

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



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



GODINA OD OTKRIĆA
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.
IMGGI • IMGGE

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

Predgovor

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

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

„Svi za jednog, jedan za svi!“

Sonja Pavlović

Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uloga vazopresinskog sistema paraventricularnog jedra u razvoju hipertenzije

Bojana Stevanović, Nina Japundžić-Žigon

Institut za Farmakologiju, Kliničku Farmakologiju i Toksikologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

Kontakt: bojana.stevanovic@stomf.bg.ac.rs

Apstrakt

Vazopresin ili antidiuretički hormon je peptidni molekul koji na vrlo složen način utiče na kardiovaskularnu i osmotsku homeostazu. Glavni izvori vazopresina su supraoptičko i paraventricularno jedro hipotalamusa. Paraventricularno jedro je ključna centralna struktura u neuralnoj i endokrinnoj regulaciji krvnog pritiska. Sa- stoji se od dve funkcionalne celine – neuroendokrine (sekretorne) i autonomne, koje su integralno povezane u modulaciji kardiovaskularnog odgovora na različite fiziološke zahteve. Neuroendokrini mag- nocelularni neuroni sintetisaju i oslobađaju vazopresin u cirkulaciju, gde vazopresin ispoljava svoje hormo- nsko dejstvo. Jedan deo sintetisanog vazopresina oslobađa se i lokalno, unutar samog jedra, delujući kao neurotransmiter/neuromodulator i utičući na signalizaciju okolnih neurona. Manja grupacija parvocelu- larnih neurona učestvuje u sekretornom odgovoru paraventricularnog jedra na različite stresore, menja- jujući aktivnost hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine. Autonomni deo paraventricularnog jedra dire- ktno ili indirektno reguliše simpatičku aktivnost usmerenu ka kardioresnalu. Brojne studije na životinjama i ljudima ukazuju na važnu vezu između nivoa sinteze vazopresina i nastanka hipertenzije. Različiti molekularno-biološki pristupi korišćeni su za procenu i izučavanje uticaja promene ekspresije i strukture centralnih i perifernih vazopresinskih receptora na krvni pritisak. Budući da je hipertenzija obo- ljenje sa izraženom incidencom u humanoju populaciji i da povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija visokog mortaliteta, od presudnog je značaja pronaći uzrok njenog nastanka. Rasvetljivanje mehanizama kojima vazopresinski sistem doprinosi genezi hipertenzije imalo bi veliki biomedicinski značaj i omogućilo bi razvoj antihipertenzivnih lekova nove generacije veće efikasnosti.

Ključne reči: vazopresin, vazopresinski receptori, paraventricularno jedro, hipertenzija

The role of paraventricular nucleus vasopressin system in development of hypertension

Bojana Stevanović, Nina Japundžić-Žigon

Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Correspondence: bojana.stevanovic@stomf.bg.ac.rs

Abstract

Vasopressin or antidiuretic hormone is a peptide molecule that regulates osmotic and cardiovascular homeostasis in a complex manner. The main sources of vasopressin are the supraoptic and paraventricular nucleus of the hypothalamus. Paraventricular nucleus is the pivotal central structure involved in neural and endocrine regulation of blood pressure. It is composed of two functionally separate compartments – neuroendocrine (secretory) and autonomic, which integratively modulate cardiovascular response according to various physiological demands. Neuroendocrine magnocellular neurons are responsible for vasopressin synthesis and its secretion into the bloodstream, where vasopressin exerts hormonal effects. Some portion of synthesized vasopressin is released locally within the nucleus itself, acting as neurotransmitter/neuromodulator and altering signalization of the surrounding neurons. Small amount of parvocellular neurons is involved in secretory response of the paraventricular nucleus to various stressors, changing the activity of hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis. Autonomic part of the paraventricular nucleus directly or indirectly regulates the sympathetic charge toward the cardiorenal system. Numerous animal and human experimental studies indicate the important connection between vasopressin levels and the development of hypertension. Various genetic approaches have been used to determine and study the influence of expressional and structural changes in central and peripheral vasopressin receptors on blood pressure. Since hypertension shows high incidence in the human population and increases a risk for high mortality cardiovascular complications, it is essential to understand what causes it. Elucidating the mechanism behind vasopressin contribution to generate hypertension would have a significant biomedical impact and it would ensure the development of new generation antihypertensive drugs with increased efficacy.

Key word: vasopressin, vasopressin receptors, paraventricular nucleus, hypertension

HIPERTENZIJA I NJENA ETIOLOGIJA

Hipertenzija je bolest nepoznate etiologije, koju karakteriše hronično povećanje vrednosti sistolnog (>140 mmHg) i dijastolnog (>90 mmHg) krvnog pritiska [1–3]. Do porasta krvnog pritiska dolazi usled hipertrofije mišićnog dela zida arteriola, što za posledicu ima suženje lumena arteriola. Sveukupno, ovakve strukturne promene rezultuju smanjenjem priliva krvi u tkiva i organe, kulminirajući njihovim oštećenjem [1]. Prema zvaničnim podacima Svetske zdravstvene organizacije, hipertenziju odlikuje visoka incidenca u humanoju populaciji [4]. Statistički proračuni su u pogledu eradikacije ovog oboljenja nepovoljni i ukazuju da će do 2025. godine hipertenzija biti dijagnostikovana kod više od 1,56 milijardi ljudi širom sveta [4,5]. Dijagnoza hronično povećanog krvnog pritiska najčešće se postavlja tek nakon pojave prvih komplikacija sa visokom stopom mortaliteta, poput infarkta miokarda i mozga. Otuda se neretko se za hipertenziju kaže da je „tih ubica“ [2,6]. Uzimajući u obzir da postojeća terapija ima ograničenu efikasnost (svega 45%) i vrlo često zahteva upotrebu većeg broja lekova, presudno je pojasniti patofiziološke mehanizme koji stoje u osnovi razvoja hipertenzije [7–9].

Različiti faktori rizika, takozvani “hipertenziogeni faktori” dovode se u vezu sa porastom krvnog pritiska [2]. Prisustvo gojaznosti, insulinske rezistencije, izloženost stresu i povećani unos soli kod osoba osetljivih na so, visoko korelira sa razvitkom hipertenzije [10,11]. Većina ovih faktora ima zbirni efekat - njihovo nado-davanje daje lošiju kliničku prognozu [2]. Iako je uzrok nastanka varijacija u pritisku nepoznat, studije sprovedene na bliskim srođnicima i brojnim animalnim modelima ukazuju na snažnu genetsku podlogu razvoja hipertenzije [12,13]. S obzirom na činjenicu da je veliki broj regulatornih mehanizama uključen u kontrolu krvnog pritiska, identifikovani su mnogi geni kandidati, čije mutacije imaju za posledicu njegovo povećanje [14]. Osim genetske predispozicije, nastanak hipertenzije je u velikoj meri i neurogene prirode [15]. Naglašena aktivnost simpatičkog nervnog sistema pod uticajem različitih vidova centralne signalizacije, takođe uzrokuje nastanak ovog oboljenja [16]. Jedan od takvih fizioloških sistema, koji objedinjuje nasledne i neurogene aspekte kontrole krvnog pritiska je vazopresinski sistem paraventricularnog jedra [17,18].

VAZOPRESIN - MOLEKULARNA PRIRODA I MEHANIZAM DEJSTVA

Brojni etiološki podaci iz literature upućuju na izraženo učešće vazopresina (VP) u nastanku hipertenzije [13,19]. Ovakav nalaz nije neočekivan, ukoliko se uzme u obzir fiziološko dejstvo VP-a i njegova ključna uloga u očuvanju osmotske i kardiovaskularne homeostaze [20]. VP je peptidni hormon, sačinjen od devet aminokiselina i kodiran genom koji se nalazi na hromozomu 20 [1].

Svoje biološko dejstvo ispoljava aktiviranjem posebnih vazopresinskih receptora koji pripadaju velikoj familiji receptora spregnutih sa G-proteinom. Postoje tri tipa vazopresinskih receptora (VR): V1aR, V1bR i V2 [21]. Ovi receptori poseduju sedam transmembranskih domena i odlikuju ih drugačiji farmakološki profili. Put aktivacije unutarćelijskih sekundarnih glasnika se razlikuje među vazopresinskim receptorima i šematski je prikazan na **Slici 1**. V1aR i V1bR dele nishodnu signalnu kaskadu vezujući svoje ligande na ćelijskoj površini. Oba tipa receptora spregnuta su sa Gq proteinskom subjedinicom, koja katalizuje izmenu guanozin difosfata (GDP) u guanozin trifosfat (GTP), regrutujući fosfolipazu C na ćelijsku membranu. Ovako aktivirana fosfolipaza hidrolizuje fosfadiliinozitol-4,5-bisfosfat (PIP₂), vodeći stvaranju diaciglicerola (DAG) i inozitol-3,4,5-trifosfata (IP₃) i posledičnom povećanju unutaćelijskog kalcijum [21]. Aktivacija V1aR i V1bR praćena je brзом fo-sforilizacijom i desenzitizacijom [22]. Signal pokrenut aktivacijom V2R razlikuje se od prethodno opisanog niza događaja. Kada se VP veže za V2R na membrani ćelije, Gs proteinska subjedinica pokreće put sinteze cikličnog adenozin monofosfata (cAMP), aktivacijom enzima adenilat ciklaze. Ceo proces dovodi do prelaska

enzima protein kinaze u aktivnu formu, koja je odgovorna za fosforilaciju proteina akvaporina 2 (AQP-2) i njegovu ugradnju u luminalnu membranu tubularnog epitela sabirnih kanalića bubrega [20,21] (**Slika 1**).

Vazopresinski receptori su široko rasprostranjeni u organizmu i shodno tome učestvuju u regulaciji brojnih procesa [23]. Distribucija i aktivnost vazopresinskih receptora zavise od nekoliko faktora. Pre svega, V1aR i V2R su sklone alosteričkim interakcijama formirajući homo- i hetero-dimere sa različitim receptorima (V1aR/V2R, V1aR/angiotenzinski receptor tipa 1-AT1, V1bR/receptor kortikotropin oslobađajućeg hormona-CRHR) [21]. Dalje, vazopresinski receptori podležu strukturnim promenama, usled mutacija i tačkastih polimorfizama (SNP) koji se javljaju u njihovim genima, dajući nove fenotipove koji vode u različita oboljenja. Čak i diskretne mutacione promene u promotoru gena za receptore ili bilo kojoj komponenti transkripcione mašinerije, mogu dovesti do redistribucije receptora u mozgu, što za posledicu ima promene u ponašanju i neuroendokrinim karakteristikama. Na primer, SNP-ovi u promotorskom regionu gena za VP dovode se u vezu sa prekomernom ekspresijom VP-a u paraventrikularnom jedru i pojavom anksioznosti i depresije kod pacova [24]. X-vezane mutacije u V2R udružene su sa urođenim nefrogenim dijabetesom insipidusom i nemogućnošću koncentrovanja urina [25]. Gustina receptora na površini ćelije je dinamična i menja se u različitim fiziološkim miljeima, kao posledica promene genske ekspresije i internalizacije receptora [24]. Stimulacija receptora dovodi do fosforilacije i endocitoze posredovane β -arestinom i klatrinom [26–29]. Nakon internalizacije, VR mogu podleći degradaciji (česta kod V2R-a) ili se reciklirati (V1aR, V1bR), što utiče na gustinu receptora u ćelijskoj membrani [22,30]. Degradacija V2R odigrava se u endozomsko-lizozomskom sistemu, vodeći smanjenju količine proteina [31]. Ipak, ovo ne mora biti zavšetak receptorske funkcije. Receptori mogu napustiti sistem kasnog endozoma/ lizozoma i ugraditi se u ćelijsku membranu [32]. Uočeno je da se V1aR efikasno recikliraju, dok se V1bR pretežno zadržavaju u citoplazmi (sekvestracija) [22,30].

PARAVENTRIKULARNO JEDRO - VAZOPRESINSKI CENTAR

Paraventrikularno jedro hipotalamusa je ključna struktura centralnog nervnog sistema sa istaknutnim učešćem u održanju kardiovaskularne homeostaze. Bez obzira na njegove male dimezije (zauzima svega 1% mozga kičmenjaka), paraventrikularno jedro je visokointegrisana efektorska struktura [33]. Prostire se bilateralno u nivou treće moždane komore i na mikroskopskim preparatima se uočava u vidu karakteristične forme leptira [34] (**Slika 2**).

Na osnovu morfoloških karakteristika u paraventrikularnom jedru se zapažaju dva tipa neurona: krupniji magnocelularni (MCN) i sitniji parvocelularni neuroni (PCN). Ove ćelije organizovane su u tri magnocelularne regije (anteriorna, posteriorna i medijalna) i pet parvocelularnih oblasti (dorzalno, lateralno, medijalno, periventrikularno i anteriorno subjedro) [33,35]. MCN i neki PCN imaju sekretorni potencijal i medijatori su neuroendokrine funkcije paraventrikularnog jedra. Nasuprot tome većina PCN ima ulogu u autonomnoj kardiovaskularnoj regulaciji, budući da direktno ili indirektno mogu menjati periferni simpatički tonus [36–38]. Narušavanje ravnoteže između neuroendokrine i autonomne funkcionalne celine dovodi do razvoja patoloških stanja poput hipertenzije [39].

Neuroendokrini deo paraventrikularnog jedra

U paraventrikularnom jedru sintetiše se preko 30 različitih neurotransmitera/neuromodulatora. Ipak, ovo jedro, zajedno sa supraoptičkim nukleusom predstavlja glavno mesto sinteze VP-a, koja se odigrava u MCN [40].

Uloga neurosekretornih MCN u regulaciji krvnog pritiska

Sekretorni kapacitet neuroendokrinih MCN vezan je za regulisanje kardiovaskularne i osmotske homeostaze [41]. Ovi neuroni su odgovorni za biosintezu VP-a u formi prekursora. Nakon obrade oko 85000 molekula VP-a se pakuje u krupne vezikule sa gustim jezgrom, koje su lokalizovane u dendritima i aksonima, gde čekaju signal za sekretovanje [42]. Aksoni neuroendokrinih MCN dosežu do zadnjeg režnja hipofize (neurohipofize) i tu se vrši oslobađanje VP-a u sistemsku cirkulaciju. Nošen krvotokom, VP dospeva do udaljenih ciljnih mesta gde ispoljava svoje hormonsko dejstvo na različita tkiva [36]. Najbolje izučene periferne uloge VP-a su stimulacija vazokonstrukcije (kontrakcije glatke muskulature krvnih sudova) i reapsorpcija vode u bubrežnim tubulima [37,43,44].

Osim oslobađanja iz aksona, dokazano je da se VP može oslobađati i lokalno, iz tela i dendrita MCN. Somatodendritski oslobođen VP ostvaruje autokrino ili parakrino dejstvo, vezujući se za V1aR i V1bR ekspimirane na okolnim neuronima [45,46]. Aksonsko i somatodendritsko oslobađanje su nezavisno regulisani. Somatodendritsko oslobađanje VP-a praćeno je porastom iRNK za VP, dok aksonska sekrecija može izostati [47]. Stoga, merenje VP-a u plazmi nije pouzdan pokazatelj sinteze samog VP-a [24,47]. MCN ne oslobađaju VP kontinuirano, već pokazuju fazni obrazac aktivacije, koji karakteriše smena perioda aktivnosti i "tišine". Različiti spoljašnji i unutrašnji stimuli, kao i sam somatodendritski oslobođen VP mogu menjati ovaj obrazac aktivacije (**Slika 3**) [48].

Uloga neurosekretornih PCN u regulaciji krvnog pritiska

Osim u MCN, poznato je da se VP eksprimira i u PCN. Neurosekretorni PCN imaju važnu ulogu u odgovoru paraventrikularnog jedra na stres i u aktivaciji hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine (HPA ose) [49]. Osim što anteriorni i medijalni PCN sintetizuju CRH u odgovoru na akutni stres, oni su izvor i VP-a [37,50,51]. Odnos CRH:VP je diktiran tipom stresora i važan je za održavanje osetljivosti HPA ose u odgovoru na hroničan stres [50,51]. CRH i VP se aksonima transportuju do *eminetia mediana*e i oslobađaju u portalni krvotok, kojim se transportuju do kortikotropnih ćelija prednjeg režnja hipofize (adenohipofize). Na ovim ćelijama CRH stimuliše oslobađanje adrenokortikotropnog hormona-ACTH, dok VP dodatno pojačava dejstvo CRH vezujući se za V1bR [41]. ACTH deluje na ćelije kore nadbubrežne žlezede i stimuliše lučenje glukokortikoida. [52,53]. Kortizol je hormon stresa, koji je važan za održanje fizioloških vrednosti krvnog pritiska, a kada je u višku može izazvati hipertenziju [54]. Takođe, optogenetskim eksperimentima pokazano je da ovi CRH/VP pozitivni PCN mogu uticati na krvni pritisak i putem aksonskih projekcija usmerenih ka *nucleus tractus solitarius*-u [55].

Autonomni deo paraventrikularnog jedra

Osim VP-posredovanog ušesća u perifernoj regulaciji krvnog pritiska, paraventrikularno jedro ima važnu ulogu u centralnoj kardiovaskularnoj kontroli, utičući na povećanje simpatičke aktivnosti, koje se susreće i u hipertenziji [56]. Autonomni deo paraventrikularnog jedra čine različite populacije PCN-ova određene topografije. Ovi neuroni okupiraju ventrolateralne, medijalne i dorzalne delove jedra [57,58]. Često se označavaju „preautonomnim“, budući da menjaju aktivnost različitih simpatičkih i parasimpatičkih centara u mozgu i kičmenoj moždini, utičući na sveukupni autonomni odgovor usmeren ka kardioresnom sistemu [56,59,60]. Zahvaljujući ovako važnoj ulozi, paraventrikularno jedro se dodatno označava i kao, "glavni auto-nomni kontrolor" [61]. Najveći broj neuronskih projekcija autonomnog paraventrikularnog dela se pruža ka preganglijskim neuronima u torako-lubalnim intermedio lateralnim (IML) rogovima kičmene moždine, na kojima su ekspimirani V1aR. Upravo zato, ovi neuroni predstavljaju atraktivna mesta za terapijsko delovanje [58].

Integracija funkcije neuroendokrinog i autonomnog dela paraventricularnog jedra

Važno je istaći da su neuroendokrini i autonomni deo paraventricularnog jedra funkcionalno povezani efektima lokalno oslobođenog VP-a, koji omogućava njihovu komunikaciju [24,62]. Osim autokontrole MCN, VP ima i parakrino dejstvo i difunduje kroz međucelijski prostor, delujući kao neurotransmiter. Važna odlika somatodendritskog otpuštanja VP-a je da je ono nesinaptičko. VP dugo opstaje u međucelijskoj sredini i doseže oblasti preauto-nomnih PCN na kojima aktivira V1aR [38,63], što je naročito izraženo tokom hiperosmotske stimulacije [64,65]. Takođe, efekti porasta pritiska, srčane frekvence i renalne simpatičke aktivnosti, indukovani mikro-injekcijama VP-a u paraventricularno jedro, poništavaju se blokadom V1bR antagoninom-nelivaptanom [66]. Sveukupno, podaci sugerišu da su oba tipa vazopresinskih receptora angažovana u integraciji funkcije paraventricularnog jedra.

Promena aktivnosti paraventricularnog jedra

Jasno je da je paraventricularno jedro izrazito dinamična struktura, koja poseduje veliku plastičnost sinteze neuropeptida. Ovakva prilagodljivost je diktirana hormonskim i neuronskim uticajima na ćelije paraventricularnog jedra, koje neprekidno primaju informacije o različitim fiziološkim parametrima [41]. Smatra se da je u hipertenziji narušena fina ravnoteža između stimulatornih i inhibitornih uticaja na paraventricularno jedro [41,56,67]. Glavni modulatori kardiovaskularne kontrole paraventricularnog jedra su osmotski i kardiovaskularni status organizma, ali i štetni uticaji različitih stresora.

Hiperosmotska stimulacija može dovesti do hidromineralnog disbalansa i rezultovati naglašenim odgovorom paraventricularnog jedra, uz koordiniranu aktivnost MCN i PCN. Dakle, povećanje osmolalnosti vodi simultanom porastu nivoa VP-a u cirkulaciji, ali i uvećanju simpatičkog uticaja na kardiorenalni sistem, kao posledica lokalno oslobođenog VP-a [68,69]. Dominantni signali koji pristižu do paraventricularnog jedra, poreklom su iz cirkumventrikularnih organa, u kojima odsustvo krvno-moždane barijere omogućava direktno detektovanje promena u plazmi [70–72]. Ipak, MCN mogu i sami da prepoznaju izmene sastava okoloćelijske sredine, budući da poseduju i unutrašnju osmosenzitivnost [73].

Osim promene sastava telesnih tečnosti, porast ili smanjenje krvnog pritiska indirektno utiču na dinamiku paraventricularnog jedra. Sve perturbacije u pritisku deluju na baroreceptorski refleks (barorefleks), jedinstveni sistem negativne povratne sprege, čija funkcija počiva na aktivnosti različitih autonomnih jedara u produženoj moždini, ali i paraventricularnog jedra [74]. Osim međusobnog uticaja uzajamnih neuronskih projekcija između paraventricularnog jedra i barorefleksnih centara, sam VP iz plazme može uticati na barorefleks u nivou *area postremae*, angažovanjem V1aR [75].

Stres je priznati faktor rizika za nastanak hipertenzije. Dokazan je uticaj različitih stresora (spoljašnjih i unutrašnjih) na aktivnost HPA osovine i neurosekretorne MCN, ali i na lokalnu intranuklearnu vazopresinsku signalizaciju, što vodi promenama u ponašanju u odgovoru na stres [41,76,77].

VAZOPRESIN I HIPERTENZIJA

Različiti genetički animalni modeli koriste se za ispitivanje hipertenzije. Arterijska hipertenzija se najčešće proučava na spontano hipertenzivnim pacovima (engl. *Spontaneously Hypertensive Rats*-SHR) [78,79]. Kod ovih pacova, patofiziološke promene poput onih na endotelu, nastaju u ranoj dobi, dok se kod ljudi hipertenzija razvija kasnije u životu [80,81]. Iz ovog razloga SHR nisu pogodan model za ispitivanje prehipertenzivnih promena i mehanizama koji dovode do razvoja hipertenzije u kasnijoj životnoj dobi. Adekvatan model za ovakva istraživanja su granično hipertenzivni pacovi (engl. *Borderline Hypertensive Rats* -BHR),

koje karakteriše odsustvo strukturnih promena tipičnih za hipertenziju [82]. BHR je animalni model razvijen od strane Lawler-a i saradnika, nastao ukrštanjem SHR ženki i normotenzivnih mužjaka *Wistar-Kyoto* (WKY) pacova (**Slika 4**) [83,84].

BHR pacovi imaju granično-hipertenzivne vrednosti pritiska, slične onima kod ljudi, što je ujedno i glavni faktor rizika za razvoj hipertenzije (**Slika 5**) [85]. Bez obzira na naslednu predispoziciju BHR-ova za nastanak hipertenzije, oni je neće razviti ukoliko se ne izlože nepovoljnim uslovima sredine, kao što su stres i/ili povišeni unos soli [83,84]. To su potvrdili i rezultati naših istraživanja [84], koji su pokazali da unos soli nije dovoljan faktor za indukovanje hipertenzije kod ovih životinja. Tek kada su BHR-ovi bili izloženi kombinaciji povećanog unosa soli i hroničnom heterotipičnom stresu, vrednosti sistolnog krvnog pritiska kod ovih životinja premašile su granične vrednosti i dosegle su hipertenzivne [84].

Brojni podaci iz literature ukazuju na učešće kako centralnog, tako i perifernog VP-a u etiologiji hipertenzije [1,13]. Iako nije dokazano da je VP glavni uzročnik razvoja hipertenzije, disbalans u vazopresinkom sistemu u velikoj meri doprinosi težini i krajnjem ishodu bolesti [20].

Centralni vazopresin i hipertenzija

Učešće VP-a u nastanku hipertenzije potkrepljeno je njegovim pristupom u moždanim strukturama koje su od velikog značaja za kardiovaskularnu kontrolu [86–88]. Jedna takva struktura je i paraventrikularno jedro [1,13,19]. Uočeno je da je koncentracija centralnog VP-a u genetskoj hipertenziji izmenjena [89,90]. Nivo VP-a u neurohipofizi SHR-ova veći je za 26% u poređenju sa normotenzivnim životinjama [89]. U pre-hipertenzivnom stadijumu SHR-ovi imaju približno jednak nivo VP-a u odnosu na normotenzivne kontrole, ali sa progresijom bolesti njegov nivo opada [91]. Nasuprot ovakvim nalazima, druga istraživačka grupa [92] je pokazala da je ekspresija iRNK za VP kod posebnog varijeteta SHR-ova sklonih šlogu, uvećana u hipertenzivnom stadijumu. Povišena ekspresija VP-a detektovana je u paraventrikularnom jedru SHR-ova čak i u pre-hipertenzivnom stadijumu, sugerirajući da uočen porast VP-a nije posledica hipertenzije [93]. U skladu sa ovakvim rezultatima i naša istraživanja [84] su potvrdila da se vazopresinski sistem paraventrikularnog jedra BHR-ova nalazi u stanju povišene aktivnosti. Ova studija [84] je po prvi put pokazala da je kod BHR-ova pod bazalnim uslovima, ekspresija paraventrikularnog VP-a značajno veća u odnosu na *Wistar* pacove. To ukazuje na povećanje sinteze VP-a i korelira sa pojačanim sistemskim otpuštanjem [84]. Eksperimentalne lezije paraventrikularnog jedra SHR-ova, koje vode smanjenju pritiska, dodatno potvrđuju neizostavnu ulogu ove moždane strukture u kardiovaskularnoj regulaciji. Sniženje krvnog pritiska kod životinja sa lezijom manifestuje se već u ranoj dobi. Ipak, vremenom krvni pritisak počinje da raste, ali nikada ne dostiže vrednosti koje su prisutne kod kontrola [94]. Dakle, može se zaključiti da je paraventrikularno jedro struktura koja je važna u početnim stadijumima hipertenzije, ali i za ispoljavanje maksimalnih hipertenzivnih efekata u kasnijim razvojnim fazama.

Pored promena ekspresije samog VP-a, zapažene su razlike i na nivou njegovih receptora [95,96]. Na primer, DOCA-NaCl eksperimentalni model hipertenzije pokazao je povećanu zastupljenost centralnih vazopresinskih receptora [97]. Dokazano je da V1aR i V1bR kolokalizuju u paraventrikularnom jedru i bogato su ekspimirani [46,98]. Poznato da je autokrina regulacija oslobađanja VP-a dominantno posredovana V1aR [46]. Ipak, naši eksperimenti [84] pokazali su uvećanje iRNK za V1bR kod BHR-ova pod bazalnim uslovima, dok ekspresija V1bR opada kada se ove životinje izlože povećanom unosu soli [84]. Iako su V1aR medijatori simpatoekscitacije uslovljene hiperosmotskim stimulusom [39], promene na nivou V1aR u ovoj studiji nisu uočene [84].

Periferni vazopresin i hipertenzija

Ljudi koji boluju od hipertenzije kao i genetski modifikovane hipertenzivne životinje imaju povećanu koncentraciju VP-a u plazmi. Takođe, njihovi krvni sudovi su osetljiviji na egzogeni VP [99,100]. Iako ovi podaci nisu direktan dokaz ušesća VP-a u porastu krvnog pritiska, promene na nivou perifernog VP-a koreliraju sa ozbiljnošću kliničke slike bolesti. Kada se vaskularni V1aR dugotrajno stimulišu agonistom, kod normotenzivnih životinja dolazi do razvoja hipertenzije [101,102]. VP nivo SHR-ova Okamoto-Aoki soja u cirkulaciji je povećan, a upotreba VP-blokirajućih antitela i antagoniste vodi ka smanjenju krvnog pritiska [19,103]. U našim eksperimentima [84], netretirani BHR-ovi imali su povećan nivo VP-a u plazmi u odnosu na normotenzivne životinje. Pretpostavlja se da je visokoekspimiran V1bR, okidač pozitivne autokrine kontrole VP-a kod BHR-ova i doprinosi povećanju sinteze i sekrecije VP-a. Ova autokontrola je kompleksan proces i zasniva se na finom balansu inhibitornih i ekscitatornih efekata posredovanih V1aR i V1bR [104]. Ipak, kada se BHR-ovi izlože povećanom unosu soli i hroničnom stresu dolazi do dramatičnog pada koncentracije VP-a u plazmi, iako nivo V1bR ostaje nepromenjen [84]. Poznato je da stres stimuliše vazopresinski sistem, ali jaki emocionalni stresori, poput onih koji su korišćeni u našoj eksperimentalnoj postavci [84], mogu dovesti do blokade otpuštanja VP-a u plazmu [105,106]. Osim toga, kod ovih životinja došlo je do uvećanja perifernog simpatičkog pražnjenja, pa se može zaključiti da periferni VP nije imao doprinosa u razvoju hipertenzije [84].

Nisu sva vaskularna korita jednako osetljiva na dejstvo VP-a [107]. Potrebne su relativno velike koncentracije VP-a u plazmi, koje daleko premašuju fiziološke vrednosti (100 pg/ml) [108,109], kako bi VP izazvao presorni efekat. To je posledica aktivacije puferskih mehanizama, poput barorefleksa, koji se protive povećanju pritiska nasuprot uvećanju perifernog otpora, usled vazokonstrikcije. VP je snažniji aktivator barorefleksa u odnosu na druge vazokonstriktore. U animalnim modelima kod kojih je dotok informacija od baroreceptora prekinut, VP dozno-zavisno povećava pritisak [109]. Glavno mesto dejstva VP na aktivnost barorefleksa postiže se u nivou *area postrema* aktivacijom V1aR [110]. Eksperimentalne lezije *area postremae* ukidaju efekte perifernog VP-a na barorefleks [111]. Soj *Brattleboro* pacova koji ima deficijenciju VP-a odlikuje se značajno sniženom senzitivnošću barorefleksa [112]. Naši rezultati [84] pokazuju uvećanu senzitivnost barorefleksa, koja može biti posledica povećane sinteze i otpuštanja VP-a kod BHR pacova pod bazalnim uslovima [84]. Ovo bi mogao biti mehanizam koji krvni pritisak kod ovih životinja održava u graničnim vrednostima. Osim povećanja senzitivnosti barorefleksa, parametri koji doprinose očuvanje hipertenzije su resetovanje barorefleksa i pomeranje težišta njegovog rada, a ovaj fenomen je uočen i u našim eksperimentima [84].

ZAKLJUČAK

Dobro je poznata uloga VP-a u održanju osmotske i kardiovaskularne ravnoteže. Brojni podaci iz literature naglašavaju važnost vasopresinskog sistema paraventrikularnog jedra u kardioresnoj regulaciji i ističu doprinos ove kompleksne signalne mreže u razvoju hipertenzije. Neuroendokrini i autonomni deo paraventrikularnog jedra imaju dinamičnu ulogu u modulaciji cirkulacije u skladu sa fiziološkim zahtevima. To su potvrdili i rezultati našeg istraživanja, koji pokazuju da bi porast ekspresije VP-a i V1bR u paraventrikularnom jedru, mogao doprineti konstitutivno uvećanim vrednostima krvnog pritiska uočenim kod granično hipertenzivnih pacova. Takođe, povišen nivo VP-a u plazmi izaziva resetovanje i povećanje senzitivnosti barorefleksa, što puferuje promene na nivou krvnog pritiska i održava ih u graničnim vrednostima. Ipak, naši rezultati ne ukazuju da je nastanak hipertenzije kod granično hipertenzivnih životinja posledica promena u vazopresinskom sistemu paraventrikularnog jedra, već rezultat uvećanja simpatičkog pražnjenja ka kardioresnom sistemu. Oprečni podaci iz literature ističu potrebu za dodatnim ispitivanjima na

različitim eksperimentalnim modelima, u bazalnim i patološkim uslovima, kako bi se razjasnili mehanizmi unutar vazopresinskog sistema koji doprinose razvoju hipertenzije. Takođe, poznavanje ovih složenih vazopresinskih puteva, omogućilo bi razvoj efikasnijih lekova za lečenje hipertenzije, budući da je učinkovitost postojeće terapije vrlo mala.

ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući projektu Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije broj 200110.

LITERATURA

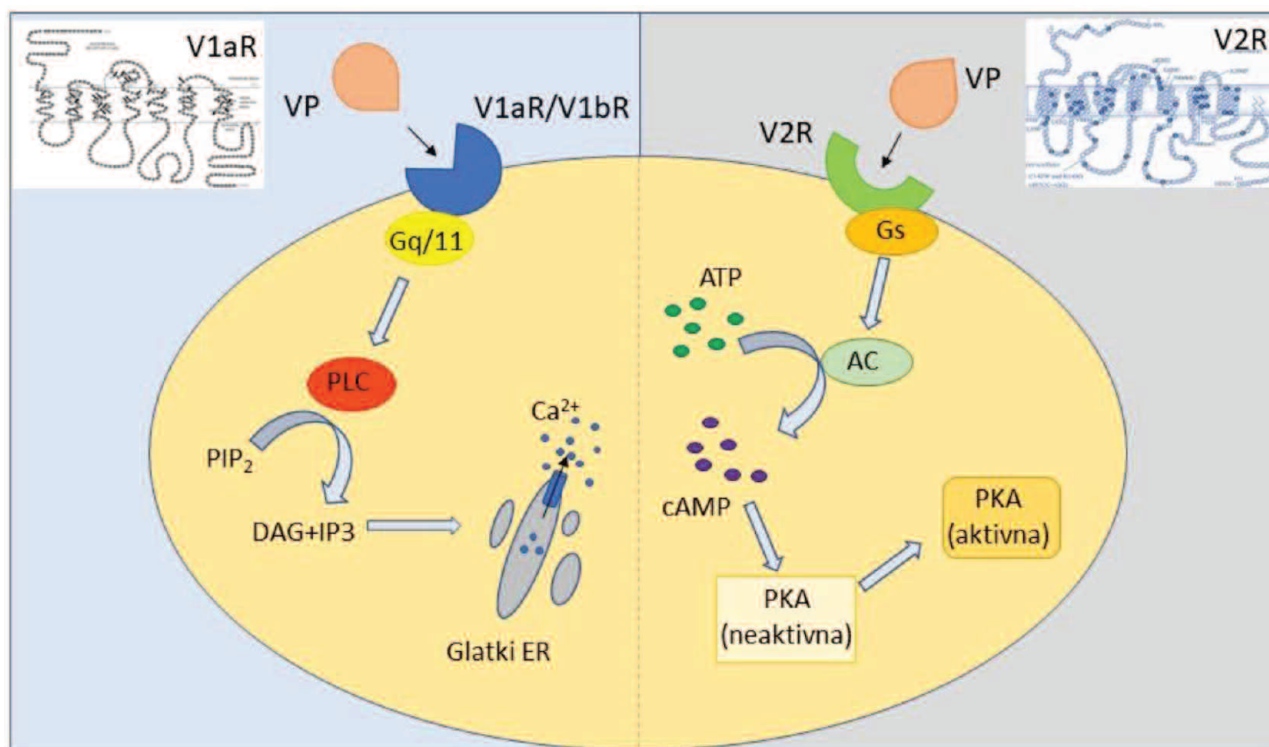
1. Japundžić-Žigon N, Lozić M, Šarenac O, Murphy D. Vasopressin & Oxytocin in Control of the Cardiovascular System: An Updated Review. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18: 14–33.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. *Circulation*. 2000. pp. 329–335. doi:10.1161/01.cir.101.3.329
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Institutes of Health (U.S.), Lenfant C, National Heart, Lung and Blood Institute. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. International Medical Pub; 1997.
4. Hypertension. [cited 15 Dec 2020]. Available: https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
5. Elliott WJ. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. *Yearbook of Cardiology*. 2006. pp. 4–5. doi:10.1016/s0145-4145(07)70005-9
6. Center for Drug Evaluation, Research. High Blood Pressure—Understanding the Silent Killer. 12 Aug 2020 [cited 15 Dec 2020]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/special-features/high-blood-pressure-understanding-silent-killer>
7. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A Simplified Approach To The Treatment Of Uncomplicated Hypertension: A Cluster Randomized, Controlled Trial. *Hypertension*. 2009;53: 646–653.
8. Abstracts from 2020 national congress of the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27: 421–492.
9. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence Of Hypertension In The Us Adult Population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25: 305–313.
10. Intersalt: An International Study Of Electrolyte Excretion And Blood Pressure. Results For 24 Hour Urinary Sodium And Potassium Excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988. pp. 319–328. doi:10.1136/bmj.297.6644.319
11. Sever PS, Poulter NR. A Hypothesis For The Pathogenesis Of Essential Hypertension: The Initiating Factors. *J Hypertens*. 1989;7: S9–S12.
12. Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, Charru A, Tichet J, Powers M, et al. Haplotypes of Angiotensinogen in Essential Hypertension. *The American Journal of Human Genetics*. 1997. pp. 1448–1460. doi:10.1086/515452
13. Johnston CI. Vasopressin In Circulatory Control And Hypertension. *J Hypertens*. 1985;3: 557–569.
14. Lifton RP. Molecular Genetics of Human Blood Pressure Variation. *Science*. 1996. pp. 676–680. doi:10.1126/science.272.5262.676
15. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic Activation In The Pathogenesis Of Hypertension And Progression Of Organ Damage. *Hypertension*. 1999;34: 724–728.
16. Grassi G, Mark A, Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circulation Research*. 2015. pp. 976–990. doi:10.1161/circresaha.116.303604
17. Berecek KH, Webb RL, Brody MJ. Evidence For A Central Role For Vasopressin In Cardiovascular Regulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1983. pp. H852–H859. doi:10.1152/ajpheart.1983.244.6.h852
18. Pittman QJ, Bagdan B. Chapter 11: Vasopressin Involvement In Central Control Of Blood Pressure. *Progress in Brain Research*. 1992. pp. 69–74. doi:10.1016/s0079-6123(08)62318-3
19. Crofton JT, Share L, Shade RE, Allen C, Tarnowski D. Vasopressin In The Rat With Spontaneous Hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1978. pp. H361–H366. doi:10.1152/ajpheart.1978.235.4.h361
20. Savić B, Murphy D, Japundžić-Žigon N. The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in Control of Blood Pressure and Blood Pressure Variability. *Front Physiol*. 2022;13: 858941.

21. Koshimizu T-A, Nakamura K, Egashira N, Hiroshima M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a And V1b Receptors: From Molecules To Physiological Systems. *Physiol Rev.* 2012;92: 1813–1864.
22. Innamorati G, Sadeghi H, Birnbaumer M. Transient Phosphorylation Of The V1a Vasopressin Receptor. *J Biol Chem.* 1998;273: 7155–7161.
23. Roper J, O'Carroll A-M, Young W 3rd, Lolait S. The Vasopressin Avp1b Receptor: Molecular And Pharmacological Studies. *Stress.* 2011;14: 98–115.
24. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin And Oxytocin Release Within The Brain: A Dynamic Concept Of Multiple And Variable Modes Of Neuropeptide Communication. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2004. pp. 150–176. doi:10.1016/j.yfrne.2004.05.001
25. Milano S, Carosino M, Gerbino A, Svelto M, Procino G. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update. *Int J Mol Sci.* 2017;18. doi:10.3390/ijms18112385
26. Pierce KL, Lefkowitz RJ. Classical And New Roles Of B-Arrestins In The Regulation Of G-Protein-Coupled Receptors. *Nature Reviews Neuroscience.* 2001. pp. 727–733. doi:10.1038/35094577
27. Gainetdinov RR, Premont RT, Bohn LM, Lefkowitz RJ, Caron MG. Desensitization Of G Protein-Coupled Receptors And Neuronal Functions. *Annual Review of Neuroscience.* 2004. pp. 107–144. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144206
28. von Zastrow M, von Zastrow M, Williams JT. Modulating Neuromodulation by Receptor Membrane Traffic in the Endocytic Pathway. *Neuron.* 2012. pp. 22–32. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.022
29. Innamorati G, Sadeghi HM, Tran NT, Birnbaumer M. A Serine Cluster Prevents Recycling Of The V2 Vasopressin Receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95: 2222–2226.
30. Kashiwazaki A, Fujiwara Y, Tsuchiya H, Sakai N, Shibata K, Koshimizu T-A. Subcellular Localization And Internalization Of The Vasopressin V1b Receptor. *European Journal of Pharmacology.* 2015. pp. 291–299. doi:10.1016/j.ejphar.2015.08.043
31. Tsao PI, von Zastrow M. Type-specific Sorting of G Protein-coupled Receptors after Endocytosis. *Journal of Biological Chemistry.* 2000. pp. 11130–11140. doi:10.1074/jbc.275.15.11130
32. Bonifacino JS, Traub LM. Signals for Sorting of Transmembrane Proteins to Endosomes and Lysosomes. *Annual Review of Biochemistry.* 2003. pp. 395–447. doi:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161800
33. Pyner S. Neurochemistry Of The Paraventricular Nucleus Of The Hypothalamus: Implications For Cardiovascular Regulation. *J Chem Neuroanat.* 2009;38: 197–208.
34. Badoer E. Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society Symposium: The Hypothalamus Hypothalamic Paraventricular Nucleus And Cardiovascular Regulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2001. pp. 95–99. doi:10.1046/j.1440-1681.2001.03413.x
35. Sawchenko PE, Swanson LW. Immunohistochemical Identification Of Neurons In The Paraventricular Nucleus Of The Hypothalamus That Project To The Medulla Or To The Spinal Cord In The Rat. *The Journal of Comparative Neurology.* 1982. pp. 260–272. doi:10.1002/cne.902050306
36. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic Integration: Organization Of The Paraventricular And Supraoptic Nuclei. *Annu Rev Neurosci.* 1983;6: 269–324.
37. Sladek CD, Michelini LC, Stachenfeld NS, Stern JE, Urban JH. Endocrine-Autonomic Linkages. *Compr Physiol.* 2015;5: 1281–1323.
38. Son SJ, Filosa JA, Potapenko ES, Biancardi VC, Zheng H, Patel KP, et al. Dendritic Peptide Release Mediates Interpopulation Crosstalk Between Neurosecretory And Preautonomic Networks. *Neuron.* 2013;78: 1036–1049.
39. Stern JE, Filosa JA. Bidirectional Neuro-Glial Signaling Modalities In The Hypothalamus: Role In Neurohumoral Regulation. *Auton Neurosci.* 2013;175: 51–60.
40. Burbach JP, Van Tol HH, Bakkus MH, Schmale H, Ivell R. Quantitation Of Vasopressin Mrna And Oxytocin Mrna In Hypothalamic Nuclei By Solution Hybridization Assays. *J Neurochem.* 1986;47: 1814–1821.
41. Benarroch EE. Paraventricular Nucleus, Stress Response, And Cardiovascular Disease. *Clinical Autonomic Research.* 2005. pp. 254–263. doi:10.1007/s10286-005-0290-7
42. Nordmann JJ, Morris JF. Method For Quantitating The Molecular Content Of A Subcellular Organelle: Hormone And Neurophysin Content Of Newly Formed And Aged Neurosecretory Granules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81: 180–184.
43. Altura BM, Altura BT. Actions Of Vasopressin, Oxytocin, And Synthetic Analogs On Vascular Smooth Muscle. *Fed Proc.* 1984;43: 80–86.
44. Bankir L. Antidiuretic Action Of Vasopressin: Quantitative Aspects And Interaction Between V1a And V2 Receptor-Mediated Effects. *Cardiovasc Res.* 2001;51: 372–390.

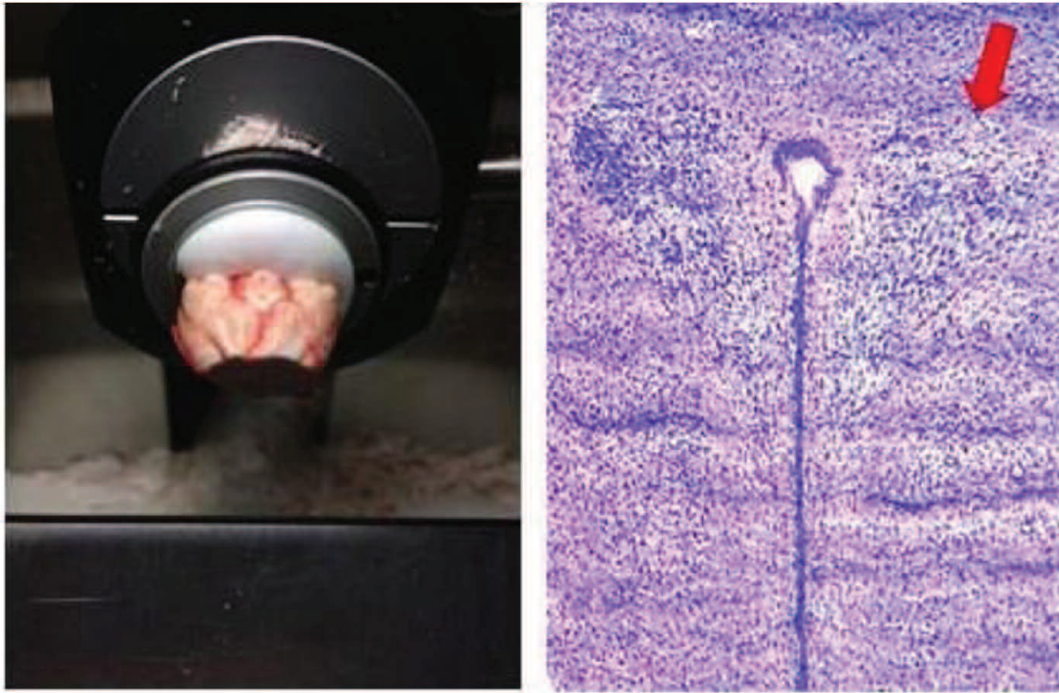
45. Ludwig M, Callahan MF, Morris M. Effects Of Tetrodotoxin On Osmotically Stimulated Central And Peripheral Vasopressin And Oxytocin Release. *Neuroendocrinology*. 1995;62: 619–627.
46. Hurbin A, Orcel H, Alonso G, Moos F, Rabié A. The Vasopressin Receptors Colocalize With Vasopressin In The Magnocellular Neurons Of The Rat Supraoptic Nucleus And Are Modulated By Water Balance. *Endocrinology*. 2002;143: 456–466.
47. Wotjak CT, Naruo T, Muraoka S, Simchen R, Landgraf R, Engelmann M. Forced Swimming Stimulates The Expression Of Vasopressin And Oxytocin In Magnocellular Neurons Of The Rat Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Eur J Neurosci*. 2001;13: 2273–2281.
48. Gouzènes L, Desarménien MG, Hussy N, Richard P, Moos FC. Vasopressin Regularizes The Phasic Firing Pattern Of Rat Hypothalamic Magnocellular Vasopressin Neurons. *J Neurosci*. 1998;18: 1879–1885.
49. Rivier C, Vale W. Interaction of Corticotropin-Releasing Factor and Arginine Vasopressin on Adrenocorticotropin Secretion in Vivo*. *Endocrinology*. 1983. pp. 939–942. doi:10.1210/endo-113-3-939
50. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic Integration: Organization Of The Paraventricular And Supraoptic Nuclei. *Annu Rev Neurosci*. 1983;6: 269–324.
51. Aguilera G. Regulation of Pituitary ACTH Secretion during Chronic Stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1994. pp. 321–350. doi:10.1006/frne.1994.1013
52. Myers B, McKlveen JM, Herman JP. Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback. *Cell Mol Neurobiol*. 2012. doi:10.1007/s10571-012-9801-y
53. Sladek CD, Michelini LC, Stachenfeld NS, Stern JE, Urban JH. Endocrine-Autonomic Linkages. *Compr Physiol*. 2015;5: 1281–1323.
54. Kelly JJ, Mangos G, Williamson PM, Whitworth JA. Cortisol And Hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1998. pp. S51–S56. doi:10.1111/j.1440-1681.1998.tb02301.x
55. Wang LA, Nguyen DH, Mifflin SW. Corticotropin-Releasing Hormone Projections From The Paraventricular Nucleus Of The Hypothalamus To The Nucleus Of The Solitary Tract Increase Blood Pressure. *J Neurophysiol*. 2019;121: 602–608.
56. Dampney RA, Michelini LC, Li D-P, Pan H-L. Regulation Of Sympathetic Vasomotor Activity By The Hypothalamic Paraventricular Nucleus In Normotensive And Hypertensive States. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315: H1200–H1214.
57. Stern JE. Electrophysiological And Morphological Properties Of Pre-Autonomic Neurones In The Rat Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *J Physiol*. 2001;537: 161–177.
58. Nunn N, Womack M, Dart C, Barrett-Jolley R. Function And Pharmacology Of Spinally-Projecting Sympathetic Pre-Autonomic Neurones In The Paraventricular Nucleus Of The Hypothalamus. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9: 262–277.
59. Coote JH. A Role For The Paraventricular Nucleus Of The Hypothalamus In The Autonomic Control Of Heart And Kidney. *Experimental Physiology*. 2005. pp. 169–173. doi:10.1113/expphysiol.2004.029041
60. Strack AM, Sawyer WB, Hughes JH, Platt KB, Loewy AD. A General Pattern Of CNS Innervation Of The Sympathetic Outflow Demonstrated By Transneuronal Pseudorabies Viral Infections. *Brain Research*. 1989. pp. 156–162. doi:10.1016/0006-8993(89)90098-x
61. Loewy AD. Forebrain Nuclei Involved In Autonomic Control. *Prog Brain Res*. 1991;87: 253–268.
62. Szczepanska-Sadowska E. Role Of Neuropeptides In Central Control Of Cardiovascular Responses To Stress. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 8: 61–89.
63. Ludwig M, Stern J. Multiple Signalling Modalities Mediated By Dendritic Exocytosis Of Oxytocin And Vasopressin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370. doi:10.1098/rstb.2014.0182
64. Son SJ, Filosa JA, Potapenko ES, Biancardi VC, Zheng H, Patel KP, et al. Dendritic Peptide Release Mediates Interpopulation Crosstalk Between Neurosecretory And Preautonomic Networks. *Neuron*. 2013;78: 1036–1049.
65. Swanson LW, Sawchenko PE. Paraventricular Nucleus: A Site For The Integration Of Neuroendocrine And Autonomic Mechanisms. *Neuroendocrinology*. 1980;31: 410–417.
66. El-Werfali W, Toomasian C, Maliszewska-Scislo M, Li C, Rossi NF. Haemodynamic And Renal Sympathetic Responses To V1b Vasopressin Receptor Activation Within The Paraventricular Nucleus. *Exp Physiol*. 2015;100: 553–565.
67. Leng G, Brown CH, Russell JA. Physiological Pathways Regulating The Activity Of Magnocellular Neurosecretory Cells. *Prog Neurobiol*. 1999;57: 625–655.
68. Bourque CW. Central Mechanisms Of Osmosensation And Systemic Osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9: 519–531.
69. Ribeiro N, Panizza H do N, Santos KMD, Ferreira-Neto HC, Antunes VR. Salt-Induced Sympathoexcitation Involves Vasopressin V1a Receptor Activation In The Paraventricular Nucleus Of The Hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309: R1369–79.

70. McKinley MJ, Allen AM, May CN, McAllen RM, Oldfield BJ, Sly D, et al. Neural Pathways From The Lamina Terminalis Influencing Cardiovascular And Body Fluid Homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28: 990–992.
71. Cunningham ET Jr, Sawchenko PE. Reflex Control Of Magnocellular Vasopressin And Oxytocin Secretion. *Trends Neurosci*. 1991;14: 406–411.
72. Leng G, Blackburn RE, Dyball REJ, Russell JA. Role of Anterior Peri-Third Ventricular Structures in the Regulation of Supraoptic Neuronal Activity and Neurohypophysial Hormone Secretion in the Rat. *Journal of Neuroendocrinology*. 1989. pp. 35–46. doi:10.1111/j.1365-2826.1989.tb00074.x
73. Oliet SH, Bourque CW. Mechanosensitive Channels Transduce Osmosensitivity In Supraoptic Neurons. *Nature*. 1993;364: 341–343.
74. Dampney RAL. Resetting of the Baroreflex Control of Sympathetic Vasomotor Activity during Natural Behaviors: Description and Conceptual Model of Central Mechanisms. *Front Neurosci*. 2017;11: 461.
75. Hasser EM, Bishop VS, Hay M. Interactions Between Vasopressin And Baroreflex Control Of The Sympathetic Nervous System. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1997. pp. 102–108. doi:10.1111/j.1440-1681.1997.tb01791.x
76. Landgraf R, Wotjak CT, Neumann ID, Engelmann M. Release Of Vasopressin Within The Brain Contributes To Neuroendocrine And Behavioral Regulation. *Progress in Brain Research*. 1999. pp. 201–220. doi:10.1016/s0079-6123(08)61571-x
77. Milik E, Szczepanska-Sadowska E, Dobruch J, Cudnoch-Jedrzejewska A, Maslinski W. Altered Expression Of V1a Receptors Mrna In The Brain And Kidney After Myocardial Infarction And Chronic Stress. *Neuropeptides*. 2014;48: 257–266.
78. Savić B, Brkljačić J, Glumac S, Šarenac O, Murphy D, Blagojević D, et al. Effects Of Salt And Stress On Blood Pressure Parameters And Antioxidant Enzyme Function In The Heart And Aorta Of Borderline Hypertensive Rats. *Exp Physiol*. 2023. doi:10.1113/EP090714
79. Zicha J, Kunes J. Ontogenetic Aspects Of Hypertension Development: Analysis In The Rat. *Physiol Rev*. 1999;79: 1227–1282.
80. Limas C, Westrum B, Limas CJ. The Evolution Of Vascular Changes In The Spontaneously Hypertensive Rat. *Am J Pathol*. 1980;98: 357–384.
81. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36: 1953–2041.
82. Púzserová A, Kopincová J, Slezák P, Bališ P, Bernátová I. Endothelial Dysfunction In Femoral Artery Of The Hypertensive Rats Is Nitric Oxide Independent. *Physiol Res*. 2013;62: 615–629.
83. Sanders BJ, Lawler JE. The Borderline Hypertensive Rat (BHR) As A Model For Environmentally-Induced Hypertension: A Review And Update. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16: 207–217.
84. Savić B, Martin A, Mecawi AS, Bukumirić Z, Antunes-Rodrigues J, Murphy D, et al. Vasopressin And V1br Gene Expression Is Increased In The Hypothalamic Pvn Of Borderline Hypertensive Rats. *Hypertens Res*. 2020;43: 1165–1174.
85. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18: 308–347.
86. Sofroniew MV, Weindl A. Projections From The Parvocellular Vasopressin- And Neurophysin-Containing Neurons Of The Suprachiasmatic Nucleus. *American Journal of Anatomy*. 1978. pp. 391–429. doi:10.1002/aja.1001530305
87. Buijs RM. Intra- And Extrahypothalamic Vasopressin And Oxytocin Pathways In The Rat. *Cell and Tissue Research*. 1978. doi:10.1007/bf00212323
88. Nilaver G, Zimmerman EA, Wilkins J, Michaels J, Hoffman D, Silverman A-J. Magnocellular Hypothalamic Projections to the Lower Brain Stem and Spinal Cord of the Rat. *Neuroendocrinology*. 1980. pp. 150–158. doi:10.1159/000122991
89. Rascher W, Lang RE, Unger T, Ganten D, Gross F. Vasopressin In Brain Of Spontaneously Hypertensive Rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1982. pp. H496–H499. doi:10.1152/ajpheart.1982.242.4.h496
90. Lang RE, Rascher W, Unger T, Ganten D. Reduced Content Of Vasopressin In The Brain Of Spontaneously Hypertensive As Compared To Normotensive Rats. *Neuroscience Letters*. 1981. pp. 199–202. doi:10.1016/0304-3940(81)90040-9
91. Morris M, Keller M, Sundberg DK. Changes In Paraventricular Vasopressin And Oxytocin During The Development Of Spontaneous Hypertension. *Hypertension*. 1983;5: 476–481.
92. Yi SS, Kim H-J, Do S-G, Lee Y-B, Ahn HJ, Hwang IK, et al. Arginine Vasopressin (AVP) Expressional Changes In The Hypothalamic Paraventricular And Supraoptic Nuclei Of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Anatomy & Cell Biology*. 2012. p. 114. doi:10.5115/acb.2012.45.2.114

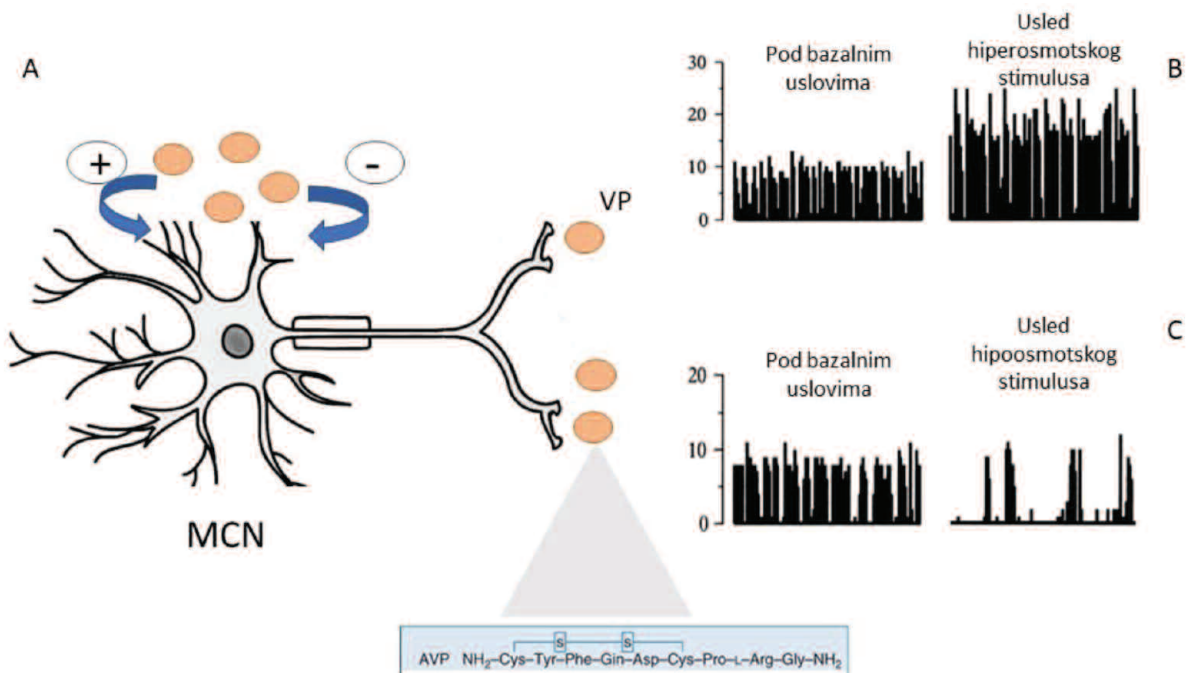
93. van Tol HH, van den Buuse M, de Jong W, Burbach JP. Vasopressin And Oxytocin Gene Expression In The Supraoptic And Paraventricular Nucleus Of The Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) During Development Of Hypertension. *Brain Res.* 1988;464: 303–311.
94. Ciriello J, Kline RL, Zhang TX, Caverson MM. Lesions Of The Paraventricular Nucleus Alter The Development Of Spontaneous Hypertension In The Rat. *Brain Res.* 1984;310: 355–359.
95. Jackiewicz E, Szczepanska-Sadowska E, Dobruch J. Altered Expression Of Angiotensin AT1a And Vasopressin V1a Receptors And Nitric Oxide Synthase mRNA In The Brain Of Rats With Renovascular Hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55: 725–737.
96. Szczepańska-Sadowska E, Paczwa P, Loń S, Ganten D. Increased Pressor Function Of Central Vasopressinergic System In Hypertensive Renin Transgenic Rats. *J Hypertens.* 1998;16: 1505–1514.
97. Swords BH, Michael Wyss J, Berecek KH. Central Vasopressin Receptors Are Upregulated By Deoxycorticosterone Acetate. *Brain Research.* 1991. pp. 10–16. doi:10.1016/0006-8993(91)90280-9
98. Berlove DJ, Piekut DT. Co-Localization Of Putative Vasopressin Receptors And Vasopressinergic Neurons In Rat Hypothalamus. *Histochemistry.* 1990;94: 653–657.
99. Johnston CI. Vasopressin in circulatory control and hypertension. *J Hypertens.* 1985;3: 557–569.
100. Mohring J, Kintz J, Schoun J, Robert McNeill J. Pressor Responsiveness and Cardiovascular Reflex Activity in Spontaneously Hypertensive and Normotensive Rats During Vasopressin Infusion. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1981. pp. 948–957. doi:10.1097/00005344-198109000-00004
101. Cowley AW Jr, Szczepanska-Sadowska E, Stepniakowski K, Mattson D. Chronic Intravenous Administration Of V1 Arginine Vasopressin Agonist Results In Sustained Hypertension. *Am J Physiol.* 1994;267: H751–6.
102. Szczepanska-Sadowska E, Stepniakowski K, Skelton MM, Cowley AW Jr. Prolonged Stimulation Of Intrarenal V1 Vasopressin Receptors Results In Sustained Hypertension. *Am J Physiol.* 1994;267: R1217–25.
103. Möhring J, Kintz J, Schoun J. Studies On The Role Of Vasopressin In Blood Pressure Control Of Spontaneously Hypertensive Rats With Established Hypertension (SHR, stroke-prone strain). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1979;1: 593–608.
104. Hurbin A, Boissin-Agasse L, Orcel H, Rabié A, Joux N, Desarménien MG, et al. The V1a And V1b, But Not V2, Vasopressin Receptor Genes Are Expressed In The Supraoptic Nucleus Of The Rat Hypothalamus, And The Transcripts Are Essentially Colocalized In The Vasopressinergic Magnocellular Neurons. *Endocrinology.* 1998;139: 4701–4707.
105. Yagi K, Onaka T. Suppressive Vasopressin Response To Emotional Stress: The Neuroactive Substance That May Be Involved. *Ann NY Acad Sci.* 1993;689: 685–688.
106. Aguilera G, Subburaju S, Young S, Chen J. The Parvocellular Vasopressinergic System And Responsiveness Of The Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis During Chronic Stress. *Prog Brain Res.* 2008;170: 29–39.
107. Liard JF. Vasopressin in cardiovascular control: role of circulating vasopressin. *Clin Sci.* 1984;67: 473–481.
108. Pullan PT, Johnston CI, Anderson WP, Korner PI. Plasma Vasopressin In Blood Pressure Homeostasis And In Experimental Renal Hypertension. *Am J Physiol.* 1980;239: H81–7.
109. Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC. Interaction Of Vasopressin And The Baroreceptor Reflex System In The Regulation Of Arterial Blood Pressure In The Dog. *Circ Res.* 1974;34: 505–514.
110. Brizzee BL, Walker BR. Vasopressinergic Augmentation Of Cardiac Baroreceptor Reflex In Conscious Rats. *Am J Physiol.* 1990;258: R860–8.
111. Hasser EM, Bishop VS, Hay M. Interactions Between Vasopressin And Baroreflex Control Of The Sympathetic Nervous System. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24: 102–108.
112. Imai Y, Nolan PL, Johnston CI. Restoration Of Suppressed Baroreflex Sensitivity In Rats With Hereditary Diabetes Insipidus (Brambleboro Rats) By Arginine-Vasopressin And DDAVP. *Circ Res.* 1983;53: 140–149.
113. Ripoll GV, Pifano M, Garona J, Alonso DF. Commentary: Arginine Vasopressin Receptor 1a Is A Therapeutic Target For Castration-Resistant Prostate Cancer. *Frontiers in oncology.* 2019. p. 1490.
114. Hussy N, Deleuze C, Desarménien MG, Moos FC. Osmotic Regulation Of Neuronal Activity: A New Role For Taurine And Glial Cells In A Hypothalamic Neuroendocrine Structure. *Prog Neurobiol.* 2000;62: 113–134.



Slika 1. Signalna kaskada vazopresinskih receptora. VP – vazopresin; V1aR/V1bR – vazopresinski receptor tipa 1a/1b; V2R – vazopresinski receptor tipa 2; Gq/11 i Gs – subjedinice G proteina; PLC – fosfolipaza C; PIP₂ – fosfadiliinozitol-4,5-bisfosfat; IP₃ – inozitol-3,4,5-trifosfat; AC – adenilat ciklaza; ATP – adenosin trifosfat; cAMP – ciklični adenosin monofosfat; PKA – protein kinaza A. Slika preuzeta iz doktorske disertacije Savić, 2021 i modifikovano iz Ripoll et al, 2019 [113].



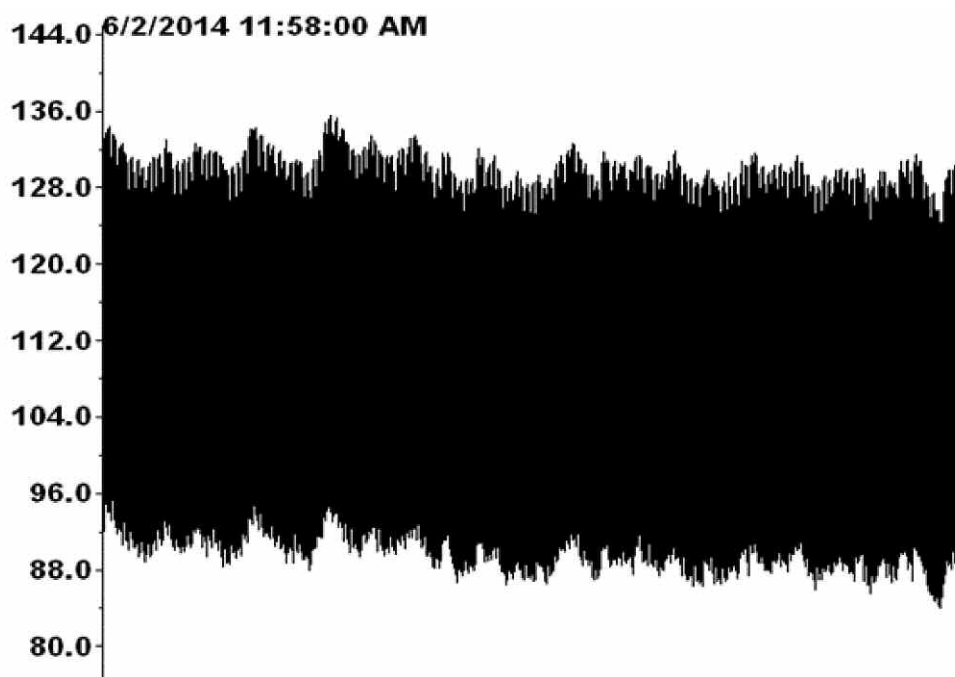
Slika 2. Uzorkovanje mikroisečaka mozga pacova na kriostatatu (levo) i izgled paraventrikularnog jedra pod mikroskopom, bojeno toulidin plavim (desno). Slika preuzeta iz doktorske disertacije Savić, 2021.



Slika 3. Autokrino dejstvo VP-a na fazni obrazac aktivacije.



Slika 4. BHR pacov tokom izlaganja hroničnom stresu usmerenim protokom vazduha u teme.



Slika 5. Softverski prikaz (*Dataquest A.R.T.4.0. Softver; DSI, Transoma Medical*) arterijskog pulsnoeg pritika BHR pacova zabežen radiotelemetrijskim sistemom za kontinuirano merenje krvnog pritiska kod sitnih životinja (*DSI, Transoma Medical, St Paul, MN, USA*).



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

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

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

Urednik

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

Uređivački odbor

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

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

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

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

Recenzenti

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

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

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

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

t tmb

Trendovi u molekularnoj biologiji
Trends in Molecular Biology

Autori

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

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

577.2

TRENDOVI 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