

Broj 3 • septembar 2023. N° 3 • September 2023.



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



GODINA OD OTKRICA
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**

Ekstrakti briofita kao imunomodulatori

Tanja Lunić, Bojan Božić, Biljana Božić Nedeljković

Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet, Institut za Fiziologiju i Biohemiju „Ivan Đaja“, Beograd

Kontakt: tanja.lunic@bio.bg.ac.rs

Apstrakt

Briofite (mahovine, jetrenjače i rožnjače) predstavljaju drugu najveću grupu kopnenih biljaka posle cvetnica, sa više od 20 000 vrsta rasprostranjenih širom sveta. Iako se od davnina koriste u tradicionalnoj medicini, tek je u skorije vreme počelo intenzivnije istraživanje njihovog hemijskog sastava, kao i potencijalnih bioloških aktivnosti. Među mnogobrojnim aktivnim komponentama briofita, polifenoli i triterpeni predstavljaju najvažnije grupe jedinjenja, koja su ujedno i nosioci njihove biološke aktivnosti. Antioksidativni, anti-inflamatorni, antitumorski, antineurodegenerativni, antimikrobni, antidijabetični i proregenerativni potencijal ekstrakata različitih briofita dokazan je u velikom broju studija. Ovaj pregledni rad ima za cilj da predstavi najnovija istraživanja o hemijskom sastavu i biološkim aktivnostima ekstrakata briofita sa posebnim osvrtom na mahovine *Hypnum cupressiforme* i *Hedwigia ciliata* i njihovoj potencijalnoj upotrebi kao imunomodulatora u prevenciji i/ili terapiji različitih bolesti čoveka.

Ključne reči: ekstrakti briofita, anti-inflamatorna aktivnost, antitumorska aktivnost, antimikrobna aktivnost, antidijabetična aktivnost, proregenerativna aktivnost

Bryophyte extracts as immunomodulators

Tanja Lunić, Bojan Božić, Biljana Božić Nedeljković

University of Belgrade, Faculty of Biology, Institute of Physiology and Biochemistry "Ivan Đaja", Belgrade

Correspondence: tanja.lunic@bio.bg.ac.rs

Abstract

Bryophytes (mosses, liverworts, and hornworts) are the second largest group of land plants after flowering plants, with more than 20,000 species distributed worldwide. Although they have been used in traditional medicine since ancient times, their chemical composition and potential biological activities have only recently begun to be studied more intensively. Among the numerous bioactive constituents of moss plants, polyphenols and triterpenes represent the most important groups of compounds, which are also carriers of their biological activity. The antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antineurodegenerative, antimicrobial, antidiabetic, and proregenerative potential of various moss extracts have been confirmed in a large number of studies. This review presents the latest research on the chemical composition and biological activity of bryophyte extracts with special reference to the mosses *Hypnum cupressiforme* and *Hedwigia ciliata* and their potential use as immunomodulators in the prevention and/or therapy of various human diseases.

Keywords: bryophyte extracts, anti-inflammatory activity, antitumor activity, antimicrobial activity, antidiabetic activity, proregenerative activity

Briofite

Briofite ili mahovine u širem smislu reči (podcarstvo Bryobiotina) predstavljaju drugu najzastupljeniju grupu kopnenih biljaka koja objedinjuje tri razdela: rožnjače (Anthocerotophyta), jetrenjače (Marchantiophyta) i mahovine u užem smislu (Bryophyta). Izraz „bryophyta“ vodi poreklo iz grčkog jezika, i opisuje biljke koje nakon hidratacije imaju sposobnost da „nabubre“. Briofite su prve kopnene biljke koje su bile sposobne da žive van vodenih staništa, ali im je za razviće i dalje bila potrebna voda. Iako njihov životni ciklus zavisi od prisustva vode, postoje vrste koje su otporne na sušu i mogu da prežive visoke temperature [1]. Prve vrste briofita (preci talusnih jetrenjača) su se pojavile pre oko 472 miliona godina, što ih svrstava među evolutivno najstarije biljke na Zemlji, te se za njih veruje da su preci današnjih kopnenih biljaka [2].

Briofite se po svojim karakteristikama izdvajaju od ostalih viših biljaka; one nemaju diferencirana provodna tkiva (vaskularne elemente) zbog čega se smatraju „nižim višim biljkama“. Zbog nedostatka provodnih elemenata, usvajanje vode i hranljivih supstanci odvija se preko čitave površine biljke pomoću osmoze i difuzije. Osim toga, briofite nemaju prava pokrovna niti mehanička tkiva. Opseg veličina im je u rasponu od svega nekoliko milimetara do nešto manje od metra. Jedan od razloga njihove male veličine jeste nemogućnost sinteze lignina, koji omogućava biljkama da sprovedu vodu i minerale, kao i da stoje uspravno. Ipak, utvrđeno je da u ćelijskim zidovima nekih vrsta briofita postoje jedinjenja koja su slična ligninu [3].

Jedna od glavnih karakteristika briofita je dominacija haploidnog gametofita u životnom ciklusu. Kod odraslih briofita uočavaju se dve strukture: zeleni deo koji može biti listasti ili talusni (*gametofit*) i spora, odnosno kapsula sa osnovom (*sporofit*) (Slika 1). Gametofit briofita je specifičan, obično je uspravan i ima fotosintetsku funkciju, za razliku od gametofita cvetnica, koji učestvuje samo u procesu reprodukcije. Briofite nemaju razvijene vegetativne organe – koren, stablo i list kao vaskularne biljke, već strukture koje su nalik ovim organima, a koje se nazivaju rizoidi, kauloidi i filoidi. Sa druge strane, sporofit generacija je diploidna faza u razvoju, koja ima ulogu u donošenju i disperziji spora [4].

Procenjuje se da postoji više od 20 000 vrsta briofita, iako njihov tačan broj nije jasno utvrđen [5]. Zastupljene su u gotovo svim delovima sveta, na najrazličitijim staništima i svim klimatskim zonama, a često su dominantne na mestima gde vaskularne biljke ne rastu. Mogu se naći na zemljištu, kamenju, stenama, drveću, planinskim liticama, trulim deblima i krovovima. U gotovo svim ekosistemima u kojima su prisutne, briofite imaju veliki značaj i doprinose pravilnom funkcionisanju životne sredine. Između ostalog, njihova uloga se ogleda u povećanju biomase, proizvodnji različitih organskih supstanci, kontrolisanju erozivnih procesa, kao i zadržavanju i filtraciji sedimenta i vode. Osim toga, briofite predstavljaju pogodno stanište za mnoge alge, gljivice, beskičmenjake i vodozemce. Poznate su i kao hiperakumulatori teških metala i organskih zagađivača pa se koriste u biomonitoringu ovih polutanata [1].

Predstavnici briofita se od davnina koriste u tradicionalnoj medicini širom sveta, a posebno u Kini, Evropi, Severnoj Americi i Indiji [3]. Njihov antimikrobni potencijal bio je dobro poznat, te su se koristile za lečenje različitih patoloških stanja, posebno onih izazvanih bakterijskim infekcijama. Takođe, koristile su se za lečenje kardiovaskularnih bolesti, bronhitisa, kožnih infekcija, rana i opekotina, kao i različitih stanja povezanih sa inflamacijom [6]. Iako je njihov potencijal bio prepoznat i tada, briofite nisu bile dovoljno proučavane u prošlosti. Neki od razloga za to su mala veličina ovih biljaka koja otežava sakupljanje veće količine čistog uzorka, kao i teška identifikacija vrsta [3]. Međutim, u poslednje vreme, sa razvojem novih analitičkih metoda, interesovanje za hemijski sastav i biološku aktivnost briofita sve više raste. Brojna jedinjenja, uključujući polisaharide, flavonoide, masne kiseline, alifatična jedinjenja, kao i aromatična i fenolna

jedinjenja identifikovana u briofitama predstavljaju nosioce imunomodulatorne aktivnosti koju ekstrakti ovih biljaka ispoljavaju [1].

Imunomodulacija

Imunomodulacija predstavlja terapijski pristup koji ima za cilj izazivanje promena u postojećem imunskom odgovoru u organizmu, bilo da to podrazumeva njegovu stimulaciju ili supresiju [7]. Supstance koje utiču na imunski sistem se nazivaju imunomodulatori, a u zavisnosti od efekta koji ostvaruju, mogu se svrstati u dve glavne grupe: imunostimulatori i imunosupresori [8]. Modulacija imunskog odgovora se pokazala kao efikasna terapija za mnoga oboljenja, a u zavisnosti od toga koje oboljenje je u pitanju, u upotrebi su različiti imunomodulatori. Na primer, *imunostimulacija* je važna u borbi protiv različitih infekcija i tumora, kao i kod imunodefijencija, gde je neophodno da se imunski sistem aktivira kako bi se efikasno odbranio. Sa druge strane, *imunosupresija* je značajna u terapiji autoimunskih bolesti, hroničnih inflamatornih procesa, a veoma važnu ulogu ima i u prevenciji odbacivanja organa nakon transplatacije i u gotovo svim slučajevima kada treba ograničiti delovanje imunskog sistema [9].

Već dugi niz godina biljke se koriste kao terapijski resursi u obliku čajeva, kao sirovi ekstrakti ili kao obogaćene frakcije u farmaceutskim preparatima poput tinktura, tečnih ekstrakata, praškova, pilula i kapsula. Ova drevna praksa korišćenja biljaka u medicinske svrhe i danas je značajna u mnogim kulturama i oblastima zdravstva, pa tako čak i danas jedinjenja prirodnog (biljnog) porekla i dalje igraju važnu ulogu u razvoju novih lekova [10]. Naime, Svetska zdravstvena organizacija procenila je da se čak 80% ljudi u zemljama u razvoju (65% svetske populacije) i dalje u velikoj meri oslanja na tradicionalnu medicinu u lečenju različitih patoloških stanja [11]. Biljke su oduvek predstavljale značajan izvor lekova jer proizvode širok spektar bioaktivnih molekula, od kojih je većina nastala kao hemijska odbrana od nepovoljnih uslova u spoljašnjoj sredini.

Među ostalim biljkama, ekstrakti briofita su pokazali imunomodulatorni potencijal, zbog čega se sve više ispituju u poslednje vreme. Veliki broj biološki aktivnih jedinjenja otkriven je u ovim vrstama, a mnoga jedinjenja koja su izolovana iz briofita pokazala su izuzetne biološke aktivnosti kao što su antibakterijska, antifungalna i antivirusna, zatim antioksidativna, antitumorska, anti-inflamatorna, antidijabetična, kao i mnoge druge. Stoga su briofite postale predmet istraživanja velikog broja savremenih studija u kojima se ispituje njihov imunomodulatorni potencijal i moguća upotreba za razvoj novih lekova [1, 12-14]. Neke od dokazanih imunomodulatornih aktivnosti briofita koje su prikazane u ovom radu su antitumorska, antimikrobna i proregerativna u sklopu imunostimulatornog potencijala briofita, ali i anti-inflamatorna, antineurodegenerativna i antidijabetična u sklopu njihovog imunosupresivnog potencijala (Slika 2).

Briofite kao imunostimulatori

Antitumorski potencijal

Tumorska oboljenja spadaju u najčešće i najopasnije bolesti današnjice koje oduzimaju milione ljudskih života godišnje [15]. Tumore karakteriše nekontrolisani rast ćelija, invazija i uništavanje susednih tkiva, a mogu biti maligni i benigni u zavisnosti od agresivnosti i sposobnosti metastaziranja. Osim klasičnih modaliteta lečenja (hirurgija, zračenje i hemoterapija) kao oblika borbe protiv različitih vrsta tumora, potreba za alternativnim terapeutima sve je veća. Poslednjih godina raste interesovanje za upotrebu prirodnih imunomodulatora, uglavnom imunostimulatora, kao suplemenata u kombinaciji sa uobičajenim terapi-

jskim modalitetima u tretmanu osoba sa tumorom, kako bi se poboljšao imunski odgovor protiv tumora i smanjio efekat supresije do kog dovodi hemoterapija zajedno sa samim imunosupresivnim mehanizmima tumora [16]. Zbog raznovrsnog sadržaja sekundarnih metabolita (fenoli, fenolne kiseline, flavonoidi, terpeni, lipidi), briofite i generalno biljke predstavljaju dobre kandidate za nova, manje toksična i selektivnija terapijska sredstva u borbi protiv tumora [2, 13]. Antitumorski lekovi dobijeni iz biljaka mogu da deluju različitim mehanizmima pri čemu je jedan od najčešćih efekat na inhibiciju proliferacije tumorskih ćelija, a to se može postići indirektnim uticajem na ćelijski ciklus ili direktnim citotoksičnim efektom.

Iako mehanizmi antitumorske aktivnosti briofita nisu u potpunosti razjašnjeni, pokazano je da njihovi ekstrakti mogu aktivirati različite biohemijske puteve i izazvati apoptozu i/ili nekrozu tumorskih ćelija [17]. Brojne studije su pokazale da fenolna i flavonoidna jedinjenja, zajedno sa terpenoidima, predstavljaju neke od glavnih sekundarnih metabolita prisutnih u briofitama koji su odgovorni za njihova antiproliferativna svojstva [13, 18-20]. Sposobnost fenolnih i flavonoidnih jedinjenja da spreče i/ili usporu rast tumorskih ćelija zasnovana je na njihovoj interakciji sa osnovnim ćelijskim procesima povezanim sa proliferacijom ćelija, diferencijacijom, inflamacijom, apoptozom i angiogenezom [13, 17, 21, 22]. Jedan od mehanizama uključenih u inhibiciju rasta tumorskih ćelija je indukcija različitih apoptotskih puteva, pa je tako pokazano da se apoptoza nekih tumorskih ćelija podstiče prekomernom produkcijom reaktivnih vrsta kiseonika (RVK) i azot oksida (NO) u ovim ćelijama [23, 24]. RVK i NO deluju kao sekundarni glasnici u ćelijskoj signalizaciji i neophodni su za različite biološke procese u normalnim ćelijama, ali takođe mogu biti uključeni u razvoj mnogih patologija. Iako je uloga RVK i NO u tumorima nedovoljno razjašnjena, pokazano je da tumorske ćelije obično proizvode RVK i NO u višku, što ih zauzvrat čini osetljivijim na dalji oksidativni stres, te je upravo ovo jedna od strategija koje se koriste u borbi protiv tumora.

Vodeni, vodeno-etanolni i etil-acetatni ekstrakti mahovine *Hypnum cupressiforme* dobijeni ekstrakcijom pomoću Sokslet aparature pokazali su značajan antiproliferativni potencijal prema ćelijama tumora dojke ljudi (MDA-MB-231). Ekstrakti su pri koncentraciji od 10 µg/mL značajno smanjili metaboličku aktivnost ovih tumorskih ćelija (približno za 50%) [13]. Slični rezultati (~50% smanjenje metaboličke aktivnosti ćelija) dobijeni su za vodeno-etanolne i etil-acetatne ekstrakte mahovine *Hedwigia ciliata* dobijene istom procedurom ekstrakcije, pri istoj koncentraciji ekstrakata, na MDA-MB-231 ćelijama [14]. Ekstrakti obe vrste značajno su povećali produkciju kako RVK tako i NO u MDA-MB-231 ćelijama, što se može povezati sa značajnim antiproliferativnim potencijalom koji su ekstrakti *H. cupressiforme* i *H. ciliata* pokazali. Dakle, ovi rezultati ukazuju na to da antiproliferativni efekti ekstrakata mahovine *H. ciliata* i *H. cupressiforme* prema MDA-MB-231 ćelijama mogu biti posredovani povećanom proizvodnjom RVK i NO od strane samih tumorskih ćelija; međutim tačan mehanizam još uvek nije dovoljno razjašnjen, te su neophodna dalja istraživanja u ovom smeru. Sa druge strane, isti ekstrakti mahovine *H. cupressiforme* i *H. ciliata* nisu ispoljili značajan antiproliferativni efekat ka ćelijskoj liniji tumora debelog creva ljudi (HCT-116) [13, 14]. U drugoj studiji, metanolni ekstrakt mahovine *H. cupressiforme* je inhibirao proliferaciju HeLa ćelija (ćelije karcinoma grlića materice) za 11,92% pri dozi od 25 µg/mL, 18,73% u dozi od 50 µg/mL, 38% u dozi od 100 µg/mL, i 54,47% u dozi od 200 µg/mL, pokazujućina taj način snažan antiproliferativni efekat. U istoj studiji dobijen je umeren antiproliferativni efekat ekstrakata ove mahovine ka epitelnim ćelijama karcinoma pluća (A549) [12].

Antimikrobni potencijal

Poslednjih godina, usled rastućeg razvoja otpornosti patogena na neke od često korišćenih antibiotika, kao i povećanja stope mortaliteta od bakterijskih i gljivičnih infekcija, postoji velika potreba za novim, efikasnijim i selektivnijim antimikrobnim agensima. Briofite su od davnina korišćene kao antimikrobni agensi, u

tradicionalnoj kineskoj i indijskoj medicini u obliku hirurških zavoja, obloga i pelena, kao i za druge primene kod čoveka [6]. Iako briofite normalno rastu u vlažnim staništima, u odnosu na ostale biljke, one su manje podložne gljivičnim infekcijama, a takođe su i relativno otporne na bakterijske infekcije. Odsustvo infekcija kod ovih vrsta ukazivale su na to da briofite imaju sposobnost konstitutivne ili inducibilne proizvodnje antimikrobnih jedinjenja širokog spektra [25]. Ova jedinjenja se sintetišu kao odbrambeni mehanizam protiv različitih vrsta patogena i štite ove inače delikatne biljke ne samo od bakterija i gljivica, već i od raznih insekata i puževa [26]. Terpeni, bibenzili, polifenoli i flavonoidi identifikovani u briofitama predstavljaju neke od antimikrobnih jedinjenja koji su efikasni protiv širokog spektra mikroorganizama. Danas je sve već broj studija koje ispituju antibakterijski, antifungalni i antivirusni potencijal ovih vrsta sekundarnih metabolita. Na primer, otkriveno je da biflavonoidi (hipnogenol B1 i hipnumflavonoid A) identifikovani u mahovini *H. cupressiforme* poseduju antibakterijsku aktivnost protiv nekoliko različitih vrsta mikroorganizama [27].

Proregenerativni potencijal

Lekovite biljke i njihovi ekstrakti se od davnina koriste kao sredstva za poboljšanje zarastanja rana, a njihov proregenerativni potencijal je pokazan u mnogim *in vitro* i *in vivo* studijama. Pokazano je da različiti biljni ekstrakti povećavaju proliferaciju, migraciju, diferencijaciju i sekretornu aktivnost fibroblasta i keratinocita, ključnih ćelija za proces zarastanja rane. Takođe, u prisustvu različitih proizvoda biljnog porekla podstiču se angiogeneza, depozicija ekstracelularnog matriksa, kao i epitelizacija [28-31]. Briofite i njihovi ekstrakti su se tradicionalno koristili u Kini, Evropi i Severnoj Americi za lečenje posekotina, modrica, opekotina, spoljašnjih rana i generalno povreda kože, a njihov proregenerativni potencijal pokazan je u nekoliko studija. Etanolni ekstrakt mahovine *Brachymerium exile* pokazao je potencijal u zarastanju rane u *in vitro* uslovima [32], a ekstrakti mahovina *Tortula muralis* i *Grimmia pulvinata* ispitani u *in vitro* uslovima na fibroblastima čoveka (HFF-1 ćelijska linija) doveli su do povećane proliferacije i poboljšanog zatvaranja rane u takozvanom „scratch“ testu [33]. Ekstrakti jetrenja *Reboulia hemisphaerica*, *Plagiochasma rupestre* i *Targionia hypophylla* su takođe ispoljili dobar proregenerativni potencijal.

Briofite kao imunosupresori

Anti-inflamatorni i antineurodegenerativni potencijal

Inflamacija (lat. *inflammatio* – zapaliti) je složena, multikomponentna reakcija imunskog sistema na različita oštećenja izazvana fizičkom povredom, infekcijom, toksinima i mnogim drugim agensima. Neke od karakteristika inflamacije su crvenilo, toplota, otok i bol na mestu povrede. U ovaj proces uključene su ćelije imunskog sistema i signalni molekuli, pri čemu veoma važnu ulogu ima kontrolisana migracija leukocita na mesto povrede/infekcije [9]. U oštećenom tkivu se od prvobitne povrede do konačnog oporavka dešavaju progresivne promene koje za cilj imaju uklanjanje izazivača inflamacije i reparaciju tkiva. Međutim, i sam imunski odgovor može da izazove oštećenja i dovede do stanja akutne ili hronične inflamacije, što se dešava kod bolesti poput astme, reumatoidnog artritisa ili ateroskleroze [9, 34]. U ovakvim slučajevima, kada imunski odgovor postaje neadekvatan i nekontrolisan, koriste se anti-inflamatorni ili imunosupresivni lekovi. Brojna istraživanja ukazuju na prisustvo anti-inflamatornih jedinjenja u različitim biljnim ekstraktima, pri čemu se posebno ističu briofite kao bogati izvori novih biološki aktivnih jedinjenja [2, 35, 36].

Ekstrakti dobijeni iz biljaka, uključujući briofite, korišćeni su za ublažavanje i lečenje različitih poremećaja povezanih sa inflamacijom u tradicionalnoj medicini mnogih civilizacija [6]. Brojna jedinjenja, uključujući polisaharide, flavonoide, masne kiseline, alifatična jedinjenja, kao i aromatična i fenolna jedinjenja koja

su detektovana u briofitama, povezana su sa efektima koje ove biljke ispoljavaju [37]. Briofite su se koristile u tradicionalnoj medicini za lečenje posekotina, opekotina, rana, zapaljenja urinarnog trakta, groznice i drugih inflamatornih stanja [6, 37]. Kada je u pitanju anti-inflamatorni i neuroprotektivni potencijal ovih biljaka, briofite imaju sposobnost da smanje proizvodnju RVK, NO i proinflamatornih citokina od strane ćelija aktivirane mikroglije, da inhibiraju različite enzime povezane sa inflamacijom (inducibilnu azot oksid sintazu (iNOS), acetilholinesterazu (AChE) i tirozinazu), kao i da smanje neurocitotoksičnost solubilnih medijatora oslobođenih iz lipopolisaharidom aktivirane mikroglije prema SH-SY5Y neuronima čoveka [13, 14, 38].

Mikroglija predstavlja specijalizovanu populaciju makrofaga široko rasprostranjenih u mozgu. Ćelije mikroglije posreduju u imunskom odgovoru u centralnom nervnom sistemu gde uklanjaju oštećene neurone i ćelijske ostatke procesom fagocitoze [9]. Kada se ove ćelije aktiviraju, u odgovoru na patogene ili različite povrede, one proizvode niz različitih inflamatornih medijatora, uključujući RVK, NO i citokine, čija prekomerna produkcija može dovesti do neuroinflamacije, koja se nalazi u osnovi mnogih neurodegenerativnih bolesti, kao što su Alchajmerova i Parkinsonova bolest, multipla skleroza i cerebralna ishemija [39]. Azot oksid je važan signalni molekul koji ima ulogu kako u fiziološkim tako i u različitim patološkim procesima. Prekomerna proizvodnja RVK i NO može nastati kao posledica povrede tkiva. Velike količine NO se sintetišu delovanjem iNOS nakon stimulacije ćelija različitim endotoksinima i citokinima [9]. Dakle, prekomerna produkcija NO nastala indukcijom aktivnosti iNOS može dovesti do razvoja neurodegenerativnih oboljenja. Kako bi terapija ovakvih stanja bila efikasnija bitno je pronalaženje novih, prirodnih jedinjenja koja sprečavaju prekomernu produkciju NO i tako smanjuju inflamaciju.

S druge strane, inhibicija enzima kao što su AChE i tirozinaza, koji su povezani sa razvojem neurodegenerativnih poremećaja u čijoj se osnovi nalazi inflamacija, predstavlja jednu od strategija za pronalaženje novih i efikasnijih tretmana. AChE je enzim čija je primarna funkcija razgradnja neurotransmitera acetilholina (ACh), čime se njegova količina u sinapsama smanjuje. S obzirom na to da je jedna od glavnih karakteristika Alchajmerove bolesti gubitak pamćenja uzrokovan upravo smanjenom količinom ACh, inhibicija AChE predstavlja efikasan terapijski pristup u lečenju Alchajmerove bolesti [40]. Tirozinaza je enzim uključen u proizvodnju melanina u koži i kosi, a takođe doprinosi proizvodnji neuromelanina u centralnom nervnom sistemu. Proizvodnja i akumulacija neuromelanina kao i posledično oštećenje neurona povezani su sa nastankom Parkinsonove bolesti. Inhibicija tirozinaze stoga predstavlja važnu metu u razvoju lekova za Parkinsonovu bolest [41].

Etanolni, etil-acetatni, vodeno-etanolni i vodeni ekstrakti mahovina *H. cupressiforme* i *H. ciliata* dobijeni ekstrakcijom pomoću Sokslet aparature pokazali su značajnu anti-inflamatornu aktivnost značajnim smanjenjem produkcije NO od strane lipopolisaharidom aktiviranih BV2 ćelija mikroglije, a doveli su i do povećanja metaboličke aktivnosti ovih ćelija [13, 14]. Isti ekstrakti ove dve vrste mahovine su ispoljili i značajnu inhibitornu aktivnost prema AChE i tirozinazi [13, 14].

Nedavno je pokazano da tretman etil-acetatnim ekstraktima mahovine *H. cupressiforme* dobijenim ekstrakcijom uz pomoć Sokslet aparature smanjuje koncentraciju citokina interleukina 6 i faktora tumorske nekroze α u supernatantima lipopolisaharidom stimulisanih BV2 ćelija mikroglije u poređenju sa njihovim nivoima u supernatantima kontrolnih nestimuliranih ćelija [38]. Ispitivani ekstrakti su takođe značajno smanjili proizvodnju RVK i NO u ćelijama mikroglije skoro do nivoa nestimuliranih kontrolnih ćelija, čime su ublažili inflamaciju indukovanu lipopolisaharidom [38]. Korišćenjem model sistema prenosa supernatanta lipopolisaharidom stimuliranih BV2 ćelija u kulturu SH-SY5Y neurona otkriveno je da tretman BV2 ćelija ekstraktima mahovine *H. cupressiforme* smanjuje neurocitotoksični efekat solubilnih molekula oslobođenih nakon stimulacije lipopolisaharidom, tj. metabolička aktivnost neurona ostaje na nivou kontrolnih netretiranih ćelija, obezbeđujući taj način indirektnu neuroprotekciju [38].

Antidijabetični potencijal

Reakcija na sopstvene molekule koja rezultuje infiltracijom inflamatornih ćelija i posledičnom destrukcijom tkiva može dovesti do pokretanja različitih autoimunskih bolesti. Autoimunske bolesti predstavljaju grupu hroničnih bolesti koje su zastupljene u relativno visokom procentu i među mlađom populacijom, te kao takve imaju značajan uticaj na troškove zdravstvene zaštite. Autoimunske bolesti se razlikuju prema prema ciljnom tkivu/organu na koje su autoimunski procesi usmereni, ali i po svojim kliničkim simptomima i znacima. U nekim slučajevima, imunski odgovor je usmeren na određeni tip ćelija (na primer oligodendrociti kod multiple skleroze ili β ćelije pankreasa kod dijabetesa tipa 1) i to su organ specifične bolesti, a mogu biti i sistemske kada je autoimunski odgovor usmeren prema antigenima koji se nalaze u većem broju tkiva ili organa. Kao što je slučaj i sa mnogim drugim kompleksnim poremećajima, genetski faktori i faktori životne sredine igraju važnu ulogu u razvoju autoimunskih bolesti [42].

Jedna od organ specifičnih autoimunskih bolesti je i dijabetes melitus. To je hronična bolest koju karakteriše nedostatak insulina i/ili insulinska rezistencija što dovodi do hronične hiperglikemije i poremećaja metabolizma ugljenih hidrata, lipida i proteina. Jedan od terapijskih pristupa u terapiji dijabetesa je inhibicija enzima koji hidrolizuju ugljene hidrate, α -amilaze i α -glukozidaze [43]. Iako se sintetički inhibitori enzima koji hidrolizuju ugljene hidrate veoma često koriste u terapiji dijabetesa, ova jedinjenja obično pokazuju različite neželjene efekte, a njihove cene su pritom često veoma visoke. Sa druge strane, inhibitori izolovani iz biljaka predstavljaju dobru alternativu jer pokazuju manje neželjenih efekata, a sa druge strane veoma su efikasni i dosta isplativiji u odnosu na sintetske inhibitore. Neka od jedinjenja za koje je utvrđena antidijabetična aktivnost su fenolna jedinjenja, među kojima se posebno izdvajaju fenolne kiseline i tanini. Iako se zna da su briofite bogate ovim sekundarnim metabolitima, u literaturi ne postoji mnogo radova o antidijabetičnoj aktivnosti briofita. Svega par istraživanja je sprovedeno na ovu temu, gde su ekstrakti mahovina *H. cupressiforme* i *H. ciliata* [13, 14] ili pojedinačne komponente izolovane iz različitih vrsta briofita [2] pokazale značajnu antidijabetičnu aktivnost, uglavnom efikasnom inhibicijom enzima α -glukozidaze i/ili α -amilaze.

Zaključak

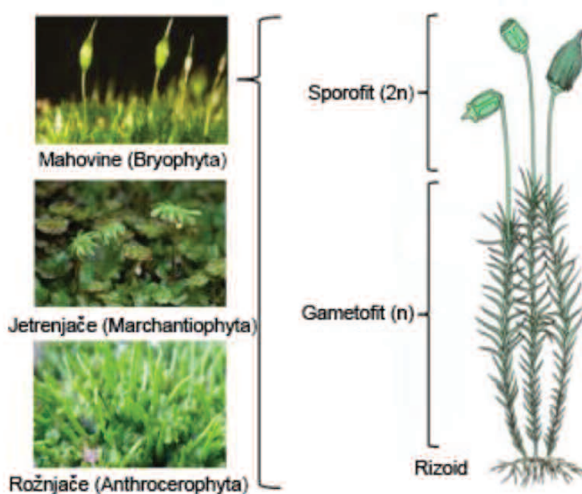
U poslednjih nekoliko decenija, došlo je do značajnog napretka u izolovanju i identifikaciji različitih biološki aktivnih jedinjenja iz biljnih izvora. Briofite, kao biljke koje su zastupljene u gotovo svim delovima sveta i koje čine drugu najveću grupu u biljnom carstvu, poseduju ogroman potencijal za otkrivanje i razvoj novih terapeutika. Briofite predstavljaju dobar izvor biološki aktivnih jedinjenja (fenoli, fenolne kiseline, flavonoidi i triterpeni) sa velikim značajem u prevenciji i/ili lečenju različitih patoloških stanja kao što su tumori, neurodegenerativne bolesti (Alchajmerova i Parkinsonova bolest) ili hronične infekcije. Ipak, kako bismo bolje razumeli mehanizme koji stoje u osnovi aktivnosti briofita, neophodno je sprovesti dodatne studije, posebno u *in vivo* eksperimentalnim uslovima. Sve u svemu, ekstrakti briofita mogli bi pružiti potpuno nove izvore za razvoj novih, efikasnijih i prirodnih lekova za sprečavanje i lečenje različitih patoloških procesa kod čoveka.

Literatura

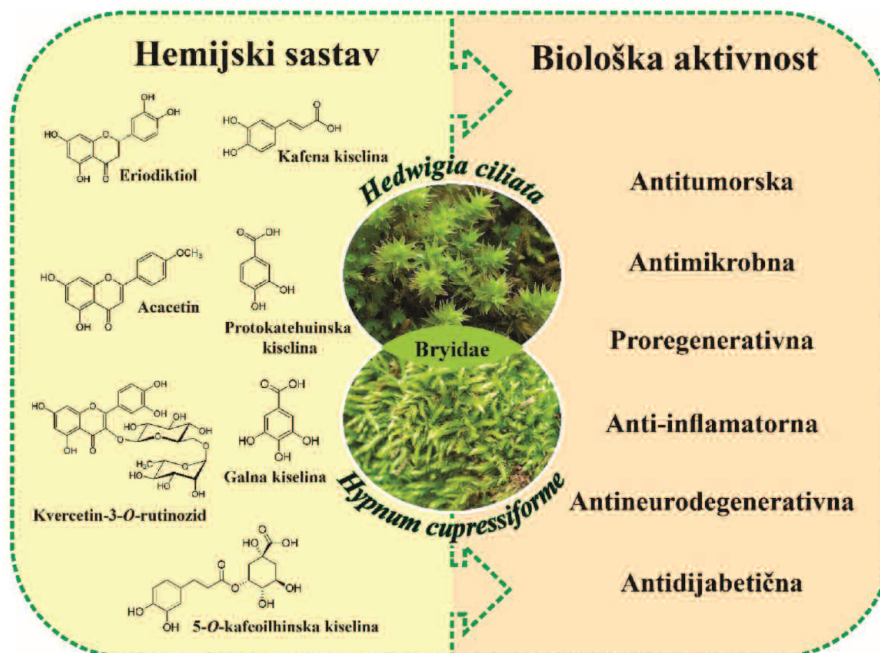
1. S. Marko, B. Aneta, G. Dragoljub, Bryophytes as a potential source of medicinal compounds, *Pregl Rev* 21(1) (2001) 17-29.
2. Y. Asakawa, A. Ludwiczuk, Chemical constituents of bryophytes: structures and biological activity, *Journal of natural products* 81(3) (2017) 641-660.
3. M.S. Sabovljević, A.D. Sabovljević, N.K.K. Ikram, A. Peramuna, H. Bae, H.T. Simonsen, Bryophytes—an emerging source for herbal remedies and chemical production, *Plant genetic resources* 14(4) (2016) 314-327.

4. A.J. Shaw, P. Szövényi, B. Shaw, Bryophyte diversity and evolution: windows into the early evolution of land plants, *American journal of botany* 98(3) (2011) 352-369.
5. M. Dziwak, K. Wróblewska, A. Szumny, R. Galek, Modern Use of Bryophytes as a Source of Secondary Metabolites, *Agronomy* 12(6) (2022) 1456.
6. J. Glime, Medical uses: medical conditions, *Bryophyte Ecology* 5 (2017).
7. N.S. Radulović, S.I. Filipović, D.B. Zlatković, M.R. Đorđević, N.M. Stojanović, P.J. Randjelović, K.V. Mitić, T.M. Jevtović-Stoimenov, V.N. Randelović, Immunomodulatory pinguisane-type sesquiterpenes from the liverwort *Porella cordaeana* (Porellaceae): the "new old" furanopinguisanol and its oxidation product exert mutually different effects on rat splenocytes, *RSC advances* 6(48) (2016) 41847-41860.
8. S. Zhao, Q. Gao, C. Rong, S. Wang, Z. Zhao, Y. Liu, J. Xu, Immunomodulatory effects of edible and medicinal mushrooms and their bioactive immunoregulatory products, *Journal of Fungi* 6(4) (2020) 269.
9. A. Abbas, A. Lichtman, S. Pillai, *Cellular and molecular immunology E-book: Elsevier Health Sciences*, (2014).
10. J. Shi, J.-H. Weng, T.J. Mitchison, Immunomodulatory drug discovery from herbal medicines: Insights from organ-specific activity and xenobiotic defenses, *Elife* 10 (2021) e73673.
11. F.P. Karakaş, A. Yildirim, A. Türker, Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities, *Turkish Journal of Biology* 36(6) (2012) 641-652.
12. O.T. Yayıntaş, S. Yılmaz, M. Sökmen, Determination of antioxidant, antimicrobial and antitumor activity of bryophytes from Mount Ida (Canakkale, Turkey), (2019).
13. T.M. Lunić, M.M. Oalde, M.R. Mandić, A.D. Sabovljević, M.S. Sabovljević, U.M. Gašić, S.N. Duletić-Laušević, B.D. Božić, B.D. Božić Nedeljković, Extracts Characterization and In Vitro Evaluation of Potential Immunomodulatory Activities of the Moss *Hypnum cupressiforme* Hedw, *Molecules* 25(15) (2020) 3343.
14. M.R. Mandić, M.M. Oalde, T.M. Lunić, A.D. Sabovljević, M.S. Sabovljević, U.M. Gašić, S.N. Duletić-Laušević, B.D. Božić, B.D. Božić Nedeljković, Chemical characterization and in vitro immunomodulatory effects of different extracts of moss *Hedwigia ciliata* (Hedw.) P. Beauv. from the Vršacke Planine Mts., Serbia, *Plos one* 16(2) (2021) e0246810.
15. P. Cianciullo, F. Cimmino, V. Maresca, S. Sorbo, P. Bontempo, A. Basile, Anti-Tumour Activities from Secondary Metabolites and Their Derivatives in Bryophytes: A Brief Review, *Applied Biosciences* 1(1) (2022) 73-94.
16. S.I.A. Mohamed, I. Jantan, M.A. Haque, Naturally occurring immunomodulators with antitumor activity: an insight on their mechanisms of action, *International immunopharmacology* 50 (2017) 291-304.
17. A. Dey, A. Mukherjee, Therapeutic potential of bryophytes and derived compounds against cancer, *Journal of acute disease* 4(3) (2015) 236-248.
18. J. Wang, X. Fang, L. Ge, F. Cao, L. Zhao, Z. Wang, W. Xiao, Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol, *PLoS One* 13(5) (2018) e0197563.
19. X. Shi, X. Luo, T. Chen, W. Guo, C. Liang, S. Tang, J. Mo, Naringenin inhibits migration, invasion, induces apoptosis in human lung cancer cells and arrests tumour progression in vitro, *Journal of cellular and molecular medicine* 25(5) (2021) 2563-2571.
20. L.P. Pelinson, C.E. Assmann, T.V. Palma, I.B.M. da Cruz, M.M. Pillat, A. Mânica, N. Stefanello, G.C.C. Weis, A. de Oliveira Alves, C.M. de Andrade, Antiproliferative and apoptotic effects of caffeic acid on SK-Mel-28 human melanoma cancer cells, *Molecular biology reports* 46 (2019) 2085-2092.
21. B.-s. Teng, Y.-H. Lu, Z.-T. Wang, X.-Y. Tao, D.-Z. Wei, In vitro anti-tumor activity of isorhamnetin isolated from *Hippophae rhamnoides* L. against BEL-7402 cells, *Pharmacological research* 54(3) (2006) 186-194.
22. X. Hu, Z. Yang, W. Liu, Z. Pan, X. Zhang, M. Li, X. Liu, Q. Zheng, D. Li, The anti-tumor effects of p-coumaric acid on melanoma A375 and B16 cells, *Frontiers in Oncology* 10 (2020) 558414.
23. M.Y. Kim, E.O. Choi, H. HwangBo, D.H. Kwon, K. Im Ahn, H.J. Kim, S.Y. Ji, S.-H. Hong, J.-W. Jeong, G.Y. Kim, Reactive oxygen species-dependent apoptosis induction by water extract of *Citrus unshiu* peel in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells, *Nutrition Research and Practice* 12(2) (2018) 129-134.
24. B. Brüne, A. von Knethen, K.B. Sandau, Nitric oxide and its role in apoptosis, *European journal of pharmacology* 351(3) (1998) 261-272.
25. F. Savaroglu, S. Ilhan, C. Filik-Iscen, An evaluation of the antimicrobial activity of some Turkish mosses, *Journal of Medicinal Plants Research* 5(14) (2011) 3286-3292.
26. yE.M. Altuner, K. Canli, I. Akata, Antimicrobial screening of *Calliergonella cuspidata*, *Dicranum polysetum* and *Hypnum cupressiforme*, *Journal of Pure and Applied Microbiology* 8(1) (2014) 539-545.

27. H. Sievers, G. Burkhardt, H. Becker, H.D. Zinsmeister, Further biflavonoids and 3-O-phenylflavonoids from *Hypnum cupressiforme*, *Phytochemistry* 35(3) (1994) 795-798.
28. T. Ozcan, A. Akpınar-Bayazit, L. Yılmaz-Ersan, B. Delikanlı, Phenolics in human health, *International Journal of chemical engineering and applications* 5(5) (2014) 393.
29. P.V. Habbu, H. Joshi, B. Patil, Ph. cog Rev.: Review Article potential wound healers from plant origin, *Pharmacognosy reviews* 1(2) (2007) 14-28.
30. N. Gupta, U. Jain, Investigation of wound healing activity of methanolic extract of stem bark of *Mimusops elengi* Linn, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 8(2) (2011).
31. R.F. Pereira, P.J. Bartolo, Traditional therapies for skin wound healing, *Advances in wound care* 5(5) (2016) 208-229.
32. G.C. Quintão, G.M. Cavalcante, L.A. Lins, Investigation of wound healing in vitro of specie *Brachymerium exile* (Dozy & Molk.) Bosch & Sande Lac, *Research, Society and Development* 11(4) (2022) e6311427057-e6311427057.
33. G.J. Wolski, B. Sadowska, M. Fol, A. Podsedek, D. Kajszczyk, A. Kobylińska, Cytotoxicity, antimicrobial and antioxidant activities of mosses obtained from open habitats, *Plos one* 16(9) (2021) e0257479.
34. R. Medzhitov, Origin and physiological roles of inflammation, *Nature* 454(7203) (2008) 428-435.
35. R. Mishra, V.K. Pandey, R. Chandra, Potential of bryophytes as therapeutics, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 5(9) (2014) 3584-3593.
36. A. Tosun, E. Küpeli Akkol, I. Süntar, H. Özenoğlu Kiremit, Y. Asakawa, Phytochemical investigations and bioactivity evaluation of liverworts as a function of anti-inflammatory and antinociceptive properties in animal models, *Pharmaceutical Biology* 51(8) (2013) 1008-1013.
37. J.M. Glime, Volume 5, Chapter 2-2: Medical Uses: Biologically Active Substances, (2017).
38. T.M. Lunić, M.R. Mandić, M.M. Oalđe Pavlović, A.D. Sabovljević, M.S. Sabovljević, B.Đ. Božić Nedeljkić, B.Đ. Božić, The influence of seasonality on secondary metabolite profiles and neuroprotective activities of moss *Hypnum cupressiforme* extracts: in vitro and in silico study, *Plants* 11(1) (2022) 123.
39. Q. Alam, M. Zubair Alam, G. Mushtaq, G. A Damanhoury, M. Rasool, M. Amjad Kamal, A. Haque, Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines, *Current pharmaceutical design* 22(5) (2016) 541-548.
40. F. Ahmed, R. Ghalib, P. Sasikala, K.M. Ahmed, Cholinesterase inhibitors from botanicals, *Pharmacognosy reviews* 7(14) (2013) 121.
41. I. Carballo-Carbajal, A. Laguna, J. Romero-Giménez, T. Cuadros, J. Bové, M. Martínez-Vicente, A. Parent, M. González-Sepulveda, N. Peñuelas, A. Torra, Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis, *Nature communications* 10(1) (2019) 973.
42. S. Korani, M. Korani, T. Sathyapalan, A. Sahebkar, Therapeutic effects of Crocin in autoimmune diseases: A review, *BioFactors* 45(6) (2019) 835-843.
43. M.O. Pavlović, T. Lunić, S. Graovac, M. Mandić, J. Repac, U. Gašić, B.B. Nedeljkić, B. Božić, Extracts of selected Lamiaceae species as promising antidiabetics: Chemical profiling, in vitro and in silico approach combined with dynamical modeling, *Industrial Crops and Products* 186 (2022) 115200.



Slika 1. Podela i opšti izgled briofita.



Slika 2. Hemijski sastav i bioška aktivnost mahovina *Hypnum cupressiforme* i *Hedwigia ciliata*.



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

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

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

Urednik

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

Uređivački odbor

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

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

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

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

Recenzenti

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

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

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

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

t tmb

Trendovi u molekularnoj biologiji
Trends in Molecular Biology

Autori

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

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

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

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