Souhrn

Jaterní mitochondrií jsou nezbytné pro zachování energetické a buněčné homeostázy prostřednictvím několika základních metabolických drah, kterými jsou β-oxidace, cyklus trikarboxylových kyselin, dýchací řetězec, ketogeneze a syntéza ATP. Poškození těchto drah může vést k selhání energetické homeostázy, často provázené porušením jaterních funkcí. V rozvoji nealkoholového steatotického onemocnění jater (NAFLD) mohou mitochondrie hrát roli jak v adaptaci, tak i v progresi tohoto onemocnění. Výsledky *in vitro* a *in vivo* pokusů a klinických studií týkající se mitochondriální respirace v průběhu rozvoje NAFLD nejsou zcela jednoznačné. Cílem této disertační práce, která je koncipována jako komentovaný soubor publikovaných prací, bylo zavést *in vitro* a *in vivo* modely NAFLD pro hodnocení respirace mitochondrií, které mohou být použity pro detailnější studium změn při rozvoji NAFLD.

Výsledky předložené práce ukázaly, že buňky HepaRG a HepG2 linií se odlišně adaptují na expozici volným mastným kyselinám (FFAs). Zjistili jsme, že stimulovaná mitochondriální respirace byla spojena s lipotoxicitou v případě HepaRG buněk vystavených FFAs, což však nebylo pozorováno u HepG2 buněk. Tato zjištění naznačují, že buňky HepaRG jsou vhodnější pro hodnocení adaptací respiračních funkcí mitochondrií v námi zavedeném *in vitro* modelu časné fáze nealkoholové steatohepatitidy (NASH). Ačkoli HepG2 linie může být vhodná pro studium pozdních stádií NASH, zejména po expozici palmitátu (PA), měly by HepG2 buňky být kultivovány v nepřítomnosti kolagenu I. V této studii jsme jako první prokázali, že důvodem zvýšené citlivosti HepG2 buněk kultivovaných na kolagenu I k lipotoxicitě PA je poškození zprostředkované integrinem. V *in vivo* podmínkách jsme na myším modelu NASH indukovaným dietou západního stylu prokázali, že mitochondrie s rozvojem fibrózy vykazují adaptaci, která se projeví snížením respirace aktivované sukcinátem i snížením aktivity sukcinátdehydrogenázy. Tyto nálezy naznačují, že inhibice sukcinátdehydrogenázy představuje adaptivní mechanismus, který má vést ke snížení přísunu substrátů do dýchacího řetězce a tím k prevenci nadměrné produkce reaktivních forem kyslíku.

Závěrem lze konstatovat, že se nám podařilo zavést dva *in vitro* modely pro studium změn mitochondriální respirace v časných a pozdních fázích NAFLD a charakterizovat a podrobněji popsat nutriční *in vivo* model NASH provázený rozvojem fibrózy. Závěry práce jsou v souladu s nejčastěji akceptovanou hypotézou, že mitochondriální respirace se zvyšuje v časných stádiích NAFLD, zatímco v pozdních stádiích dochází k jejímu snížení. Pochopení změn funkce mitochondrií v různých stádiích NAFLD může přispět k lepšímu porozumění progrese tohoto onemocnění a vést k vývoji cílenější léčby.