

Биолошки факултет
Број захтева: 15/206-1
Датум: 06.04.2012.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата: **Милице Б. Маркелић (рођ. Грубић), дипломираног биолога.**

КАНДИДАТ: **Милица Б. Маркелић (рођ. Грубић)**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином“.

из научне области: Биологија, Биологија ћелија и ткива.

Универзитет је дана 26.12.2011. године. својим актом под бр. 02 број: 06-8478/10 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата која је гласила:

„Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином“.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **Милице Б. Маркелић (рођ. Грубић)**, образована је на IV редовној седници Наставно- научног већа Универзитета у Београду- Биолошког факултета, одржаној 27.01.2012. год, одлуком Факултета под бр.15/30-27.01.2012. год. у саставу:

Име и презиме члана Комисије

Звање

Научна област

1) Др Александра Кораћ

Редовни професор
Универзитет у Београду-
Биолошки факултет

Биологија ћелија и
ткива

2) Др Ана Станчић

Научни сарадник
Универзитет у Београду-
Института за биолошка
истраживања „Синиша
Станковић“

Биологија-
физиологија животиња

3) Др Бато Кораћ

Научни саветник
Институт за онкологију и
радиологију Србије у Београду

Физиологија
животиња и човека

Наставно-научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду прихватило је извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Милице Б. Маркелић (рођ. Грубић) на VI редовној седници одржаној 06. априла 2012. године.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

Прилог: 1. Извештај Комисије са предлогом.

2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању извештаја.



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

15/206-06.04.2012.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду- Биолошког факултета, 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 преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

Милице Б. Маркелић (рођ. Грубић), под насловом:

„Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином“.

Универзитет је дана 26.12.2011. године, својим актом под бр. 02 број: 06-8478/10 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

Grubic M, Ukropina M, Cakic-Milosevic M, Korac A. (2008) Erythrophagosomal hemolytic degradative pathway in rat brown adipocytes induced by hyperinsulinaemia: An ultrastructural study. J. Microsc. 232: 526-529. **M21**

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић- Вукчевић

Доставити:

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

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На IV редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 27. јануара 2012. год. прихваћен је извештај ментора др Александре Кораћ, редовног професора Биолошког факултета и др Ане Станчић, научног сарадника ИБИСС, о урађеној докторској дисертацији **Милице Б. Маркелић, (рођ. Грубић)** истраживача-сарадника на Биолошком факултету Универзитета у Београду, под насловом **„Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином“** и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Александра Кораћ, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Ана Станчић, научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и др Бато Кораћ, ванредни професор Биолошког факултета и научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Милице Б. Маркелић „Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином“** садржи 123 стране, 7 поглавља, 56 слика, 7 табела, 3 графикона и 272 литературна цитата. Поглавља у раду подељена су на: **Увод** (13 страна), **Предмет и циљ истраживања** (1 стране), **Материјал и методи** (8 страна), **Резултати** (59 страна), **Дискусија** (26 страна), **Закључци** (3 стране), и **Литература** (13 страна).

Анализа докторске дисертације:

У поглављу **Увод** кандидат разматра организацију и анатомску локализацију два основна типа масног ткива – белог (WAT, енгл. *white adipose tissue*) и мрког (BAT, енгл. *brown adipose tissue*). Бело масно ткиво је не само депо липида већ и ендокрини орган који модулира енергетски метаболизам и инсулинску сензитивност. Његова претерана акумулација доводи до гојазности и у вези је са појавом и развојем инсулинске

резистенце. Насупрот белом, мрко масно ткиво је термогени орган који унете липиде користи за продукцију топлоте, процес посредован ткивно-специфичним декуплујућим протеином 1 (UCP1, енгл. *Uncoupling Protein 1*). Поред адаптивне, хладноћом-индуковане термогенезе, показано је, бар код глодара, да се термогенеза у мрком масном ткиву активира и при повећаном уносу хране (дијетом-индукована термогенеза) чиме је указано на улогу мрког масног ткива у заштити од гојазности. Термогена функција мрког масног ткива се модулише у складу са потребама организма, што је праћено одговарајућим променама на ћелијском и молекулском нивоу – структурним ремоделирањем.

Повећана концентрација инсулина у крви (хиперинсулинемија) је један од симптома у развоју метаболичког синдрома и претходи развоју инсулинске резистенце. Сам метаболички синдром представља групу фенотипски различитих обољења (дијабетес типа 2, гојазност, хипертензија, коронарна обољења) која у основи имају поремећај одговора ћелија на дејство инсулина. Повећан унос калорија и хране богате zasiћеним мастима, карактеристичан за исхрану савременог човека, доводи до појачаног лучења инсулина, што за последицу има десензитизацију инсулинског рецептора на мембрани ћелија (инсулинска резистенца). Није познато међутим, да ли се и код мрког масног ткива услед хроничне хиперинсулинемије развија инсулинска резистенца и инфламација, као што је то случај са белим масним ткивом. Такође, због плејотропног ефекта инсулина и употребе различитих модела, литературни подаци су неконзистентни и често контрадикторни.

У поглављу ***Предмет и циљ истраживања*** описан је предмет истраживања и класификовани су циљеви у решавању овог дефинисаног проблема. *Предмет* ове докторске дисертације било је испитивање ефеката инсулина на структурно ремоделирање мрког масног ткива са аспекта морфолошких, физиолошких и молекулских промена које укључују: ефекат на пролиферацију и увећање мрких адипоцита (адипогенеза и хипертрофија); ефекат на прокрвљеност ткива (вазодилатација, ангиогенеза); потенцијалну повезаност адипо- и ангиогенетских процеса у ткиву стимулисана инсулином; ефекат инсулина на умирање ћелија, молекулски механизми одговорни за ћелијских оштећења, као и потенцијални заштитни механизми; укљученост макрофага у процес ремоделирања ткива као и расветљавање сигналних путева инсулина укључених у ове процесе. Имајући у виду све наведено ***циљ истраживања*** ове дисертације био је расветљавање молекулских основа инсулином-индукованог структурног ремоделирања мрког масног ткива како путем идентификације механизма

који регулишу инсулином-стимулисану пролиферацију и диференцијацију, тако и идентификације механизма који учествују у оштећењима ћелија и њиховој смрти.

У поглављу *Материјал и методи* описана је примењена експериментална методологија. Истраживање је било изведено на узорцима на мрког масног ткива интерскапуларног депоа изолованог из мужјака пацова соја Wistar након изазивања хиперинсулинемије дозама од 0.4 IU/kg или 4 IU/kg телесне масе акутно и хронично. Анализа ткива извршена је коришћењем метода светлосне, флуоресцентне, конфокалне микроскопије, трансмисионе електронске микроскопије и анализе хемијског састава ткива електрон-дисперзивном микроанализа елемената икс зрацима (EDX, енгл. *Electron dispersive X-ray microanalysis*). Такође, ремоделирање ткива квантификовано је морфометријским и стереолошким методима.

Резултати ове студије о ефектима хиперинсулинемије на ВАТ пацова, показују да се уочено структурно и функцијско ремоделирање ткива врши у сврху прилагођавања условима измењене хомеостазе која је узрокована појачаним излагањем физиолошким и супрафизиолошким дозама инсулина.

Инсулин индукује термогени капацитет ткива кроз: повећану експресију UCP1 протеина, како на нивоу појединачних адипоцита, тако и на нивоу целог ткива, при чему ниска доза инсулина постепено повећава експресију у ткиву, док висока доза доводи до брзог одговора UCP1 протеинске експресије код већине мрких адипоцита; повећање заступљености митохондрија у адипоцитима, како би се испратио раст самих адипоцита; стимулацију митохондријалне биогенезе, посебно код третмана високом дозом инсулина.

С друге стране, приметно је да хиперинсулинемија, нарочито када се ради о хроничним третманима, и третирању високом дозом инсулина, упоредо са стимулацијом хипертрофије ткива, тј. повећања његове функцијског, тј. термогеног капацитета; испољава и цитотоксичне ефекте на поједине ћелије, или поједине кластере ћелија. У том смислу, запажени су цитотоксични и инхибиторни ефекти инсулина: расте учесталост умирања ћелија у ткиву, како мрких адипоцита, тако и ендотелских ћелија; повећава се учесталост екстравазације еритроцита који се уклањају у процесу фагоцитозе од стране мрких адипоцита (EFA) и макрофага. Сам процес еритрофагоцитозе је токсичан за EFA што се огледа у интензификацији следећих процеса: синтеза феритинских гранула, као и појачане експресије HO-1 и HO-2, што сведочи о повећању разградње (Hb) и расту концентрације гвожђа у овим ћелијама; лизозомска деградација и акумулација липофусцина у EFA; оштећења митохондрија и њихова деградација; експресија ензима антиоксидативне одбране (каталаза, CuZnSOD и MnSOD) у EFA, што указује на појачање

продукције ROS; умирања EFA и њихово уклањање од стране макрофага. Повећава се учесталост липофусциногенезе у мрким адипоцитима, што указује на појачану продукцију ROS, акумулацију гвожђа и јаку липидну пероксидацију, о чему говори повећање учесталости липофусцинских гранула у појединим мрким адипоцитима које настају лизозомском деградацијом оштећених митохондрија и уклањањем липидних тела; експресије маркера липидне пероксидације (4-HNE); процентуалног удела гвожђа у ткиву; експресије HO-1 и HO-2 ензима који указују на појачано ослобађање гвожђа у процесу разградње металопротеина, првенствено у EFA и макрофагама.

Такође, упркос расту термогеног капацитета, код хроничног излагања високој дози инсулина, евидентно је смањење експресије PGC-1 α , који се сматра важним регулатором митохондријалне биогенезе, па се може закључити да продужена хиперинсулинемија ипак може да инхибира термогени одговор ткива. О томе сведоче и учесталија оштећења митохондрија у појединим мрким адипоцитима, а висока доза инсулина повећава експресију ензима антиоксидативне одбране (првенствено MnSOD) у BAT што сведочи о високој продукцији ROS у условима супрафизиолошке хиперинсулинемије. Повећана експресија проинфламаторних цитокина (TNF- α , IL-6), макрофагног хемокина (MIP-3 β) и NF- κ B у појединачним зрелим, мутилокулусним адипоцитима, преадипоцитима и унилокулусним адипоцитима указује на њихову потенцијалну укљученост у локалном смањењу инсулинске сензитивности, тј. локалном развоју IRes. У вези са пролиферативном активношћу у ткиву примећено је да су адипогенеза и ангиогенеза у BAT у блиској временско-просторној вези, тј. постоји удруженост наведених процеса, која указује на потребу удруженог настанка адипоцита и ендотелских ћелија, у сврху ефикасног функционално-структурног ремоделирања ткива.

У поглављу *Дискусија*, о резултатима овог истраживања дискутовано је на више нивоа, са аспекта структурног ремоделирања: ткивне хипертрофије/хиперплазије, ткивне атрофије, еритрофагоцитозе, са аспекта активације/инхибиције термогене функције мрког масног ткива, као и са аспекта изазивања инфламације и инсулинске резистенце. Такође, дискутовани су молекулски механизми ових процеса кроз инсулинску сигналну каскаду.

На основу добијених резулата, у поглављу *Закључци* кандидат истиче да позитивно дејство хиперинсулинемије на ремоделирање BAT подразумева стимулацију раста BAT, тј. повећање његове масе, што је нарочито изражено при хроничном излагању како ниској, физиолошкој дози, тако и високој, супрафизиолошкој дози. У основи повећања масе ткива узрокованог хиперинсулинемијом су: повећање липогенезе, која

доводи до хипертрофије адипоцита, пошто се повећава Vv адипоцита, и њихова запремина, а смањује се њихова бројност у ткиву; стимулација адипогенезе, тј. хиперплазије адипоцита, о чему сведочи повећање броја преадипоцита у ткиву; стимулација прокрвљености ткива о чему сведоче појачана експресија eNOS, која доводи до вазодилатације; и VEGF који стимулише ангиогенезу.

Такође, резултати указују и на заједничко порекло ендотелских ћелија и адипоцита, од прекурсора ендотелских ћелија у BAT, о чему говори и експресија ендотелских vWF маркера у преадипоцитима и у мањој мери, младим адипоцитима око региона удружене адипо/ангиогенезе; периваскуларна локализација ових региона.

Сумирањем добијених резултата може се закључити да хиперинсулинемија има значајан ефекат на BAT – потврђено је анаболичко дејство инсулина, и важност његове улоге у стимулацији BAT, али је и показана токсичност високих доза на ћелије BAT. Анализа ефеката хиперинсулинемије на BAT помогла је у расветљавању молекулских механизма у основи структурног ремоделирања овог ткива. Висока пластичност BAT се огледа у постојању функционалних кластера ћелија, и сви важни ткивни процеси се одвијају у кластерима: адипо/ангиогенеза, умирање ћелија, еритрофагоцитоза. То указује да иако једноставна, ткивна организација BAT је правилно уређена, потврђујући да је структурно ремоделирање предуслов правилног функционисања ткива, и то не као изолован процес на нивоу појединачне ћелије, већ на нивоу целокупног ткива, као што смо показали на моделу хиперинсулинемије.

У поглављу *Литература* приказане научне публикације се односе на области које су од значаја за урађену дисертацију и цитиране су на начин који објашњава и потврђује добијене резултате.

БИБЛИОГРАФИЈА

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Grubic M**, Ukropina M, Cakic-Milosevic M, Korac A. (2008) Erythrophagosomal hemolytic degradative pathway in rat brown adipocytes induced by hyperinsulinaemia: An ultrastructural study. J. Microsc. 232: 526-529. **M21**
2. **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. **M23**
3. **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. **M23**

4. 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,1810:1252-1261. M21

- Б3. 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. M34
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. M34
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. M34
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. M34
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. M33
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. M33
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. M34
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. M34
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. M34
10. 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. M34
11. 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 M34
12. 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. M33

13. 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. **M33**
14. 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. **M34**
15. 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. **M34**
16. 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. **M34**
17. **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. **M34**

B4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. Veličković 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. **M64**
2. Golić I, Veličković 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. **M64**
3. **Markelić M**, Veličković 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. **M64**
4. Veličković 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. **M64**
5. Otašević V, Korać A, Vučetić M, Macanović B, Garalejić E, Janković A, Stančić A, Buzadžić B, Veličković K, **Markelić M**, Golić I, Korać B. Uloga reaktivnih vrsta kiseonika i azota u reprodukciji: moguća primena u lečenju humanog steriliteta. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, pp. 16, 2011. **M64**
6. Vučetić M, Otašević V, Korać A, Stančić A, Janković A, **Markelić M**, Golić I, Veličković K, Buzadžić B, Korać B. AMPK α i HIF1 α regulišu metabolički odgovor u mrkom masnom tkivu. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, pp. 26, 2011. **M64**
7. **Markelić M**, Veličković K, Golić I, Otašević V, Stančić A, Janković A, Vučetić M, Buzadžić B, Korać B, Korać A. Uloga gvožđa u oštećenjima mitohondrija i formiranju lipofuscina u mrkim adipocitima pacova. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, pp. 28, 2011. **M64**
8. Stančić A, Janković A, Zelenović N, Otašević V, Vučetić M, Buzadžić B, Korać A, **M64**

- Markelić M**, Veličković K, Golić I, Korać B. Uloga glutationa u regulaciji molekulske osnove remodeliranja skeletnih mišića na hladnoći. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P 3, pp. 43, 2011.
9. Macanović B, Otašević V, Korać A, Vučetić M, Garalejić E, Ivanović-Burmazović I, Filipović M, Buzadžić B, Stančić A, Janković A, Veličković K, Golić I, **Markelić M**, Korać B. Uticaj SOD mimetika na mitohondrijalni status humanih spermatozoida. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P 5, pp. 45, 2011. **M64**
10. Lazić E, Vujić D, Stančić A, Janković A, Otašević V, Vučetić M, Buzadžić B, Korać A, **Markelić M**, Veličković K, Golić I, Korać B. Molekulska osnova oksidativnog metabolizma u mononuklearnim ćelijama periferne krvi pacijenata za potrebe autologne transplantacije kod različitih vrsta kancera. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P 12, pp. 52, 2011. **M64**
11. Golić I, Stančić A, Otašević V, Janković A, Vučetić M, **Markelić M**, Veličković K, Buzadžić B, Korać B, Korać A. Mitohondriogeneza i remodeliranje mitohondrijalnih pulova u kardiomiocitima pacova pod uticajem azot monoksida i hladnoće. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P 14, pp. 54, 2011. **M64**
12. Veličković K, Golić I, **Markelić M**, Srdić B, Stokić E, Otašević V, Stančić A, Janković A, Vučetić M, Buzadžić B, Korać B, Korać A. Ekspresija UCP1 u mitohondrijama mrkih adipocita humanog fetusa. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P 24, pp. 64, 2011. **M64**
13. Šurlan L, Golić I, Otašević V, Veličković K, Stanković V, Tulić I, **Markelić M**, Stančić A, Janković A, Vučetić M, Buzadžić B, Korać B, Korać A. Aktivna uloga mitohondrijalne populacije u fragmentaciji blastomera ranih embriona. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P 25, pp. 65, 2011. **M64**

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

B1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Grubic M**, Ukropina M, Cakic-Milosevic M, Korac A. (2008) Erythrophagosomal hemolytic degradative pathway in rat brown adipocytes induced by hyperinsulinaemia: An ultrastructural study. J. Microsc. 232: 526-529. **M21**
2. **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. **M23**

B2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **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. **M34**
2. Micunovic K, **Grubic M**, Korac A. Mitochondriogenesis in brown adipose tissue of hyperinsulinemic rats: an immunohistochemical and ultrastructural study. 50th **M34**

Symposium of the Society for Histochemistry – Histochemistry and Microscopy for Cell Biology and Pathology. Interlaken, Switzerland, 1-4 October, 2008, Abstract Book, pp. 34.

3. 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. **M34**
4. **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. **M34**
6. **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. **M34**
7. **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. **M34**

Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација **Милице Б. Маркелић** под насловом „*Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином*“, бави се молекулским процесима који леже у основи структурног ремоделирања мрког масног ткива у условима хиперинсулинемије. Посебан савремени истраживачки правац је рад на *in vivo* моделу у коме се морају испитати све врсте ћелија, њихова међусобна интеракција као и интеракција са компонентама околне ћелијског матрикса и нише у којима се ћелије ремоделирају. Кандидаткиња је у дисертацији на таквом моделу сучелила хиперплазију/хипертрофију и атрофију ткива дајући могућност да се у таквом експерименталном дизајну јасније сагледа улога појединих компоненти ткива. Потпуније сагледавање разлика у структурном ремоделирању урађено је и кроз анализу експресије структурних и сигналних протеина, њихове локализације и интеракције. Научни резултати ове дисертације имају несумњив фундаментални карактер дајући допринос сагледавању молекулске основе промене структуре ткива и ћелија, посебно у условима хиперинсулинемије која лежи у основи болести савременог човека а које се данас дефинишу као метаболички синдром.

Имајући у виду значај и научну вредност резултата, као и начин на који су изложени и интерпретирани, Комисија са посебним задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри јавну

одбрану докторске дисертације под насловом *„Молекулски механизми структурног ремоделирања мрког масног ткива пацова индукованог инсулином“* кандидату **Милицы Б. Маркелић.**

У Београду, 20. 03. 2012. године.

КОМИСИЈА:

др Александра Кораћ, редовни професор
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

др Ана Станчић, научни сарадник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Универзитет у Београду

др Бато Кораћ, ванредни професор
Биолошки факултет
научни саветник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Универзитет у Београду