

## Abstrakt

Tato práce se zabývá klíčovou úlohou plektinu, univerzálního cytolinkerového proteinu, při udržování strukturní integrity a funkce jaterních epiteliálních buněk (hepatocytů a cholangiocytů). Interakce plektinu s keratinovými vlákny a buněčnými adhezemi, jako jsou desmosomy, jsou nezbytné pro stabilitu a odolnost jater za fyziologických i patologických podmínek. V naší studii jsme použili myší model, se specifickou delecí plektinu v játrech ( $Ple^{Alb}$ ), abychom prozkoumali účinky plektinu na cytoarchitekturu jater a jejich odpověď na cholestatickou zátěž. Světelná a elektronová mikroskopie odhalila, že hepatocyty s deficitem plektinu vykazují narušené sítě keratinových vláken se ztrátou typického peri-membránového rozložení a zvýšeným shlukováním keratinových filament v cytoplazmě. Tato změněná cytoarchitektura byla spojena s výraznou dysmorfologií žlučových kanáliků, jenž byli širší, více klikatější, s častými slepými koncovými kličkami, které svědčí o zhoršeném průtoku žluči a zvýšeném tlaku ve žlučovodech. Stejně tak cholangiocyty u  $Ple^{Alb}$  myši vykazovali apikobazální redistribuci keratinových vláken a dysregulované buněčné adheze, včetně kratších těsných spojů a zvýšené exprese E-Cadherinu. Navzdory těmto cytoarchitektonickým změnám nevykazovaly  $Ple^{Alb}$  myši významnou jaterní patologii bez zátěže. Při cholestatické zátěži, vyvolané podvázáním žlučových cest (BDL), podáváním 3,5-diethoxykarbonyl-1,4-dihydrokollidinu (DDC) a kyseliny cholové (CA), však  $Ple^{Alb}$  myši vykazovaly, ve srovnání s kontrolními myši, výrazně zhoršené poškození jater. To bylo charakterizováno závažnějším poškozením žlučového epitelu, zvýšenou fibrózou a zhoršenou duktulární reakcí, zejména u BDL a CA modelů. Tato studie také prokázala, že reakce na cholestatický stres u  $Ple^{Alb}$  myši zahrnovala adaptivní remodelaci žlučového systému se zvětšením intraluminálního povrchu prostřednictvím zvlnění, což může být kompenzační mechanismus ke zmírnění cholestatického poškození. Neschopnost buněk s nedostatkem plektinu účinně regulovat transportéry žlučových kyselin a udržovat integritu cytoskeletu při zátěži, však zdůraznila kritickou roli plektinu při zachování funkce jater. Celkově výsledky této práce zdůrazňují význam plektinu pro zachování integrity jaterních epiteliálních buněk, zejména tváří v tvář cholestatickým výzvám.