

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



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




GODINA OD OTKRIĆA
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.
IMGGI • IMGGE

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



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

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



Varijabilnost mitohondrijskog genskog pula stanovnika Republike Srbije

Slobodan Davidović¹, Jelena M. Aleksić², Milena Stevanović^{2,3,4} i Nataša Kovačević Grujičić²

¹ Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu

² Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

³ Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

⁴ Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd

Kontakt: natasakovacevic@imgge.bg.ac.rs

Apstrakt

Mitohondrijska DNK (mtDNK) se odlikuje nizom osobina koje je čine pogodnom za istraživanja evolutivne istorije ljudskih populacija koja se zasniva na molekularnim markerima ženske linije nasleđivanja. Tokom poslednje decenije publikovano je više naučnih radova u kojima je analizirana varijabilnost mtDNK u populaciji Srbije primenom markera različite rezolucije uključujući i kompletne genome. U skladu sa očekivanjima zasnovanim na istorijskim, arheološkim i drugim izvorima koji govore u prilog veoma kompleksne istorije populacija na Balkanskom poluostrvu, mtDNK podaci su potvrdili da se srpska populacija odlikuje visokim nivoom raznovrsnosti mtDNK koji je posledica izuzetno složene dinamike ove populacije tokom vremena. Današnji mtDNK profil populacije Srbije ne odstupa od matrilinealnog profila karakterističnog za druge evropske populacije, a genetičke distance pokazuju da ova populacija zauzima centralnu poziciju unutar grupe južnoslovenskih populacija koje se odlikuju visokom heterogenošću. Srpska populacija deli najveći procenat mtDNK haplotipova sa geografski bliskim populacijama Balkanskog poluostrva koje pripadaju južnoslovenskoj grupi, gde su uočeni i potencijalno privatni haplotipovi. Na osnovu filogenetske i filogeografske analize kompletnih mitogenoma u srpskoj populaciji detektovane su retke mtDNK linije, karakteristične za druge regione, poput Bliskog istoka (N1b, HV2), istočne Azije (D4) i Afrike (L2a1), kao i one koje su potencijalno specifične za Balkansko poluostrvo, poput K1a13a1, U4c1b1 i H6a2b. Pored toga, srpska populacija deli određeni broj mtDNK podhaplogrupa sa istočno- i zapadnoslovenskim populacijama kao i sa germanskim populacijama severne i srednje Evrope. Istraživanja varijabilnosti mtDNK su pokazala da se izuzetno velika raznovrsnost mtDNK savremene populacije Srbije može objasniti genetičkim doprinosom kako slovenskih i germanskih, tako i pre-slovenskih populacija koje su naseljavale Balkansko poluostrvo pre Velike seobe naroda.

Ključne reči: mitohondrijska DNK, populacija Srbije, genetički diverzitet, migracije

Mitochondrial gene pool variability of the residents of the Republic of Serbia

Slobodan Davidović¹, Jelena M. Aleksić², Milena Stevanović^{2,3,4}, Nataša Kovačević Grujičić²

¹ Institute for Biological Research "Siniša Stanković", National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade

² Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade

³ Faculty of Biology, University of Belgrade

⁴ Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade

Correspondence: natasakovacevic@imgge.bg.ac.rs

Abstract

The mitochondrial DNA (mtDNA) is characterized by a number of features that make it suitable for studying the evolutionary history of human populations based on molecular markers with the female-specific line of inheritance. During the last decade, several scientific papers were published in which the mtDNA variability in the population of Serbia was analyzed using markers of different resolution including complete mitogenomes. In accordance with expectations based on historical, archaeological and other sources that speak in favor of a very complex history of populations on the Balkan Peninsula, mtDNA data confirmed that Serbian population is characterized by a high level of mtDNA diversity, which is a consequence of the exceptionally complex dynamics of this population over time. Today's mtDNA profile of the Serbian population does not differ from the matrilineal landscape characteristic of other European populations, and according to genetic distances, this population occupies a central position within the group of South-Slavic populations characterized by high heterogeneity. The Serbian population shares the highest percentage of mtDNA haplotypes with the geographically close populations of the Balkan Peninsula belonging to the South-Slavic group, where potentially private haplotypes were also observed. Phylogenetic and phylogeographic analysis of complete mitogenomes in the Serbian population revealed rare mtDNA lines, characteristic of other regions, such as the Middle East (N1b, HV2), East Asia (D4) and Africa (L2a1), as well as those that are potentially specific for Balkan Peninsula, like K1a13a1, U4c1b1 and H6a2b. In addition, Serbian population shares a certain number of mtDNA subhaplogroups with East- and West-Slavic populations as well as with the Germanic populations of Northern and Central Europe. Studies of mtDNA variability have shown that the exceptionally high mtDNA diversity in contemporary Serbian population may be associated with the genetic contribution of both Slavic and Germanic, as well as pre-Slavic populations that inhabited the Balkan Peninsula before the Great Migration.

Keywords: mitochondrial DNA, Serbian population, genetic diversity, migrations

MOLEKULARNA ANTROPOLOGIJA

Prva istraživanja varijabilnosti ljudskih populacija zasnivala su se na ispitivanju varijabilnosti krvnih grupa, i proteina glavnog histokompatibilnog kompleksa [1]. Sa razvojem tehnologija i uvođenja novih metoda u molekularnoj biologiji tokom druge polovine prošlog veka, poput lančane reakcije polimeraze (eng. Polymerase Chain Reaction- PCR) i Sangerove metode sekvenciranja, istraživanja varijabilnosti na nivou molekula DNK postaju nezamenljiva u novoj naučnoj disciplini - molekularnoj antropologiji [2]. Za te svrhe, informativna je varijabilnost autozomnih hromozoma koji se nasleđuju biparentalno te stoga omogućavaju sticanje uvida u poreklo i istoriju kako muškog tako i ženskog dela ljudske populacije, ali i varijabilnost haploidnih genoma koji se nasleđuju isključivo preko majke, kao što je to slučaj sa mitohondrijskom DNK (mtDNK), ili preko oca, u slučaju Y hromozoma (tzv. ne-rekombinantni deo Y hromozoma, NRY). Haploidni genomi se koriste za utvrđivanje evolutivne istorije majčinskih odnosno očinskih linija, a bez obzira na način nasleđivanja, svi genetički markeri koji se koriste u istraživanjima ovog tipa odlikuju se selektivnom neutralnošću [3].

Dalji razvoj tehnologija i metoda u molekularnoj biologiji, poput sekvenciranja naredne generacije, kao i sve veća finansijska pristupačnost novih metoda, omogućili su korišćenje varijabilnosti kompletnih genoma u istraživanjima porekla i istorije ljudske populacije naročito tokom poslednje decenije. Pored toga, veliki napredak postignut je i na polju poboljšanja metoda izolacije naslednog materijala iz drevnih ostataka ljudskih skeleta iz arheoloških nalazišta starih nekoliko stotina do nekoliko hiljada godina, a čija se starost može pouzdano utvrditi primenom metoda C^{14} datiranja, kao i pratećih analitičkih (bioinformatičkih) metoda, što je značajno doprinelo boljem razumevanju veoma kompleksne evolutivne istorije savremenog čoveka koju karakterišu brojna mešanja (admiksije) i protok gena, migracije i promene brojnosti. U vezi sa tim, Nobelova nagrada u oblasti medicine i fiziologije dodeljena je 2022. godine dr. Svante Pääbo-u, koji je svoju naučnu karijeru posvetio istraživanjima evolucije čoveka i izumrlih hominina, prevashodno neandertalca, bliskog srodnika anatomske modernog čoveka, sa kojim evroazijske populacije dele od 1 - 4% naslednog materijala [4]. Stoga je sasvim izvesno da će predstojeće godine predstavljati veoma aktivan i produktivan period u pogledu boljeg razumevanja ne samo naše istorije već i adaptivnih svojstava savremenog čoveka.

MITOHONDRIJSKA DNK KAO GENETIČKI MARKER

Mitohondrijska DNK je molekul dvolančane kružne strukture koji postoji u svim ćelijama eukariota, i to u mitohondrijama u kojima se odvija proces oksidativne fosforilacije. Mitohondrijski genom čoveka (mitogenom) je veličine 16.569 baznih parova [5] i sadrži dva regiona: kodirajući region i kontrolni region koji ima regulatornu ulogu. Kodirajući region sadrži 37 gena koji kodiraju 13 subjedinica sistema oksidativne fosforilacije, dve ribozomalne RNK i 22 transportne RNK [5]. Kontrolni region sadrži promotore odgovorne za transkripciju gena i u okviru njega prisutna su tri segmenta povećanog nivoa varijabilnosti u odnosu na kodirajući region, hipervarijabilni segmenti označeni kao HVS-I, HVS-II i HVS-III. MtDNK se odlikuje nizom osobina, kao što su maternalni tip nasleđivanja, veliki broj kopija po ćeliji, odsustvo rekombinacija, manja efektivna veličina populacije i 5 do 10 puta viša stopa mutacija u odnosu na jedarni genom [6], koje je čine izuzetno pogodnim markerom za populaciono-genetičke, filogeografske i filogenetske studije [7].

Mitohondrijski genom zauzima izuzetno značajno mesto u istraživanjima porekla i istorije ljudske populacije. Naime, upravo su pionirska istraživanja varijabilnosti mtDNK savremenog čoveka dovela do saznanja da je poslednji zajednički predak celokupne današnje ljudske populacije živeo u Africi pre oko 200 hiljada godina [8]. Prva istraživanja ovog tipa koristila su metodu razlike u veličini restrikcionijskih fragmenata

(eng. restriction fragment length polymorphism- RFLP) za detekciju varijacija u pojedinačnim nukleotidima u molekulu mtDNK [8, 9]. Tokom 90-tih godina XX veka, sa otkrićem PCR-a i sekvenciranja Sangerovom metodom, istraživanja varijabilnosti mtDNK ljudskih populacija su se predominantno zasnivala na sekvenciranju HVS-I segmenta i RFLP analizi fragmenata kodirajućeg regiona umnoženih PCR metodom [10], dok se poslednjih decenija sve češće koriste kompletni mitogenomi [11, 12].

Mitohondrijski genomi se porede sa referentnom sekvencom, prvom kompletno sekvenciranom mtDNK objavljenom 1981. godine [5] i revidiranom skoro dve decenije kasnije [13] (eng. revised Cambridge Reference Sequence- rCRS), a u poslednjoj deceniji i sa rekonstruisanom predačkom referentnom sekvencom (eng. Reconstructed Sapiens Reference Sequence- RSRS) [14]. Na taj način definišu se mtDNK haplotipovi koji predstavljaju kombinaciju genetičkih varijanti različitih u odnosu na referentnu sekvencu. Haplotipovi koji se odlikuju istim varijantama na pojedinim nukleotidnim pozicijama, koje su uglavnom u kodirajućem regionu mtDNK, svrstavaju se u odgovarajuće mtDNK haplogrupe.

Tradicionalno, istraživanja ljudskih populacija na nivou mtDNK baziraju se na analizama učestalosti haplotipova i haplogrupa, koje su danas uglavnom poznate za ljudske populacije iz skoro svih delova sveta. Determinacija starosti haplogrupa i haplotipova obavlja se korišćenjem metode molekulskog sata prema kojem je broj razlika između dve linije direktni pokazatelj vremena njihovog odvajanja od poslednjeg zajedničkog pretka [15]. U filogenetskim rekonstrukcijama i proceni odvajanja mtDNK linija od poslednjeg zajedničkog pretka koriste se različiti molekulski satovi koji se zasnivaju na stopi mutacija u kodirajućem regionu mtDNK [16], zatim na stopi sinonimnih mutacija u mtDNK [17], kao i onaj koji uzima u obzir stopu mutacija u kompletnom mitogenomu [17]. Topologija i procena starosti klada u filogenetskim stablima zasnovanim na mtDNK haplotipovima i haplogrupama, zajedno sa informacijama o njihovoj učestalosti, reflektuju matri-linealnu istoriju ljudskih populacija i koriste se za utvrđivanje migracionih ruta, admiksije, protoka gena i dinamike populacija. Takođe, utvrđivanje prisustva i učestalosti mtDNK haplotipova i haplogrupa u ljudskim populacijama našlo je primenu i u forenzici, koja danas raspolaže bazom podataka EMPOP [The EDNAP (European DNA Profiling Group) Mitochondrial DNA Population Database] [18], u kojoj je trenutno deponovano 48.572 mtDNK haplotipa detektovanih kod individua iz celog sveta determinisanih na osnovu varijabilnosti bar HVS-I segmenta kontrolnog regiona, kao i 4.289 kompletno sekvenciranih mitogenoma (<https://empop.online/>).

ULOGA BALKANSKOG POLUOSTRVA U OBLIKOVANJU MITOHONDRIJSKOG GENSKOG PULA EVROPSKIH POPULACIJA

Na osnovu mtDNK podataka deponovanih u javno dostupnoj bazi MITOMAP (<http://www.mitomap.org>) [19, 20], rekonstruisani su vremenski okviri nastanka glavnih mtDNK haplogrupa kao i putevi migracija anatomski savremenih ljudi i naseljavanja različitih kontinenata [21] (**Slika 1**). Poznato je da je u Africi pre oko 130-200 hiljada godina nastala superhaplogrupa L, od čije grane L3 su potekle mtDNK linije M i N najverovatnije tokom ili nakon izlaska iz Afrike [22]. Procenjeno vreme migracija ovih linija iz Afrike je pre oko 65 hiljada godina, a nakon toga su nosioci linija M i N kolonizovali ostale kontinente, što je bilo praćeno njihovom diverzifikacijom. Nosioci superhaplogrupe M su se preko Arabijskog poluostrva, Indije i obala jugoistočne Azije proširili do Malezijskog poluostrva i Australije gde su formirane haplogrupe Q i M42. S druge strane, superhaplogrupa N se proširila po Aziji dajući niz mtDNK grana karakterističnih za srednju i istočnu Aziju (haplogrupe C, D i G i linije koji pripadaju haplogrupi M). Osnivači superhaplogrupe N su se iz Afrike proširili preko jugoistočne Azije do Australije gde je nastala haplogrupa S, a tokom migracija po azijskom kontinentu nastale su i azijske haplogrupe A i Y. Drugi pravac migracija omogućio je širenje superhaplo-

grupe N po zapadnoj Evroaziji tokom čega su nastale haplogrupe I, W i X koje su se proširile Evropom kao i superhaplogrupa R koja je osnivač većine zapadno-evroazijskih mtDNK linija. Superhaplogrupa R se proširila po Evropi dajući evropske haplogrupe H, V, U, Uk, J, i T dok su usled njenog širenja u drugom pravcu, odnosno po Aziji, nastale istočnoazijske haplogrupe F i B, kao i australijska haplogrupa P.

Kao rezultat veoma kompleksne istorije ljudskih populacija, danas su u Evropi prisutne mtDNK haplogrupe H, V, U, K, J, T, W, I i X od kojih haplogrupa H dominira, čineći skoro polovinu mitohondrijskog genskog pula većine evropskih populacija [2, 23]. Pored njih, na evropskom kontinentu zastupljene su sa niskom učestalošću (pod)haplogrupe N1a, N1b, R0a i HV [24-26], kao i neevropske haplogrupe poput pojedinih mtDNK linija haplogrupa A, C, D, G i L [27-29].

Smatra se da su u oblikovanju današnjeg spektra i učestalosti mtDNK haplogrupa na evropskom kontinentu u najvećoj meri uticala tri činioca, tokom kojih je Balkansko poluostrvo, koje zauzima specifičan geografski položaj na jugoistočnom delu evropskog kontinenta, imalo veoma važnu ulogu. Naime, Balkansko poluostrvo predstavlja važan koridor koji povezuje Evropu i Aziju, preko koga su se odvijale brojne migracije od praistorije do današnjih dana [30-32], te se stoga ovo područje smatra izuzetno važnim sa aspekta celokupne istorije ljudskih populacija u Evropi.

Prvi činilac značajan za oblikovanje mtDNK genskog pula evropskih populacija je poslednji ledeni maksimum koji obuhvata period od pre 20 do 26 hiljada godina, kada je Balkansko poluostrvo zajedno sa Apeninskim i Pirinejskim poluostrvom i oblastima oko Crnog mora na teritoriji današnje Ukrajine služilo kao pribežište (refugijum) u kojem su opstale termofilne biljne i životinjske vrste zajedno sa ljudskom vrstom [33-35]. Sa povlačenjem ledenog pokrivača odvijala se postglacijalna rekolonizacija Evrope iz južnih refugijuma, što je dovelo do značajnih promena u brojnosti ljudskih populacija i promena u njihovoj genetičkoj strukturi, odnosno učestalostima različitih genetičkih varijanti uključujući i mtDNK linije.

Zatim, usled širenja poljoprivrede, odnosno prelaska sa lovačko-sakupljačkog na sedentarni način života tokom neolita, dolazi do demografskog rasta ljudskih populacija. Balkansko poluostrvo predstavljalo je važan koridor preko koga su se poljoprivreda, kao nova tehnologija, i prateći način života proširili Evropom [36]. Sa Balkanskog poluostrva poljoprivreda se dolinom Dunava širila u srednju Evropu, a mediteranskom rutom, prateći obalu, proširila se do Pirinejskog poluostrva [36, 37]. Smatra se da je neolitska tranzicija dovela do značajne promene u strukturi genskog fonda savremenih evropskih populacija [38, 39]. Kod lovačko-sakupljačkih društava Evrope najčešće su detektovani haplotipovi koji pripadaju podhaplogrupama U4 i U5 [40-43], dok su danas na evropskom kontinentu najzastupljenije brojne mtDNK linije koje pripadaju haplogrupi H. Pored haplogrupe H, u Evropi je tokom neolitske tranzicije došlo do povećanja učestalosti (pod)haplogrupa takozvanog "neolitskog paketa" – N1a, T2, K, J, HV, V, W i X, koji je bio karakterističan za neolitske farmere [44, 45], a odsutan kod populacija lovaca-sakupljača [30, 41, 43].

Na oblikovanje sadašnjeg spektra i distribucije mtDNK linija u Evropi značajan uticaj imale su i post-neolitske migracije, među kojima je potrebno spomenuti dolazak pripadnika "jamne" kulture iz pontskih stepa istočne Evrope tokom bronzanog doba, koji je doveo do novih promena u učestalosti pojedinih haplogrupa i zamene neolitskih mtDNK linija, poput N1a, sa I, T1, U2, U4, U5a, W i pojedinim linijama haplogrupe H [44-47]. Zatim, tokom ranog srednjeg veka (IV-IX vek naše ere), odvijala se Velika seoba naroda, tokom koje su se slovenska plemena raširila po Evropi. Tokom ovog perioda, koji su obeležile migracije više slovenskih, azijskih i germanskih plemena i naroda širom Evrope [2, 48, 49], dinamika populacija na Balkanskom poluostrvu je bila izuzetno kompleksna, što je ostavilo traga i u varijabilnosti mtDNK populacija koje danas naseljavaju ovo područje. Ralph i Coop su analizom autozomnih segmenata identičnih po poreklu ustanovili

da individue iz populacija jugoistočne, istočne i srednje Evrope dele veliki broj zajedničkih predaka koji datiraju upravo iz perioda Velike seobe naroda [49]. S obzirom da većina ispitivanih populacija koje dele veliki broj segmenata identičnih po poreklu pripada slovenskoj grupi pretpostavljeno je da se to može objasniti širenjem slovenskih populacija u Evropi tokom ranog srednjeg veka. Do sličnih zaključaka su došli Hellenetal i sar. u studiji u kojoj je pokazano da je do mešanja populacija u istočnoj i jugoistočnoj Evropi (uključujući slovenske i ne-slovenske populacije) došlo pre 1-1.6 hiljada godina, odnosno u periodu koji se poklapa sa Velikom seobom naroda [48].

MITOHONDRIJSKI GENETIČKI PROFIL STANOVNIKA REPUBLIKE SRBIJE

Republika Srbija zauzima centralni položaj na Balkanskom polustrvu koje je, kao što je već naglašeno, imalo veoma važnu ulogu tokom celokupne istorije ljudskih populacija, i na kojem su se tokom vremena odvijale brojne migracije, kao i mešanja, protok gena i promene brojnosti populacija. Stoga se na Balkanskom poluostrvu može očekivati izuzetno kompleksan mtDNK pejzaž, čijem boljem razumevanju doprinose istraživanja mtDNK diverziteta savremene srpske populacije kao i ostataka drevnih individua sa ovog područja [50], što je, u krajnjem slučaju, značajno i za sticanje novih uvida u istoriju evroazijskih populacija.

Populacija Srbije je do danas bila predmet istraživanja nekoliko studija koje su sa različitih aspekata i primenom mtDNK markera različite rezolucije (HVS-I i HVS-II segmenti [51], varijante HVS-I, HVS-II i kodirajućeg regiona [28, 52-54], kompletni mitogenomi [55]) ispitivale varijabilnost mtDNK populacija koje naseljavaju Balkansko poluostrvo. Navedene studije su značajne zbog toga što su doprinele sagledavanju mtDNK diverziteta u populaciji Srbije uključujući i detekciju mtDNK linija koje su retke ili potencijalno specifične za Balkansko poluostrvo, determinaciju genetičke strukture južnoslovenskih i drugih evropskih populacija, kao i boljem razumevanju evolutivne istorije pojedinih mtDNK linija putem filogenetskih analiza i datiranja i formiranju prve baze podataka kompletnih mitogenoma srpske populacije koja predstavlja značajan doprinos bazi podataka EMPOP.

Spektar i učestalost mtDNK (pod)haplogrupa u populaciji Srbije

Danas je poznato da mtDNK profil populacije Srbije ne odstupa od matrilinealnog profila karakterističnog za druge evropske populacije. Naime, u populaciji Srbije detektovane su sve mtDNK (pod)haplogrupe koje su karakteristične za evropske populacije (**Tabela 1**), a njihova učestalost je u rasponu učestalosti odgovarajućih mtDNK (pod)haplogrupa drugih evropskih populacija. U populaciji Srbije najzastupljenija je haplogrupa H (**Tabela 1**) koja se odlikuje velikim brojem podhaplogrupa [56] i najvećom učestalošću i u ostalim evropskim populacijama [57]. MtDNK (pod)haplogrupe HV, HV0, V i R0a (**Tabela 1**), koje su srodne haplogrupi H i koje zajedno sa njom pripadaju superhaplogrupi R0, prisutne su sa relativno niskom učestalošću u srpskoj populaciji kao i u većini ostalih evropskih populacija [2]. Druga po zastupljenosti kako u populaciji Srbije tako i na ostatku evropskog kontinenta jeste superhaplogrupa U, u okviru koje su najučestalije podhaplogrupe U4 i U5 (**Tabela 1**). Haplotipovi koji pripadaju podhaplogrupama U4 i U5 su, pored U8, bili najfrekventniji u drevnim lovačko-sakupljačkim društvima pre neolitske ekspanzije i širenja poljoprivrede u Evropi [40-43]. Sa intermedijarnom učestalošću u populaciji Srbije prisutne su haplogrupe J, T i K (**Tabela 1**), dok su (pod)haplogrupe N1a, N1b, I, W и X2, koje vode direktno poreklo od superhaplogrupe N, zastupljene sa niskim učestalostima [2] (**Tabela 1**). Interesantno je da se u srpskoj populaciji, kao i u većini evropskih populacija, sporadično uočavaju haplotipovi koji pripadaju neevropskim haplogrupama poput L, D i C [2, 28, 54].

Na osnovu prisustva i učestalosti mtDNK haplotipova u populaciji Srbije utvrđeno je da se ova populacija odlikuje visokim nivoom genetičke raznovrsnosti. Štaviše, vrednost parametra raznovrsnost haplotipova u populaciji Srbije, procenjena na osnovu varijabilnosti HVS-I segmenta, spada u najveće na evropskom kontinentu, dok vrednosti ostalih parametara genetičke raznovrsnosti odgovaraju rasponu detektovanom u drugim evropskim populacijama [2]. Takođe, u populacijama Balkanskog poluostrva detektovane su visoke vrednosti parametara genetičke raznovrsnosti retkih mtDNK podhaplogrupa, što potvrđuje njegov refugijalni karakter [2].

Genetička struktura populacija na nivou mitohondrijskog genoma

Položaj populacije Srbije u širem evropskom kontekstu, odnosno, u matrilinealnom pejzažu Evrope, ispitivan je u studiji Davidović i sar., u kojoj je analizirana mtDNK varijabilnost 7.128 individua poreklom iz 20 evropskih populacija uključujući i populaciju Srbije, predstavljenu sa 139 individua [28]. U analizama u kojima su korišćeni varijabilnost HVS-I i HVS-II regiona i dijagnostičke varijante kodirajućeg regiona mtDNK, geografska stratifikacija populacija uočena je u analizi glavnih komponenti u slučaju kada su ispitivane populacije predstavljene u PC grafikonu definisanim prvom i trećom komponentom (**Slika 2**). Veoma značajan nalaz je da populacija Srbije zauzima centralnu poziciju unutar grupe južnoslovenskih populacija (**Slika 2**) koja se odlikuje visokom heterogenošću [2]. Sličan obrazac pokazan je i u studijama u kojima je analizirana varijabilnost autozomnih markera u populacijama Balkanskog poluostrva i Bliskog istoka [53], odnosno u baltičkim i slovenskim populacijama [58]. Pored toga, uočena je i intra-slovenska genetička struktura koja odgovara grupisanju slovenskih populacija u skladu sa njihovom pripadnošću odgovarajućoj jezičkoj porodici (južno-, istočno- i zapadnoslovenska grupa) (**Slika 2**). Ovakvu lingvističku stratifikaciju slovenskih populacija dobili su i Kushniarevich i sar. na osnovu analize varijabilnosti autozomnih markera i NRY [58].

Genetičke distance srpske i drugih evropskih populacija, predstavljene preko F_{ST} vrednosti parova populacija na osnovu podataka iz studije Davidović [2] o varijabilnosti HVS-I i HVS-II segmenata 16.413 osoba iz 35 populacija uključujući i populaciju Srbije, vizualizovane su u skladu sa geografskom distribucijom populacija (**Slika 3**). Uočava se da su geografski bliske južnoslovenske populacije genetički sličnije populaciji Srbije (sa izuzetkom bugarske populacije) u odnosu na ostale populacije, dok se može uočiti i veća genetička sličnost sa populacijama istočno- i zapadnoslovenske grupe.

Deljeni i privatni haplotipovi

Takođe, analiza udela haplotipova zasnovanih na varijabilnosti HVS-I odnosno HVS-I/HVS-II segmenata koji su zajednički za srpsku i ostale evropske populacije pokazala je da srpska populacija deli najveći procenat haplotipova sa populacijama južne Evrope i to prvenstveno sa geografski bliskim populacijama Balkanskog poluostrva koje pripadaju južnoslovenskoj grupi [2]. Ovakav nalaz može se objasniti geografskom bliskošću ovih populacija, ali i zajedničkim kulturno-istorijskim nasleđem i pripadnošću istoj jezičkoj porodici [2]. Prilikom analize zajedničkih haplotipova posebno su informativni haplotipovi male učestalosti. Naime, podatak da geografski udaljene populacije imaju značajan broj zajedničkih haplotipova koji su retki može ukazivati na značajan protok gena između njih. Druga mogućnost bi bila da su takvi haplotipovi u prošlosti bili rasprostranjeni na širem geografskom području i da se tokom vremena njihova zastupljenost smanjila ili u pojedinim populacijama izgubila. Pretraživanjem literaturnih podataka o retkim evropskim haplotipovima detektovani su haplotipovi koje srpska populacija deli isključivo sa drugim južnoslovenskim populacijama, što zajedno sa visokim procentom privatnih haplotipova u populaciji Srbije ukazuje na postojanje mtDNK linija specifičnih za Balkansko poluostrvo [2]. Pored navedenog, srpska populacija deli haplotipove

sa istočno- i zapadnoslovenskim populacijama, kao i sa germanskim populacijama što bi moglo biti povezano sa migracijama tokom Velike seobe naroda [2].

Filogenija i filogeografija kompletnih mitogenoma

Filogenetske i filogeografske analize kompletnih mitogenoma prisutnih u srpskoj populaciji omogućile su preciznije procene vremena nastanka pojedinih mtDNK linija kao i detektovanje linija koje su potencijalno specifične za Balkansko poluostrvo [2, 28, 59], što je omogućilo sticanje boljeg uvida u poreklo i evoluciju pojedinih mtDNK podhaplogrupa kao i uticaje različitih migracija na oblikovanje mitohondrijskog genskog fonda savremene populacije Srbije. U navedenim studijama analizirani su mitogenomi koji pripadaju (pod)haplogrupama: H5, H6, HV (HV2, HV10 i HV16), K1, U1, U2, U3, U4, U5, U7, U8, N1b, D4 i L2a1. Odabrani mitogenomi pripadaju mtDNK linijama koje su ili retke u evropskim populacijama (npr. HV, N1b, D4, L2a1 i U1) ili su pojedine njihove grane potencijalno specifične za pojedine regione Evrope (npr. H5, H6, U4 i U5).

Među analiziranim mitogenomima iz srpske populacije, detektovane su mtDNK podhaplogrupe koje su najverovatnije nastale u južnoj Evropi (H5*, U3a1d i U4b1a1a1a), kao i one koje su potencijalno specifične za Balkansko poluostrvo (K1a13a1, H6a2b, U1a1c2, U4c1b1, U5b3j i K1a4l) [2, 28, 59]. Na postojanje mtDNK linija potencijalno specifičnih za populacije Balkanskog poluostrva, poput K1a13a1, ukazala je studija Kovacevic i sar. [53]. Naime, novodefinisana podhaplogrupa K1a13a1, procenjenog vremena nastanka od 2.6-4.5 hiljada godina, do sada je uočena isključivo u populacijama Bosne i Hercegovine, Hrvatske i Srbije (**Slika 4**) [2]. U prilog ovome govori i studija Sarac i sar. koji su definisali lokalnu mtDNK podkladu X2q1 kao specifičnu za Balkansko poluostrvo [60] i koja je detektovana i u populaciji Srbije [55]. Prisustvo mtDNK linija za koje se pretpostavlja da su nastale na Balkanskom poluostrvu moglo bi se objasniti genetičkim doprinosom autohtonih populacija koje su postojale na Balkanskom poluostrvu pre Velike seobe naroda i doseljavanja slovenskih i drugih drevnih populacija. Kushniarevich i sar. su na osnovu analize varijabilnosti autozomnih markera i NRY detektovali tzv. „jugoistočno-evropsku“-genetičku komponentu u populacijama Balkanskog poluostrva [58] koja je označena kao autohtona za populacije koje su naseljavale ovaj region pre doseljavanja Slovena. Na osnovu ovog nalaza, autori su zaključili da tokom perioda širenja slovenskih jezika na Balkansko poluostrvo, koji se poklapa sa periodom Velike seobe naroda, nije došlo do značajnijeg protoka gena i da je ono najverovatnije posledica kulturološke asimilacije [58].

S druge strane, filogenetske i filogeografske analize su pokazale da srpska populacija deli određeni broj mtDNK linija sa istočno- i zapadnoslovenskim populacijama (npr. U2e1b1, U2e2a1d, U4a2a, U4a2c, U4a2g1, U4d2b, U5a2b1e, U5b1a1 i HV10) što podržava pretpostavke o doprinosu migracija Slovena u oblikovanju mitohondrijskog genskog pula savremene srpske populacije [2]. Haplotipovi koji pripadaju podhaplogrupama U4a2a, U4a2a1, U4a2b i U4a2g1 zastupljeni su u slovenskim i germanskim populacijama severne i srednje Evrope, kao i u Finskoj, što ukazuje na mogućnost da su ove podhaplogrupe nastale u srednjoj Evropi. Početno širenje različitih linija podhaplogrupe U4a2 moglo bi se objasniti širenjem kulture linearne keramike koja je bila rasprostranjena u srednjoj i istočnoj Evropi pre 4.3-5.2 hiljade godina [61], dok bi se njihovo prisustvo u populacijama Balkanskog poluostrva moglo objasniti migracijama slovenskih plemena u ranom srednjem veku [2].

U srpskoj populaciji detektovana je mtDNK linija K1a4d koja je pretežno zastupljena u germanskim populacijama severne i srednje Evrope, gde je najverovatnije i nastala. Njeno prisustvo u srpskoj populaciji moglo bi se objasniti migracijama germanskih plemena poput Ostrogota, Vizigota i Gepida, nosioca ove podhaplogrupe, na Balkansko poluostrvo krajem IV i početkom V veka nove ere [2].

Filogenetske i filogeografske analize haplotipova koji su retki, kako na evropskom kontinentu, tako i u srpskoj populaciji, a koji su karakteristični za druge regione, poput Bliskog istoka (N1b, HV2), istočne Azije (D4) i Afrike (L2a1) posebno su informativne za utvrđivanje doprinosa različitih migracija koje su se odvijale kroz teritoriju Balkana u oblikovanju sadašnjeg obrasca varijabilnosti mitohondrijskog genskog pula populacije Srbije.

Retka podhaplogrupa L2a1k detektovana je do sada samo u evropskim populacijama i pošto je njena starost procenjena na oko 10 hiljada godina, pretpostavlja se da je rezultat protoka gena iz afričkih populacija u Evropu tokom praistorije i da je nastala *in situ* u Evropi [27, 62]. U okviru podhaplogrupe L2a1k, haplotip detektovan u populaciji Srbije klasifikovan je, zajedno sa tri mitogenoma iz Češke, Slovačke i Bugarske, u novu podhaplogrupu L2a1k1 procenjene starosti od 7.9-11.3 hiljada godina, dok su haplotipovi iz Maroka organizovani u mladu afričku podkladu L2a1k2 [2] (**Slika 5**). Do sada analizirani podaci su pokazali da je podhaplogrupa L2a1k1 zastupljena isključivo u slovenskim populacijama koje naseljavaju region oko Dunava. Imajući u vidu procenjenu starost, kao i geografsku rasprostranjenost ove podhaplogrupe, pretpostavlja se da je ona nastala i raširila se u populacijama mezolita ili neolitskim populacijama koje su pripadale kulturama dunavske doline poput Starčevačke, Vinčanske i kulture linearnotrakaste keramike [2]. Stoga je moguće da je podhaplogrupa L2a1k1 nastala na Balkanskom poluostrvu i da se duž Dunava širila putem širenja neolitskih kultura. Međutim, da bi se sa većom pouzdanošću moglo govoriti o poreklu podhaplogrupe L2a1k1 neophodno je ispitati mtDNK farmera koji su naseljavali teritoriju Balkanskog poluostrva tokom neolita.

U populaciji Srbije detektovani su haplotipovi D4j8 i i D4j5 koji pripadaju istočnoazijskoj podhaplogrupi D4 [28, 55] koja je prisutna i u populacijama istočne Evrope [29]. Pretpostavlja se da je prisustvo ove azijske haplogrupe u Evropi rezultat kompleksnih interakcija populacija istočne i zapadne Evroazije, koje su se odvijale od gornjeg paleolita pa do danas [63]. Prisustvo podhaplogrupa D4j8 i D4j5 u srpskoj populaciji moglo bi se povezati sa srednjevekovnim vojnim pohodima srednjeazijskih populacija (Huna, Avara i Mongola) po Evropi [64, 65] i njihovim genetičkim uplivom u populacije koje su već nastanjivale područje Balkanskog poluostrva [2, 28].

Prisustvo mtDNK linija poreklom sa Bliskog istoka i/ili Kavkaza, kao što su U3a3, U5a1a2a, K1a2 i K1b1c, moglo bi se objasniti migracijama koje su se odvijale u talasima, tokom dužeg vremenskog perioda, od severnih pontskih stepa ka Balkanskom poluostrvu, počevši od masovnih migracija nosioca jamne kulture tokom kasnog neolita i ranog bronzanog doba, pa sve do migracija Anta u ranom srednjem veku [59]. Bliskoistočno/kavkaski haplotipovi koji su mogli dospeti na Balkansko poluostrvo dolaskom nosilaca jamne kulture [46, 66] nisu bili prisutni u populacijama farmera ranog i srednjeg neolita, dok su bliskoistočne haplogrupe tipične za neolitske farmere mogle dospeti u ovaj region migracijama neolitskih farmera preko Male Azije ka Balkanskom poluostrvu početkom kasnog holocena [28, 67]. Proširivanjem postojećih baza podataka kompletnih mitogenoma sa podacima o drevnim populacijama sa ovih prostora moglo bi dati odgovor na pitanje o poreklu mtDNK linija koje savremena populacija Srbije deli sa populacijama Bliskog istoka i Kavkaza.

Dinamika populacija na području Srbije od poslednjeg ledenog maksimuma do danas

Sekvenciranje kompletnih mitogenoma prisutnih kod osoba sa područja današnje Republike Srbije značajno je i zbog toga što je omogućilo sticanje novih saznanja o dinamici srpske populacije tokom vremena. Korišćenjem Bajesove skyline plot metode, Davidović i sar. su utvrdili da je na području Srbije došlo do značajnog smanjenja brojnosti tadašnjeg stanovništva tokom poslednjeg ledenog maksimuma, kao i

da su postojale dve ekspanzije, prva nakon poslednjeg ledenog maksimuma koja je trajala sve do pre oko 7 hiljada godina i druga pre oko 1.6 hiljada godina, što se poklapa sa periodom Velike seobe naroda tokom ranog srednjeg veka [55] (**Slika 6**). Prema očekivanjima, povećanje brojnosti uočeno je tokom neolitske tranzicije koju karakteriše razvoj poljoprivrede i prelazak sa lovačko-sakupljačkog na sedentarni način, kao i ekspanzija populacija sa Bliskog istoka u Evropu [68]. Veoma interesantan nalaz je da je u populaciji Srbije, odmah nakon dostizanja pika u brojnosti tokom neolitske tranzicije, pre oko 7 hiljada godina, detektovan blag i kontinuiran pad brojnosti. Poznato je da je u pojedinim delovima Evrope tokom neolitske tranzicije detektovan i suprotan trend u pogledu brojnosti različitih neolitskih kultura, tzv. neolitski kolaps [69, 70]. Predloženo je više mehanizama koji mogu objasniti fenomen kolapsa neolitskih društava, počev od ekoloških promena usled naršuvanja životne sredine do sukoba sa lovcima sakupljačima iz stepskih područja [71, 72]. Neka od novijih istraživanja sprovedenih na arheološkim nalazima drevnih populacija neolita ukazala su na epidemiju kuge izazvane bakterijom *Yersinia pestis* kao mogućim uzročnikom neolitskog kolapsa u pojedinim regionima Evrope [73]. Međutim, da bi se sa većom sigurnošću moglo utvrditi šta je uslovalo pad brojnosti populacije na teritoriji Srbije tokom neolita potrebno je dodatno analizirati arheološke nalaze iz tog perioda.

Mitogenomi populacije Srbije u bazama podataka

U studiji koja se bavila detaljnom analizom varijabilnosti mtDNK linija populacije Srbije prikazani su rezultati sekvenciranja i analize mtDNK poreklom od 226 ispitanika [55]. Na osnovu dobijenih podataka napravljena je prva referentna baza kompletnih mtDNK populacije Srbije koja predstavlja značajan doprinos bazi podataka EMPOP koja se rutinski koristi u forenzici.

ZAKLJUČAK

Do sada dostupni podaci o raznovrsnosti mtDNK u populaciji Srbije oslikavaju zanimljivu priču o istoriji ove populacije primenom molekularnih markera sa ženskom linijom nasleđivanja i protoku gena usled migracija i mešanja različitih grupacija ljudi kroz čitavu istoriju. Analiza varijabilnosti mitohondrijskog genskog pula stanovnika Republike Srbije intenzivirana je naročito tokom poslednje decenije, kada je publikovano više radova u kojima su ispitivani hipervarijabilni segmenti kontrolnog regiona i varijante kodirajućeg regiona kao i kompletni mitogenomi. Uočeni spektar i raznovrsnost mtDNK linija u populaciji Srbije kao i genetička struktura srpske u odnosu na druge balkanske i evropske populacije su u najvećoj meri rezultat specifičnog geografskog položaja područja koje ova populacija naseljava, a to je centralni deo Balkanskog poluostrva, za koje je poznato da je predstavljalo jedan od glacijalnih refugijuma tokom poslednjeg ledenog maksimuma sa kojeg je otpočela post-glacijalna rekolonizacija Evrope, kao i važan koridor za migracije ljudi u različitim vremenskim periodima. Višestruke kolonizacije ovog prostora, migracije iz različitih pravaca i mešanja ljudi raznovrsnog populacionog porekla kao i promene brojnosti populacija tokom vremena oslikavaju izuzetno kompleksnu dinamiku populacija na ovom području, koja je rezultovala veoma visokim nivoom raznovrsnosti mtDNK u savremenim populacijama Balkanskog poluostrva uključujući i populaciju Srbije. Istraživanja na nivou mtDNK ukazuju na dva činioca koja su imala važnu ulogu u formiranju savremenog genskog pula populacije Srbije. Prvi se odnosi na autohtone populacije koje su naseljavale Balkansko poluostrvo pre Velike seobe naroda i čiji je genski pul sadržavao genetičke tragove različitih drevnih populacija iz kojih su migranti dospevali na Balkan (npr. nosioci jamne kulture). Drugi činilac koji je doveo do povećanja genetičke raznovrsnosti srpske populacije su migracije iz populacija slovenskog i germanskog porekla tokom ranog srednjeg veka. Stoga se visok stepen raznovrsnosti mtDNK savremene pop-

ulacije Srbije može objasniti genetičkim doprinosom kako slovenskih/germanskih, tako i pre-slovenskih populacija.

Pored veoma značajnih nalaza koji su doprineli boljem razumevanju diverziteta i porekla mtDNK linija prisutnih u savremenoj srpskoj populaciji, istraživanja varijabilnosti mtDNK ove populacije imaju i šire konsekvence, zbog toga što su doprinela sagledavanju kompleksne dinamike populacije Srbije od poslednjeg ledenog maksimuma do danas, njenom pozicioniranju u genetičkom pejzažu Evrope, kao i dostupnosti mtDNK podataka za primenu u forenzici. Dalja istraživanja raznovrsnosti mtDNK savremene srpske populacije kao i ostataka drevnih individua sa područja Srbije primenom savremenih metoda sekvenciranja naredne generacije su značajna i za sticanje novih uvida u istoriju evroazijskih populacija.

Zahvalnica

Izrada ovog rada omogućena je zahvaljujući projektima Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije- brojevi ugovora **451-03-47/2023-01/ 200042** i **451-03-47/2023-01/ 200007**.

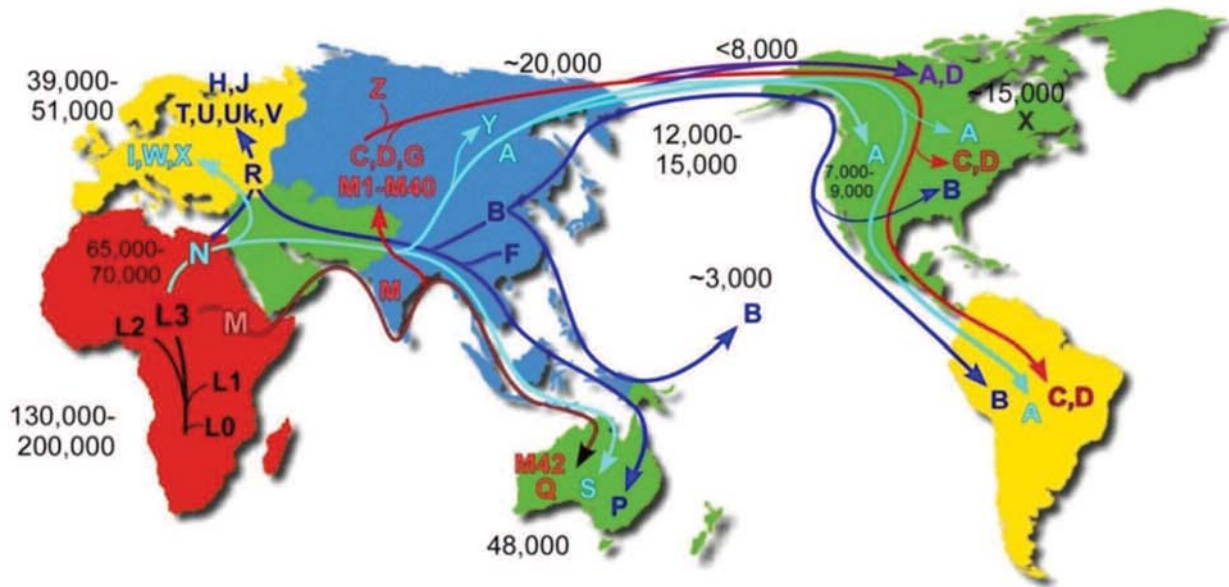
LITERATURA

1. Menozzi P, Piazza A, Cavalli-Sforza LL. Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. *Science* 1978;201(4358):786-92.
2. Davidović S. Analiza varijabilnosti mitohondrijske DNK stanovnika Republike Srbije sa populaciono genetičkog, filogenetskog i filogeografskog aspekta. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Beograd; 2018.
3. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 1968;217(5129):624-26.
4. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 2010;328(5979):710-22.
5. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290(5806):457-65.
6. Brown WM, George MJ, Wilson AC. Rapid evolution of animal mitochondrial DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1979;76(4):1967-71.
7. Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2005;6:165-83.
8. Cann R, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987;325(6099):31-6.
9. Brown WM. Polymorphism in mitochondrial DNA of humans as revealed by restriction endonuclease analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1980;77(6):3605-09.
10. Macaulay V, Richards M, Hickey E, Vega E, Cruciani F, Guida V et al. The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs. *American Journal of Human Genetics* 1999;64(1):232-49.
11. Finnila S, Lehtonen MS, Majamaa K. Phylogenetic network for European mtDNA. *American Journal of Human Genetics* 2001;68(6):1475-84.
12. Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature* 2000;408(6813):708-13.
13. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nature Genetics* 1999;23(2):147.
14. Behar DM, van Oven M, Rosset S, Metspalu M, Loogvali EL, Silva NM et al. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *American Journal of Human Genetics* 2012;90(4):675-84.
15. Zuckerkandl E, Pauling LB. Molecular disease, evolution, and genetic heterogeneity. Kasha M, Pullman B, editors. Academic Press, New York; 1962.

16. Perego UA, Achilli A, Angerhofer N, Accetturo M, Pala M, Olivieri A et al. Distinctive Paleo-Indian migration routes from Beringia marked by two rare mtDNA haplogroups. *Current Biology* 2009;19(1):1-8.
17. Soares P, Ermini L, Thomson N, Mormina M, Rito T, Rohl A et al. Correcting for purifying selection: an improved human mitochondrial molecular clock. *American Journal of Human Genetics* 2009;84(6):740-59.
18. Parson W, Dur A. EMPOP—a forensic mtDNA database. *Forensic Science International: Genetics* 2007;1(2):88-92.
19. Lott MT, Leipzig JN, Derbeneva O, Xie HM, Chalkia D, Sarmady M et al. mtDNA Variation and Analysis Using Mitomap and Mitomaster. *Current Protocols in Bioinformatics* 2013;44:1.23.1-1.23.26.
20. Ruiz-Pesini E, Lott MT, Procaccio V, Poole JC, Brandon MC, Mishmar D et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. *Nucleic Acids Research* 2007;35:D823-D28.
21. Wallace DC. Bioenergetics in human evolution and disease: implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 2013;368(1622):20120267.
22. Richards M, Bandelt HJ, Kivisild T, Oppenheimer S. A Model for the Dispersal of Modern Humans out of Africa. Bandelt HJ, Macaulay V, Richards M, editors. Springer, Berlin, Heidelberg; 2006.
23. Torroni A, Bandelt HJ, D'Urbano L, Lahermo P, Moral P, Sellitto D et al. mtDNA analysis reveals a major late Paleolithic population expansion from southwestern to northeastern Europe. *American Journal of Human Genetics* 1998;62(5):1137-52.
24. Cerny V, Mulligan CJ, Fernandes V, Silva NM, Alshamali F, Non A et al. Internal Diversification of Mitochondrial Haplogroup R0a Reveals Post-Last Glacial Maximum Demographic Expansions in South Arabia. *Molecular Biology and Evolution* 2011;28(1):71-78.
25. Fernandes V, Alshamali F, Alves M, Costa MD, Pereira JB, Silva NM et al. The Arabian cradle: mitochondrial relicts of the first steps along the southern route out of Africa. *American Journal of Human Genetics* 2012;90(2):347-55.
26. Gandini F, Achilli A, Pala M, Bodner M, Brandini S, Huber G et al. Mapping human dispersals into the Horn of Africa from Arabian Ice Age refugia using mitogenomes. *Scientific Reports* 2016;6:25472.
27. Cerezo M, Achilli A, Olivieri A, Perego UA, Gomez-Carballa A, Brisighelli F et al. Reconstructing ancient mitochondrial DNA links between Africa and Europe. *Genome Research* 2012;22(5):821-6.
28. Davidovic S, Malyarchuk B, Aleksic JM, Derenko M, Topalovic V, Litvinov A et al. Mitochondrial DNA perspective of Serbian genetic diversity. *American Journal of Physical Anthropology* 2015;156(3):449-65.
29. Mielnik-Sikorska M, Daca P, Malyarchuk B, Derenko M, Skonieczna K, Perkova M et al. The history of Slavs inferred from complete mitochondrial genome sequences. *PLoS ONE* 2013;8(1):e54360.
30. Brandt G, Szecsenyi-Nagy A, Roth C, Alt KW, Haak W. Human paleogenetics of Europe - The known knowns and the known unknowns. *Journal of Human Evolution* 2015;79:73-92.
31. Hofmanova Z, Kreutzer S, Hellenthal G, Sell C, Diekmann Y, Diez-Del-Molino D et al. Early farmers from across Europe directly descended from Neolithic Aegeans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113(25):6886-91.
32. Richards M, Macaulay V, Sykes B, Pettitt P, Hedges R, Forster P et al. Paleolithic and neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool - Reply to Cavalli-Sforza and Minch. *American Journal of Human Genetics* 1997;61(1):251-54.
33. Dolukhanov P. Foraging and farming groups in north-eastern and north-western Europe: identity and interaction. Chapman J, Dolukhanov P, editors. Avebury, Aldershot; 1993.
34. Gamble C, Davies W, Pettitt P, Hazelwood L, Richards M. The Archaeological and Genetic Foundations of the European Population during the Late Glacial: Implications for 'Agricultural Thinking'. *Cambridge Archaeological Journal* 2005;15(2):193-223.
35. Gamble C, Davies W, Pettitt P, Richards M. Climate change and evolving human diversity in Europe during the last glacial. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2004;359(1442):243-53; discussion 53-4.
36. Price TD. *Europe's First Farmers*. Cambridge University Press, Cambridge; 2000.
37. Mathieson I, Alpaslan-Roodenberg S, Posth C, Szecsenyi-Nagy A, Rohland N, Mallick S et al. The Genomic History Of Southeastern Europe. *Nature* 2018;555(7695):197-203.
38. Pinhasi R, Thomas MG, Hofreiter M, Currat M, Burger J. The genetic history of Europeans. *Trends in Genetics* 2012;28(10):496-505.
39. Skoglund P, Malmstrom H, Raghavan M, Stora J, Hall P, Willerslev E et al. Origins and Genetic Legacy of Neolithic Farmers and Hunter-Gatherers in Europe. *Science* 2012;336(6080):466-69.

40. Bollongino R, Nehlich O, Richards MP, Orschiedt J, Thomas MG, Sell C et al. 2000 years of parallel societies in Stone Age Central Europe. *Science* 2013;342(6157):479-81.
41. Bramanti B, Thomas MG, Haak W, Unterlaender M, Jores P, Tambets K et al. Genetic Discontinuity Between Local Hunter-Gatherers and Central Europe's First Farmers. *Science* 2009;326(5949):137-40.
42. Fu Q, Mittnik A, Johnson PL, Bos K, Lari M, Bollongino R et al. A revised timescale for human evolution based on ancient mitochondrial genomes. *Current Biology* 2013;23(7):553-9.
43. Malmstrom H, Gilbert MTP, Thomas MG, Brandstrom M, Stora J, Molnar P et al. Ancient DNA Reveals Lack of Continuity between Neolithic Hunter-Gatherers and Contemporary Scandinavians. *Current Biology* 2009;19(20):1758-62.
44. Brandt G, Haak W, Adler CJ, Roth C, Szecsenyi-Nagy A, Karimnia S et al. Ancient DNA Reveals Key Stages in the Formation of Central European Mitochondrial Genetic Diversity. *Science* 2013;342(6155):257-61.
45. Haak W, Balanovsky O, Sanchez JJ, Koshel S, Zaporozhchenko V, Adler CJ et al. Ancient DNA from European early neolithic farmers reveals their near eastern affinities. *PLoS Biology* 2010;8(11):e1000536.
46. Haak W, Lazaridis I, Patterson N, Rohland N, Mallick S, Llamas B et al. Massive migration from the steppe was a source for Indo-European languages in Europe. *Nature* 2015;522(7555):207-11.
47. Szecsenyi-Nagy A, Brandt G, Haak W, Keerl V, Jakucs J, Moller-Rieker S et al. Tracing the genetic origin of Europe's first farmers reveals insights into their social organization. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences* 2015;282(1805).
48. Hellenthal G, Busby GBJ, Band G, Wilson JF, Capelli C, Falush D et al. A Genetic Atlas of Human Admixture History. *Science* 2014;343(6172):747-51.
49. Ralph P, Coop G. The geography of recent genetic ancestry across Europe. *PLoS Biology* 2013;11(5):e1001555.
50. Mathieson I, Alpaslan-Roodenberg S, Posth C, Szecsenyi-Nagy A, Rohland N, Mallick S et al. The genomic history of southeastern Europe. *Nature* 2018;555(7695):197-203.
51. Zgonjanin D, Veselinovic I, Kubat M, Furac I, Antov M, Loncar E et al. Sequence polymorphism of the mitochondrial DNA control region in the population of Vojvodina Province, Serbia. *Legal Medicine* 2010;12(2):104-07.
52. Cvjetan S, Tolik HV, Lauc LB, Colak I, Dordevic D, Efremovska L et al. Frequencies of mtDNA haplogroups in southeastern Europe—Croatians, Bosnians and Herzegovinians, Serbians, Macedonians and Macedonian Romani. *Collegium Antropologicum* 2004;28(1):193-8.
53. Kovacevic L, Tambets K, Ilumae AM, Kushniarevich A, Yunusbayev B, Solnik A et al. Standing at the Gateway to Europe - The Genetic Structure of Western Balkan Populations Based on Autosomal and Haploid Markers. *PLoS ONE* 2014;9(8):e105090.
54. Scorrano G, Finocchio A, Angelis FD, Martínez-Labarga C, Šarac J, Contin I et al. The genetic landscape of Serbian populations through mitochondrial DNA sequencing and non-recombining region of the Y chromosome microsatellites. *Collegium Antropologicum* 2017;41:275-96.
55. Davidovic S, Malyarchuk B, Grzybowski T, Aleksic JM, Derenko M, Litvinov A et al. Complete mitogenome data for the Serbian population: the contribution to high-quality forensic databases. *International Journal of Legal Medicine* 2020;134(5):1581-90.
56. van Oven M. PhyloTree Build 17: Growing the human mitochondrial DNA tree. *Forensic Sci Int Genet: Genetics Supplement Series* 2015;5:e392-e94.
57. Roostalu U, Kutuev I, Loogvali EL, Metspalu E, Tambets K, Reidla M et al. Origin and expansion of haplogroup H, the dominant human mitochondrial DNA lineage in West Eurasia: the Near Eastern and Caucasian perspective. *Molecular Biology and Evolution* 2007;24(2):436-48.
58. Kushniarevich A, Utevska O, Chuhryaeva M, Agdzhoyan A, Dibirova K, Uktveryte I et al. Genetic Heritage of the Balto-Slavic Speaking Populations: A Synthesis of Autosomal, Mitochondrial and Y-Chromosomal Data. *PLoS ONE* 2015;10(9):e0135820.
59. Davidovic S, Malyarchuk B, Aleksic J, Derenko M, Topalovic V, Litvinov A et al. Mitochondrial super-haplogroup U diversity in Serbians. *Annals of Human Biology* 2017;44(5):408-18.
60. Sarac J, Saric T, Augustin DH, Jeran N, Kovacevic L, Cvjetan S et al. Maternal genetic heritage of Southeastern Europe reveals a new Croatian isolate and a novel, local sub-branching in the x2 haplogroup. *Annals of Human Genetics* 2014;78(3):178-94.
61. Malyarchuk B, Grzybowski T, Derenko M, Perkova M, Vanecsek T, Lazur J et al. Mitochondrial DNA phylogeny in Eastern and Western Slavs. *Molecular Biology and Evolution* 2008;25(8):1651-8.
62. Malyarchuk BA, Derenko M, Perkova M, Grzybowski T, Vanecsek T, Lazur J. Reconstructing the phylogeny of African mitochondrial DNA lineages in Slavs. *European Journal of Human Genetics* 2008;16(9):1091-6.
63. Derenko M, Malyarchuk B, Grzybowski T, Denisova G, Dambueva I, Perkova M et al. Phylogeographic analysis of mitochondrial DNA in northern Asian populations. *American Journal of Human Genetics* 2007;81(5):1025-41.

64. Curta F. *Southeastern Europe in the Middle Ages, 500-1250*. Cambridge University Press, Cambridge; 2006.
65. Ostrogorski G. *Istorija Vizantije*. Narodna Knjiga Alfa, Beograd; 1998.
66. Jones ER, Gonzalez-Fortes G, Connell S, Siska V, Eriksson A, Martiniano R et al. Upper Palaeolithic genomes reveal deep roots of modern Eurasians. *Nature Communications* 2015;6:8912.
67. Kushniarevich A, Sivitskaya L, Danilenko N, Novogrodskii T, Tsybovsky I, Kiseleva A et al. Uniparental genetic heritage of belarusians: encounter of rare middle eastern matrilineages with a central European mitochondrial DNA pool. *PLoS ONE* 2013;8(6):e66499.
68. Gignoux CR, Henn BM, Mountain JL. Rapid, global demographic expansions after the origins of agriculture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108(15):6044-9.
69. Hinz M, Feeser I, Sjögren K-G, Müller J. Demography and the intensity of cultural activities: an evaluation of Funnel Beaker Societies (4200–2800 cal BC). *Journal of Archaeological Science* 2012;39(10):3331-40.
70. Shennan S, Downey SS, Timpson A, Edinborough K, Colledge S, Kerig T et al. Regional population collapse followed initial agriculture booms in mid-Holocene Europe. *Nature Communications* 2013;4(1):2486.
71. Anthony DW. *The Horse, the Wheel, and Language: How Bronze-Age Riders from the Eurasian Steppes Shaped the Modern World*. Princeton University Press, Princeton; 2007.
72. Kirleis W, Dreibröd S. The Natural Steppe Background: Forest, Forest Steppe, or Steppe Environment. In: Muller J, Rassmann K, editors. *Trypillia mega-sites and European prehistory 4100-3400 BCE*. Routledge Taylor and Francis, New York; 2016. p. 171-80.
73. Rascovan N, Sjögren K-G, Kristiansen K, Nielsen R, Willerslev E, Desnues C et al. Emergence and Spread of Basal Lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic Decline. *Cell* 2019;176(1):295-305.e10.



Stopa mutacija = 2.2 - 2.9% / milion godina

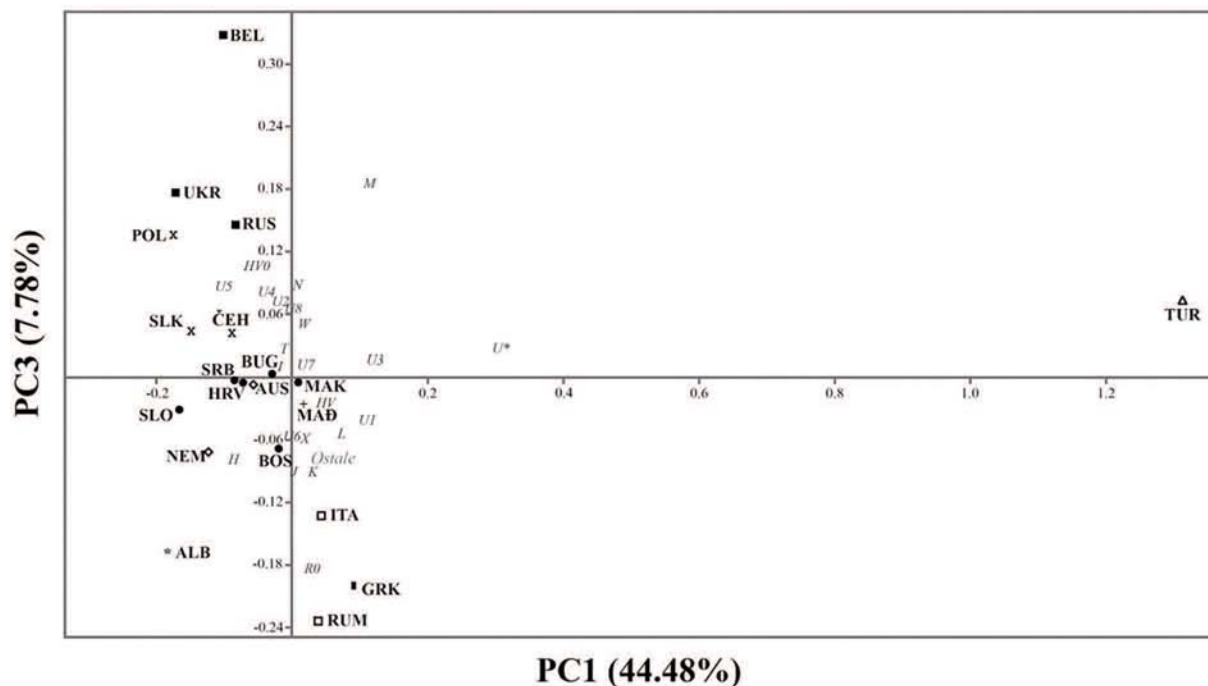
Slika 1. Rekonstrukcija pravaca migracija ljudi na osnovu analize varijabilnosti mtDNK. Na slici je predstavljena distribucija glavnih linija mtDNK po kontinentima, kao i vremenski okviri naseljavanja kontinenta. Procene vremena su izražene u hiljadama godina pre sadašnjosti. Preuzeto iz [19] uz dozvolu John Wiley & Sons - Books; dozvola preneta preko Copyright Clearance Center, Inc.

Referenca	H	HV	HV0 ^a	J	T	U*	U1	U2	U3	U4	U5	U6
[52]	41,03	0,85	5,13	6,84	5,13	1,71	0,00	1,71	0,85	6,84	9,40	0,00
[51]	42,86	0,00	2,60	9,09	11,69	0,00	0,00	2,60	0,00	2,60	6,49	0,00
[53]	28,57	0,00	19,05	9,52	4,76	0,00	0,00	4,76	0,00	9,52	4,76	0,00
[28]	47,48	3,60	2,88	6,47	5,04	0,00	0,72	0,72	1,44	8,63	6,47	0,00
[54]	43,59	6,99	2,34	8,95	7,39	0,39	0,00	2,34	1,95	5,42	3,12	0,00
[55]	47,78	3,10	2,20	8,85	5,31	0,00	0,88	1,77	0,88	6,19	5,31	0,00
	U7	U8	K	I	W	X ^b	N ^c	R0 ^d	M ^e	L	Ostale	N
[52]	1,71	0,00	4,27	3,42	3,42	0,00	3,42	0,85	0,00	0,00	3,42	117
[51]	0,00	1,30	5,19	2,60	5,19	1,30	2,60	0,00	2,60	0,00	1,30	77
[53]	0,00	0,00	4,76	0,00	4,76	0,00	4,76	0,00	0,00	4,76	0,00	21
[28]	0,72	0,00	7,91	0,00	2,16	1,44	2,16	0,72	0,72	0,72	0,00	139
[54]	0,00	0,78	5,45	2,33	2,33	1,94	1,56	0,00	1,56	0,78	0,78	257
[55]	0,88	0,88	6,19	0,88	3,10	1,32	2,65	0,44	0,88	0,44	0,00	226

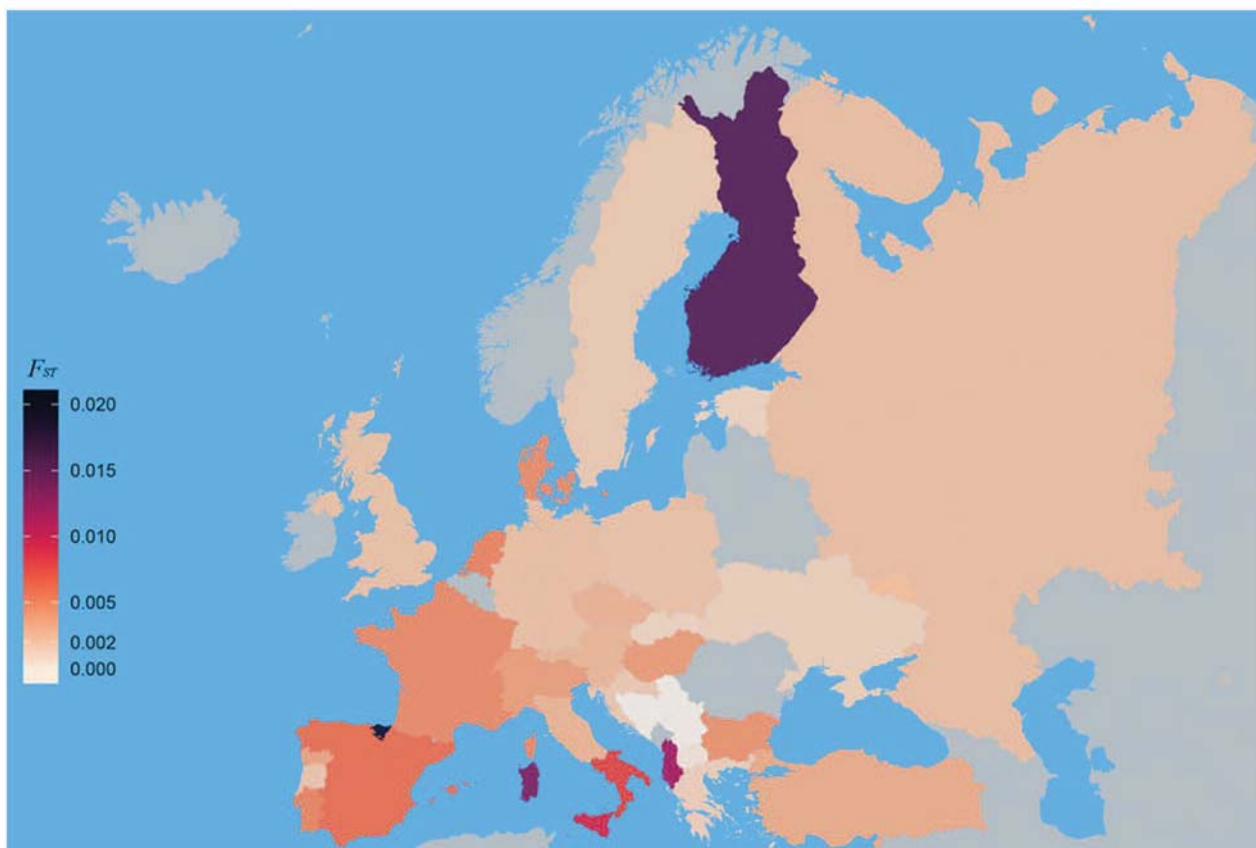
Tabela 1. Učestalost mtDNK (pod)haplogrupa u populaciji Srbije dobijena u različitim studijama

Referenca H HV HV0^a J T U* U1 U2 U3 U4 U5 U6 [52] 41,03 0,85 5,13 6,84 5,13 1,71 0,00 1,71 0,85 6,84 9,40 0,00 [51] 42,86 0,00 2,60 9,09 11,69 0,00 0,00 2,60 0,00 2,60 6,49 0,00 [53] 28,57 0,00 19,05 9,52 4,76 0,00 0,00 4,76 0,00 9,52 4,76 0,00 [28] 47,48 3,60 2,88 6,47 5,04 0,00 0,72 0,72 1,44 8,63 6,47 0,00 [54] 43,59 6,99 2,34 8,95 7,39 0,39 0,00 2,34 1,95 5,42 3,12 0,00 [55] 47,78 3,10 2,20 8,85 5,31 0,00 0,88 1,77 0,88 6,19 5,31 0,00 U7 U8 K I W X^b N^c R0^d M^e L Ostale N [52] 1,71 0,00 4,27 3,42 3,42 0,00 3,42 0,85 0,00 0,00 3,42 117 [51] 0,00 1,30 5,19 2,60 5,19 1,30 2,60 0,00 2,60 0,00 1,30 77 [53] 0,00 0,00 4,76 0,00 4,76 0,00 4,76 0,00 0,00 4,76 0,00 21 [28] 0,72 0,00 7,91 0,00 2,16 1,44 2,16 0,72 0,72 0,72 0,00 139 [54] 0,00 0,78 5,45 2,33 2,33 1,94 1,56 0,00 1,56 0,78 0,78 257 [55] 0,88 0,88 6,19 0,88 3,10 1,32 2,65 0,44 0,88 0,44 0,00 226

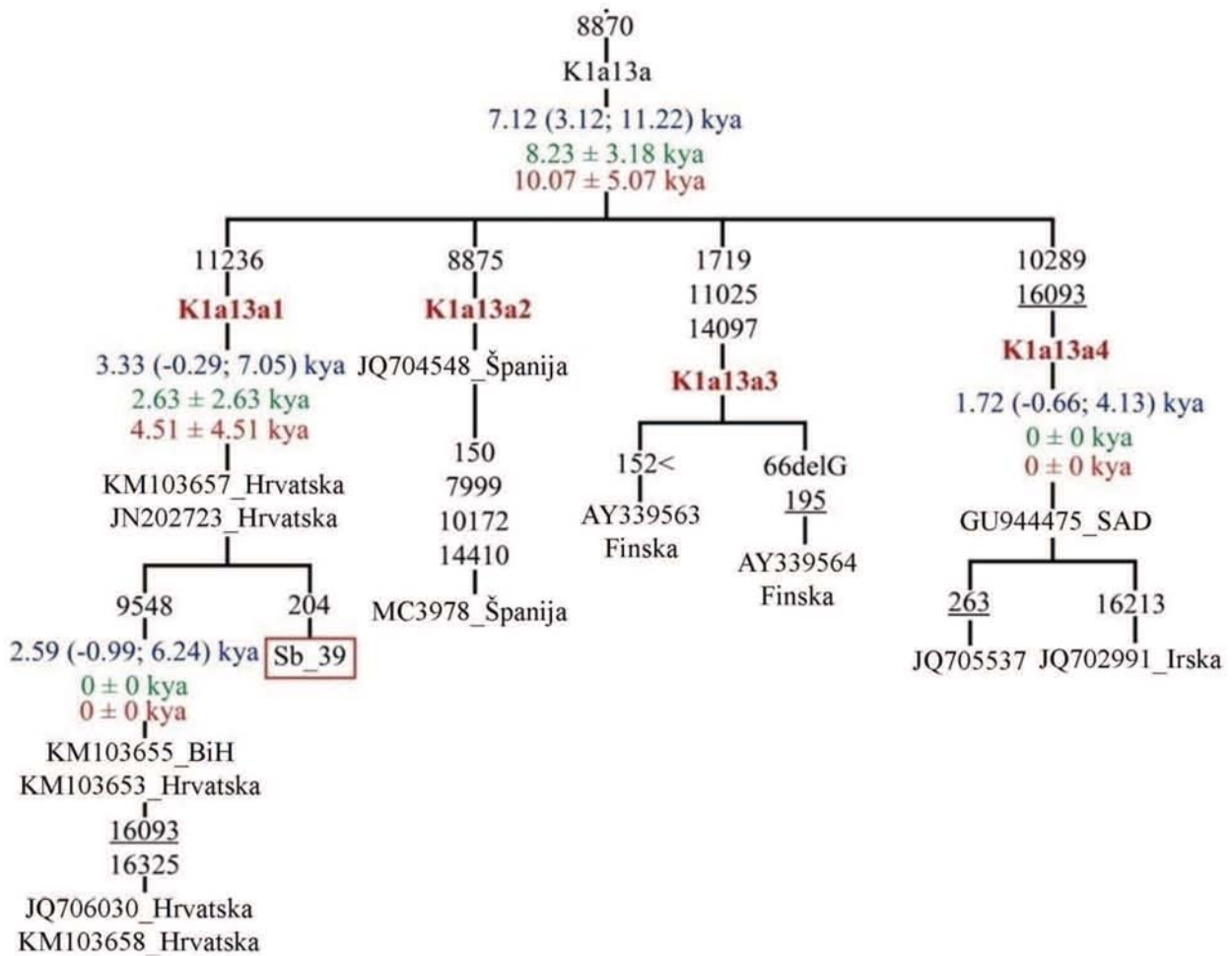
^a obuhvata haplogrupu HV0 sa V; ^b obuhvata pretežno podhaplogrupu X2; ^c obuhvata haplogrupu N bez haplogrupa I, W, X; ^d obuhvata haplogrupu R0 bez haplogrupa H, HV i HV0; ^e obuhvata haplogrupe D i C u okviru haplogrupe M; Ostale – obuhvata haplogrupe A, B i R (bez R0, U, J i T); N – veličina uzorka



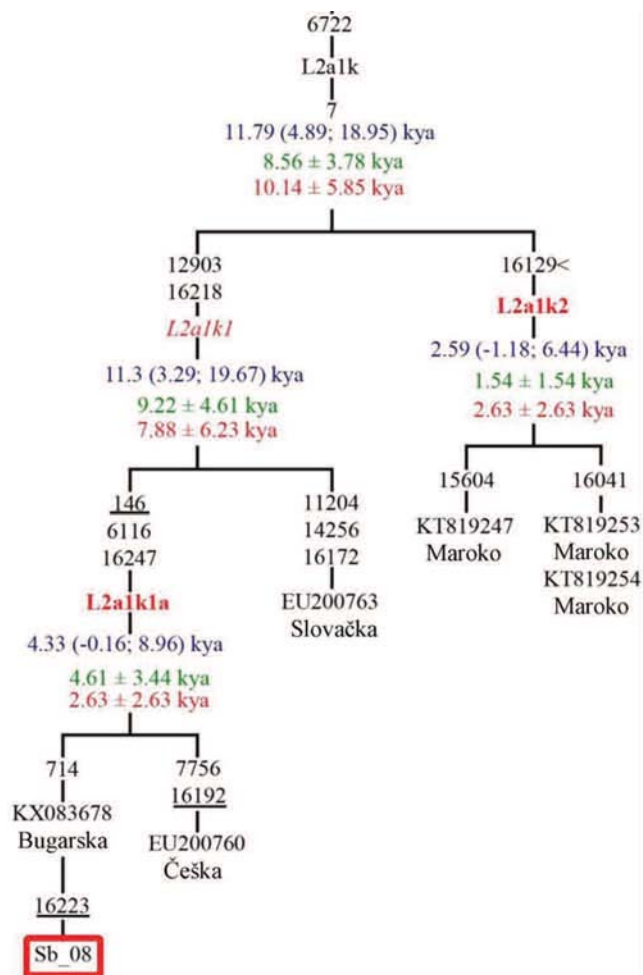
Slika 2. Analiza glavnih komponenti zasnovana na učestalosti mtDNK (pod)haplogrupa kod 20 odabranih evropskih populacija. Doprinos svake od mtDNK (pod)haplogrupa na raspodelu duž prve i treće glavne komponente (PC1 i PC3) prikazan je sivim *italic* slovima. Oznake populacija: SRB, srpska; SLO, slovenačka; HRV, hrvatska; BOS, bosansko-hercegovačka; MAK, makedonska; BUG, bugarska; ČEH, češka; SLK, slovačka; POL, poljska; RUS, ruska; UKR, ukrajinska; BEL, beloruska; NEM, nemačka; AUS, austrijska; MAĐ, mađarska; ALB, albanska; ITA, italijanska; RUM, rumunska; GRK, grčka; TUR, turska. Slika preuzeta iz [2].



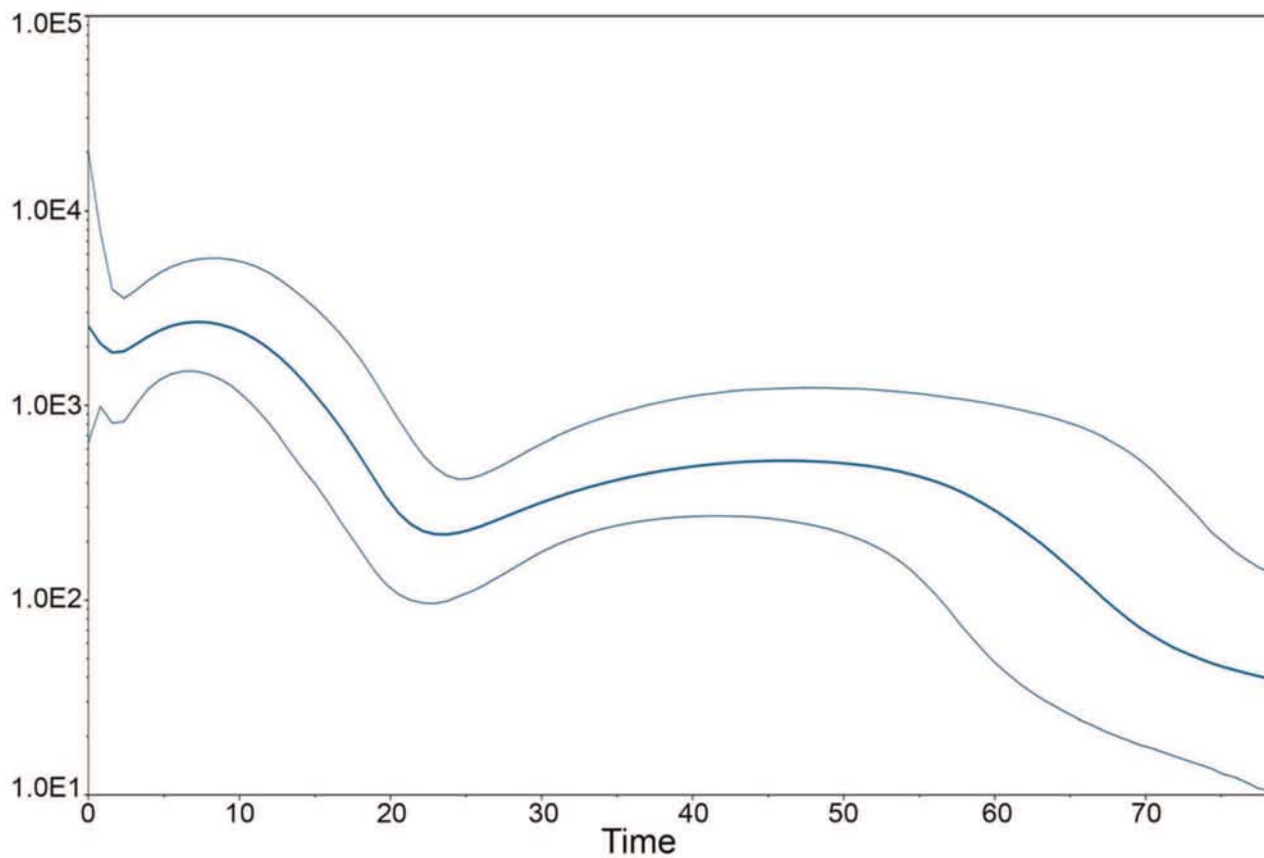
Slika 3. Prikaz F_{ST} vrednosti između parova populacija, srpske populacije i 34 evropske populacije, izračunatih na osnovu varijabilnosti sekvenci HVS-I i HVS-II segmenta mtDNK. Mapa je generisana u programu R koriscenjem paketa "rnatuarearth", "sp" i "ggplot2". Podaci korišćeni za vizuelizaciju su iz [2]. Sivom bojom označene su populacije za koje nema podataka o varijabilnosti oba hipervarijabilna segmenta.



Slika 4. Filogenetsko stablo podhaplogrupe K1a13 zasnovano na kompletnim mitogenomskim sekvencama. Haplotip poreklom iz srpske populacije uokviren je crvenom bojom, < obeležava pozicije sa rekurentnim mutacijama, pozicije sa povratnim mutacijama su podvučene, pozicija sa transverzijom obeležena je sufiksom, del obeležava deleciju, novno definisane podhaplogrupe predstavljene su crvenim podebljanim slovima. Procene vremena nastanka podhaplogrupa u hiljadama godina (kya) prikazane su plavom (stopa zamena u kompletnom mitogenomu), zelenom (stopa zamena u kodirajućem regionu) i crvenom bojom (stopa sinonimnih zamena). Slika preuzeta iz [2].



Slika 5. Filogenetsko stablo podhaplogrupe L2a1k zasnovano na na kompletnim mitogenomskim sekvencama. Haplotip poreklom iz srpske populacije uokviren je crvenom bojom, < obeležava poziciju sa rekurentnom mutacijom, pozicije sa povratnim mutacijama su podvučene, redefinisana podhaplogrupa je u *italic* formi i obeležena je crvenom bojom, novodefinisane podhaplogrupe predstavljene su crvenim podebljanim slovima. Procene vremena nastanka podhaplogrupa u hiljadama godina (kya) prikazane su plavom (stopa zamena u kompletnom mitogenomu), zelenom (stopa zamena u kodirajućem regionu) i crvenom bojom (stopa sinonimnih zamena). Slika preuzeta iz [2].



Slika 6. Bajesov "skyline plot" na kojem je prikazana promena srednje hipotetičke efektivne veličine populacije tokom vremena procenjene na osnovu 226 kompletnih mitogenoma iz Srbije. Na x osi prikazano je vreme u hiljadama godina dok je na y osi prikazana vrednost $N_e\mu$ (efektivna veličina populacije pomnožena sa stopom mutacije). Preuzeto iz [55] uz dozvolu Springer Nature; dozvola preneti preko Copyright Clearance Center, Inc.



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

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

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

Urednik

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

Uređivački odbor

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

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

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

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

Recenzenti

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

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

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

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

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

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