре гена за протеине, посебна пажња посвећена је опису бројних регулаторних елемената укључујући промоторе, појачиваче, пригушиваче, изолаторе, као и регионе који контролишу експресију локуса. Након приказа структуре и организације гена за рРНК и тРНК, посебна пажња посвећена је опису гена за РНК које обављају важне регулаторне улоге, са освртом на гене за микро РНК (миРНК). Ово поглавље завршава се одељком који детаљно описује различите класа интрона.

Поглавље Синтеза и обрада РНК описује механизме обраде примарних транскрипата, као и процесе сазревања финалних продуката транскрипције у ћелијама прокариота и еукариота. Детаљно је приказан механизам обраде пре-иРНК, са посебним освртом на механизме алтернативног сплајсовања који су, између осталог, одговорни и за повећани кодирајући капацитет генома еукариота, укључујући и човека. Такође, детаљно су описани механизми обраде прекурсорских РНК чијом обрадом настају функционални молекули рРНК и тРНК.

Засебни одељци овог поглавља посвећени су биогенези молекула мРНК и сиРНК. Ти молекули, мада остварују сличне ефекте у контроли експресије гена, међусобно се разликују по начину обраде и прекурсорским РНК чијом обрадом настају.

Приступу којима се проучавају структуре, организација и функције генома дати су у поглављу које носи назив Геномика. Након приказа техника генетичког и физичког мапирања генома ниске и високе резолуције, описане су технологије секвенцирања молекула нуклеинских киселина нове генерације. Поред примене тих технологија за секвенцирање комплетних генома, описане су и стратегије које се примењују за секвенцирање одабраних делова генома. Посебни одељци овога поглавља посвећени су приказу и значају пројекта „1.000 генома“, као и пројекта „100.000 генома“. Следећи одељак овог поглавља посвећен је анотацији генома човека и пројекту ENCODE који за циљ има одређивање свих структурних и функционалних елемената присутних у геному човека. Наредни одељак, посвећен експресији генома, описује основне принципе транскриптомике и протеомике и њихове примене за профилисање експресије гена. Следи завршни одељак овог поглавља са описом „ОМИКА“ које омогућавају анализу биолошких процеса на глобалном нивоу. Посебно је приказана хијерархијска каскада „ОМИКА“ и њена примена за проучавање сложеног односа генотип–фенотип.

Последње поглавље, под називом Едитовање генома, описује различите приступе који се примењују за модификацију генома, а који укључују трансгенезу, едитовање засновано на хомологној и Cre-loxP рекомбинацији, као и едитовање засновано на примени дизајнираних ендонуклеаза. Посебна пажња посвећена је опису механизма деловања CRSPR/Cas9 система, као и модификацијама тог система које повећавају специфичност његовог деловања и које се примењују за испитивање сложених процеса у ћелији. Детаљно је наведена примена CRSPR/Cas9 технологије за генерисање нокаут и нокин модификација у генима од интереса, за генерисање реаранжмана хромозома, за корекцију мутација које изазивају болести код човека, као и за анализу ефеката активације и репресије експресије гена.

Свако поглавље је богато илустровано сликама које је припремила Анђелија Стевановић. Илустрације овом уџбенику дају посебан квалитет јер пружају једноставан и прегледан приказ описаних приступа и методологија, тако да читаоцу олакшавају праћење текста.

Након сваког поглавља налази се кратак приказ коришћене литературе који читаоцу омогућава да прошири знање и надогради информације које су описане у уџбенику.

На крају уџбеника налази се Речник појмова у коме је дат приказ најважнијих појмова, као и њихове дефиниције. То поглавље омогућава читаоцима да се на брз и једноставан начин упознају са појмовима из ове области.

Поједини делови уџбеника представљају прве описе одређених области на нашем језику и као такви представљају вредан извор литературе. Због тога овај уџбеник може послужити и као користан извор информација свим истраживачима који у својим истраживањима примењују манипулисање молекулима нуклеинских киселина.

Рецензенти уџбеника били су проф. др Љубиша Тописировић и проф. др Гордана Матић, уредник проф. др Славиша Станковић, а илустрације у књизи припремила је Анђелија Стевановић.

Гени и ђеном

Крај двадесетог века донео је низ значајних открића која су истраживања усмерила ка разумевању молекуларне основе организације живих система и развоја молекуларне биологије. Та истраживања праћена су развојем и применом нових технологија и развоја молекуларне генетике која је омогућила изузетан напредак у разумевању структуре гена и функција које гени обављају у нормалним и патолошким стањима.

Почетак 21. века обележило је одређивање секвенце комплетног генома човека, односно одређивање записа присутног у укупном наследном материјалу човека. Секвенцирање генома поставило је основу за развој геномике, нове гране молекуларне биологије која се бави анализом структуре и организације генома. Док је молекуларна генетика усмерена на проучавање појединачних гена, геномика биолошке феномене анализира на свеобухватан начин у контексту комплетног генетичког садржаја ћелије и пружа могућност систематског проучавања сложених биолошких процеса.

Геномика је медицину увела у нову еру и омогућила значајан напредак у дијагностиковању и лечењу болести. Данас се савремена дијагностика и трагање за новим лековима, као и даљи развој медицине и фармаколошке индустрије не може замислити без примене знања из области геномике.

Рутинско секвенцирање генома које постаје саставни део здравствене заштите, утврђивање геномске варијабилности и повезивање са нормалним и патолошким стањима, фармакогеномика и персонализована медицина, гени модификатори који поседују промене које утичу на клинички ток болести, откриће епигенетичких механизма

који регулишу експресију генетичког кода, профилисање генетичких промена у канцеру до нивоа појединачних ћелија, течна биопсија и анализа генома ћелија канцера у слободној циркулацији, развој технологија које омогућава генерисање генетички модификованих људских бића, само су део достигнућа геномике која су остварена у последњих неколико година. Сасвим је сигурно да ће нове технологије засноване на анализи генома дати значајан допринос бољем разумевању генетичке основе настанка болести, развоју предиктивне и превентивне медицине, као и развоју ефикасних терапија које ће људима пружити шансу за дужи и здравији живот.

Циклусни пројекат „Гени и геном“ инспирисан је наглим успоном геномике и изузетним значајем резултата који су постигнути у овом веку. Циклус предавања одржан у периоду од 18. новембра до 23. децембра 2015. у Српској академији наука и уметности био је усмерен на приказ најважнијих аспеката истраживања у области молекуларне генетике и геномике, кроз представљање најновијих достигнућа у овим пољима и њихове примене. У оквиру циклусног пројекта одржана су предавања која су у виду радова штампана у зборнику „Гени и геном“ Српске академије наука и уметности. Поред изложених радова, зборник укључује предговор академика Милене Стевановић, уредника зборника.

У раду под насловом „Успон и достигнуће геномике“ аутор Милене Стевановић бави се анализом нових технологија и достигнућа која су почетком новог миленијума довела до развоја и наглог успона геномике. Посебно су истакнути продори које је геномика остварила у пољу медицинске генетике. Док је почетком 21. века била позната генетичка основа настанка око 100 моногенских болести, захваљујући геномици до сада је откривена етиологија за мање од половине од 7.000 генетички условљених моногенских болести, а тај број се увећава из дана у дан. Ова открића допринела су развоју више од 15.000 генетичких тестова, значајних не само у пољу дијагностике већ и пољу предиктивне и превентивне медицине. Истакнут је значај фармакогеномике и персонализоване медицине које омогућавају развој циљане и ефикасне терапије прилагођене сваком пацијенту и примена лекова који ће бити креирани за сваког појединца понаособ. Дати су прикази пројекта „1000 генома“ и пројекта „100.000 генома“ који су отворили нове правце истраживања у постгеномској ери. Приказани су и нови приступи на којима се заснива геномика појединачне ћелије која се бави анализом генома и детектовањем генетичких варијација на нивоу појединачне ћелије. Описан је пројекат „Атлас генома канцера“ који има за циљ да помогне у откривању молекуларне основе настанка кан-

цера, као и течна биопсија као нови приступ за анализу ћелија тумора или ослобођене ДНК из ћелија тумора у слободној циркулацији, односно у узорку крви пацијената. Посебно место у овом раду припада опису савремених технологија за едитовање генома које се заснивају на примени CRISP/Cas технологије. На крају рада је истакнуто да се по први пут у историји човечанство суочило са технологијама које су достигле ниво који омогућава промену генома и генерисање генетички модификованих људских бића.

Рад који носи наслов „Анатомија и физиологија генома – шта смо научили у геномској ери?“ ауторке Душанке Савић-Павићевић уводи нас у чудестан свет молекула РНК и указује на огроман функционални значај некодирајуће ДНК. Ауторка истиче да су се истраживачи на крају пројекта „Геном човека“ суочили са неразумевањем записа садржаном у геному човека. У овом раду приказан је пројекат „Енциклопедија елемената ДНК“ који за циљ има систематско мапирање функционалних елемената генома човека. Резултати овог пројекта указали су на то да 80,4% генома поседује неку функцију у барем једном типу ћелија. Најновија сазнања уздрмала су традиционалне концепте сагледавања транскрипционог пејзажа генома и довела до реанотација гена. Овај нови приступ пружио је основу за разумевање како релативно мали број гена за протеине може обезбедити функционисање живих система. Ауторка је указала на потребу ревидирања протеинцентричног схватања информационог садржаја генома и истакла значај оног дела генома који обухвата гене који кодирају функционалне молекуле РНК који обављају различите регулаторне функције. Ауторка је описала различите класе функционалних молекула РНК и њихове улоге у регулацији експресије гена. Описане су мале регулаторне РНК и њихова задивљујућа пластичност у регулацији експресије гена, дуге некодирајуће РНК које указују на функционални значај некодирајућег дела генома („паразитска“ ДНК), кружне РНК које додатно обогаћују транскрипциони пејзаж генома, као и компетирајуће ендogene РНК које означавају скривени језик транскриптома. На крају рада ауторка указује на значај епитранскриптома као додатног фундаменталног нивоа у диверзификацији транскриптома и посттранскрипционој регулацији експресије гена.

Ивана Новаковић, Нела Максимовић, Валерија Добричић и Владимир С. Костић аутори су рада под насловом „Варијабилност у наследној основи човека: значај и примена у студијама асоцијације и у дијагностици“. Овај рад нас уводи у савремену медицинску генетику која покушава да утврди значај генетичких варијација у молекулима ДНК у болести и здрављу. Посебно је истакнут значај варијабилно-

сти у наследној основи човека код мултифакторских поремећаја, који настају у садејству наследне предиспозиције и чинилаца из спољне средине као што су дијабетес, кардиоваскуларне болести или малигне болести. У раду су описани типови и механизми настанка полиморфизама ДНК, као и њихова примена у идентификацији гена одговорних за полигенска својства код човека. Приказане су и две основне стратегије које се примењују у студијама асоцијације. Истакнуто је да се анализе асоцијације гена кандидата могу применити уколико постоји довољно знања о биолошким механизмима који су у основи нормалне или патолошке физиологије одређене особине. Поред анализе асоцијације појединачних гена, развој метода молекуларне генетике и биоинформатике омогућио је студије асоцијације на нивоу читавог генома када се анализирају асоцијације особине или болести са стотинама хиљада генских варијанти распоређених по целом геному. У раду су детаљно приказане студије асоцијације на примерима гена за аполипопротеин Е (APOE), гена за метилен-тетра-хидрофолат редуктазу (MTHFR), као и гена ACE који кодира ангиотензин-конвертујући ензим. Аутори су истакли да је историја студија асоцијације дуга више од четврт века и да је у последњих десетак година значајно обогаћена анализама на нивоу комплетног геному. Аутори су изнели процену да ће нови истраживачки приступи мултифакторских стања бити засновани на проучавању сложених интеракција генома, гена и њихове експресије, епигенетичких модификација, као и читаве палете РНК молекула који су почели да заузимају значајно место у регулацији експресије генома.

Рад под називом „Година 2020: персонализована медицина у пракси“ ауторке Соње Павловић посвећен је персонализованој медицини. Ауторка је указала на то да се последњих година у клиничку праксу интензивно уводе принципи персонализоване медицине, захваљујући напретку молекуларне генетике и развоју модерних технологија за анализу генетичког профила човека. Персонализована медицина користи сазнања о генетичким маркерима како би се обезбедио индивидуализовани приступ у дијагностици, превенцији и лечењу сваког појединца. У раду је дат опис генетичких маркера и детаљан приказ најзначајнијих гена и молекуларно-генетичких маркера који се данас користе у медицини и који представљају примере примене персонализоване медицине у клиничкој пракси. У раду је указано на то да се стратегија здравствене заштите која је већ усвојила персонализовану медицину ослања на дијагностику засновану на индивидуалном запису у ДНК, на фармакогеномику, специфичну молекуларну, генску и ћелијску терапију, као и на предиктивну генетику и превентивну медицину. Пре-

диктивно генетичко тестирање подразумева генетичку анализу здраве особе како би се предвидео ризик обољевања од одређене болести пре него што се појаве први симптоми. Ауторка истиче да је циљ предиктивне генетике дефинисање фактора ризика, односно детерминанти здравља и болести, на основу свеобухватних епидемиолошких студија. Посебно је интересантна визија ауторке о наступајућој ери персонализоване медицине и персонализованог начина живота који је базиран на личном геномском профилу. Ауторка предвиђа да ће 2020. године персонална медицина бити уведена у клиничку праксу.

Рад под називом „Однос између генетике и епигенетике – научни изазови у будућим фундаменталним и транслационим истраживањима“ ауторке Мелите Видаковић посвећен је епигенетици. Дата је дефиниција епигенетике као научне дисциплине која је усмерена на проучавање механизма и наследних фактора који регулишу експресију генетичког кода без промене у самој секвенци ДНК. У раду су приказани механизми који се налазе у основи епигенетичких процеса и дате су дефиниције појмова епигенетички код и хистонски код. Ауторка је указала на чињеницу да се поремећаји у регулацији епигенетичких процеса налазе у основи неколико сложених патолошких стања, што је детаљно описано на примеру дијабетеса (*Diabetes mellitus*) као комплексног метаболичког поремећаја. Ауторка је изнела и своје виђење основних приоритета везаних за будућа истраживања у епигенетици. То виђење заснива се на разумевању везе између генетичких, епигенетичких и негенетичких фактора у здрављу и болести, током животног века и кроз генерације, као и на откривању значаја предиспозиције ка развоју и прогресији одређене болести. На крају рада ауторка истиче да изразито пластична природа епигенома представља потенцијалну мету за формирање будуће терапеутске стратегије и нових епигенетичких лекова (ЕПИ-лекови).

Кроз публикавање радова приказаних у оквиру циклусног пројекта „Гени и геном“ организатори су желели да укажу на значај геномике и да истакну далекосежна достигнућа постигнута у овој области. Намера аутора је била да читаоце уведу у динамичан свет истраживања и да допринесу подизању нивоа знања из области геномике. Сматра се да један од највећих научних изазова 21. века представља покушај да се разуме значење записа садржаног у геному човека и да се информације које геном поседује повежу са сложеним биолошким процесима који се одвијају у нормалним и патолошким стањима.

Пошто геномика постаје незаобилазна у свим доменима савремених биолошких и биомедицинских истраживања, интерес за ову област и потреба за одговарајућом литературом расте из дана у дан.

Пошто се златно доба геномике може очекивати у годинама које следе, ова публикација би требало да пружи основу за упознавање са оствареним достигнућима, да омогући сагледавање значаја даљег истраживања у овој области, као и да ову интересантну тематику прикаже и приближи широј научној заједници.

Љубиша Тописировић

ПРИКАЗ УЦБЕНИКА *ОСНОВИ МАНИПУЛИСАЊА ГЕНИМА*
МИЛЕНЕ СТЕВАНОВИЋ

Изузетна ми је част и посебно задовољство да имам прилику да вам прикажем квалитет уцбеника *Основи манипулисања ѓенима* ауторке др Милене Стевановић. Милену познајем и пратим њен рад у науци још од 1986. године, када је основан Центар за генетичко инжењерство, данашњи Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство под руководством проф. др Владимира Глишина.

Уцбеник *Основи манипулисања ѓенима* конципиран је као савремен уцбеник, тако да представља логичан и повезан редослед објашњавања актуелног појма структуре гена и генома у целини, као и релације између та два појма. Приказани су и основни процеси који омогућавају реализацију експресије генетичке информације. Објашњени су и основни принципи генетичког инжењерства, с освртом на методологију генерисања рекомбинантних молекула и молекуларно клонирање. Дат је и приказ могућности едитовања генетичке информације у живим системима, што је данас изузетно атрактиван и обећавајући процес у решавању многих научних дилема и то применом сазнања у основним истраживањима у оквиру молекуларне биологије, молекуларне генетике и генетичког инжењерства. Овај део уцбеника је изузетно вредан, јер аргументовано приказује могућности како се сва та знања могу користити, између осталог, за бржу и прецизнију дијагностику болести човека и за потенцијално изналажење начина како се неке од генетичких болести могу лечити.

У оквиру поглавља Генетичко инжењерство логично су приказани кораци у манипулацији ДНК уз навођење могућих алтернативних начина клонирања гена. У уводном одељку овог поглавља дат је приказ припреме изоловане ДНК за клонирање, где је дато и објашњење принципа функционисања рестрикционих ензима и начина конструкције рекомбинантне ДНК. У вези с тим, описана је палета свих потенцијалних вектора који се могу користити за клонирање

гена. На крају овог одељка је описан принцип трансформације ћелије домаћина конструисаним вектором с клонираним геном и селекција рекомбинантних клонова.

У оквиру следећег одељка објашњени су принципи хибридизације. Дат је и преглед метода које се заснивају на примени молекуларне хибридизације укључујући анализу ДНК и РНК. Наставак овог поглавља обрађује све аспекте ланчане реакције полимеразе (*PCR*) и њене употребе у високо специфичној детекцији клонираних ДНК фрагмената у различитим системима. У наставку поглавља објашњена је стратегија прављења разних библиотека рекомбинантних клонова и начини на који се претражују конструисане библиотеке клонова и клонирају гени од интереса за даља изучавања.

Поглавље Појам и структура гена даје историјски преглед дефиниције гена с освртом на изазове везане за савремени концепт дефинисања гена. Следи детаљан опис организације и разлике у структури гена у прокариота и еукариота укључујући и њихове регулаторне елементе. Дат је посебан приказ структуре гена еукариота који кодирају протеине, са посебним освртом на све регулаторне регионе тих гена.

У одељку који описује гене који кодирају некодирајуће РНК, посебна пажња је посвећена опису структуре и улоге гена за разне врсте микроРНК (*miRNK*). Тај део поглавља има специфичну вредност, јер су некодирајуће РНК мали молекули о чијој функцији се, до скоро, веома мало знало а све је више података да су укључени у разне процесе функционисања ћелије како у нормалном тако и у патолошком стању.

Поглавље Синтеза и обрада РНК успешан је наставак претходног поглавља. У овом поглављу дат је приказ механизма транскрипције и обраде разних молекула РНК у прокариота и еукариота, с знацима разлике између та два типа живих система. Специјална пажња је посвећена синтези и обради РНК у еукариота. Детаљно су описани механизми обраде њихове пре-иРНК, који укључују модификације иРНК, као и механизме за алтернативно повезивање кодирајућих делова у функционалну иРНК као основне информације за синтезу протеина.

Поглавље Геномика обухвата неколико повезаних целина с циљем да се објасни улога изучавања у области геномике која имају за циљ да се разјасни структура, садржај и еволуција генома. Објашњење ни су приступи и методе које се користе у изучавању генома укључујући генетичко и физичко мапирање генома као и могућности његовог секвенцирања. Стога се у првом одељку објашњавају принципи генетичког мапирања, карактеристике генетичких маркера и анализа везаности маркера. У следећем одељку се наставља са приказом тех-

нологија секвенцирања генома, укључујући и секвенцирање нове генерације, које се примењују за секвенцирање комплетних генома или одабраних делова генома. Дат је и приказ улоге биоинформатике у анализи добијених информација током секвенцирања. С тим у вези даје се информација везана за анотацију генома и објашњава улога ENCODE пројекта, који има за циљ да идентификује функционалне елементе присутне у геному човека.

Следећи одељак је посвећен експресији генома и ту су приказани принципи транскриптомике и профилисање експресије гена као првог корака у преносу генетичке информације на структуру протеина. На крају овог одељка је описана улога структурне и функционалне протеомике која има за циљ да се одреди састав и количина протеина у тестираном узорку. На крају овог поглавља приказана је повезаност „ОМИКА“ (геномика, транскриптомика и протеомика) које омогућавају свеобухватно разумевање биолошких процеса у живом систему или његовим ћелијама и органима на молекуларном нивоу. С тим у вези, приказан је и хијерархијски начин организације „ОМИКА“ што омогућава анализу биолошких процеса на глобалном нивоу, односно проучавање односа генотип-фенотип.

У последњем поглављу Едитовање генома приказани су савремени приступи функционалном проучавању генома у циљу изучавања односа генотип/фенотип. Преко инактивације гена и манипулисања њихове експресије, едитовање генома је омогућило напредак у разумевању молекуларних основа функционисања гена, открића основа настанка болести. С друге стране, такав приступ омогућава откривање нових таргета за савремене терапеутске приступе у медицини. С тим у вези дат је приказ свих могућности едитовања генома које подразумева модификовање генома неког организма и проучавање ефекта тих промена на фенотип. Посебна пажња је посвећена савременој CRISPR/Cas технологији, која данас представља један од најзначајнијих приступа за едитовање генома узимајући у обзир потенцијале које поседује. Описан је механизам деловања, модификације које повећавају специфичност његовог деловања, као и многобројне примене овог приступа које су омогућиле испитивање сложених процеса у ћелији.

У савременим биолошким наукама генетичко инжењерство све више заузима централно место у настојањима да се објасне принципи функционисања живих система на молекуларном нивоу. Ауторка др Милена Стевановић је у том смислу у свом уџбенику изнела низ убедљивих података и доказа. Овај уџбеник садржи податке, које је ауторка одабрала, обрадила и синтетизовала у целину засновану на најсавременијим достигнућима у области генетичког инжењерства.

Поред тога, свако поглавље у овом рукопису завршава се списком препоручене литературе, што омогућава заинтересованом читаоцу да брзо надогради информацију добијену читањем овог уџбеника.

Истакао бих да је данас тешко замислити рационалан приступ савременим истраживањима у молекуларној биологији и медицини без познавања и коришћења најновијих знања у области генетичког инжењерства, која су сумирана у овом уџбенику. Поглавља у овом уџбенику су одабрана тако да обрађују теме које имају шири педагошки, образовни и научни значај, те представља допринос унапређења знања у овој, новој области. Уџбеник, по моме мишљењу, има изузетан значај јер ће га моћи користити не само студенти биологије, медицине, почетници у истраживањима већ и стручњаци у биотехнологијама. Према моме сазнању, ово је и први, пионирски уџбеник на српском језику у нас.

На крају, уџбеник представља изванредан напор и вредно дело др Милене Стевановић, истакнутог истраживача и педагога, која се годинама бави истраживањима у области генетичког инжењерства, а препознатљива је са својим научним резултатима како у земљи тако и у иностранству.

