

Естественный и искусственный дефицит вазопрессина: почему последний является летальным?

Д. Зелена

Институт экспериментальной медицины, Будапешт, Венгрия

Технологии получения трансгенных мышей широко используются при анализе физиологических функций, однако к настоящему времени установлено, что 22,0 % исследованных нуль-мутаций являются летальными. Полное отсутствие вазопрессина (AVP) у трансгенных мышей приводит к их гибели к возрасту отъема от матери. Вместе с тем природные мутантные крысы Brattleboro, лишенные AVP, вполне жизнеспособны. Безусловно, AVP имеет существенное значение для выживания, однако какая из его разнообразных функций является наиболее важной для этого – остается неясным. AVP оказывает свое действие через специфические рецепторы плазматической мембраны. Рецепторы V1a типа могут вызывать сужение кровеносных сосудов для поддержания артериального давления в течение гиповолемии. Рецептор V1b в передней доле гипофиза играет важную роль в адаптации к стрессу. Рецепторы V2 подтипа, экспрессируемые в почках, способствуют задержке воды в организме. Ген *avp* содержит последовательности нуклеотидов, кодирующие сигнальный пептид, собственно AVP, нейрофизин 2 и C-терминальный гликопептид. Возникшая естественным путем мутация в районе, кодирующем нейрофизин, вызывает сдвиг рамки считывания и тем самым приводит к появлению AVP-дефицитных крыс Браттлборо (Brattleboro) с центральным несахарным диабетом. В гипоталамусе этих животных AVP не синтезируется, однако в некоторых периферических тканях этот гормон способен экспрессироваться, что предполагает наличие альтернативного пути его синтеза. Нокаутные по *avp* мыши жизнеспособны к моменту рождения, но без периферического введения AVP они погибают. Сравнивая имеющиеся модели дефицита AVP, можно заключить, что одновременная утрата эффектов, опосредуемых V1a и V2 рецепторами, а именно артериальная гипотензия и потеря воды, способна быть причиной летальности. Как у крыс Браттлборо, так и нокаутных по *avp* мышей возможно сохранение локального синтеза AVP в сердце, и этот гормон может поступать в общую циркуляцию. Таким образом, у этих животных сужение сосудов может компенсировать гиповолемию.

Ключевые слова: крысы Браттлборо; мыши, нокаутные по вазопрессину; ген вазопрессина; рецепторы вазопрессина; гиповолемия.

Comparison of natural and artificial vasopressin deficiency: why the latter is lethal?

D. Zelena

Institute of Experimental Medicine, Budapest, Hungary

The transgenic mouse technology is widespread, however, until now 22.0 % of tested null mutations was found to be lethal. The complete lack of vasopressin (AVP) resulted also in preweaning lethality. It is surprising take into consideration the viability of the AVP mutant Brattleboro rats. Thus, AVP is essential for survival, but which of its ubiquitous role is the most important. AVP exerts its effect through specific plasma membrane receptors. V1a receptors can induce vasoconstriction maintaining blood pressure during hypovolemia. The V1b receptor on the anterior pituitary has a role in stress adaptation. The V2 subtype is located in the kidney and contributes to the antidiuresis. The *avp* gene consists of a signal peptide, AVP, neurophysin 2 and a C-terminal glycopeptide. The naturally occurring AVP-deficient Brattleboro rat has a frameshift mutation in the neurophysin portion resulting in central diabetes insipidus. In its hypothalamus AVP is not produced, while in certain peripheral tissues it may be expressed, suggesting the existence of a different synthetic pathway. The *avp* knockout mice can also be produced, they will be born, but without peripheral AVP administration they will not survive. Comparing available knockout models we can conclude that the combined V1a and V2 receptor mediated effects, namely hypotension and water lost together may lead to lethality. As in Brattleboro and targeted knockout mice the local synthesis of AVP in the heart can be maintained and AVP can be released into the general circulation. Thus, in these animals vasoconstriction can compensate the hypovolemia.

Key words: Brattleboro rat, vasopressin knockout mice, vasopressin gene, vasopressin receptors, hypovolaemia.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Зелена Д. Естественный и искусственный дефицит вазопрессина: почему последний является летальным? Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):228-233. DOI 10.18699/VJ16.142

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Zelena D. Comparison of natural and artificial vasopressin deficiency: why the latter is lethal? Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(2):228-233. DOI 10.18699/VJ16.142

REVIEW

Received 20.10.2015 г.

Accepted for publication 18.11.2015 г.

© AUTHOR 2016

Нокаутные животные. Для изучения роли той или иной молекулы в организме основным инструментом является нарушение ее мишени. Технология получения трансгенных мышей разрабатывалась в начале 1980-х (Hanahan et al., 2007), а первые нокаутные мыши были созданы в 1989 г. (<http://www.nature.com/scitable/content/Knockout-mice-timeline-6638351>). Ученые, чьи новаторские исследования привели к созданию «нокаутных» мышей, были отмечены Нобелевской премией 2007 г. В настоящее время этот метод применяется практически во всех областях биомедицины: от фундаментальных исследований до разработки новых методов лечения. На сегодняшний день более чем десять тысяч генов мыши (примерно половина генов в геноме млекопитающих) были «нокаутированы», и огромный объем данных стал доступен благодаря этой технологии (например, результаты поиска в PubMed по ключевым словам «knockout mice» дают более чем 110 тыс. ссылок). Международный консорциум «Нокаутная мышь» (International Knock-out Mouse Consortium, ИКМС) систематически создает мутантов эмбриональных стволовых клеток для каждого гена в геноме мыши (20 тыс. белок-кодирующих генов), а Международный консорциум фенотипирования (International Mouse Phenotyping Consortium, ИМФК) описывает фенотипы этих мышей. Сейчас установлено, что нуль-мутации по 22,0 % исследованных генов на генетическом фоне B6N летальны (<https://www.mousephenotype.org/data/phenotypes/MP:0011100>).

Полное отсутствие вазопрессина (AVP) приводит трансгенных мышей к гибели в возрасте отъема от матери (<https://www.mousephenotype.org/data/genes/MGI:88121>). Это несколько удивительно, учитывая жизнеспособность крыс линии Браттлборо, мутантных по гену *avp*. Однако эта линия является результатом спонтанной мутации. Что касается спонтанных мутаций, то существуют «нормальные» вариации в пределах каждой линии, и животные могут быть селектированы по конкретному признаку, как, например, крысы и мыши – на высокий или низкий уровни тревожности (Landgraf, Wigger, 2003, Landgraf et al., 2007), и их генетический фон может быть изучен. Вместе с тем за различия индивидов по определенному признаку в большинстве случаев отвечает не один ген. Иногда нокаут животных помогает идентифицировать мутацию, обуславливающую наследственное заболевание (Fuguse, 2009). С другой стороны, в природе у некоторых животных встречаются мутации одного гена, приводящие к патологическому фенотипу, как, например, мутация *Piebald-Lethal* в гене рецептора эндотелина-В, ведущая к утрате сегмента толстой кишки, как при болезни Гиршпрунга (Hirschsprung disease; Hosoda et al., 1994). Природная мутация, имитирующая несахарный диабет, произошла у одной из самок крыс в колонии Long Evans, имевшей 17 потомков, родившихся 24 февраля 1960 г. в Вермонте, в Западной Браттлборо (Valtin, 1982). Поскольку некоторые из потомков этой самки потребляли аномально большое количество воды и это можно было скорректировать применением AVP, было установлено, что эти животные имеют наследственный гипоталамический несахарный диабет (diabetes insipidus – DI). После первого описания

этого феномена уже было опубликовано более 1 500 статей, прежде чем в 1984 г. (Schmale, Richter, 1984) была установлена генетическая основа этой патологии.

Роль вазопрессина в организме

Судя по тому, что AVP повсеместно присутствует у множества видов, он имеет важное значение для выживания, однако мы можем только догадываться, которая из его многообразных функций является наиболее важной. AVP оказывает свое влияние путем взаимодействия с рецепторами ряда типов, локализованными в плазматической мембране клетки и имеющими семь трансмембранных доменов (Zelena, 2012). Рецепторы V1a подтипа (сосудистые) широко распространены в клетках гладких мышц сосудов, кардиомиоцитах, гепатоцитах и тромбоцитах, а также в отдельных областях головного мозга, например в латеральной перегородке, гиппокампе, гипоталамусе. Подтип рецептора V1b (гипофизарный) был первоначально описан в передней доле гипофиза, но он также был обнаружен во многих других тканях, таких как, например, островки Лангерганса поджелудочной железы, мозговое вещество надпочечников и собирательные трубки внутреннего мозгового отдела почек. В головном мозге V1b рецепторы были найдены в обонятельной луковице, перегородке, коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и некоторых других областях. Рецепторы AVP V2 типа (почечные) находятся в базолатеральной мембране клеток собирательных трубок почек. Вне почек мРНК V2 рецепторов была обнаружена только в мозжечке.

Самой известной функцией циркулирующего AVP является антидиурез в почках, где он играет роль гормона периферической вазопрессинергической системы (Ring, 2005). Нарушения в этой системе приводят к DI, характеризующему экскрецией больших количеств мочи и компенсационным потреблением больших количеств жидкостей, которые могут угрожать жизни, если эти нарушения не предотвращать. DI является редким заболеванием, наблюдаемым с частотой 1 на 25 тыс. человек. Наиболее распространенной формой является центральная, нейрогенная DI, при которой поврежден AVP, тогда как при периферической (почечной, или нефрогенной) форме имеется нарушение его рецептора V2 типа или белка аквапорина 2, являющегося водным каналом. Важными причинами DI центрального генеза могут быть повреждения в результате черепно-мозговых травм, опухолей головного мозга, хирургии, некоторых заболеваний и инфекций или кровоизлияний в мозг, однако 50 % случаев являются идиопатическими. Исследования показывают, что некоторые из этих случаев могут иметь аутоиммунную основу. Генетические аномалии также могут привести к DI центральной и периферической природы.

Кроме антидиуреза, большие дозы AVP через V1a рецепторы могут вызывать сокращение практически любой гладкомышечной ткани в организме, но сомнительно, что это имеет хоть какое-то существенное физиологическое значение. Тем не менее циркулирующий AVP важен для поддержания артериального давления, когда животные находятся в гиповолемическом состоянии (Ganong, 1984). AVP, действуя через V1b рецепторы, является важным

регулятором гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, внося тем самым существенный вклад в адаптацию к стрессу (Zelena, 2012).

AVP проявляет митогенную активность (Serradeil-Le Gal et al., 1994), особенно в мезангиальных клетках (Tahara et al., 2011), и способствует гипертрофии кардиомиоцитов (Hirogama et al., 2007). Этот гормон также является прямым иммунорегулятором. Удаление задней доли гипофиза снижало клеточный иммунный ответ, который восстанавливался с помощью агониста V2 рецепторов десмопрессина (Quintanar-Stephano et al., 2012). AVP способен оказывать прямое влияние на метаболизм, вызывая гипергликемию и глюкозурию через V1a рецепторы (Montero et al., 2006). Кроме того, AVP повышает выживаемость клеток при их повреждении гипоксией – реоксигенацией (Zhu et al., 2013) и защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, индуцированного недостатком питательных веществ или глутаматом (Chen, Aguilera, 2010). Все эти эффекты могут внести свой вклад в положительные последствия введения AVP при септическом шоке (Oba, Lone, 2014).

В ходе онтогенеза этот гормон способен стимулировать рост отростков нейронов (нейротрофизм) (Chen et al., 2000), а также дифференцировку клеток печени (Serriere et al., 2008). AVP также способен ингибировать пролиферацию злокачественных клеток (Forti, Armelin, 2011). Введенный мышам, он повышал формирование остеокластов, резорбирующих кость, и понижал образование остеобластов, формирующих кость, соответственно (Tamma et al., 2013).

Роль AVP в нервной регуляции различных форм поведения также хорошо установлена. Этот гормон способен влиять на поведенческие проявления, по крайней мере, пяти видов: циркадную ритмичность, восприятие боли, социальное поведение, обучение и память, а также на вызываемые стрессом эмоции тревоги и депрессии (Zelena, 2012).

Ген вазопрессина и его известные естественные варианты

Древний нонапептид аргинин вазотоцин присутствует в настоящее время у всех позвоночных, исключая млекопитающих (Neumann, Landgraf, 2008), и даже у некоторых морских видов более ранних этапов эволюции, а также у насекомых (Zelena, 2012). AVP, заменивший вазотоцин у большинства млекопитающих, отличается от последнего заменой только одного аминокислотного остатка. Ген вазотоцина дуплицировался 450 млн лет назад, дав основу образованию окситоцин-подобных пептидов (у рыб – изотоцин), отличающихся от AVP только одним аминокислотным остатком. В связи с этим возникло четкое разделение функций между AVP, регулирующим экономию воды и энергии, и окситоцином, осуществляющим контроль над сокращением мускулатуры матки и выделением молока.

Размер гена *avp* составляет примерно 2 КБ. Он находится на 20-й хромосоме у человека (в 13-й позиции, от 3082554 до 3093520 пары оснований), 7-й хромосоме у крысы и 2-й хромосоме у мыши (пары оснований от 130580620 до 130582554) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

gene). Этот ген состоит из 3 экзонов и 2 интронов, кодирующих сигнальный пептид (19 аминокислот в первом экзоне); гормон AVP (9 аминокислот также в первом экзоне); нейрофизин 2 (NP2, 93 аминокислоты), кодируемый всеми тремя экзонами, и С-концевой гликопептид копеппин (39 аминокислот в третьем экзоне) в перечисленном порядке (Iwasaki et al., 2000, Koufaris et al., 2015). Особенностью мРНК *avp* является наличие 3'-поли(А) конца, который регулируется в зависимости от осмотических проблем и, как известно, повышает эффективность трансляции и увеличивает стабильность этой мРНК (Carrazana et al., 1988). Обычно период полураспада мРНК *avp* – 6 ч. Препрогормон адресуется сигнальным пептидом в эндоплазматический ретикулум, где этот пептид отщепляется, а копеппин гликозилируется. После расщепления и модификации в ходе транспортировки по аксонам из гипоталамуса в заднюю долю гипофиза гормон AVP и его белковый носитель, NP2, секретируются (Grant et al., 1993).

Ранее упоминавшиеся крысы Браттлборо имеют мутацию – отсутствие одного нуклеотида во втором экзоне, обуславливающую сдвиг рамки считывания в части гена *avp*, кодирующей NP2, но способны синтезировать окситоцин и его нейрофизин (NP1). Гипоталамус этих крыс содержит обнаруживаемое, хотя и заметно пониженное количество транскрипта гена *avp*, фактически неотличимое по размеру от мРНК нормального *avp* (Majzoub et al., 1987). Однако мутантный вариант мРНК *avp* не реагирует на отклонения от нормы осмотических и объемных параметров циркулирующей жидкости (Majzoub et al., 1987), и его трансляция нарушена (Schmale et al., 1984). Поскольку это рецессивная мутация, лишь гомозиготные животные не способны синтезировать гипоталамический AVP и связанный с ним NP. Мутация приводит к потере стоп-кодона с последующей трансляцией длинного поли(А) хвоста, генерирующего длинный полилизиновый С-конец, препятствующий правильной трансляции мутантной мРНК. Еще более вероятно, что изменения в аминокислотной последовательности в кодирующей области сами по себе являются причиной нарушения трансляции *avp*, поскольку искусственно созданные мутантные клетки с нормальным стоп-кодоном также не экспрессировали AVP.

Хотя большинство случаев центральных DI, наблюдаемых в клинической практике, являются приобретенными, однако естественно происходящие мутации также были обнаружены у пациентов с нейрогенной семейной DI (Iwasaki et al., 2000, Babey et al., 2011). Крысы Браттлборо имеют рецессивную аутосомную мутацию, в то время как семейные нейрогипофизарные DI человека почти всегда наследуются по аутосомно-доминантному типу, и лишь только несколько семей с этой патологией демонстрируют ее аутосомно-рецессивный тип наследования (Koufaris et al., 2015). В гене *avp* было описано по крайней мере 60 мутаций, способных вызвать у человека нейрогипофизарную форму DI. Большинство из этих мутаций (в основном в области NP) приводят к замене аминокислот в препрогормоне или к образованию аномально короткой версии этой молекулы. Исследования показывают, что измененные мутациями молекулы препрогормона не способны покинуть клетку и оказываются в ней, как в ловушке.

Дефектные молекулы с течением времени накапливаются и в конечном итоге повреждают и убивают эти клетки, что приводит к дефициту AVP и в результате к DI.

Небольшие изменения в гене *avp* (например, однонуклеотидные замены в регуляторных областях гена) могут вызвать избыточную экспрессию и чрезмерную секрецию AVP, результатом которых будет не DI, но высокая тревожность, как это было обнаружено у крыс (Landgraf et al., 2007).

Особенности крыс Браттлборо и нокаутных мышей

В гипоталамусе крыс Браттлборо пептид AVP не синтезируется, но в некоторых периферических тканях он способен экспрессироваться. К таким тканям относятся надпочечники, в которых обнаруживается AVP (Nussey et al., 1984), и, в отличие от мутантного *avp* гипоталамуса, экспрессия надпочечникового AVP реагирует на геморагию (Somova et al., 1986). Обнаружение у крыс Браттлборо экспрессии AVP также в яичниках (Lim et al., 1984), семенниках и гастродуоденальном тракте (Friedmann et al., 1993a, b) предполагает наличие путей синтеза, отличных от функционирующих в нейронах гипоталамуса. Действительно, мРНК *avp* периферических тканей обладает очень коротким поли(А) хвостом, который приводит к удлинению полипептидной цепи при ее синтезе примерно лишь на 10 остатков лизина на С-конце (Ivell et al., 1986). Этот предшественник гормона затем способен нормально транслироваться, что позволяет ему избежать исключения из правильного пути превращения в зрелый гормон, и, таким образом, AVP может быть упакован в гранулы и нормально секретирован.

Несоответствия между центральным и периферическим синтезом AVP представляются взаимно противоречивыми, однако мыши со сверхэкспрессией *avp*, несущие в гетерозиготном варианте копию гена *avp*, слитого с 35 парами оснований, содержащих последовательность, обеспечивающую его экспрессию и в нейронах, также имели некоторые нейроспецифические особенности (Habener et al., 1989). Отметим, что водный баланс у этих трансгенных животных не был изменен (Grant et al., 1993, Miller et al., 1993).

Мыши-нокауты по *avp* также были получены. Они рождаются, но без периферического введения AVP не выживают (личное сообщение JA Majzoub и <https://www.mousephenotype.org/data/genes/MGI:88121>). Поскольку отсутствие AVP не вызывает внутриутробной летальности, роль AVP в регуляции развития не может быть конечной причиной смерти. Так как периферически введенный AVP не проходит через гематоэнцефалический барьер (Ermisch et al., 1985), следует предположить, что фундаментальная витальная роль этого гормона реализуется через периферические рецепторы. Правдоподобным объяснением может явиться сохранение воды путем действия гормона через V2 рецепторы, поскольку без лечения DI в долгосрочной перспективе может привести к смерти. Тем не менее крысы Браттлборо также имеют фенотип DI, который не является летальным. Еще одной причиной могут быть физические – размерные различия между мышами и крысами, так как водно-солевой гомеостаз

особи меньшего размера может быть более уязвимым (например, дети более уязвимы к обезвоживанию, чем взрослые (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Electrolyte+Supplements>). Это предположение отчасти подтверждается отсутствием мышей-нокауты по рецептору V2 типа, однако не ясно, являются ли носители такой мутации нежизнеспособными, или же просто никто не был заинтересован в ее получении. Вместе с тем искусственно созданные мыши-нокауты по *avp*, у которых синтез гормона блокирован только в гипоталамусе (nucleus paraventricularis hypothalami, nucleus supraopticus hypothalami and nucleus supraquiasmaticus), имея DI фенотип, очень похожий на таковой у крыс Браттлборо, все равно остаются жизнеспособными (*Avp^{tm1Hari}*, *Avp^{tm1Lja}*) (<http://www.informatics.jax.org/allele/summary?markerId=MGI:88121>). Кроме того, антагонисты рецептора V2 широко используются для лечения сердечной недостаточности и дают благоприятный терапевтический эффект (Izumi et al., 2014). Возражением может быть то, что блокада какого-либо эффекта в зрелом возрасте по своим последствиям может существенно отличаться от его врожденного отсутствия.

Отметим, что созданные мыши с нокаутами по V1a (Bielsky et al., 2004, Egashira et al., 2004) или V1b (Tanoue et al., 2004, Roper et al., 2010), а также с двойными нокаутами по V1a/V1b (Nakamura et al., 2009) AVP рецепторам сохраняли способность к репродукции, и их потомство является жизнеспособными без какой-либо терапии, свидетельствуя о том, что летальный эффект нокаута по гену *avp* не может быть связан с гипотонией из-за отсутствия вазоконстрикции (V1a) или нарушенной адаптации к стрессу (V1b).

Поэтому можно предположить, что одновременное нарушение эффектов AVP, опосредуемых V1a и V2 рецепторами, а именно артериальная гипотензия и потеря воды, совместно приводят к летальному исходу, но оба рецептора могут лишиться своего лиганда как у крыс Браттлборо, так и нокаутных мышей. Однако присутствуют локальный синтез AVP в сердце (по крайней мере у крыс), а также выделение гормона в сердечный кровоток (Hupf et al., 1999). Хотя это и не подтверждено экспериментально, но как у крыс Браттлборо, так и нокаутных животных эта система может быть сохранена и производить достаточное количество AVP для обеспечения сердечно-сосудистого эффекта, который способен компенсировать гиповолемию, индуцированную избыточным оттоком мочи (Ganong, 1984). Действительно, V1a рецепторы присутствуют у животных линии Браттлборо, и их число даже изменяется в соответствии с циркадным ритмом (Young et al., 1993).

В целом AVP имеет жизненно важное значение прежде всего из-за его роли в поддержании циркуляции путем регуляции не только задержки воды в почках, но также сосудосуживающего действия. В более широком смысле эффекты AVP способствуют повышению качества жизни, влияя на процессы обширного спектра: от метаболизма, иммунитета, ремоделирования скелета и вплоть до психического благополучия.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

References

- Babey M., Kopp P., Robertson G.L. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nature Rev. Endocrinol.* 2011;7:701-714.
- Bielsky I.F., Hu S.B., Szegda K.L., Westphal H., Young L.J. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:483-493.
- Carrazana E.J., Pasieka K.B., Majzoub J.A. The vasopressin mRNA poly(A) tract is unusually long and increases during stimulation of vasopressin gene expression in vivo. *Mol. Cell. Biol.* 1988;8:2267-2274.
- Chen J., Aguilera G. Vasopressin protects hippocampal neurones in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis. *J. Neuroendocrinol.* 2010;22:1072-1081.
- Chen Q., Patel R., Sales A., Oji G., Kim J., Monreal A.W., Brinton R.D. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity. *Neuroscience.* 2000;101:19-26.
- Egashira N., Tanoue A., Higashihara F., Mishima K., Fukue Y., Takanoto Y., Tsujimoto G., Iwasaki K., Fujiwara M. V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze. *Neurosci. Lett.* 2004;356:195-198.
- Ermisch A., Ruhle H.J., Landgraf R., Hess J. Blood-brain barrier and peptides. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 1985;5:350-357.
- Forti F.L., Armelin H.A. Arginine vasopressin controls p27(Kip1) protein expression by PKC activation and irreversibly inhibits the proliferation of K-Ras-dependent mouse Y1 adrenocortical malignant cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1813:1438-1445.
- Friedmann A.S., Memoli V.A., Cheng S.W., Yu X., North W.G. Vasopressin and vasopressin-associated neurophysin are present in gastric and duodenal cells of Brattleboro and Long-Evans rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993a;689:522-525.
- Friedmann A.S., Memoli V.A., Yu X.M., North W.G. Biosynthesis of vasopressin by gastrointestinal cells of Brattleboro and Long-Evans rats. *Peptides.* 1993b;14:607-612.
- Furuse M. Knockout animals and natural mutations as experimental and diagnostic tool for studying tight junction functions in vivo. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1788:813-819.
- Ganong W.F. Neuropeptides in cardiovascular control. *J. Hypertension.* 1984;2:S15-S23.
- Grant F.D., Reventos J., Kawabata S., Miller M., Gordon J.W., Majzoub J.A. Transgenic mouse models of vasopressin expression. *Hypertension.* 1993;22:640-645.
- Habener J.F., Cwikel B.J., Hermann H., Hammer R.E., Palmiter R.D., Brinster R.L. Metallothionein-vasopressin fusion gene expression in transgenic mice. Nephrogenic diabetes insipidus and brain transcripts localized to magnocellular neurons. *J. Biol. Chem.* 1989;264:18844-18852.
- Hanahan D., Wagner E.F., Palmiter R.D. The origins of oncomice: a history of the first transgenic mice genetically engineered to develop cancer. *Genes Developm.* 2007;21:2258-2270.
- Hiroshima M., Wang S., Aoyagi T., Oikawa R., Sanbe A., Takeo S., Tanoue A. Vasopressin promotes cardiomyocyte hypertrophy via the vasopressin V1a receptor in neonatal mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2007;559:89-97.
- Hosoda K., Hammer R.E., Richardson J.A., Baynash A.G., Cheung J.C., Giaid A., Yanagisawa M. Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice. *Cell.* 1994;79:1267-1276.
- Hupf H., Grimm D., Riegger G.A., Schunkert H. Evidence for a vasopressin system in the rat heart. *Circulation Res.* 1999;84:365-370.
- Ivell R., Schmale H., Krisch B., Nahke P., Richter D. Expression of a mutant vasopressin gene: differential polyadenylation and read-through of the mRNA 3' end in a frame-shift mutant. *EMBO J.* 1986;5:971-977.
- Iwasaki Y., Oiso Y., Saito H., Majzoub J.A. Effects of various mutations in the neurophysin/glycopeptide portion of the vasopressin gene on vasopressin expression in vitro. *Tohoku J. Exp. Med.* 2000;191:187-202.
- Izumi Y., Miura K., Iwao H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *J. Pharmacol. Sci.* 2014;124:1-6.
- Koufaris C., Alexandrou A., Sismani C., Skordis N. Identification of an AVP-NPII mutation within the AVP moiety in a family with neurohypophysial diabetes insipidus: review of the literature. *Hormones.* 2015;14:442-446.
- Landgraf R., Kessler M.S., Bunck M., Murgatroyd C., Spengler D., Zimbelmann M., Nussbaumer M., Czibere L., Turck C.W., Singewald N., Rujescu D., Frank E. Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: focus on vasopressin and glyoxalase-I. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007;31:89-102.
- Landgraf R., Wigger A. Born to be anxious: neuroendocrine and genetic correlates of trait anxiety in HAB rats. *Stress.* 2003;6:111-119.
- Lim A.T., Lolait S.J., Barlow J.W., Autelitano D.J., Toh B.H., Boublik J., Abraham J., Johnston C.I., Funder J.W. Immunoreactive arginine-vasopressin in Brattleboro rat ovary. *Nature.* 1984;310:61-64.
- Majzoub J.A., Carrazana E.J., Shulman J.S., Baker K.J., Emanuel R.L. Defective regulation of vasopressin gene expression in Brattleboro rats. *Amer. J. Physiol.* 1987;252:E637-E642.
- Miller M., Kawabata S., Wiltshire-Clement M., Reventos J., Gordon J.W. Increased vasopressin secretion and release in mice transgenic for the rat arginine vasopressin gene. *Neuroendocrinology.* 1993;57:621-625.
- Montero S., Mendoza H., Valles V., Lemus M., Alvarez-Buylla R., de Alvarez-Buylla E.R. Arginine-vasopressin mediates central and peripheral glucose regulation in response to carotid body receptor stimulation with Na-cyanide. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:1902-1909.
- Nakamura K., Aoyagi T., Hiroshima M., Kusakawa S., Mizutani R., Sanbe A., Yamauchi J., Kamohara M., Momose K., Tanoue A. Both V(1A) and V(1B) vasopressin receptors deficiency result in impaired glucose tolerance. *Eur. J. Pharmacol.* 2009;613:182-188.
- Neumann I.D., Landgraf R. Advances in vasopressin and oxytocin – from genes to behaviour to disease. Preface. *Progr. Brain Res.* 2008;170:XI-XIII.
- Nussey S.S., Ang V.T., Jenkins J.S., Chowdrey H.S., Bisset G.W. Brattleboro rat adrenal contains vasopressin. *Nature.* 1984;310:64-66.
- Oba Y., Lone N.A. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care.* 2014;29:706-710.
- Quintanar-Stephano A., Organista-Esparza A., Chavira-Ramirez R., Kovacs K., Berzi I. Effects of neurointermediate pituitary lobectomy and desmopressin on acute experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19:148-157.
- Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Pharm. Design.* 2005;11:205-225.
- Roper J.A., Craighead M., O'Carroll A.M., Lolait S.J. Attenuated stress response to acute restraint and forced swimming stress in arginine vasopressin 1b receptor subtype (Avpr1b) receptor knockout mice and wild-type mice treated with a novel Avpr1b receptor antagonist. *J. Neuroendocrinol.* 2010;22:1173-1180.
- Schmale H., Ivell R., Breindl M., Darmer D., Richter D. The mutant vasopressin gene from diabetes insipidus (Brattleboro) rats is transcribed but the message is not efficiently translated. *EMBO J.* 1984;3:3289-3293.
- Schmale H., Richter D. Single base deletion in the vasopressin gene is the cause of diabetes insipidus in Brattleboro rats. *Nature.* 1984;308:705-709.
- Serradeil-Le Gal C., Bourrie B., Raufaste D., Carayon P., Garcia C., Maffrand J.P., Le Fur G., Casellas P. Effect of a new, potent, non-peptide V1a vasopressin antagonist, SR 49059, on the binding and the mitogenic activity of vasopressin on Swiss 3T3 cells. *Biochem. Pharmacol.* 1994;47:633-641.

- Serriere V, Tran D., Stelly N., Claret M., Alonso G., Tordjmann T., Guillon G. Vasopressin-induced morphological changes in polarized rat hepatocyte multiplets: dual calcium-dependent effects. *Cell Calcium*. 2008;43:95-104.
- Somova L., Ivanova E., Zaharieva S., Machuganska A. Changes of adrenal vasopressin during hemorrhagic shock in rats with hereditary diabetes insipidus (Brattleboro strain). *Acta Physiol. Pharmacol. Bulgarica*. 1986;12:70-75.
- Tahara A., Tsukada J., Tomura Y., Yatsu T., Shibasaki M. Vasopressin regulates rat mesangial cell growth by inducing autocrine secretion of vascular endothelial growth factor. *J. Physiol. Sci*. 2011;61:115-122.
- Tamma R., Sun L., Cuscito C., Lu P., Corcelli M., Li J., Colaianni G., Moonga S.S., Di Benedetto A., Grano M., Colucci S., Yuen T., New M.I., Zallone A., Zaidi M. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013;110:18644-18649.
- Tanoue A., Ito S., Honda K., Oshikawa S., Kitagawa Y., Koshimizu T.A., Mori T., Tsujimoto G. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J. Clin. Invest*. 2004;113:302-309.
- Valtin H. The discovery of the Brattleboro rat, recommended nomenclature, and the question of proper controls. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1982;394:1-9.
- Young W.S., 3rd, Kovacs K., Lolait S.J. The diurnal rhythm in vasopressin V1a receptor expression in the suprachiasmatic nucleus is not dependent on vasopressin. *Endocrinology*. 1993;133:585-590.
- Zelena D. Vasopressin in health and disease with a focus on affective disorders. *Central Nervous Syst. Agents Med. Chem*. 2012;12:286-303.
- Zhu W., Tilley D.G., Myers V.D., Coleman R.C., Feldman A.M. Arginine vasopressin enhances cell survival via a G protein-coupled receptor kinase 2/beta-arrestin1/extracellular-regulated kinase 1/2-dependent pathway in H9c2 cells. *Mol. Pharmacol*. 2013;84:227-235.