

Souhrn

Jaterní mitochondrie hrají centrální úlohu v hlavních metabolických cestách lidského organismu. V této práci jsme studovali farmakologické ovlivnění jejich funkce *in vitro* pomocí dvou nových protinádorových léků: 3-brompyruvátu a α -tokoferylsukcinátu. Metabolické ovlivnění funkce jaterních mitochondrií bylo navozeno *in vivo* na potkanech krmených dietou s vysokým obsahem mastných kyselin a cholesterolu.

Toxicita 3-brompyruvátu *in vitro* byla hodnocena v primárních kulturách hepatocytů potkana a myši. Účinek nových protinádorových léků na jaterní mitochondrie byl studován v suspenzi mitochondrií, homogenátu nebo permeabilizovaných buněk. Ke zhodnocení farmakologického a metabolického vlivu na mitochondriální funkce jater bylo využito respirometrie s vysokým rozlišením.

3-brompyruvát způsoboval morfologické i funkční poškození hepatocytů v kultuře. Toto poškození bylo doprovázeno zvýšenou tvorbou reaktivních forem kyslíku a poruchou mitochondriálních funkcí. 3-Brompyruvát snižoval konzumpci kyslíku mitochondrií energizovaných substráty pro komplexy I a II. α -Tokoferylsukcinát inhiboval sukcinát-dependentní respiraci jaterních mitochondrií. Stupeň inhibice byl závislý na použitém experimentálním modelu a na respiračním stavu. Nejvíce citlivé k účinkům α -tokoferylsukcinátu byly izolované mitochondrie v suspenzi, nejméně citlivým modelem byly permeabilizované hepatocyty.

Dieta s vysokým obsahem tuků způsobovala změnu mitochondriálních funkcí jater, která byla závislá na délce podávání diety. Po třech týdnech jsme pozorovali zvýšení maximální kapacity oxidativní fosforylace a celkové oxidační kapacity mitochondriálního respiračního systému. Po 12. týdnu byla pak signifikantně snížena respirace při použití substrátů Krebsova cyklu. Schopnost β -oxidace mastných kyselin byla signifikantně zvýšena už od 1. týdne, ale na konci studie po 24 týdnech jsme již nezaznamenali signifikantní rozdíl oproti kontrolám.