

Биолошки факултет
Број захтева:15/213-1
Датум: 06.04.2012.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Транскрипциона регулација развоја и хиперплазије мрког масног ткива“.

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биологија, Биологија ћелија и ткива.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Ксенија Д. Величковић (рођ. Мићуновић)

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао високо образовање:

Биолошки факултет, Универзитет у Београду.

3. Година дипломирања: 2004.

4. Назив магистарске тезе кандидата: /

5. Назив факултета на коме је магистарска теза одбрањена: /

6. Година одбране магистарске тезе: /

7. Година и назив факултета на коме је кандидат уписао докторске студије:

2006- Биолошки факултет, студијски програм Биологија ћелија и ткива.

Обавештамо Вас да је Наставно- научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду, на VI редовној седници одржаној 06.04.2012. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.

2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.

3. Подаци о ментору:

4. Извод из записника Комисије за етичност испитивања на људима Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

5. Решење Етичког комитета ИБИСС-а, број: 19/08.



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/213-06.04.2012.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 12. Статута Биолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно-научно веће Факултета, на VI редовној седници одржаној 06.04.2012. године, донело је

О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за оцену испуњености услова и научне заснованости теме докторске дисертације кандидата:

Ксеније Д. Величковић (рођ. Мићуновић), дипломираног биолога, студента докторских студија, студијског програма Биологија ћелија и ткива, под насловом:

„Транскрипциона регулација развоја и хиперплазије мрког масног ткива“.

За менторе се именују:

1. Др Александра Кораћ, редовни професор, Биолошког факултета Универзитета у Београду;
2. Др Александра Чворо, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и истраживач The Methodist Hospital Research Institute Department of Genomic Medicine, Houston, Texas, USA.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: **Ксенију Д. Величковић**

А: Име и презиме ментора: **др Александра Кораћ**

Звање: **редовни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jovic M, Stancic A, Nenadic D, Cekic O, Nezic D, Milojevic P, Micovic S, Buzadzic B, **Korac A**, Otasevic V, Jankovic A, Vucetic M, Velickovic K, Golic I, Korac B. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem*. 2012, 29:131-142.
2. Vucetic M, Otasevic V, **Korac A**, Stancic A, Jankovic A, Markelic M, Golic I, Velickovic K, Buzadzic B, Korac B. Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 α and AMPK α . *BBA*. 2011, 1810:1252-1261.
3. Markelic M, Velickovic K, Golic I, Otasevic V, Stancic A, Jankovic A, Vucetic M, Buzadzic B, Korac B, **Korac A**. Endothelial cell apoptosis in brown adipose tissue of rats induced by hyperinsulinaemia: the possible role of TNF- α . 2011, *Eur. J. Histochem*. 55:187-193.
4. Otasevic V, **Korac A**, Buzadzic B, Stancic A, Jankovic A, Korac B. Nitric oxide and thermogenesis--challenge in molecular cell physiology. *Front Biosci*. 2011, 3:1180-95.
5. Petrović V, Buzadzić B, **Korać A**, Korać B. Antioxidative defense and mitochondrial thermogenic response in brown adipose tissue. *Genes Nutr*. 2010, 5:225-235.

Б: Име и презиме ментора: **др Александра Чворо**

Звање: **виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и истраживач The Methodist Hospital Research Institute Department of Genomic Medicine, Houston, Texas, USA.**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Puhl AC, Bernardes A, Silveira RL, Yuan J, Campos JL, Saidenberg DM, Palma MS, **Cvoro A**, Ayers SD, Webb P, Reinach PS, Skaf MS, Polikarpov I. Mode of PPAR γ Activation by Luteolin. *Mol Pharmacol*. 2012, doi:10.1124/mol.111.07621.
2. Deng T, Sieglaff DH, Zhang A, Lyon CJ, Ayers SD, **Cvoro A**, Gupte AA, Xia X, Baxter JD, Webb P, Hsueh WA. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)/PPARgamma coactivator 1beta autoregulatory loop in adipocyte mitochondrial function. *J. Biol. Chem*. 2011, 286:30723-30731.
3. **Cvoro A**, Yuan C, Paruthiyil S, Miller OH, Yamamoto KR, Leitman DC. Cross talk between glucocorticoid and estrogen receptors occurs at a subset of proinflammatory genes. *J Immunol*. 2011, 186:4354-4360.

4. Paruthiyil S, **Cvoro A**, Tagliaferri M, Cohen I, Shtivelman E, Leitman DC. Estrogen receptor β causes a G2 cell cycle arrest by inhibiting CDK1 activity through the regulation of cyclin B1, GADD45A, and BTG2. Breast Cancer Res. Treat. 2011, 129:777-784.
5. Paruthiyil S, **Cvoro A**, Zhao X, Wu Z, Sui Y, Staub RE, Baggett S, Herber CB, Griffin C, Tagliaferri M, Harris HA, Cohen I, Bjeldanes LF, Speed TP, Schaufele F, Leitman DC. Drug and cell type-specific regulation of genes with different classes of estrogen receptor beta-selective agonists. PLoS One. 2009, 4:e6271.

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В, или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релеватне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа, коју ће на предлог Универзитета донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41, и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужуј научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

Декан Биолошког факултета

Датум: 06.04.2012.

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

**НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На V редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 09.03.2012. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Ксеније Д. Величковић (рођ. Мићуновић)**, под насловом „*Транскрипциона регулација развоја и хиперплазије мрког масног ткива*“.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад Ксеније Д. Величковић, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А) Биографија

Општи подаци:

Име и презиме: Ксенија Д. Величковић (рођ. Мићуновић)

Датум и место рођења: 27.11.1977, Земун, РС

Образовање:

- | | |
|-------|--|
| 2006– | <i>Уписана на докторске студије на Биолошком факултету; модул: Биологија ћелија и ткива.</i> |
| 2004 | <i>Магистарске студије на Биолошком факултету; модул: Цитологија.</i> |
| 2004 | <i>Биолошки факултет Универзитета у Београду; студијска група Биологија; просечна оцена у току студија 8.24 и оцена 10 на одбрани дипломског рада.</i> |
| 1996 | <i>Завршена гимназија, природно-математички смер.</i> |

Запослење:

- | | |
|-----------|---|
| 2007– | <i>Асистент на Катедри за биологију ћелија и ткива Биолошког факултета Универзитета у Београду.</i> |
| 2004–2005 | <i>Професор биологије у средњој школи.</i> |

Учешће у научним пројектима:

Национални пројекти:

2011– Бело или/и мрко: значај масног ткива у одржању укупне редокс зависне метаболичке контроле у физиолошким адаптацијама и метаболичким поремећајима. МНТР (173055)

и

Улога реактивних врста кисеоника и азота у репродукцији: могућа примена у лечењу хуманог стерилитета. МНТР (173054).

2007–2011 Физиолошки, морфолошки и молекулски механизми терморегулације у адаптивним процесима измењене хомеостазе. МНТР (143050).

Чланство у научним друштвима и струковним удружењима:

1. Српско друштво за микроскопију
2. Европско друштво за микроскопију
3. Српско друштво за митохондријалну и слободно-радикалску физиологију

Страни језици:

1. Енглески језик, активно знање

Посебне активности и награде:

Награда за најбољу постер-презентацију на Multinational Congress of Microscopy, 2009, Graz, Austria.

Учешће у организацији научних скупова:

Трећег српског конгреса микроскопије са међународним учешћем (Београд, 2007)

Б. Библиографија:

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Vasiljević A, Buzadžić B, Korać A, Petrović V, Janković A, **Mićunović K**, Korać B. (2007) The effects of cold acclimation and nitric oxide on antioxidative enzymes in rat pancreas. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 145: 641-647.
2. Petrović V, Buzadžić B, Korać A, Vasiljević A, Janković A, **Mićunović K**, Korać B. (2008) Antioxidative defence alterations in skeletal muscle during prolonged acclimation to cold: role of L-arginine/NO-producing pathway. *J. Exp. Biol.*, 211:114-120.
3. Petrović V, Korać A, Buzadžić B, Vasiljević A, Janković A, **Mićunović K**, Korać B. (2008) Nitric oxide regulates mitochondrial re-modeling in interscapular brown adipose tissue: ultrastructural and morphometric-stereologic studies. *J. Microsc.*, 232:542-548.

4. Korać A, Buzadžić B, Petrović V, Vasiljević A, Janković A, **Mićunović K**, Korać B. (2008) The role of nitric oxide in remodeling of capillary network in rat interscapular brown adipose tissue after long-term cold acclimation. *Histol. Histopathol.*, 23:441-450.
5. Srdić B, Stokić E, Korać A, Ukropina M, **Veličković K**, Breberina M. (2010) Morphological Characteristics of Abdominal Adipose Tissue in Normal-Weight and Obese Women of Different Metabolic Profiles. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 118:713-718.
6. Jasnic N, Korac A, **Velickovic K**, Golic I, Djordjevic J, Djurasevic S, Djordjevic I, Vujovic P, Cvijic G. (2010) The effect of acute heat exposure on rat pituitary corticotroph activation: the role of vasopresin. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 48:507-512.
7. Markelic M, **Velickovic K**, Golic I, Ukropina M, Cakic-Milosevic M, Koko V, Korac A. (2011) Calcium – Sandoz® induced erythrocyte exovesiculation and internalization of hemichromic material into rats brown adipocytes. *Arch. Biol. Sci. Belgrade.*, 63:309-317.
8. Markelic M, **Velickovic K**, Golic I, Otasevic V, Stancic A, Jankovic A, Vucetic M, Buzadzic B, Korac B, Korac A. (2011) Endothelial cell apoptosis in brown adipose tissue of rats induced by hyperinsulinaemia: the possible role of TNF- α . *European J. Histochem.*, 55:187-193.
9. Vucetic M, Otasevic V, Korac A, Stancic A, Jankovic A, Markelic M, Golic I, **Velickovic K**, Buzadzic B, Korac B. (2011) Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 α and AMPK α . *BBA - General Subjects*, 1810:1252-1261.
10. Jovic M, Stancic A, Nenadic D, Cekic O, Nezic D, Milojevic P, Micovic S, Buzadzic B, Korac A, Otasevic V, Jankovic A, Vucetic M, **Velickovic K**, Golic I, Korac B. (2012) Mitochondrial Molecular Basis of Sevoflurane and Propofol Cardioprotection in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement with Cardiopulmonary Bypass. *Cell Physiol. Biochem.*, 29:131-142.

B3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Korac A, Cakic-Milosevic M, Ukropina M, Grubic M, **Micunovic K**, Petrovic V, Buzadzic B, Jankovic A, Vasiljevic A, Korac B. White adipocytes transdifferentiation into brown adipocytes induced by triiodothyronine. In: EMC2008 Proceedings, Springer Verlag 2008, 123-4.
2. Grubic M, **Micunovic K**, Korac A. Capillary growth in interscapular brown adipose tissue of hyperinsulinaemic rats: an ultrastructural study. 8th ESH Euroconference on Angiogenesis, Paris, France, 9-12 May, 2008, Abstract Book, pp. #27.
3. **Micunovic K**, Grubic M, Korac A. Mitochondriogenesis in brown adipose tissue of hyperinsulinemic rats: an immunohistochemical and ultrastructural study. 50th Symposium of the Society for Histochemistry – Histochemistry and Microscopy for Cell Biology and Pathology. Interlaken, Switzerland, 1-4 October, 2008, Abstract Book, pp. 34.
4. Korać A, Markelić M, **Veličković K**, Buzadžić B, Jankovic A, Petrovic V, Vasiljevic A, Korac B. Lipofuscin accumulation in brown adipocytes of hyperinsulinemic rats. *Free Radical Res*, 2009, 43: 85.
5. **Velickovic K**, Srdic B, Markelic M, Petrovic V, Vasiljevic A, Jankovic A, Buzadzic B, Stokic E, Korac B, Korac A. UCP1 and leptin expression in human fetal brown adipose tissue. MC2009, Graz, Austria, 30 August – 4 September, 2009, 399-400.

6. Prekovic S, **Velickovic K**, Markelic M, Petrovic V, Vasiljevic A, Jankovic A, Buzadzic B, Stokic E, Korac B, Korac A. Heat shock protein 70 immunoexpression in the brown adipose tissue of heat-exposed rats. MC2009, Graz, Austria, 30 August – 4 September, 2009, 357-8.
7. Markelić M, **Veličković K**, Golić I, Korać A. The mitochondrial origin of lipofuscin in brown adipocytes of hyperinsulinaemic rats: The role of lipid peroxidation and iron. International symposium One hundred years of Ivan Djaja's (Jean Giaja) Belgrade School of Physiology. Belgrade, Serbia, September 10-14, 2010, pp. 75.
8. Surlan L, Golic I, Otasevic V, **Velickovic K**, Stankovic V, Micic JD, Tulic I, Grubic M, Korac B, Korac A. Mitoptosis can contribute to the blastomeres fragmentation. The 4th International IVI Congress. Valencia, Spain, April 7-9, 2011, pp. P-13.
9. Markelić M, **Veličković K**, Golić I, Korać B, Buzadzic B, Otasevic V, Stancic A, Jankovic A, Vucetic M, Korac A. A microscopic study of lipofuscinogenesis in brown adipocytes of hyperinsulinaemic rats. 11th International ELMI Meeting on Advanced Light Microscopy. Alexandroupolis, Greece, June 7 – 10, 2011, P25.
10. Petrović-Kosanović, D., **Veličković, K.**, Koko, V., Cvijić, G., Čakić Milošević, M. The effect of acute heat stress on rat adrenal medulla - an ultrastructural study. 10th Multinational Congress on Microscopy 2011, Urbino, Italy, September 4-9, 2011. Proceedings, p. 215-216.
11. Vučetić M, Buzadžić B, Korać A, Macanović B, Ivanović-Burmazović I, Filipović M, Stančić A, Janković A, Markelić M, Golić I, **Veličković K**, Otašević V, Korać B. Influence of superoxide dismutase mimic on sperm mitochondrial physiology. The 8th European Meeting on Mitochondrial Pathology, Zaragoza, Spain, June 20-23, 2011, P89.
12. Buzadzic B, Korac A, Otasevic V, Stancic A, Jankovic A, Vucetic M, Markelic M, Golic I, **Velickovic K**, Korac B. Mitochondria, free radicals and uncoupling in skin physiology and pathology. 5th International conference on Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine. September 1-4, 2011, Andros, Greece, P141.
13. Abdussalam Ali A Hmaid A, Stancic A, Markelic M, **Veličković K**, Golić I, Otasevic V, Vucetic M, Jankovic A, Buzadzic B, Korać B, Korac A. Mitochondriogenesis in heart of cold-acclimated rats: the role of nitric oxide. 10th Multinational Congress on Microscopy 2011. Urbino, Italy, September 4 – 9, 2011, pp. 313-314.
14. Prekovic S, **Veličković K**, Golić I, Stancic A, Otasevic V, Vucetic M, Jankovic A, Markelic M. Hsp70 and hsp90 immuno-expression in brown adipose tissue of hyperinsulinaemic rats. 10th Multinational Congress on Microscopy 2011. Urbino, Italy, September 4 – 9, 2011, pp. 455-456.
15. Stančić A, Buzadžić B, Korać A, Otašević V, Janković A, Vučetić M, Markelić M, Golić I, **Veličković K**, Korać B. Role of glutathione in mitochondrial structural remodeling in interscapular brown adipose tissue during cold acclimation. MiP2011 - 8th Conference on Mitochondrial Physiology. Bordeaux, France, Sep 5-8, 2011, P 4-14.
16. Golić I, **Veličković K**, Markelić M, Vučetić M, Janković A, Buzadžić B, Stančić A, Otašević V, Korać B, Korać A. Calcium-induced mitochondrial fusion in rat brown adipocytes. Mitochondrial Dynamics: from Mechanism to Disease, Sardinia, Italy, September 11-15, 2011, P1.10, 2011.
17. **Veličković K**, Srdić B, Markelić M, Golić I, Otašević V, Stančić A, Janković A, Buzadžić B, Korać B, Korać A. Estrogen receptors in human fetal adipose tissue. EMBO Conference – Nuclear Receptors From Molecular Mechanisms to Health and Disease.

September 16-20, 2011, Sitges, Barcelona, Spain, P158, pp. 138.

18. Markelic M, **Velickovic K**, Golic I, Otasevic V, Stancic A, Jankovic A, Vucetic M, Buzadzic B, Korac B, Korac A. 53rd Symposium of the Society for Histochemistry. October 12 – 15, 2011, Munich, Germany, P40, pp. 110.
19. Markelic M, **Velickovic K**, Golic I, Otasevic V, Stancic A, Jankovic A, Vucetic M, Korac B, Buzadzic B, Korac A. Insulin-induced microcirculation remodeling in the rat brown adipose tissue. Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) and the German Society of Microcirculation and Vascular Biology (GfMVB). October 13-16, 2011, Munich, Germany. P 067, J Vasc Res, 2011, 48(Suppl.1): 135.

B4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Velicković K**, Golić I, Markelić M, Korać A. Mitohondrijalne alteracije u mrkim adipocitima pacova izazvane insulinom: ultrastrukturalna i imunohistohemijska studija. Naučni simpozijum Mitohondrije i slobodni radikali – nov izazov. 21. septembar, Beograd, Srbija, 2009, pp. 42-43.
2. Golić I, **Velicković K**, Markelić M, Ukropina M, Koko V, Čakić-Milošević M, Korać A. Morfološke promene mitohondrija mrkih adipocita pacova izazvane kalcijumom. Naučni simpozijum Mitohondrije i slobodni radikali – nov izazov. 21. Septembar 2009., Beograd, Srbija, pp. 87-88.
3. Markelić M, **Velicković K**, Buzadžić B, Korać A. Brown adipose tissue response to cold exposure during prehibernation in ground squirrels. 4. Srpski kongres za mikroskopiju. 11-12 oktobar 2010, Beograd, Srbija, pp. 133.
4. **Velicković K**, Srdić B, Markelić M, Otašević V, Stančić A, Janković A, Stokić E, Korać B. Estrogen receptor α localization in human fetal adipose tissue. 4. Srpski kongres za mikroskopiju. 11-12 oktobar 2010, Beograd, Srbija, pp. 167.

B. Tema докторске дисертације:

Наслов дисертације:

Транскрипциона регулација развоја и хиперплазије мрког масног ткива

Полазне основе:

Сисари поседују два анатомски и функционално различита масна ткива – бело и мрко, оба подједнако важна за одржавање енергетског баланса организма. За разлику од белог масног ткива чија је примарна улога да складишти липиде, мрко масно ткиво је специјализовано за продукцију топлоте – термогенезу. Овај процес је индукован излагањем хладноћи као и након уношења одеђених врста и количина хране, а омогућен је присуством декуплујућег протеина 1 (UCP1, енг. *Uncoupling Protein 1*), који се налази у унутрашњој мембрани митохондрија мрких адипоцита. Поред морфолошки и биохемијски јединствених митохондрија, мрко масно ткиво одликује густа капиларна мрежа и богата симпатичка инервација која посредује у централној контроли термогеног процеса.

Када је стимулирано, мрко масно ткиво се трансформише из мирујућег, неактивног, у хиперпластични, термогено активни орган. Ниска температура активира симпатички нервни систем и доводи до морфолошких, цитолошких и биохемијских промена у ткиву. Повећава се експресија UCP1, синтеза протеина и ДНК, индукује ангиогенеза, као и процес биогенезе митохондрија и пероксизома. Поред тога, индукција термогенезе доводи до хиперплазије мрког масног ткива, пре свега на рачун адипогенезе – повећања броја зрелих мрких адипоцита. Процес адипогенезе уско је повезан са процесом ангиогенезе, одвија се кроз неколико ступњева и подразумева пролиферацију и диференцијацију прекурсорских стем ћелија присутних у мрком масном ткиву.

Све горе наведене промене су регулисане мрежом транскрипционих фактора који координишући експресију бројних протеина који одређују крајњи фенотип мрких адипоцита. Досадашња истраживања су донела значајан напредак у идентификацији бројних транскрипционих фактора који регулишу процес адипогенезе. Међутим, још увек нема довољно података о механизмима који се налазе у основи процеса активације мрког масног ткива, експресији транскрипционих фактора, њихове репресије и интеракције са другим молекулима током ране пролиферације и диференцијације. Поред тога, велика већина досадашњих резултата истраживања транскрипционе регулације адипогенезе добијени су у *in vitro* моделима, за разлику од малобројних података из истраживања у *in vivo* моделима.

Светска епидемија гојазности као и обољења која су са њом у вези, изазвали су талас интересовања за проучавање биологије масног ткива последњих двадесет година. Ова истраживања су додатно поткрепљена најновијим подацима која су показала да је физиолошки активно мрко масно ткиво присутно код одраслих људи, да се оно може стимулирати излагањем на хладноћу, што представља могућност проналаска начина регулације потрошње енергије.

Из тог разлога, испитивање молекулских основа интеграције различитих проадипогених и антиадипогених транскрипционих фактора, као и одговора кључних регулаторних гена термогеног одговора током развоја и хиперплазије могу значајно допринети разумевању процеса адипогенезе мрког масног ткива.

Предмет докторске дисертације:

Предмет истраживања предложен у оквиру овог рада јесте транскрипциона регулација развоја мрког масног ткива у хуманим фетусима и хиперплазије мрког масног ткива пацова у раним фазама аклимације на хладноћу. Биће испитивани експресиони профили транскрипционих фактора, молекулски механизми интеграције проадипогених и антиадипогених фактора, фактори пролиферације и диференцијације ткива, биогенеза митохондрија и пероксизома као и структурне промене ткива.

Научни циљ докторске дисертације:

Циљ истраживања ове дисертације јесте испитивање транскрипционе експресије и нивоа експресије протеина одговорних за стварање фенотипа мрких адипоцита током развоја и хиперплазије мрког масног ткива. Поред тога, биће испитивана њихова посттранслациона регулација, пре свега протеина укључених у процес биогенезе митохондрија.

Материјал и методи:

- *Експерименталне животиње*

Истраживање ће бити изведено на мужјацима пацова соја Mill Hill, старости 60 дана. Експериментални протокол одобрен је од стране Етичког комитета Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду.

- *Дизајн експеримента*

Животиње ће бити подељене на укупно седам експерименталних група а сваку експерименталну групу сачињаваће 6 животиња. Прва група, означена као контролна, боравиће на собној (22 ± 1 °C) температури 72 сата током трајања експеримента. Преосталих шест група ће током експеримента боравити на ниској (22 ± 1 °C) температури 3, 6, 12, 24, 48 односно 72 сата.

- *Жртвовање животиња и припрема ткива*

Животиње ће бити жртвоване у исто време, након 3, 6, 12, 24, 48, и 72 сата боравка на ниској, односно 72 сата боравка на собној температури. Жртвовање животиња биће извршено декапитовањем, а интерскапуларни депо мрког масног ткива биће изолован, очишћен и припремљен за цитолошке анализе, детекцију протеина и одређивање промена на нивоу иРНК.

- *Хумано фетално мрко масно ткиво*

Узорци мрког масног ткива фетуса човека, старости од 15. до 23. недеље биће припремљени за цитолошке анализе и детекцију протеина.

- *Утврђивање транскрипционог одговора методом квантитативног qRT-PCR*

Биће анализирана ткивна експресија следећих гена:

- транскрипционих фактора,
- кључних регулаторних гена термогеног одговора,
- гена укључених у процес ангиогенезе,
- анализа митохондријалног експресионог профила.

- *Одређивање експресије протеина Western blot анализом*

Биће анализирана ткивна експресија следећих протеина:

- транскрипционих фактора,
- кључних регулаторних протеина термогеног одговора,
- протеина укључених у процес ангиогенезе,
- протеина регулатора пролиферације мрког масног ткива.

- *Хистоморфолошка анализа ткива*

Морфолошка анализа мрког масног ткива вршиће се на препаратима после бојења методом бојења толуидин плавим.

- *Ултраструктурна анализа ткива*

На нивоу трансмисионе електронске микроскопије биће анализирани хелије мрког масног ткива (мрки адипоцити, преадипоцити, интерстицијске и ендотелске хелије), као и структурне промене митохондрија.

- *Имунохистохемијска експресија протеина*

Биће анализирана ткивна експресија следећих протеина:

- транскрипционих фактора,
- протеина укључених у термогенезу,
- регулатора енергетског метаболизма,
- протеина укључених у процес ангиогенезе,
- маркера пролиферације.

Ради добијања корелативних резултата на структурном и ултраструктурном нивоу, биће коришћене следеће методе имунохистохемијске детекције:

- Стрептавидин-биотин метода имунохистохемијске детекције;
- Флуоресцентна метода имунохистохемијске детекције и колокализације протеина;
- Метода имунохистохемијске детекције протеина на нивоу електронске микроскопије (имуноголд метода).

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци):

1. Bukowiecki LJ, Geloën A, Collet AJ. (1986) Proliferation and differentiation of brown adipocytes from interstitial cells during cold acclimation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 250:880-887.
2. Asano A, Morimatsu M, Nikami H, Yoshida T, Saito M. (1997) Adrenergic activation of vascular endothelial growth factor mRNA expression in rat brown adipose tissue: implication in cold-induced angiogenesis. *Biochem. J.* 328:79-183.
3. Barbera MJ, Schluter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. (2001) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene. A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *J. Biol. Chem.* 276:1486-1493.
4. Klingenspor M. (2003) Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Exp. Physiol.* 88:141-148.
5. Cannon B, Nedergaard J. (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84:277-359.
6. Farmer SR. (2006) Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* 4:263–273.
7. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. (2007) Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293:444–452.
8. Korac A, Buzadzic B, Petrovic V, Vasilijevic A, Jankovic A, Micunovic K, Korac B. (2008) The role of nitric oxide in remodeling of capillary network in rat interscapular brown adipose tissue after long-term cold acclimation. *Histol. Histopathol.* 23:441-450.
9. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Kuang S, Scime A, Devarakonda K, Chin S, Conroe H, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Rucnicki MA, Beier DR and Spiegelman BM. (2008) PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 454:961-967.
10. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. (2011) New powers of brown fat: fighting the

Г. Закључак и предлог:

На основу свега изнетог, Комисија сматра да је тема докторске дисертације Ксеније Д. Величковић у потпуности научно заснована, актуелна, да ће представљати значајан научни допринос расветљавању транскрипционе контроле развоја мрког масног ткива у хуманим фетусима и хиперплазије мрког масног ткива пацова у раним фазама аклимације на хладноћу, и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да одобри израду докторске дисертације **Ксеније Д. Величковић** под називом „**Транскрипциона регулација развоја и хиперплазије мрког масног ткива**“.

За менторе дисертације предлажу се **др Александра Кораћ**, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду и **др Александра Чворо**, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и истраживач The Methodist Hospital Research Institute Department of Genomic Medicine, Houston, Texas, USA.

Београд, 20.03.2012. године

Комисија:

др Александра Кораћ, редовни професор
Биолошки факултет
Универзитет у Београду

др Весна Оташевић,
виши научни сарадник, ИБИСС
Универзитет у Београду

др Бато Кораћ,
ванредни професор, Биолошки факултет
научни саветник, ИБИСС
Универзитет у Београду

