



# Trendovi u **molekularnoj biologiji**

## Trends in **Molecular Biology**

ISSN 2787-2947

Broj 3 • septembar 2023.

No 3 • September 2023.



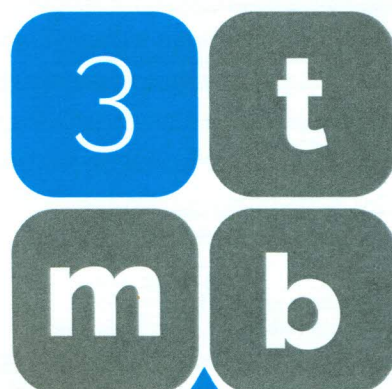
GODINA OD OTKRIĆA

SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.  
IMGGI • IMGGE

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



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



GODINA OD OTKRICA  
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.  
IMGGI • IMGGE

CNT437A0.18 12888-4004

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

## Uticaj delecije gena *Mif* na razvoj gojaznosti i steatoze jetre kod miševa na režimu ishrane obogaćene fruktozom

Ljupka Gligorovska i Ana Djordjevic

Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kontakt: ljupkag@ibiss.bg.ac.rs

### Apstrakt

Hronična inflamacija niskog intenziteta ima važnu ulogu u patogenezi metaboličkih poremećaja, kao što su gojaznost i dislipidemija, koji su često izazvani ishranom obogaćenom fruktozom i predstavljaju faktore rizika za razvoj steatoze jetre i dijabetesa tipa 2. Faktor inhibicije migracije makrofaga (MIF) je plejotropni citokin koji pored uloge u regulaciji imunskog odgovora može da reguliše metaboličke procese i oslobađanje insulina iz pankreasa, međutim njegova uloga u metaboličkoj inflamaciji nije još uvek dovoljno razjašnjena. Dodatno, pokazano je da se miševi sa deletiranim genom za *Mif* odlikuju izmenjenom osetljivošću na insulin i glukozu. Stoga, fokus ovog rada je bio usmeren ka boljem razumevanju molekularnih mehanizama metaboličkih efekata MIF-a, kao i ka rasvetljavanju kontroverzne uloge ovog citokina u razvoju poremećaja lipidnog metabolizma u jetri i visceralnom masnom tkivu miševa na režimu ishrane obogaćene fruktozom.

**Ključne reči:** faktor inhibicije migracije makrofaga, fruktoza, visceralno masno tkivo, jetra, glukokortikoidni hormoni, lipidni metabolizam, insulinska rezistencija.

## The effects of deletion of the *Mif* gene on the development of obesity and hepatic steatosis in mice on fructose enriched diet

Ljupka Gligorovska and Ana Djordjevic

Institute for Biological Research "Siniša Stanković", National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade

Correspondence: ljupkag@ibiss.bg.ac.rs

### Abstract

Chronic low-grade inflammation plays an important role in the development of metabolic disorders such as obesity and dyslipidemia, which are often induced by a fructose-enriched diet and are risk factors for the development of hepatic steatosis and type 2 diabetes. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a pleiotropic cytokine that, in addition to its role in regulating the immune response, can regulate metabolic processes and the release of insulin from the pancreas; however, its role in metabolic inflammation is not well understood. In addition, mice with a deleted *Mif* gene were found to have altered sensitivity to insulin and glucose. Therefore, the focus of this work was to better understand the molecular mechanisms of the metabolic effects of MIF and to elucidate the controversial role of this cytokine in the development of dyslipidemia in the liver and visceral adipose tissue of mice on fructose-enriched diet.

**Key words:** macrophage migration inhibitory factor, fructose, visceral adipose tissue, liver, glucocorticoid hormones, lipid metabolism, insulin resistance.

## UVOD

Fruktoza ili voćni šećer je monosaharid koji se nalazi u medu, voću i povrću, i u ovom obliku predstavlja deo zdrave, uravnotežene ishrane. Međutim, glavni izvor fruktoze u današnjoj ishrani su zaslađivači koji se koriste u industriji pića i hrane. Fruktoza se u njima nalazi u obliku saharoze, koja sadrži 50% fruktoze i 50% glukoze, i visokofruktoznog kukuruznog sirupa, koji sadrži između 42% i 55% fruktoze (1). Ovi zaslađivači predstavljaju dodate šećere koji hrani daju teksturu, slatkoću i ukus, ali takođe doprinose i izgledu, očuvanju i energetsom sadržaju hrane. Proizvodi kojima se ovi šećeri najčešće dodaju su bezalkoholni napici, sokovi i pekarski proizvodi (2).

Globalne promene u ishrani ljudi poslednjih decenija doprinele su povećanoj konzumaciji fruktoze širom sveta, posebno u razvijenim zemljama. Zabrinutost zbog prekomerne upotrebe zaslađivača u ishrani potiče od zapažanja da je povećanje potrošnje dodatog šećera povezano sa povećanom učestalošću metaboličkih poremećaja, kao što su insulinska rezistencija, gojaznost i nealkoholna masna bolest jetre (eng. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) (3). Osim toga, pokazalo se da je konzumacija šećera u tečnom obliku štetnija po ljudsko zdravlje od konzumiranja u čvrstom obliku, jer unos tečnih šećera, odnosno fruktoze u zaslađenim pićima, ne dovodi do kompenzovanog smanjenja unosa hrane rezultujući pozitivnim energetskim balansom (4). Takođe, tečnu hranu nije potrebno žvakati i drugačije utiče na osećaj sitosti, što dovodi do smanjenja odgovora pankreasa i oslobađanja insulina. Međutim, čini se da štetni efekti velike konzumacije zaslađenih napitaka nisu samo stvar kalorija, već mogu zavisiti i od vrste šećera koji se konzumira. Istraživanja koja su upoređivala efekte konzumiranja napitaka zaslađenih glukozom i fruktozom su pokazala da glukoza dovodi do većeg povećanja postprandijalnih nivoa insulina i glukoze u krvi, u poređenju sa fruktozom (5,6). Pored toga, primećeno je i smanjenje koncentracija hormona leptina u krvi, kao i proizvodnje grelina. Grelina, glukoza, leptin i insulin predstavljaju glavne regulatore unosa hrane i telesne mase delujući putem centralnog nervnog sistema. Pošto konzumacija fruktoze dovodi do inhibicije ovih signala ili smanjenja njihove koncentracije, hronična ishrana obogaćena fruktozom dovodi do povećanja unosa energije i razvoja leptinske i insulinske rezistencije, visceralne gojaznosti i dislipidemije (2).

Gojaznost je kompleksna bolest koja ugrožava opšte zdravlje ljudi usled povezanosti sa nastankom mnogobrojnih metaboličkih poremećaja, uključujući dislipidemiju, dijabetes tipa 2 (T2D), NAFLD, kardiovaskularne bolesti i rak (7). Gojaznost je multifaktorska bolest na čiji nastanak utiču genetički i epigenetički faktori, hormonski status, životna sredina, kvalitet hrane, socio-ekonomski status i brojni drugi faktori. Brojne studije su pokazale da je gojaznost „stečena“ bolest koja zavisi od navika i faktora životnog stila, kao što su hroničan prekomerni unos hrane i niska stopa fizičke aktivnosti, uprkos genetičkoj i epigenetičkoj osnovi (8). Iako je gojaznost predmet brojnih istraživanja poslednjih godina, osnovni molekularni mehanizmi još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni i postoji potreba da se identifikuju klinički biomarkeri ranog razvoja gojaznosti, kao i da se razviju uspešniji metodološki pristupi za njeno lečenje.

Svetska zdravstvena organizacija definiše gojaznost kao prekomernu akumulaciju masnih naslaga usled povećanog unosa energije u odnosu na potrošnju energije do stepena koji može da ugrozi zdravlje (9). Na ćelijskom nivou, višak energije se nakuplja u vidu triglicerida, što može da rezultira povećanjem zapremine masnih ćelija (hipertrofija) i/ili povećanjem broja masnih ćelija usled formiranja novih ćelija procesom adi-

pogenezu (hiperplazija) (10).

### VISCERALNA GOJAZNOST

Ćelije masnog tkiva (adipociti) se akumuliraju u različitim delovima tela i formiraju depoe masnog tkiva na čiju distribuciju utiču faktori poput starosti, pola, genotipa, hormonskog statusa, ishrane, fizičke aktivnosti i lekova (11). U zavisnosti od strukture, kod ljudi razlikujemo belo i mrko masno tkivo. U adipocitima belog masnog tkiva nalazi se jedna, centralno postavljena, masna kap koja potiskuje citoplazmu i jedro ka periferiji, dok se adipociti mrkog masnog tkiva odlikuju mnogobrojnim masnim kapljicama i većim brojem mitohondrija (12). U zavisnosti od lokalizacije, belo masno tkivo je podeljeno na subkutano i visceralno masno tkivo koja imaju različita metabolička svojstva (10). Pored uloge u skladištenju energije, subkutano i visceralno masno tkivo su metabolički aktivni organi koji proizvode i luče različite faktore, kao što su lipidi, egzozomi, citokini i peptidni hormoni poput adiponektina i leptina (13). Iako i subkutano i visceralno masno tkivo imaju ulogu u razvoju gojaznosti, visceralno masno tkivo je posebno značajno zbog povezanosti sa nekoliko metaboličkih poremećaja, uključujući dislipidemiju, insulinsku rezistenciju i T2D (11). Visceralnu gojaznost karakteriše akumulacija masnih naslaga oko organa unutar abdomena zbog čega se često označava i kao centralna gojaznost. Kod pacijenata sa visceralnom gojaznošću najčešće se sreće dislipidemija koja se karakteriše hipertrigliceridemijom i niskim nivoom lipoproteina visoke gustine u krvi, što može doprineti akumulaciji masnih naslaga u krvnim sudovima i razvoju kardiovaskularnih oboljenja (14). Takođe, brojne studije su pokazale da visceralna gojaznost doprinosi razvoju insulinske rezistencije i T2D, nezavisno od koncentracije glukoze i insulina u krvi, indeksa telesne mase i porodične istorije (15). Pored toga, pacijenti sa ovim oblikom gojaznosti imaju povećanu koncentraciju postprandijalnih slobodnih masnih kiselina i veći rizik od razvoja NAFLD-a insulinske rezistencije jetre zahvaljujući direktnoj izloženosti jetre oslobađajućim faktorima iz visceralnog masnog tkiva putem portalne vene (10). Faktori poput polnih hormona, hormona rasta, hiperkalorijske ishrane i lokalne sinteza glukokortikoidnih hormona u visceralnom masnom tkivu mogu biti odgovorni za njegovu povećanu akumulaciju (14).

### NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

Jetra predstavlja centralni organ za održavanje energetske homeostaze kao mesto gde se odvija metabolizam osnovnih energetskih supstrata, masnih kiselina i glukoze, kao i hranljivih materija, koje se apsorbuju iz hrane i ulaze u jetru preko portalne vene. Jetra igra ključnu ulogu u održavanju nivoa glukoze u krvi regulacijom ravnoteže između procesa glukoneogeneze (sinteza glukoze iz laktata, glicerola i glukogenih aminokiselina), glikogeneze (skladištenje glukoze u vidu glikogena) i glikogenolize (razgradnja glikogena do glukoze) (16). Jetra igra ulogu i u održavanju homeostaze lipida, pri čemu je i ovaj proces regulisan delovanjem glukokortikoida i insulina, koji deluju sinergistički i stimulišu lipogenezu (17).

Kao što je već pomenuto, gojaznost se razvija kao rezultat pozitivnog hroničnog energetskog balansa pri čemu dolazi do poremećaja metabolizma glukoze i lipida u različitim organima, posebno u masnom tkivu i jetri. U takvim uslovima, visceralno masno tkivo gubi sposobnost dalje akumulacije lipida, što dovodi do povećanog priliva i nakupljanja lipida u jetri (steatoza jetre) i razvoja NAFLD (18). Poreklo deponovanih lipida u jetri je složeno i istraživanja su pokazala da najveći deo triglicerida potiče od priliva slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva putem portalne cirkulacije, deo lipida se sintetiše u jetri tokom procesa *de novo* lipogeneze, dok je najmanji deo lipida poreklom od hrane (19). NAFLD predstavlja spektar bolesti u rasponu od hepatocelularne steatoze sa benignom prognozom, preko nealkoholnog steatohepatitisa (eng. *non-alcoholic steatohepatitis*, NASH-om), koji se karakteriše pojavom inflamacije i nekroze. Strukturno, steatoza

jetre se manifestuje kao akumulacija makrovezikularnih masnih kapljica u preko 5% hepatocita. S druge strane, jetra pacijenata sa NASH om se odlikuje prisustvom steatoze sa balansirajućom degeneracijom hepatocita, inflamacijom i fibrozom (20). Inflamacija podrazumeva aktivaciju Kupferovih ćelija (makrofaga), nekrozu i povećan nivo adipocitokina i pro-inflamatornih citokina, poput interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 i tumorskog faktora nekroze (TNF) (21). Na taj način nastalo pro-inflamatorno stanje utiče na pojavu insulinske rezistencije u jetri i zajedno sa hiperinsulinemijom može menjati sadržaj lipida u jetri dovodeći do stimulacije procesa lipogeneze i smanjenja  $\beta$  oksidacije masnih kiselina.

Brojna istraživanja su pokazala da ishrana obogaćena fruktozom može da dovede do poremećaja homeostaze lipida, izazivajući povećanje nivoa triglicerida u krvi, akumulaciju lipida u masnom tkivu i povećanu ektopičnu akumulaciju lipida u jetri (22). Konzumacija velikih količina fruktoze dovodi do povećanja sinteze lipogenih prekursora u jetri, ključnih transkripcionih regulatora i svih enzima uključenih u proces *de novo* lipogeneze. Povećan sadržaj intrahepatičnih lipida podstiče povećanu proizvodnju i oslobađanje lipoproteina veoma male gustine (eng. *very low density lipoprotein*, VLDL), što može da dovede do razvoja sistemske insulinske rezistencije, NAFLD-a i metaboličkog sindroma (23).

#### Lipidni metabolizam u masnom tkivu i jetri

Pored svoje izolacione i mehaničke funkcije, masno tkivo igra važnu ulogu u održavanju energetske homeostaze organizma regulišući procese unosa hrane i potrošnje energije. Tokom perioda smanjene potrošnje energije i/ili povećanog unosa hrane, višak energije se skladišti u masnom tkivu u vidu triglicerida. Međutim, kada se smanji unos hrane i poveća potrošnja energije, aktivira se proces lipolize u kome se trigliceridi razlažu na glicerol i slobodne masne kiseline koje ulaze u krvotok i bivaju korišćene od strane većine organa kao energetske supstrate (24). Glavni enzimi za razgradnju deponovanih lipida su adipozna lipaza triglicerida (eng. *adipose triglyceride lipase*, ATGL) i lipaza osetljiva na dejstvo hormona (eng. *hormone sensitive lipase* HSL) (25). Sa druge strane, *de novo* lipogeneza predstavlja proces sinteze masnih kiselina iz acetil-koenzima A (acetil-CoA), koje se zatim skladište u vidu triglicerida u masnim kapljicama, ili se koriste za ugradnju u strukturne lipide, naknadnu oksidaciju ili posttranslacione modifikacije (26). Nakon obroka bogatog ugljenim hidratima dolazi do aktivacije ključnih enzima lipogeneze, acetil-CoA karboksilaze (eng. *acetyl-CoA carboxylases*, ACC) i sintaza masnih kiselina (eng. *fatty acid synthase*, FAS) (24). Ekspresija ovih enzima u masnom tkivu je kontrolisana brojnim regulatorima transkripcije, od kojih je najvažniji protein koji se vezuje za element regulisan sterolom 1c (eng. *sterol regulatory element binding protein*, SREBP1c) (27). Ovaj transkripcioni regulator je identifikovan kao važan regulator homeostaze masnih kiselina i holesterola, ali i kao regulator aktivnosti receptora aktiviranog peroksizomalnim proliferatorom  $\gamma$  (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* , PPAR $\gamma$ ), koji igra važnu ulogu u procesu diferencijacije adipocita tokom adipogeneze (28).

Iako belo masno tkivo funkcioniše kao primarni rezervoar za akumulaciju triglicerida, jetra je takođe u stanju da skladišti značajne količine lipida prilikom poremećaja energetske homeostaze. Mehanizmi koji dovode do povećane akumulacije masnih kiselina i triglicerida u jetri uključuju (29):

- Povećanje koncentracije triglicerida iz creva koji ulaze u jetru kao hilomikronske čestice;
- Povećanje priliva masnih kiselina u jetru dobijenih lipolizom u masnom tkivu;
- Povećanje sinteza triglicerida u jetri iz masnih kiselina nastalih tokom *de novo* lipogeneze;
- Inhibiciju  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina u mitohondrijama ćelija jetre;
- Smanjenje izvoza lipida iz jetre u formi VLDL-a.



Metabolizam lipida je strogo regulisan kombinovanim delovanjem regulatora transkripcije, unutarćelijskih signalnih puteva, jedarnih receptora i hormona. Enzimi koji su uključeni za proces *de novo* lipogeneze su regulisani na nivou transkripcije od strane SREBP1c, proteina koji reaguje na ugljene hidrate (eng. *carbohydrate responsive element binding protein*, ChREBP) i receptora jetre X (eng. *liver X receptor  $\alpha/\beta$* , LXRA/ $\beta$ ) (26). Nakon obroka bogatog šećerima, dolazi do povećanja specifičnih metabolita glukoze, koji menjaju funkciju i lokalizaciju ovih transkripcionih faktora (30). SREBP1c i LXRA/ $\beta$  su transkripcioni faktori koji regulišu ekspresiju brojnih gena lipogeneze među kojima su ACC, FAS i SCD1 (31). Insulin stimuliše aktivnost SREBP1c, dok je ekspresija LXRA/ $\beta$  i ChREBP stimulisana od strane glukoze, što ukazuje na značajnu ulogu insulina i glukoze u regulaciji *de novo* lipogeneze u jetri (32).

Ekspresija gena uključenih u mitohondrijalnu oksidaciju masnih kiselina je u velikoj meri regulisana aktivnošću transkripcionog regulatora PPAR $\alpha$ , koji stimuliše formiranje ketonskih tela i deluje kao sensor za lipide (33). Poremećaji homeostaze lipida u jetri mogu da dovedu do razvoja lipotoksičnosti, inflamacije i nealkoholne masne bolesti jetre.

Glavni hormoni koji regulišu metabolizam lipida su kateholamini, hormon rasta, glukagon, insulin i glukokortikoidi. Hronična patološka stanja, poput dijabetesa, gojaznosti, NAFLD i kardiovaskularnih bolesti, menjaju koncentracije ovih hormona i posledično dovode do promene sadržaja lipida u tkivima. Glukokortikoidni hormoni (kortizol kod ljudi, kortikosteron kod glodara) su uključeni u regulaciju brojnih fizioloških procesa, kao što su imunski odgovor, metabolizam, rast i razvoj, i igraju izuzetno važnu ulogu u normalnom funkcionisanju kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema (34). Važnu ulogu u delovanju ovih hormona imaju enzimi pre-receptorskog metabolizma: 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza-1 (eng. *11 $\beta$  hydro-xysteroid dehydrogenase-1*, 11 $\beta$ HSD-1) i heksozo-6-fosfat dehidrogenaza (eng. *hexose-6-phosphate dehydrogenase*, H6PDH), koji prevode glukokortikoide iz neaktivne u aktivnu formu. Glavni posrednik u delovanju ovih hormona je glukokortikoidni receptor (GR) - transkripcioni regulator koji u masnom tkivu direktno reguliše gene lipolize i/ili lipogeneze, dok u jetri deluje kao modulator lipidnog profila (25). Metabolički efekti glukokortikoida se ogledaju u tome što svojim dejstvom mogu uzrokovati pojavu dislipidemije, hiperglikemije, periferne i sistemske insulinske rezistencije. U normalnim uslovima, insulin se sekretuje nakon unosa hrane i stimuliše unos glukoze u tkiva, pri čemu inhibira proces glukoneogeneze. Glukokortikoidi mogu da deluju i antagonistički i sinergistički u odnosu na insulin, u zavisnosti od vrste tkiva, unosa hrane i interakcije sa kateholaminima koji se luče prilikom stresa (35). Kada je masno tkivo u pitanju, efekti glukokortikoidnih hormona se razlikuju u zavisnosti od depoa masnog tkiva. U subkutanom masnom tkivu, glukokortikoidni hormoni stimulišu lipolizu, dok u visceralnom masnom tkivu aktiviraju diferencijaciju i hipertrofiju adipocita (17). Hronično povišena koncentracija glukokortikoidnih hormona takođe je povezana sa pojavom masne jetre i razvojem steatoze. Glukokortikoidi deluju sinergistički sa insulinom i dovode do povećane akumulacije lipida u jetri aktivirajući ključne lipogene enzime (ACC i FAS) i stimulišući sintezu i sekreciju VLDL-a iz jetre (17). Pored toga, glukokortikoidi dodatno doprinose unutar ćelijskoj akumulaciji lipida inhibirajući transkripcionu aktivnost PPAR $\alpha$ , što dovodi do smanjenja  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina u mitohondrijama (36).

## METABOLIČKA INFLAMACIJA

Hronična inflamacija niskog intenziteta, označena još i kao metabolička inflamacija ili „metainflamacija“, ima važnu ulogu u patogenezi metaboličkih poremećaja, kao što su gojaznost, dislipidemija, insulinska rezistencija, T2D i može dovesti do razvoja metaboličkog sindroma. Ovakav tip inflamacije može biti izazvan narušenom metaboličkom ravnotežom usled prekomernog unosa hrane i javlja se u tkivima uključenim u proces održavanja energetske homeostaze, poput masnog tkiva, mišića i jetre (37).

Kao što je već pomenuto, gojaznost predstavlja akumulaciju lipida u masnom tkivu i može da dovede do mehaničkog i oksidativnog stresa, hipoksije i smrti ćelija masnog tkiva (10). Usled ekspanzije masnog tkiva dolazi do aktivacije imunskog odgovora i infiltracije monocita i drugih imunskih ćelija (18). U visceralnom masnom tkivu ljudi i miševa, glavna populacija leukocita su makrofagi, čija se brojnost može povećati dejstvom lipopolisaharida, holesterola i slobodnih masnih kiselina (38). Makrofagi koji se nalaze u masnom tkivu mogu se klasifikovati u dve glavne populacije: M1, klasično aktivirani makrofagi sa pro-inflamatornim svojstvima, i M2, alternativno aktivirani makrofagi sa anti-inflamatornim svojstvima (39). U masnom tkivu mršavih ljudi i miševa, preovladavaju M2 makrofagi koji luče anti-inflamatorne citokine, što dovodi do inhibicije inflamacije masnog tkiva i održavanja insulinske osetljivosti u adipocitima (40). Nasuprot tome, tokom gojaznosti dolazi do deregulacije i inflamacije masnog tkiva usled nekrotičnih abnormalnosti adipocita, što dovodi do infiltracije imunskih ćelija, povećanja broja M1 makrofaga i formiranja „struktura nalik kruni“ (18). Nakon aktivacije, M1-polarizovani makrofagi indukuju sintezu pro-inflamatornih citokina, kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF, koji doprinose razvoju inflamacije i insulinske rezistencije (40). Glavnu ulogu u M1 polarizaciji makrofaga ima plejotropni citokin, faktor inhibicije migracije makrofaga (eng. *macrophage migration inhibitory factor*, MIF), koji reguliše inflamaciju i imunski odgovor. Iako je poznato da MIF deluje kao glavni regulator brojnih pro-inflamatornih citokina, njegova uloga u metaboličkoj inflamaciji nije u potpunosti razjašnjena (41,42).

#### FAKTOR INHIBICIJE MIGRACIJE MAKROFAGA

MIF je prvi put opisan u drugoj polovini prošlog veka, kao produkt T-ćelija koji inhibira migraciju makrofaga (43). U narednim godinama brojne studije su ukazale na to da MIF poboljšava funkciju makrofaga i monocita, međutim, biološka funkcija ovog citokita je bila nepoznata sve do 1989. godine kada je, zahvaljujući razvoju molekularno bioloških metoda, kloniran ljudski MIF (44). Dalja istraživanja su ukazala na potencijalnu ulogu MIF-a kao medijatora između endokrinog, imunskog i nervnog sistema. Sa druge strane, trodimenzionalna struktura pacovskog i humanog MIF-a dobijena rendgenskom kristalografijom ovog proteina je ukazala na njegovu potencijalnu enzimsku aktivnost (45,46). Takođe, proizvodnja bioaktivnog rekombinantnog MIF-a, kao i neutrališućih antitela, pružila je nova saznanja o aktivnosti ovog proteina i njegovim karakteristikama, dok je razvoj mišjeg modela kod kojeg je deletiran gen *Mif* (*Mif*<sup>-/-</sup>, MIF knock-out) dodatno doprineo ispitivanju uloge proteina MIF (47).

Gen *MIF* je konstitutivno eksprimiran u mnogim tkivima poput kože, pluća, urinarnog i gastrointestinalnog trakta, u raznim endokrinim žlezdama i imunskim ćelijama (48). Brojni endotoksini i inflamatorni citokini stimulišu ekspresiju gena za MIF i oslobađanje ovog pro-inflamatornog citokina iz ćelije dovodeći do aktivacije imunskog odgovora (48). Takođe, MIF ostvaruje svoju pro-inflamatornu ulogu delujući na glukokortikoide koji su poznati po svojoj anti-inflamatornoj funkciji. Male koncentracije glukokortikoida stimulišu oslobađanje MIF-a iz makrofaga i T limfocita, koji deluje antagonistički u odnosu na glukokortikoidne hormone i tako modulišu odgovore urođenog i adaptivnog imunskog sistema (49,50). Pored svoje primarne uloge u regulisanju imunskog sistema, novije studije sugerišu da MIF igra ulogu i u energetskom metabolizmu. MIF se eksprimira u metabolički aktivnim tkivima, masnom tkivu i jetri, gde je njegova ekspresija regulisana dejstvom glukoze i insulina (51). Pored toga, MIF je lokalizovan sa insulinom u sekretornim granulama  $\beta$ -ćelija pankreasa i modulira oslobađanje insulina (52). Sve veći broj istraživanja ukazuje na to da MIF kontroliše inflamatorne i metaboličke procese u razvoju gojaznosti i srodnih bolesti, uključujući insulinsku rezistenciju, NAFLD i T2D. Pokazano je da je MIF važan posrednik u razvoju gojaznosti s obzirom da je nekoliko kliničkih studija pokazalo da je koncentracija MIF proteina u plazmi povećana kod gojaznih

osoba u poređenju sa mršavim osobama, dok sa mršavljenjem dolazi do smanjenja njegove koncentracije (53). Pored toga, pokazano je da ekspresija iRNK za MIF pozitivno koreliše sa BMI i koncentracijom slobodnih masnih kiselina u plazmi kod gojaznih ljudi i u životinjskim modelima gojaznosti (54,55). Takođe, mnoge studije podržavaju ulogu MIF-a u insulinskoj rezistenciji i povezuju povećanje koncentracije MIF-a u cirkulaciji sa T2D (56).

Pored toga što dovodi do razvoja insulinske rezistencije i T2D kod gojaznosti, smatra se da metabolička inflamacija može dovesti i do razvoja NAFLD-a, u čemu MIF igra važnu ulogu (41). MIF ima štetne efekte na akumulaciju lipida u jetri nakon dijete sa visokim sadržajem masti delujući na ekspresiju gena lipogeneze (57,58). Kod hemijski izazvane fibroze jetre, MIF ima zaštitne efekte delujući na smanjenje fibroze. Sa druge strane, rezultati kliničke studije sa pacijentima sa NAFLD-om pokazuju suprotno, ukazujući na to da je povećanje ekspresije MIF-a u jetri u direktnoj vezi sa povećanjem rizika od fibroze. Ovo neslaganje se može objasniti razlikama u etiologiji bolesti u hemijski izazvanoj povredi jetre, koja se koristi u eksperimentalnim modelima bolesti, u poređenju sa metabolički izazvanom povredom jetre karakterističnom za razvoj NAFLD-a kod ljudi (41). Prethodne studije na životinjama i ljudima sugerišu da je MIF potencijalna terapijska meta kod metaboličkih bolesti. Da bi se u potpunosti razjasnio doprinos MIF-a nastanku bolesti povezanih sa gojaznošću, potrebno je istražiti tkivno-specifične efekte MIF-a, kao i komunikacije između organa posredovane MIF-om u cirkulaciji. Pored toga, buduće studije koje bi se bavile ispitivanjem složene interakcije između metaboličke i inflamatorne ravnoteže trebalo bi da poboljšaju naše razumevanje razvoja bolesti povezanih sa gojaznošću i razjasne ulogu MIF-a u ovim procesima.

#### FIZIOLOŠKE POSLEDICE DELECIJE GENA *MIF*

Detaljno proučavanje funkcija MIF-a postalo je moguće 1999. godine zahvaljujući razvoju molekularno-bioloških metoda kada je napravljen mišji model u kojem je deletiran gen *Mif* (*Mif*<sup>-/-</sup>) (47). Iako su *Mif*<sup>-/-</sup> životinje bile zdrave, uočene su određene razlike u poređenju sa njihovim parnjacima C57BL/6J „divljeg tipa“ (eng. *wild type*, wt), koje se tiču razvoja gojaznosti, poremećaja inflamatornog statusa i signalnog puta insulina u tkivima. Kada je u pitanju uloga MIF-a u regulaciji homeostaze lipida i ugljenih hidrata u fiziološkim uslovima, studije su pokazale da su *Mif*<sup>-/-</sup> miševi od rođenja do 4. meseca starosti imali nižu telesnu masu u poređenju sa wt miševima. Međutim, u kasnijim mesecima, *Mif*<sup>-/-</sup> miševi su brže dobijali na masi, što je rezultiralo većom telesnom masom u dobi od 12 meseci (59). Niža telesna masa kod mladih miševa bila je povezana sa većom potrošnjom energije, a veća telesna masa kod starijih miševa je u relaciji sa većim unosom hrane i povećanjem mase masnog tkiva. Za razliku od ovih rezultata, *Verschuren* i saradnici su objavili da je odsustvo *Mif* gena kod miševa sa deletiranim LDL receptorom (*Ldlr*<sup>-/-</sup>) imalo efekte na inflamaciju i infiltraciju makrofaga, ali ne i na gojaznost i lipidni status miševa o čemu svedoče nepromenjene koncentracije slobodnih masnih kiselina, triglicerida i holesterola u krvi kod *Mif*<sup>-/-</sup> miševa, u poređenju sa wt životinjama (42). Moguće objašnjenje za različite rezultate u vezi sa gojaznošću u ove dve studije moglo bi biti to što su *Verschuren* i saradnici u svojoj studiji koristili MIF i LDL životinje sa dvostrukim nokautom.

Kada je signalni put insulina u pitanju, nekoliko studija sa genetički modifikovanim modelima miša kojima nedostaje *Mif* gen imalo je za cilj da otkrije ulogu MIF-a u nepatološkoj homeostazi glukoze, kao i u stanju gojaznosti i/ili insulinske rezistencije. *Serre Beinier* i saradnici su pokazali da odsustvo MIF-a sa starenjem uzrokuje povećanje koncentracije insulina u krvi i poremećenu toleranciju na glukozu, ali ne i pojavu insulinske rezistencije (59). Ovi rezultati su u skladu sa nalazima *Nikolić* et al. da je signalizacija insulina u jetri i masnom tkivu poremećena kod *Mif*<sup>-/-</sup> miševa, što se odrazilo na njihov odgovor na intraperitonealni test tolerancije na glukozu, u kojem su *Mif*<sup>-/-</sup> miševi pokazali sličan insulinski odgovor kao wt životinje, ali su

imali poremećen klirens glukoze (60,61). Dodatno, brojne studije su pokazale da nedostatak MIF-a dovodi do poremećaja, kako sistemске, tako i hipokampalne insulinske osetljivosti, dok je insulinska signalizacija u prefrontalnom korteksu bila nepromenjena (62,63). Sa druge strane, postoje studije koje su pokazale da delecija gena *Mif* dovodi do poboljšanja insulinske osetljivosti i tolerancije na glukozu, kao i da *Mif*<sup>-/-</sup> miševi imaju smanjenu sistemsku inflamaciju i ne razvijaju insulinsku rezistenciju (42,64).

Pored brojnih literaturnih podataka o tome da MIF reguliše različite metaboličke procese, sami mehanizmi metaboličkih efekata MIF-a nisu dovoljno razjašnjeni. Glukokortikoidni receptor se izdvaja kao jedan od mogućih posrednika u ovim procesima, s obzirom da je poznato da se *MIF*<sup>-/-</sup> miševi odlikuju povećanom koncentracijom glukokortikoida u cirkulaciji i povećanom aktivacijom glukokortikoidnog receptora u limfnim čvorovima, dok je njegova ekspresija smanjena u pankreasnim ostrvcima, masnom tkivu i jetri (60,65). Imajući u vidu navedene podatke, postavljen je cilj naše studije da se utvrdi da li MIF utiče na lipidni metabolizam u visceralnom masnom tkivu i jetri preko glukokortikoidnih hormona kod *MIF*<sup>-/-</sup> životinja u normalnim uslovima, kao i u uslovima energetske opterećenja izazvanog ishranom obogaćenom 20% rastvorom fruktoze.

#### *Delecija gena Mif i ishrana obogaćena fruktozom dovode do razvoja sistemске insulinske rezistencije ne menjajući lipidni status u krvi*

Rezultati naše studije su pokazali da je režim ishrane obogaćene fruktozom, u trajanju od 9 nedelja, doveo do povećanja energetske unosa, ali nije uticao na ukupnu telesnu masu. Međutim, kombinacija nedostatka gena *Mif* i ishrane obogaćene fruktozom uzrokovala je povećanje mase visceralnog masnog tkiva i razvoj visceralne gojaznosti usled hipertrofije adipocita (66). Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima studije *Serre-Beinier* i saradnika, koji su pokazali da kod *MIF*<sup>-/-</sup> miševa starosti 4 meseca dolazi do povećanog unosa hrane, povećanja telesne mase i razvoja visceralne gojaznosti u odnosu na wt miševе (59). Kao što je već pomenuto, fruktoza je lipogeni šećer koji stimuliše *de novo* lipogenezu i povećava akumulaciju triglicerida u masnom tkivu i jetri dovodeći do pojave dislipidemije, visceralne gojaznosti i insulinske rezistencije. Iako su brojna istraživanja zabeležila povećanje koncentracije cirkulišućih triglicerida nakon ishrane obogaćene fruktozom (67,68), u našoj studiji nije došlo do promene nivoa triglicerida i slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji *MIF*<sup>-/-</sup> miševa nakon ishrane obogaćene fruktozom.

Prethodna istraživanja ukazuju na to da belo masno tkivo kod gojaznih osoba oslobađa MIF, koji je uključen u metaboličke i inflamatorne procese koji dovode do razvoja T2D (41,65). Pokazano je da MIF utiče na glukozni metabolizam na više načina: povećava oslobađanje insulina iz pankreasa (52), modifikuje glikolizu u masnom tkivu i skeletnim mišićima i utiče na insulinsku rezistenciju adipocita posredovanu signalnim putem TNF-a (48). Međutim, literaturni podaci o ulozi MIF-a u regulaciji glukozne homeostaze su različiti. U našoj studiji, kod svih *MIF*<sup>-/-</sup> miševa, bez obzira na režim ishrane, primećena je sistemska insulinska rezistencija koja se odlikovala pojavom hiperglikemije, hiperinsulinemije i promenjenom tolerancijom na glukozu i insulin (66). Sa druge strane, u studiji *Verschuren* i saradnika (42) nije došlo do razvoja visceralne gojaznosti i zabeležena je smanjena koncentracija insulina i glukoze natašte, kao i poboljšana tolerancija na glukozu i insulin kod *Ldlr*<sup>-/-</sup> miševa sa deletiranim genom *Mif*. Do sličnih nalaza su došli i *Finucane* i saradnici (57), koji su pokazali da nije došlo do razvoja insulinske rezistencije nakon ishrane sa visokim sadržajem masti kod gojaznih *MIF*<sup>-/-</sup> miševa. Nasuprot ovim nalazima, *Serre-Beinier* i saradnici (59) prijavili su da delecija gena *Mif* dovodi do hiperinsulinemije i poremećaja tolerancije na glukozu kod odraslih miševa, u odnosu na wt miševе. Dodatno, *Nikolić* i saradnici (60) su pokazali da odsustvo MIF-a uzrokuje povećanje koncentracije glukoze u krvi i smanjenje tolerancije na glukozu. Isti autori su pokazali da se insulinska rezistencija

razvija kod MIF<sup>-/-</sup> životinja, ali tek nakon uvođenja ishrane sa visokim sadržajem masti (69). Ovi kontradiktorni rezultati istraživanja ukazuju na složenu ulogu MIF-a u glukoznom metabolizmu i održavanju energetske homeostaze, kao i na zavisnost ove regulacije od starosti životinja i njihove ishrane.

*Uticaj delecije gena Mif i glukokortikoidnih hormona na razvoj visceralne gojaznosti nakon ishrane obogaćene fruktozom*

Kao što je ranije pomenuto, glukokortikoidni hormoni imaju dvojaku ulogu u metabolizmu lipida masnog tkiva, jer mogu stimulirati i proces lipogeneze i proces lipolize u zavisnosti od hormonalnih i/ili nutritivnih uslova (25). Iako postoje dokazi da povećane koncentracije glukokortikoida dovode do poremećene tolerancije na glukozu i imunosupresije kod miševa sa deletiranim *Mif* genom (60), njihovi efekti na lipidni metabolizam u visceralnom masnom tkivu su još uvek nepoznati. Naši rezultati su pokazali da povećanje koncentracije kortikosterona u visceralnom masnom tkivu kod MIF<sup>-/-</sup> životinja hranjenih fruktozom, koje je bilo praćeno povećanjem nivoa enzima prereceptorskog metabolizma glukokortikoida (nivoi proteina 11 $\beta$ HSD-1 i H6PDH su bili povišeni), kao i povećanjem nivoa proteina GR (66). Za razliku od ovih rezultata, Nikolić i saradnici su prijavili nižu koncentraciju proteina GR u masnom tkivu i povećanu koncentraciju kortikosterona u plazmi (60), dok je u drugom istraživanju pokazano da je nivo kortikosterona u plazmi bio nepromenjen kod MIF<sup>-/-</sup> miševa (70).

Sa ciljem da se utvrdi da li MIF ostvaruje svoj uticaj na lipidni metabolizam pod energetskim opterećenjem, pristupilo se histološkoj analizi tkiva. Ustanovljeno je da kombinacija ishrane obogaćene fruktozom i nedostatka gena *Mif* povećava prečnik i površinu adipocita, što dovodi do promene morfologije adipocita i hipertrofije masnog tkiva samo kod MIF<sup>-/-</sup> miševa hranjenih fruktozom (66). Kao što je već rečeno, povećanje mase masnog tkiva je složen proces koji pored hipertrofije podrazumeva i hiperplaziju tokom koje dolazi do proliferacije preadipocita, njihove diferencijaciju u zrele adipocite i indukcije ključnih gena uključenih u metabolizam lipida (71). Primenom RT-qPCR metode, u ovoj studiji, zabeleženo je povećanje nivoa iRNK za *Fas* i *Acc* u visceralnom masnom tkivu MIF<sup>-/-</sup> životinja na ishrani obogaćenoj fruktozom. Enzimi FAS i ACC su direktno transkripciono regulisani od strane SREBP1c, čiju aktivnost regulišu glukokortikoidi i insulin (72). U skladu sa tim, metodom Western blot-a je pokazano da je nivo proteina SREBP1c značajno povećan u visceralnom masnom tkivu MIF<sup>-/-</sup> miševa na ishrani obogaćenoj fruktozom (66). Pored SREBP1c proteina, i drugi transkripcioni regulator adipogeneze, PPAR $\gamma$ , bio je značajno povećan u visceralnom masnom tkivu samo kod MIF<sup>-/-</sup> miševa hranjenih fruktozom (66). Pored aktivnosti u lipogenezi, značajan lipolitički efekat glukokortikoida je takođe zabeležen u različitim *in vitro* i *in vivo* studijama. Međutim, u našoj studiji nije primećena aktivacija lipolitičkih procesa kod MIF<sup>-/-</sup> miševa na ishrani obogaćenoj fruktozom, o čemu nam govori nepromenjena ekspresija lipolitičkog gena *Hsl*, koji je pozitivno regulisan delovanjem glukokortikoida (66).

*Uticaj delecije gena Mif i glukokortikoidnih hormona na aktivaciju lipogeneze i inhibiciju  $\beta$ -oksidacije u jetri nakon ishrane obogaćene fruktozom*

Ranija istraživanja su pokazala da ishrana sa visokim sadržajem fruktoze utiče na lipidni metabolizam u jetri kroz razvoj hronične inflamacije niskog intenziteta (73), dok inflamatorni medijator MIF doprinosi nastanku i razvoju steatoze jetre i NASH-a (41). Iz tog razloga je jedan od ciljeva našeg istraživanja bio da se ispita osnovna uloga plejotropnog citokina MIF-a u poremećajima lipidnog metabolizma u jetri i ektopičnoj akumulaciji lipida izazvanoj ishranom obogaćenom fruktozom. Studija koju su uradili Donnelli i saradnici pokazala je da najveća količina triglicerida u jetri kod pacijenata sa NAFLD-om potiče od priliva masnih

kiselina iz masnog tkiva, a u manjoj meri iz hranljivih materija i *de novo* lipogeneze (19). Povećano unošenje cirkulišućih lipida u jetru, posebno lipoproteina i slobodnih masnih kiselina, povezano je sa povećanjem koncentracije membranskih proteina koji su uključeni u transport lipida (74). Ova hipoteza je takođe potvrđena u našoj studiji, u kojoj je koncentracija proteina CD36 (translokaza masnih kiselina) bila povećana kod MIF<sup>-/-</sup> miševa hranjenih fruktozom, dok su koncentracije triglicerida i slobodnih masnih kiselina ostale nepromenjene u krvi svih životinja (75). Kako je CD36 zadužen za transport masnih kiselina iz krvotoka u jetru, može se zaključiti da je neizmenjena koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi posledica njihovog pojačanog priliva u jetru posredstvom proteina CD36.

Transkripcioni faktori, SREBP1c, ChREBP i LXRA/β, predstavljaju važne regulatore *de novo* lipogeneze u jetri. Insulin ostvaruje svoje efekte na ekspresiju lipogenih gena *Acc* i *Fas* menjajući aktivnost SREBP1c regulatora, dok glukoza deluje na ove enzime aktivirajući ChREBP (32). Ova dva transkripciona regulatora sinergistički deluju na ekspresiju enzima uključenih u *de novo* lipogenezu kao odgovor na hiperglikemiju i hiperinsulinemiju (76). Rezultati naše studije su potvrdili da je ishrana obogaćena fruktozom dovela do aktivacije lipogeneze u jetri, usled povećanja nivoa proteina SREBP1c, ChREBP i LXRA/β, kao i povećanja ekspresije enzima FAS kod miševa na fruktoznoj ishrani u poređenju sa wt životinjama (75). Dodatno, metodom Western blot-a je pokazan povećan sadržaj proteina ACC kod MIF<sup>-/-</sup> životinja na fruktoznoj ishrani. Ovi rezultati su u skladu sa studijom drugih autora koja je pokazala da je ekspresija *Acc* i *Fas* gena u jetri povećana kod MIF<sup>-/-</sup> miševa na ishrani bogatoj mastima (58). Aktivacija *de novo* lipogeneze nakon ishrane obogaćene fruktozom takođe može biti i rezultat smanjene β-oksidacije masnih kiselina regulisane transkripcionim regulatorom PPARα. Ovaj protein predstavlja senzor za lipide u jetri i reaguje na povećani priliv masnih kiselina aktivirajući transkripciju gena koji kodiraju sisteme mitohondrijalne oksidacije (77). Acil-CoA, masne kiseline i nekoliko strukturno različitih sintetičkih jedinjenja (proliferatori peroksizoma), regulišu i nivo proteina CPT1, glavnog enzima β-oksidacije (77). Rezultati naših istraživanja su pokazali da je nivo proteina PPARα smanjen kod svih životinja u poređenju sa wt miševima, dok je nivo proteina CPT1 smanjen kod MIF<sup>-/-</sup> miševa hranjenih fruktozom, što je uzrokovalo prelazak sa oksidativnog puta na put sinteze triglicerida (75).

Prekomerna konzumacija fruktoze u ishrani može dovesti do pojave lipotoksičnosti i prelaska jetre iz stanja steatoze u NASH, usled povećane podložnosti jetre povredama posredovanim oksidativnim stresom, disfunkcijom mitohondrija i pro-inflamatornim citokinima, poput TNF, IL-1β i IL-6 (78). Uočeni efekti ishrane sa visokim sadržajem fruktoze na metabolizam lipida u jetri bili su dodatno pogoršani nedostatkom gena *Mif*. Histološka analiza jetre MIF<sup>-/-</sup> miševa hranjenih fruktozom otkrila je mikrovezikularne promene i prisustvo inflamatornih reakcija (povećanje Kupferovih ćelija, regenerativne promene, fokalnu nekrozu), koje su bile praćene povećanom ekspresijom gena *Il-1β* i *Il-6*, što ukazuje na zaštitnu ulogu MIF-a u nastanku steatoze jetre i steatohepatitisa (75). Važno je napomenuti da prilikom pro-inflamatorne stimulacije ili stanja stresa, glukokortikoidni hormoni dovode do povećanja sinteze MIF-a u makrofagima, čije pro-inflamatorno dejstvo prevazilazi anti-inflamatorno delovanje glukokortikoida (49). U skladu sa tim, u našoj studiji, kod MIF<sup>-/-</sup> miševa na fruktoznoj ishrani primećen je pojačan preceptorski metabolizam glukokortikoida (povećan nivo proteina 11βHSD-1), povećan nivo GR-a u jedru i smanjen nivo ovog transkripcionog regulatora u citoplazmi, što ukazuje na aktiviranje signalnog puta glukokortikoida (79). Pored toga, kod životinjskih modela sa povećanom koncentracijom glukokortikoida prethodno su pokazani brojni poremećaji jetre, od steatoze do NASH-a, dok su ispitivanja kod ljudi zabeležila povećanje koncentracije insulina i glukoze koji stimulišu aktivnost SREBP1c i ChREBP dovodeći do povećanja ekspresije *Fas* i *Acc* (17). Poznato je i da glukokortikoidi inhibiraju β-oksidaciju smanjujući aktivnost PPARα, što uzrokuje lipotoksičnost i taloženje lipida u jetri (80), ali i da imaju sposobnost da stimulišu lipolizu u masnom tkivu i povećavaju nivo

proteina CD36, što sve zajedno dovodi do povećanog unosa slobodnih masnih kiselina u jetru (81). Naši rezultati su potvrdili da aktivacija GR-a u jetri može dovesti do povećane akumulacije lipida posredovane fruktoznom ishranom kod MIF<sup>-/-</sup> miševa, na taj način što podstiče aktivaciju SREBP1c i ChREBP, ali i olakšano preuzimanje slobodnih masnih kiselina iz krvotoka od strane transportera CD36.

*Komunikacija između visceralnog masnog tkiva i jetre u regulisanju lipidnog metabolizma kod MIF<sup>-/-</sup> životinja nakon ishrane obogaćene fruktozom*

Masno tkivo i jetra su glavni metabolički organi zaduženi za skladištenje i korišćenje energije. Iako belo masno tkivo predstavlja glavni rezervoar za skladištenje triglicerida, jetra takođe ima sposobnost akumulacije lipida kada je prisutan višak energije ili u uslovima poremećaja metabolizma masnih kiselina. Pored svoje uloge u akumulaciji triglicerida, masno tkivo je takođe i endokrini organ uključen u regulaciju sistemske metaboličke homeostaze. Faktori kao što su leptin, adiponektin i masne kiseline iz jetre i masnog tkiva imaju pleiotropno dejstvo na regulaciju metabolizma lipida i glukoze i tako deluju kao važni posrednici u komunikaciji između ova dva metabolički aktivna organa (82).

Rezultati naših istraživanja ukazuju na pojavu visceralne gojaznosti kod MIF<sup>-/-</sup> životinja uzrokovane povećanjem ekspresije gena lipogeneze i aktivnosti transkripcionih regulatora adipogeneze u uslovima energetske opterećenja fruktozom. Pored toga, sistemska insulinska rezistencija je primećena kod svih MIF<sup>-/-</sup> miševa bez obzira na ishranu (66). U stanju sistemske insulinske rezistencije, u jetri su povećana sva tri glavna izvora sinteze triglicerida: slobodne masne kiseline iz masnog tkiva, masne kiseline koje su poreklom iz cirkulišućih hilomikrona i masne kiseline koje su sintetisane *de novo* lipogenezom (31). Iako nivoi cirkulišućih slobodnih masnih kiselina i triglicerida (važnih medijatora u komunikaciji između masnog tkiva i jetre) nisu bili promenjeni, zabeleženo povećanje nivoa proteina CD36 može ukazati na povećan unos cirkulišućih lipida u jetri. Još jedan važan posrednik u komunikaciji između visceralnog masnog tkiva i jetre je leptin (83), a stanje hiperleptinemije predstavlja jednu od karakteristika NAFLD -a i NASH-a, jer je pokazano da povećane koncentracije leptina u krvi pozitivno korelišu sa stepenom steatoze jetre, koncentracijom cirkulišuće glukoze i insulina i prisustvom inflamacije (84). Nalazi ovih istraživanja su u skladu sa rezultatima naše studije, koji su pokazali povećanu koncentraciju leptina u cirkulaciji kod MIF<sup>-/-</sup> miševa, kod kojih je zabeleženo povećanje lipogeneze i smanjenje  $\beta$ -oksidacija masnih kiselina u jetri, kao i povećanje koncentracije glukoze i insulina. Ovi rezultati ukazuju na to da ishrana obogaćena fruktozom kod MIF<sup>-/-</sup> životinja aktivira adipogenezu i lipogenezu visceralnog masnog tkiva i akumulaciju lipida u jetri, što ukazuje na postojanje veze između poremećaja lipidnog metabolizma u masnom tkivu, nastanka steatoze jetre i posledičnog razvoja sistemske insulinske rezistencije (Slika 1).

## ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije su pokazali da ishrana obogaćena fruktozom dovodi do poremećaja sistemske insulinske osetljivosti i metabolizma lipida, što predstavlja osnov za razvoj gojaznosti i T2D, dok citokin MIF ima zaštitnu ulogu u razvoju visceralne gojaznosti, steatoze jetre i steatohepatitisa. S obzirom da kod MIF<sup>-/-</sup> životinja hranjenih fruktozom dolazi do aktivacije GR-a i poremećaja u metabolizmu glukoze i lipida, može se zaključiti da su štetni efekti delecije gena *Mif* najverovatnije posredovani upravo ovim mehanizmom, što je u skladu sa polaznom hipotezom da MIF ostvaruje uticaj na lipidni metabolizam u visceralnom masnom tkivu i jetri posredstvom glukokortikoidnih hormona.

## ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije - broj ugovora 451-03-47/2023-01/200007.

## Literatura

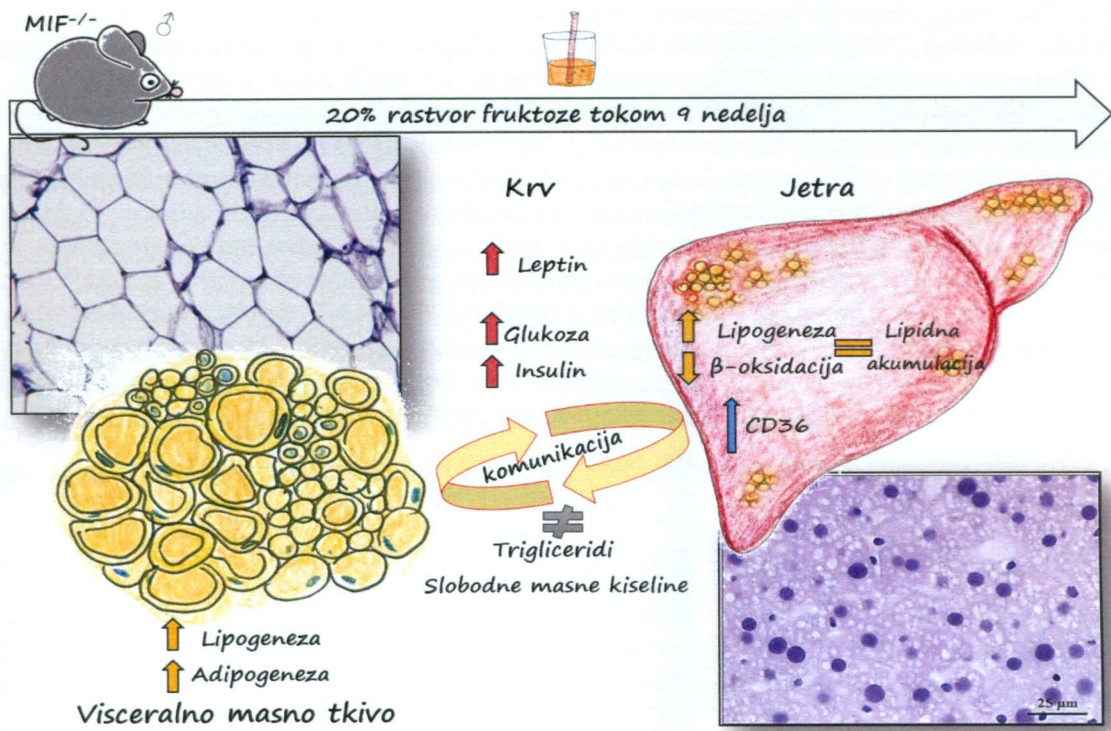
1. Sangüesa G, Roglans N, Laguna JC, Alegret M. Liquid fructose and liver insulin signaling: Molecular mechanisms controlling hepatic steatosis. In: *Molecular Nutrition: Carbohydrates*. Elsevier; 2019. p. 149–72.
2. Keim NL, Havel PJ. Fructose: Absorption and Metabolism. *Encycl Hum Nutr*. 2013 Jan 1;361–5.
3. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: A highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. Vol. 299, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2010.
4. DiMaggio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;794–800.
5. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. Dietary Fructose and Glucose Differentially Affect Lipid and Glucose Homeostasis. *J Nutr*. 2009 Jun 1;12575-12625.
6. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009 May 1;1322–34.
7. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1–17.
8. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021 Sep 1;104754.
9. Obesity and overweight [Internet]. 2021.
10. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Apr 13;30.
11. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012 Jan;1.
12. Esteve Ràfols M. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol y Nutr (English Ed)*. 2014 Feb 1;100–12.
13. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. *Endotext*. 2020 Apr 4;
14. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev*. 2013 Jan 1;359–404.
15. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2000;465–71.
16. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med* 2016 483. 2016 Mar 11;e218–e218.
17. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-induced fatty liver disease [Internet]. Vol. 13, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 1133–45.
18. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019 May 1;
19. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;1343–51.
20. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020 Apr 1;478–92.
21. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. Vol. 142, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2012. p. 711-725.e6.
22. Lê KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan 6;1760–5.
23. Keim NL, Stanhope KL, Havel PJ. Fructose and High-Fructose Corn Syrup. *Encycl Food Heal*. 2016 Jan 1;119–24.



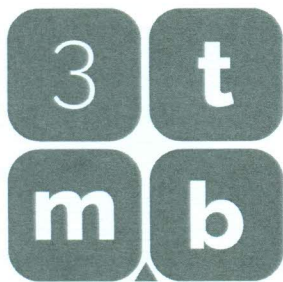
24. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016 Dec 1;R77–99.
25. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011 Nov;1500–10.
26. Wallace M, Metallo CM. Tracing insights into de novo lipogenesis in liver and adipose tissues. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Dec 1;65–71.
27. Song Z, Xiaoli AM, Yang F. Regulation and Metabolic Significance of De Novo Lipogenesis in Adipose Tissues. *Nutrients*. 2018 Oct 1;
28. Kim JB, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. *Genes Dev*. 1996 May 1;1096–107.
29. Geisler CE, Renquist BJ. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated gluco regulatory hormones. *J Endocrinol*. 2017 Jul 1;R1–21.
30. Wang Y, Viscarra J, Kim SJ, Sul HS. Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015 1611. 2015 Oct 22;678–89.
31. Choi SH, Ginsberg HN. Increased Very Low Density Lipoprotein Secretion, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Sep;353.
32. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: Lessons from genetically engineered mice. Vol. 118, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2008. p. 829–38.
33. Mandard S, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  target genes. *Cell Mol Life Sci C* 2004 614. 2004 Feb;393–416.
34. Chrousos GP, Charmandari E, Kino T. Glucocorticoid action networks—an introduction to systems biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;563–4.
35. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb 1;55–89.
36. Lettéron P, Brahim-Bourouina N, Robin MA, Moreau A, Feldmann G, Pessayre D. Glucocorticoids inhibit mitochondrial matrix acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid beta-oxidation. *Am J Physiol*. 1997;
37. Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites. *Front Immunol*. 2021 Nov 5;4656.
38. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec 15;113:1796–808.
39. Castoldi A, De Souza CN, Saraiva Câmara NO, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*. 2015;1.
40. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Jan 4;117:175.
41. Morrison MC, Kleemann R. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Obesity, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Associated Hepatic Co-Morbidities: A Comprehensive Review of Human and Rodent Studies. *Front Immunol*. 2015;
42. Verschuren L, Kooistra T, Bernhagen J, Voshol PJ, Ouwens DM, van Erk M, et al. MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease. *Circ Res*. 2009 Jul 2;99–107.
43. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science*. 1966;80–2.
44. Weiser WY, Temple PA, Witek-Giannotti JS, Remold HG, Clark SC, David JR. Molecular cloning of a cDNA encoding a human macrophage migration inhibitory factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;7522–6.
45. Suzuki M, Sugimoto H, Nakagawa A, Tanaka I, Nishihira J, Sakai M. Crystal structure of the macrophage migration inhibitory factor from rat liver. *Nat Struct Biol* 1996 33. 1996;259–66.
46. Sugimoto H, Suzuki M, Nakagawa A, Tanaka I, Nishihira J. Crystal structure of macrophage migration inhibitory factor from human lymphocyte at 2.1 Å resolution. *FEBS Lett*. 1996 Jul 1;145–8.
47. Bozza M, Satoskar AR, Lin G, Lu B, Humbles AA, Gerard C, et al. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med*. 1999 Jan 18;341–6.
48. Toso C, Emamaullee JA, Merani S, Shapiro AMJ. The role of macrophage migration inhibitory factor on glucose metabolism and diabetes. *Diabetologia*. 2008 Nov;1937–46.

49. Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature*. 1995 Sep 7;68–71.
50. Bacher M, Metz CN, Calandra T, Mayer K, Chesney J, Lohoff M, et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jul 23;7849.
51. Sakaue S, Nishihira J, Hirokawa J, Yoshimura H, Honda T, Aoki K, et al. Regulation of macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression by glucose and insulin in adipocytes in vitro. 1999 Jun;
52. Waeber G, Calandra T, Roduit R, Haefliger JA, Bonny C, Thompson N, et al. Insulin secretion is regulated by the glucose-dependent production of islet beta cell macrophage migration inhibitory factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Apr 29;4782–7.
53. Dandona P, Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tripathy C, Hofmeyer D, et al. Increased plasma concentration of macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;5043–7.
54. Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc*. 2012;622–33.
55. Veličković N, Djordjevic A, Vasiljević A, Bursać B, Milutinović DV, Matić G. Tissue-specific regulation of inflammation by macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoids in fructose-fed Wistar rats. *Br J Nutr*. 2013 Aug 3;456–65.
56. Sánchez-Zamora YI, Rodriguez-Sosa M. The role of MIF in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;
57. Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Harford KA, Morrison M, Baugh J, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency ameliorates high-fat diet induced insulin resistance in mice with reduced adipose inflammation and hepatic steatosis. Nerurkar P V., editor. *PLoS One*. 2014 Nov 20;1–14.
58. Heinrichs D, Berres ML, Coeuru M, Knauel M, Nellen A, Fischer P, et al. Protective role of macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic steatohepatitis. *FASEB J*. 2014 Dec 13;5136–47.
59. Serre-Beinier V, Toso C, Morel P, Gonelle-Gispert C, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency leads to age-dependent impairment of glucose homeostasis in mice. *J Endocrinol*. 2010 Sep 1;297–306.
60. Nikolic I, Vujicic M, Saksida T, Berki T, Stosic-Grujicic S, Stojanovic I. The role of endogenous glucocorticoids in glucose metabolism and immune status of MIF-deficient mice. *Arch Biol Sci*. 2013 Aug 15;499–505.
61. Vujicic M, Senerovic L, Nikolic I, Saksida T, Stosic-Grujicic S, Stojanovic I. The critical role of macrophage migration inhibitory factor in insulin activity. *Cytokine*. 2014;39–46.
62. Djordjevic A, Bursać B, Veličković N, Gligorovska L, Ignjatović D, Tomić M, et al. Disturbances of systemic and hippocampal insulin sensitivity in macrophage migration inhibitory factor (MIF) knockout male mice lead to behavioral changes associated with decreased PSA-NCAM levels. *Horm Behav*. 2017;
63. Vratarić M, Šenk V, Bursać B, Gligorovska L, Ignjatović D, Kovačević S, et al. Fructose diet ameliorates effects of macrophage migration inhibitory factor deficiency on prefrontal cortex inflammation, neural plasticity, and behavior in male mice. *BioFactors*. 2023 Jan 1;90–107.
64. Kleemann R, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: critical role in obesity, insulin resistance, and associated comorbidities. *Mediators Inflamm*. 2010 Feb 9;610479.
65. Kim BS, Pallua N, Bernhagen J, Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor protein superfamily in obesity and wound repair. *Exp Mol Med*. 2015;e161.
66. Gligorovska L, Bursać B, Kovačević S, Veličković N, Matić G, Djordjevic A. Mif deficiency promotes adiposity in fructose-fed mice. *J Endocrinol*. 2019 Feb 1;133–45.
67. Bursać BN, Djordjevic AD, Vasiljević AD, Milutinović DDV, Veličković NA, Nestorović NM, et al. Fructose consumption enhances glucocorticoid action in rat visceral adipose tissue. *J Nutr Biochem*. 2013;1166–72.
68. Lê KA, Faeh D, Stettler R, Ith M, Kreis R, Vermathen P, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;1374–9.
69. Saksida T, Stosic-Grujicic S, Timotijevic G, Sandler S, Stojanovic I. Macrophage migration inhibitory factor deficiency protects pancreatic islets from palmitic acid-induced apoptosis. *Immunol Cell Biol*. 2012 Aug;688–98.
70. Conboy L, Varea E, Castro JE, Sakouhi-Ouertatani H, Calandra T, Lashuel HA, et al. Macrophage migration inhibitory factor is critically involved in basal and fluoxetine-stimulated adult hippocampal cell proliferation and in anxiety, depression and memory-related behaviors. *Mol Psychiatry*. 2011 May 23;533–47.
71. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev*. 2001 Nov 1;239–54.

72. Kim JB, Sarraf P, Wright M, Yao KM, Mueller E, Solanes G, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest.* 1998 Jan 1;1–9.
73. Liu L, Mei M, Yang S, Li Q. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition. Vol. 2014, *Mediators of Inflammation.* Hindawi Publishing Corporation; 2014.
74. Geng Y, Faber KN, de Meijer VE, Blokzijl H, Moshage H. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? *Hepatol Int* 2021 151. 2021 Feb 6;21–35.
75. Gligorovska L, Teofilović A, Vojnović Milutinović D, Miladinović N, Kovačević S, Veličković N, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency aggravates effects of fructose-enriched diet on lipid metabolism in the mouse liver. *BioFactors.* 2021;
76. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): Two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. In: *Biochimie.* Elsevier; 2005. p. 81–6.
77. Reddy JK, Hashimoto T. Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: an adaptive metabolic system. *Annu Rev Nutr.* 2001;193–230.
78. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM An Int J Med.* 2010 Nov 13;71.
79. Gligorovska L, Teofilović A, Vojnović Milutinović D, Miladinović N, Kovačević S, Veličković N, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency aggravates effects of fructose-enriched diet on lipid metabolism in the mouse liver. *BioFactors.* 2021 May 1;363–75.
80. Marino JS, Stechschulte LA, Stec DE, Nestor-Kalinoski A, Coleman S, Hinds TD. Glucocorticoid receptor  $\beta$  induces hepatic steatosis by augmenting inflammation and inhibition of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)  $\alpha$ . *J Biol Chem.* 2016 Dec 9;25776–88.
81. D'souza AM, Beaudry JL, Szigiato AA, Trumble SJ, Snook LA, Bonen A, et al. Consumption of a high-fat diet rapidly exacerbates the development of fatty liver disease that occurs with chronically elevated glucocorticoids. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2012 Apr 15;G850–63.
82. Ye D wei, Rong X lu, Xu A min, Guo J. Liver-adipose tissue crosstalk: A key player in the pathogenesis of glucolipid metabolic disease. *Chinese J Integr Med* 2017 236. 2017 Aug 10;410–4.
83. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McCorkle K, et al. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem.* 2001 Feb 23;5629–35.
84. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: A hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2011;50–4.



Slika 1. Komunikacija između visceralnog masnog tkiva i jetre u regulaciji lipidnog metabolizma kod MIF<sup>-/-</sup> miševa na ishrani obogaćenoj fruktozom (autor ilustracije Ana Dorđević).



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

## IMPRESUM

### Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

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

Urednik

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

Uređivački odbor

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

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

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

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

Recenzenti

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

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

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

Štampa

**Curent Print**, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

**Godišnje**

Tiraž

**100 primeraka**

## Trendovi u molekularnoj biologiji Trends in Molecular Biology

### Autori

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



CIP - Каталогизacija y publikaciji  
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

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

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