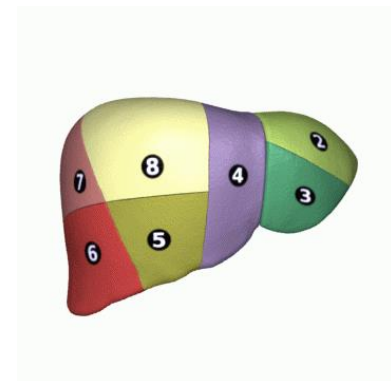
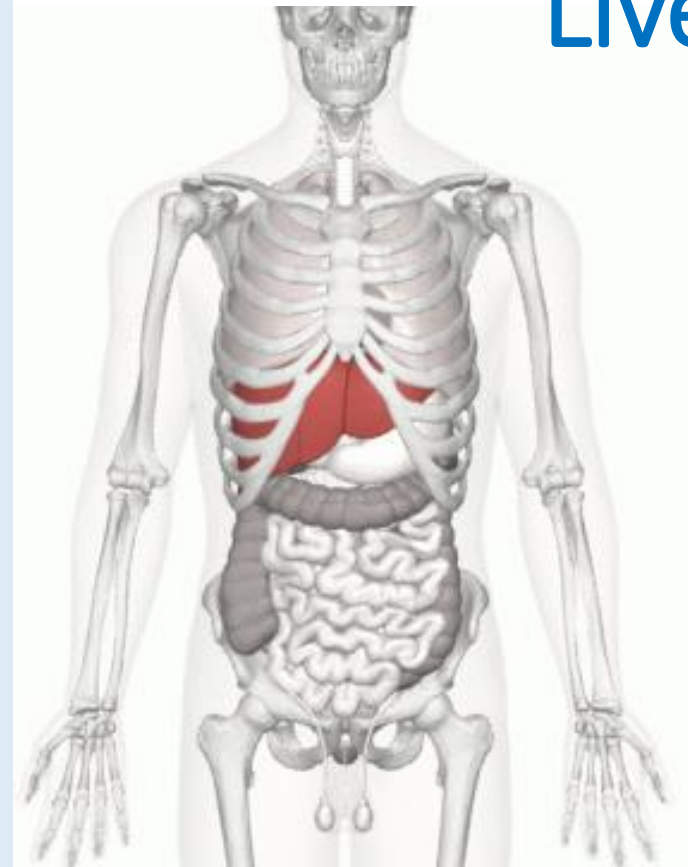


Liver 2026

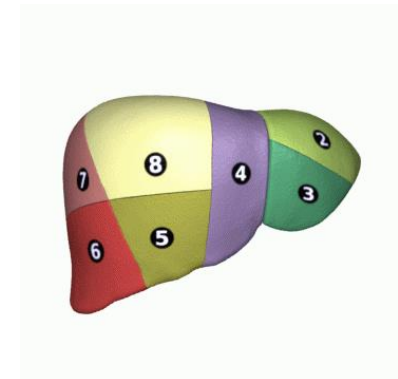
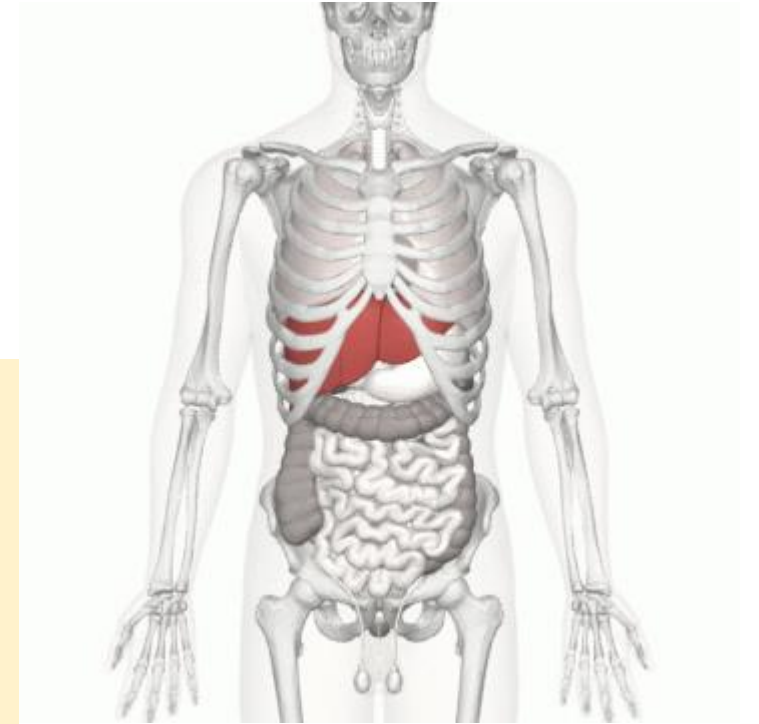
Liver

- in Greek - *hepar*
- located in the **right upper quadrant** of the abdomen, below the diaphragm
- the **second largest organ** in our body (skin is in the first place)
- the **largest internal organ**
- weighs approximately **1,5 kg**
- **4 lobes** (right, left, quadrate, and caudate),
8 segments



Liver

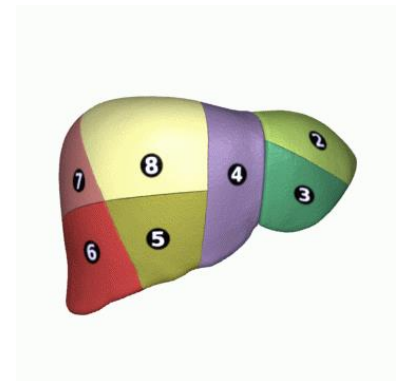
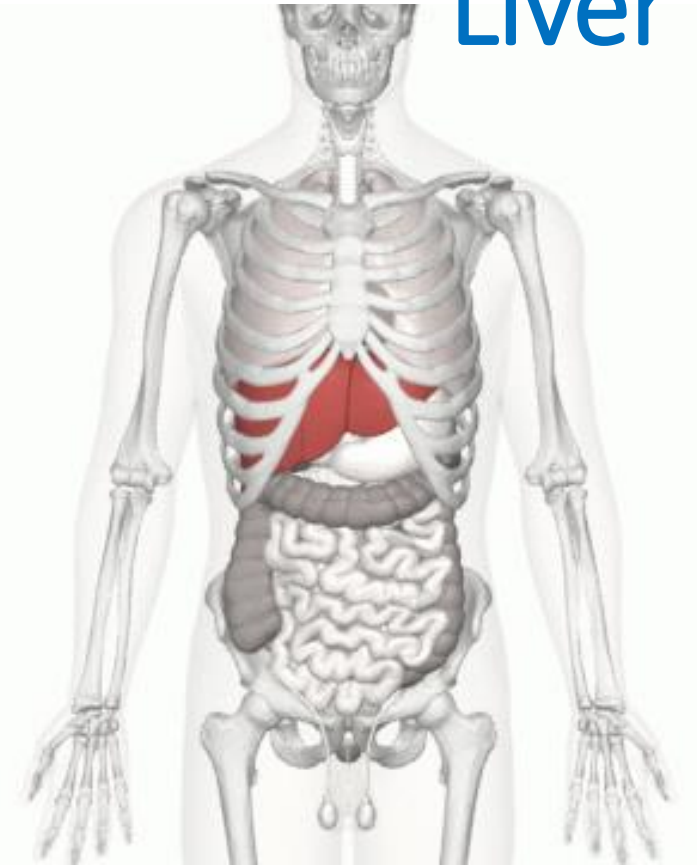
- a **vital organ** → liver transplantation is the only option for complete liver failure
- **~500(!) functions**
 - → cells
 - → **unique blood supply**



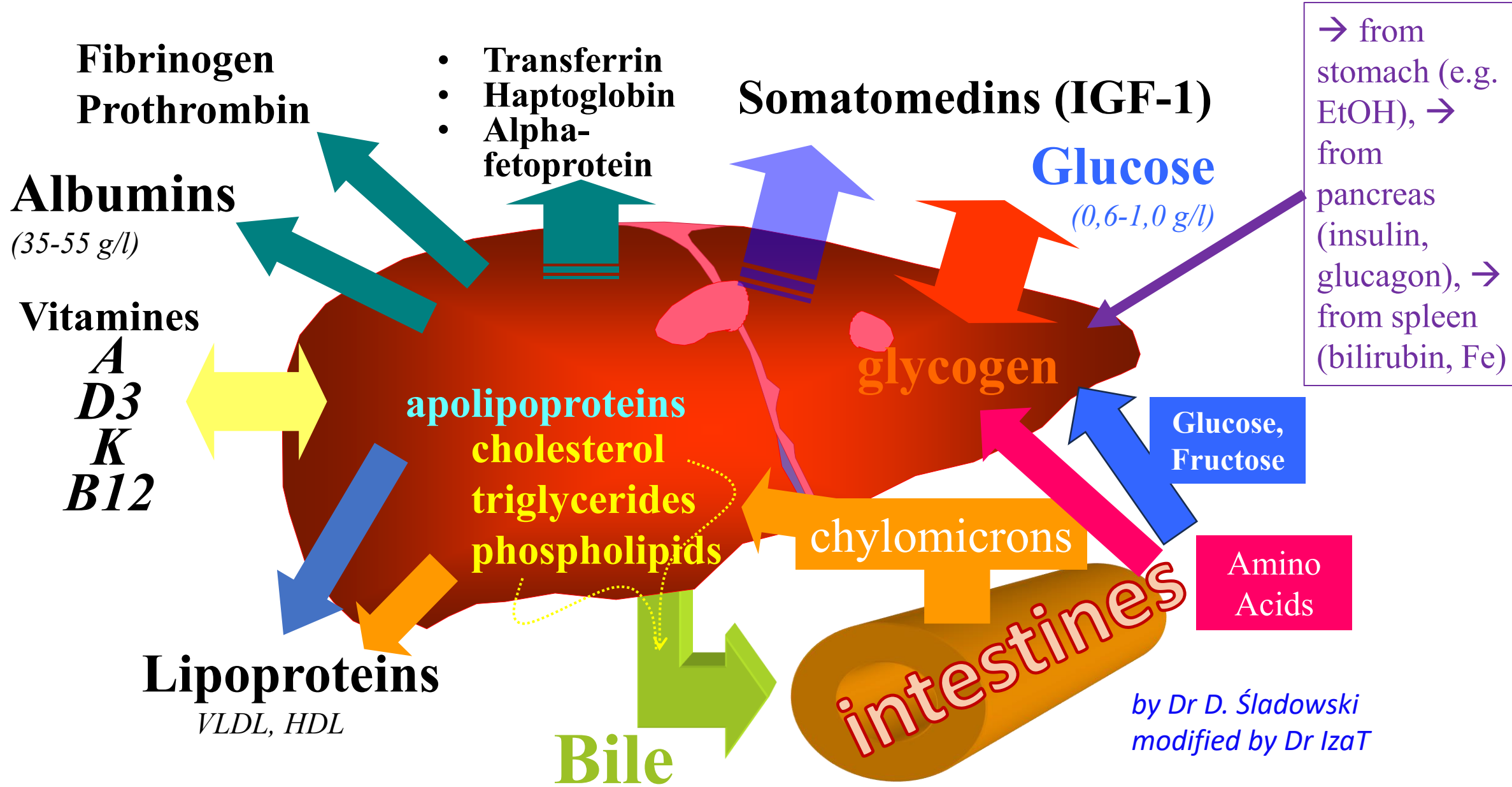
- cells:

1. **hepatocytes** (60-70% of liver mass)
2. **Kupffer cells** = hepatic macrophages
3. **Ito cells** = perisinusoidal fat cells = lipocytes = hepatic stellate cells (HSC)
4. other:
 - i. **endothelial cells of sinusoids**
 - ii. **cholangiocytes** – cells of bile ductules and ducts (3-5% of liver mass)
 - iii. **pit cells** = granular cells = NK cells

Liver



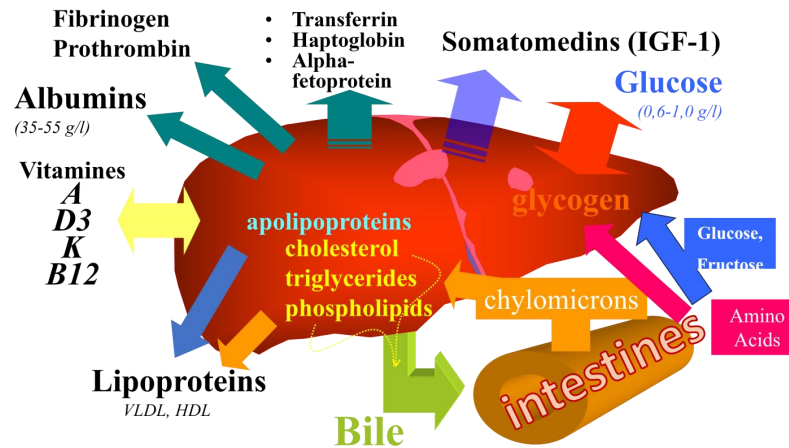
The **liver** have a lot of different functions, most of which are performed by the **hepatocytes**



by Dr D. Śladowski
modified by Dr IzaT

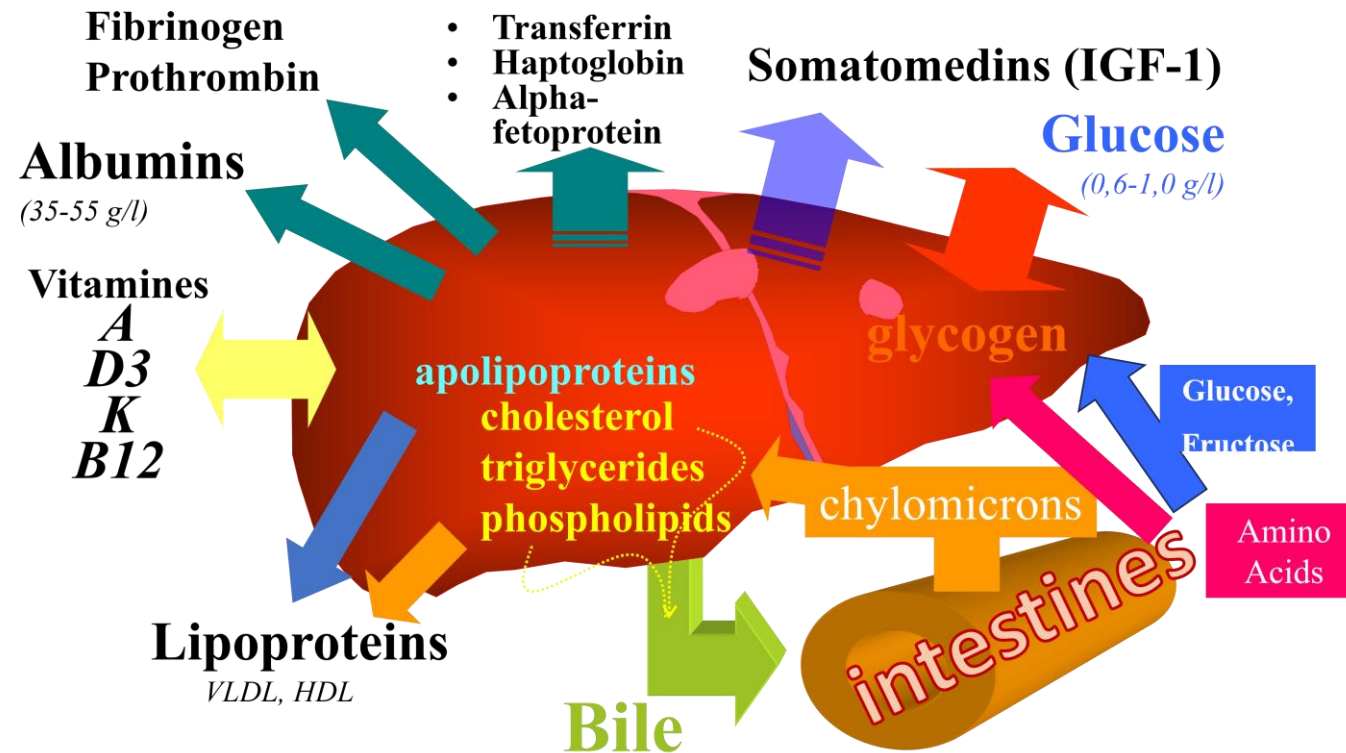
The liver performs metabolic functions:

- metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins
- biotransformation of xenobiotics and other compounds

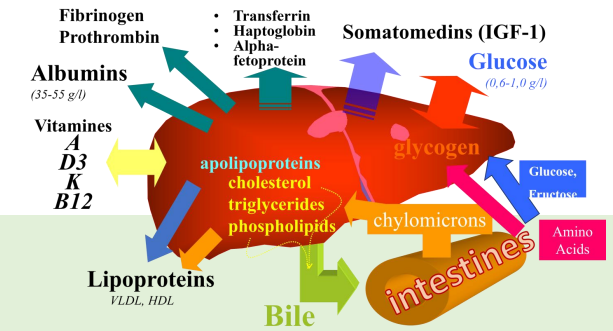


Liver participate in **digestion** through the production of the bile (the primary **bile salts & phospholipids**)
→ **fats emulsification**

Liver storages of many essential nutrients (glucose as glycogen, fatty acids), vitamins (A, D, E, K, B12), and minerals (iron-Fe, copper-Cu)



Liver- metabolic function



Hepatocytes take part in **metabolism of** :

- (1) carbohydrates** maintaining normal blood glucose level via **/a/** storage of glucose as glycogen, **/b/** glycogen breakdown and glucose release, **/c/** glucose synthesis
- (2) lipids** **/a/** degradation of chylomicrons to fatty acids and glycerol, **/b/** production of VLDLs, HDLs, cholesterol, phospholipids
- (3) proteins** **/a/** synthesis of nonessential amino acids, **/b/** synthesis of plasma proteins & peptides

Hepatocytes continuously **synthesize** large amounts of essential **plasma proteins and polypeptides**, which perform various roles:

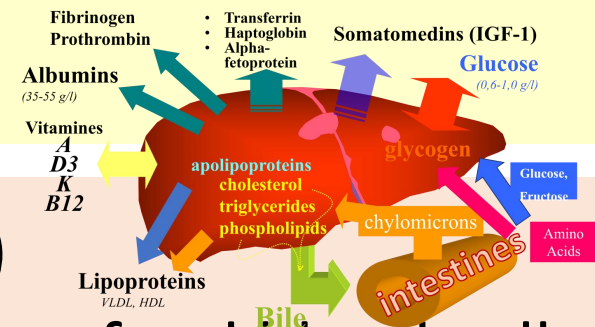
- **albumins**

- maintain oncotic pressure in the blood, which draws extracellular fluid back into the capillaries
- transport many substances: hormones, bilirubin, drugs, etc.

- **angiotensinogen**

Angiotensinogen, α_2 -globulin, is cleaved by renin (an enzyme produced in the kidneys) to angiotensin I, which is then cleaved in the lungs by another enzyme, ACE, to angiotensin II. Angiotensin II participates in the regulation of blood pressure (increasing it).

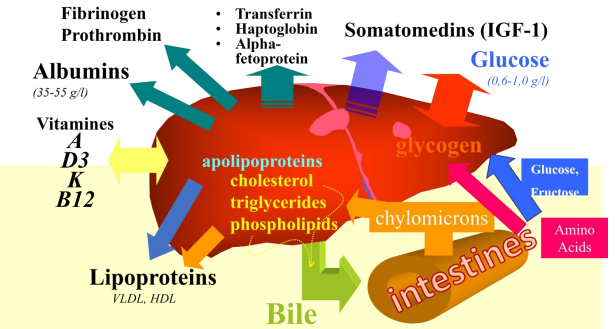
- inactive **coagulation factors**, including prothrombin and fibrinogen, which are necessary for blood clotting
- **thrombopoietin (TPO)** TPO, a glycoprotein, stimulates megakaryocyte precursor cells to differentiate into mature megakaryocytes, which form platelets responsible for blood clotting.



Ito cells synthesize erythropoietin (EPO)

EPO, a glycoprotein, is a hormone essential for the production of red blood cells. These cells are an additional source of EPO in adults. The main source of EPO in adults is fibroblasts in the kidneys

- **insulin-like growth factor 1 (IGF-1)**



IGF-1 (also known as **somatomedin C**) is a polypeptide that plays an important role in regulating cell growth and development (e.g., chondrocyte proliferation in the growth plate) and also exhibits some insulin-like activity.

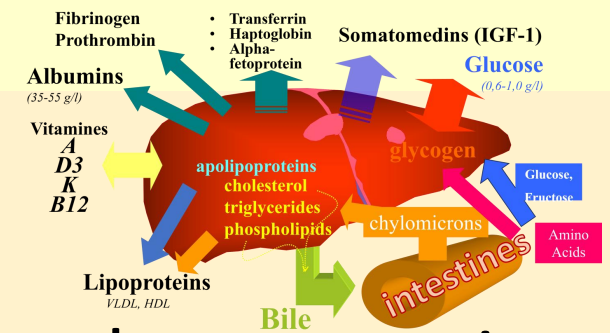
Deficiency of this hormone in childhood leads to **dwarfism**.

IGF-1 production in the liver is stimulated by **growth hormone (GH)** secreted by the pituitary gland.

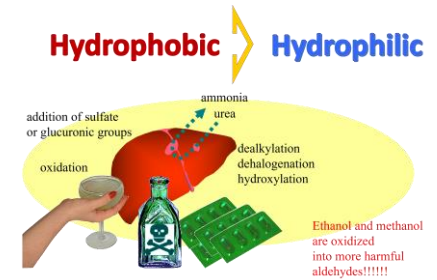
- inactive proteins of **the complement system** - part of the immune system that **(1)** enhances (complements, supplements) the ability of antibodies and phagocytic cells to remove microorganisms and damaged cells from the body, **(2)** promotes inflammation, and **(3)** attacks the cell membrane of the pathogen

The liver participates in immune processes.

- **Hepatocytes:**
 - produce complement system proteins and acute phase proteins
 - combine IgA into dimers (which are then secreted into bile)
- **Kupffer cells**
 - destroy bacteria, fungi, parasites
 - [and destroy used erythrocytes → **conversion (transformation) of heme to biliverdin and then to free toxic bilirubin and iron (Fe) ion recirculation**]



Liver- biotransformation



Enzymes in hepatocytes **metabolize (modify)**

(1) many xenobiotics such as alcohol (Et-OH) and drugs;

→ **drugs can be activated or deactivated;**

(2) toxic ammonia into urea, **toxic free bilirubin** into bilirubin glucuronide;

(3) steroid hormones (e.g., **estrogens**);

(4) vitamin D to 25 hydroxyvitamin D (25OHD)

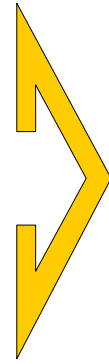
Liver- biotransformation cont.



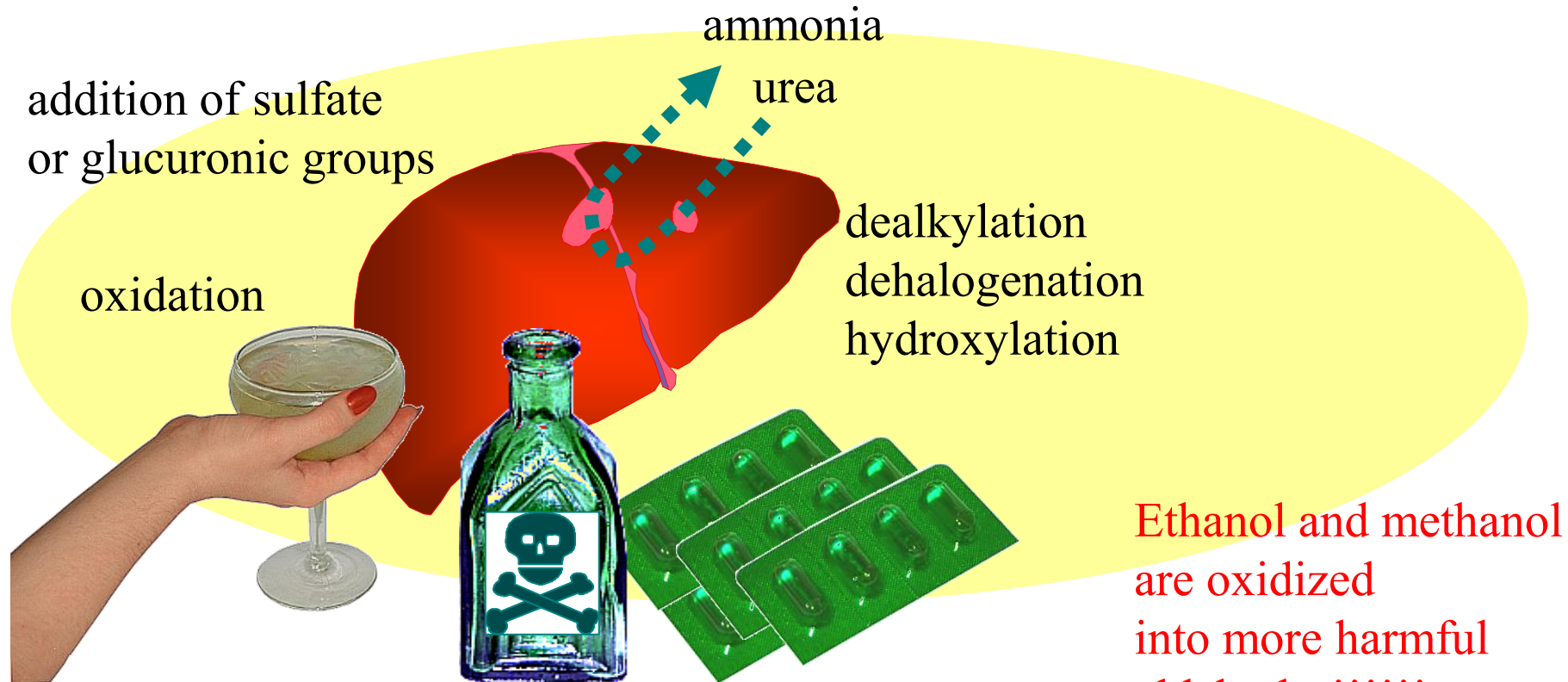
Metabolites are secreted by hepatocytes:

- 1) either into bile, then transported together with it to the duodenal lumen and finally excreted in feces**
- 2) or into the blood and excreted by the kidneys in urine**

Hydrophobic



Hydrophilic



Ethanol and methanol
are oxidized
into more harmful
aldehydes!!!!!!

*by Dr D. Śladowski
modified by Dr IzaT*

LIVER FAILURE (symptoms)

- edema (lack of albumin)
- coagulation disorders (lack of coagulation factors)
- metabolic disorders (vide supra)
- hormonal disorders (lack of albumin, impaired production and elimination)
- jaundice (increased bilirubin levels; this is a symptom!)

Loss of 80% of hepatocytes = death

Many doctors die from alcoholic, drug-induced, and post-inflammatory cirrhosis!

blood flow through the liver

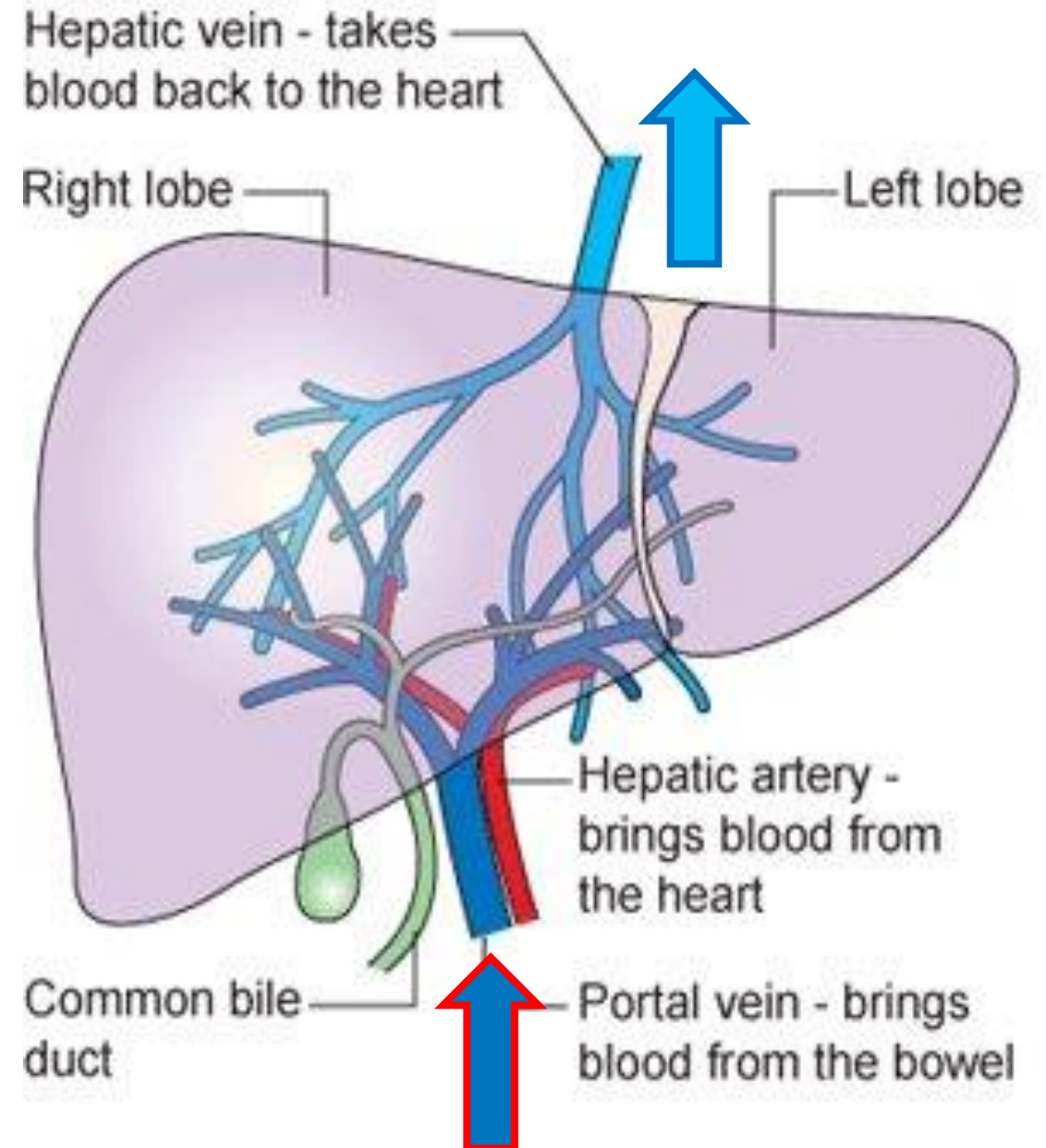
- blood supply to the liver

120 ml blood/ 100 g parenchyme / minute

- The liver has a **dual blood supply**
→ it receives:
 - **oxygenated blood** from the **hepatic arteries** (25%),
 - **nutrient-rich** blood from intestines and **iron & bilirubin-rich** blood from spleen via the **portal vein** (75%)
 - these vessels **enter** the liver at the **porta hepatis**

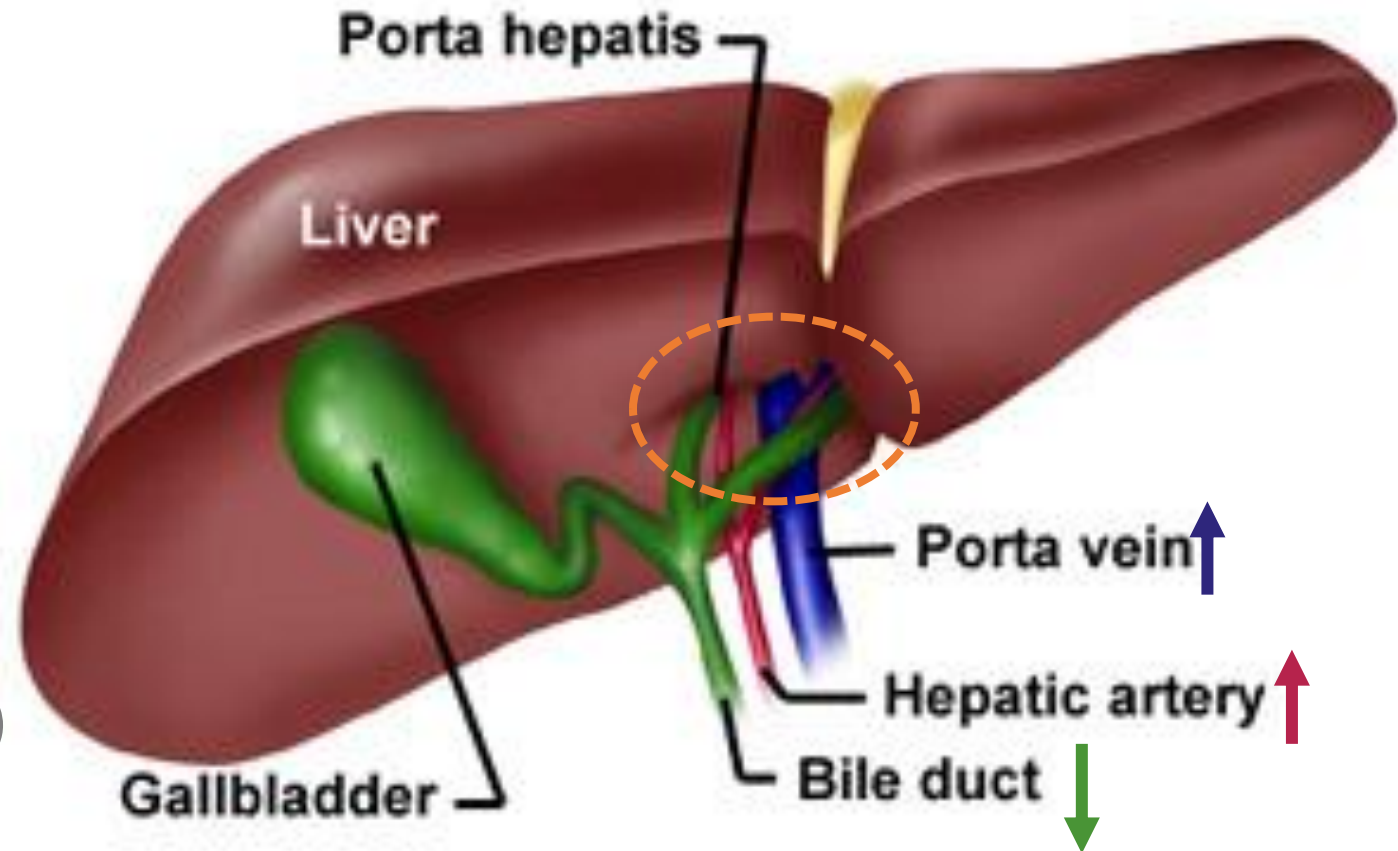
- outflow of blood from the liver

- The liver has a **single venous drainage system**
 - Blood leaves the liver at the posterior aspect of the organ through three **hepatic veins**



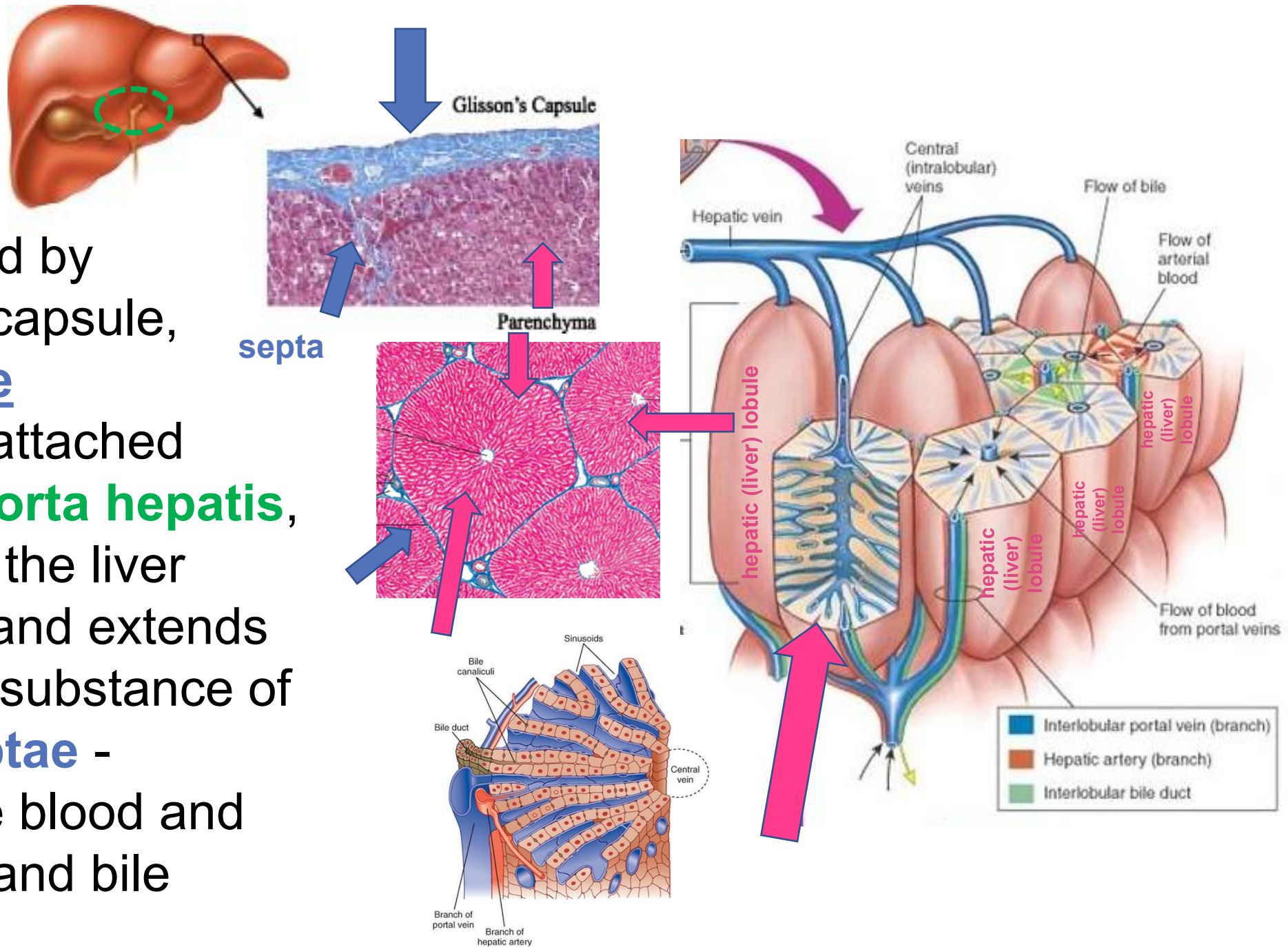


- **porta hepatis** contains:
 - portal vein (entering)
 - hepatic arteries (entering)
 - bile duct (leaving)
 - lymphatic vessels (leaving)
 - nerves (entering) not shown
 - Glisson's capsule (entering)



The liver is covered by connective tissue capsule, **Glisson's capsule**

- G.c. is loosely attached **except at the porta hepatis**, where it enters the liver
- G.c. branches and extends throughout the substance of the liver as **septae** - conduits for the blood and lymph vessels and bile ducts



blood flow through the liver

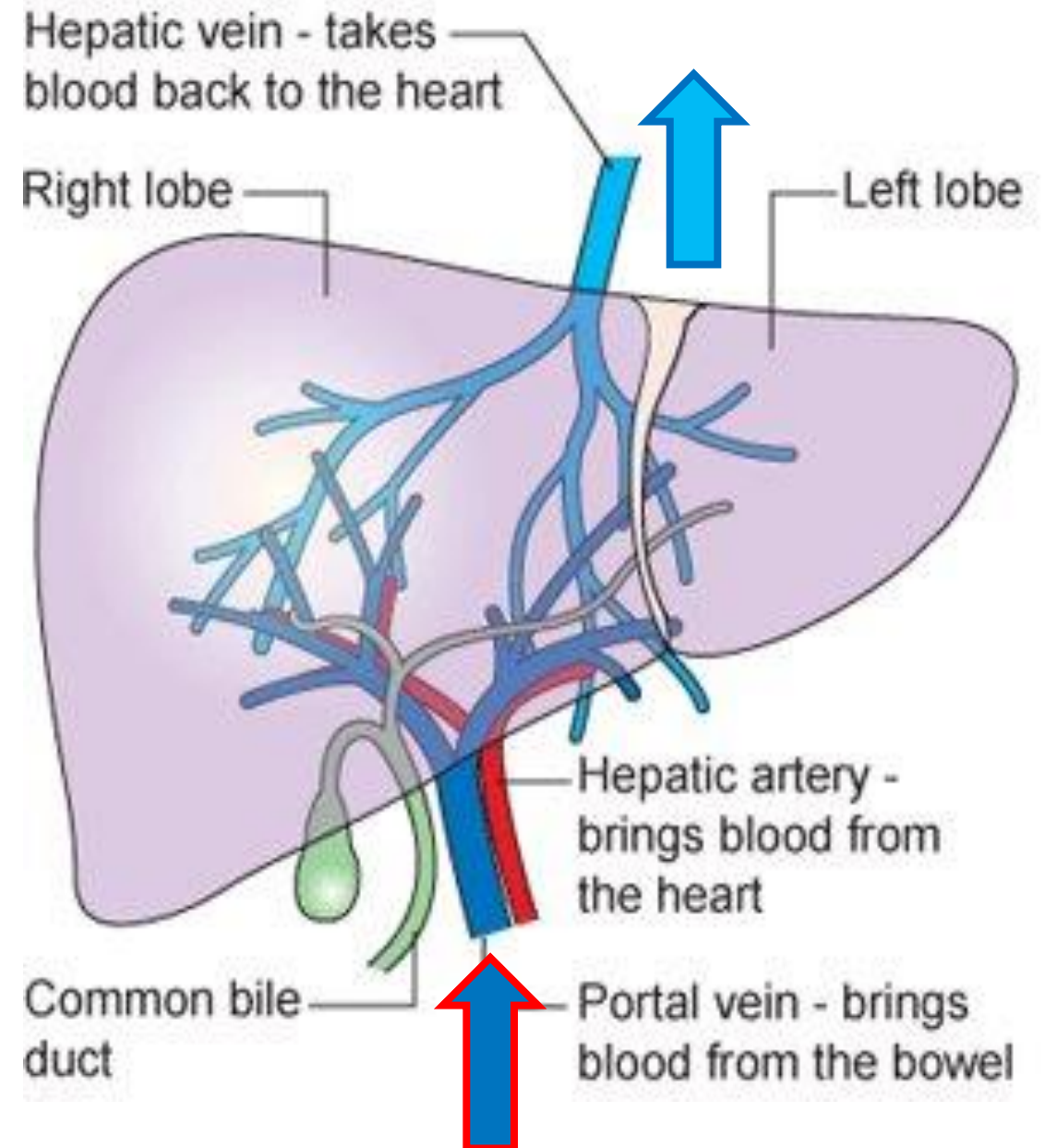
- blood supply to the liver

120 ml blood/ 100 g parenchyma / minute

- The liver has a **dual blood supply**
→ it receives:
 - **oxygenated blood** from the **hepatic arteries** (25%),
 - **nutrient-rich** blood from intestines and **iron & bilirubin-rich** blood from spleen via the **portal vein** (75%)
 - these vessels **enter** the liver at the **porta hepatis**

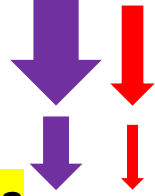
- outflow of blood from the liver

- The liver has a **single venous drainage system**
 - Blood **leaves** the liver **at the posterior aspect** of the organ through three **hepatic veins**



blood flow through the liver cont.

hepatic artery & portal vein



portal area

interlobular vessels

distributing vessels

inlet vessels

sinusoids

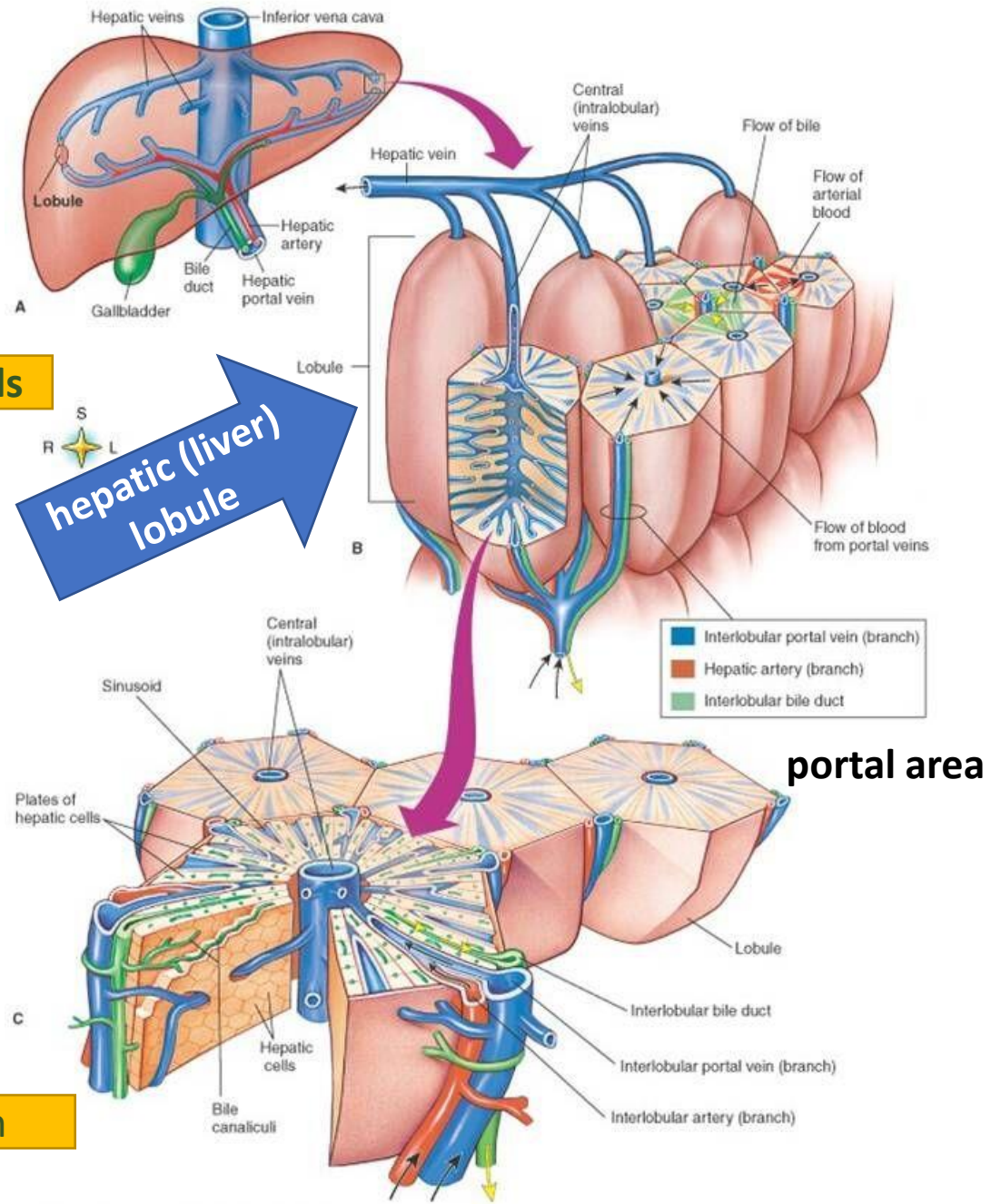
central vein

hepatic (liver) lobule

to hepatic vein

sublobular vein

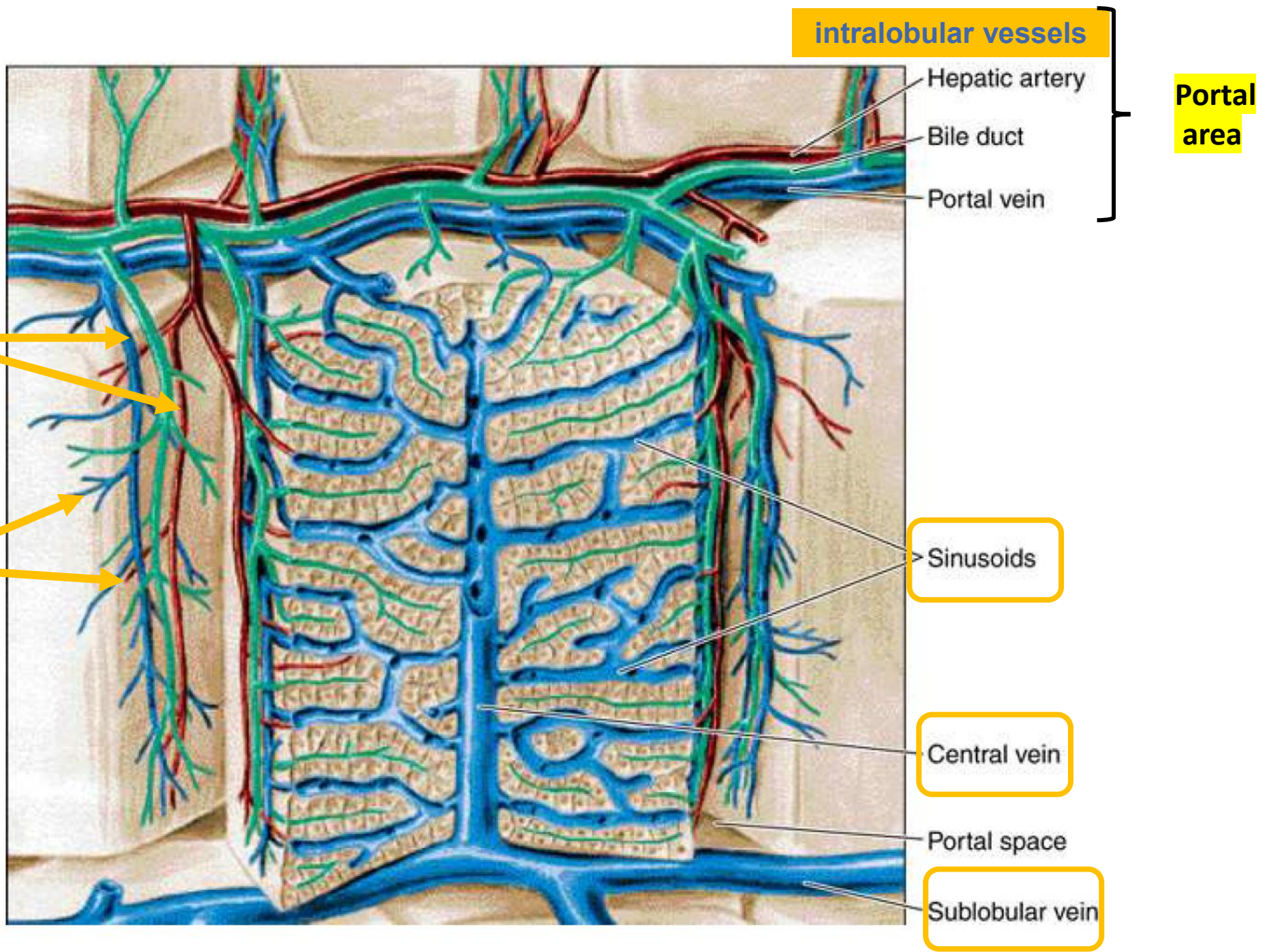
© medicalpicture no: 18309



hepatic (liver) lobule

portal area

**blood flow
through the liver
cont.**



intralobular vessels

Portal area

distributing vessels

inlet vessels

Hepatic artery
Bile duct
Portal vein

Sinusoids

Central vein

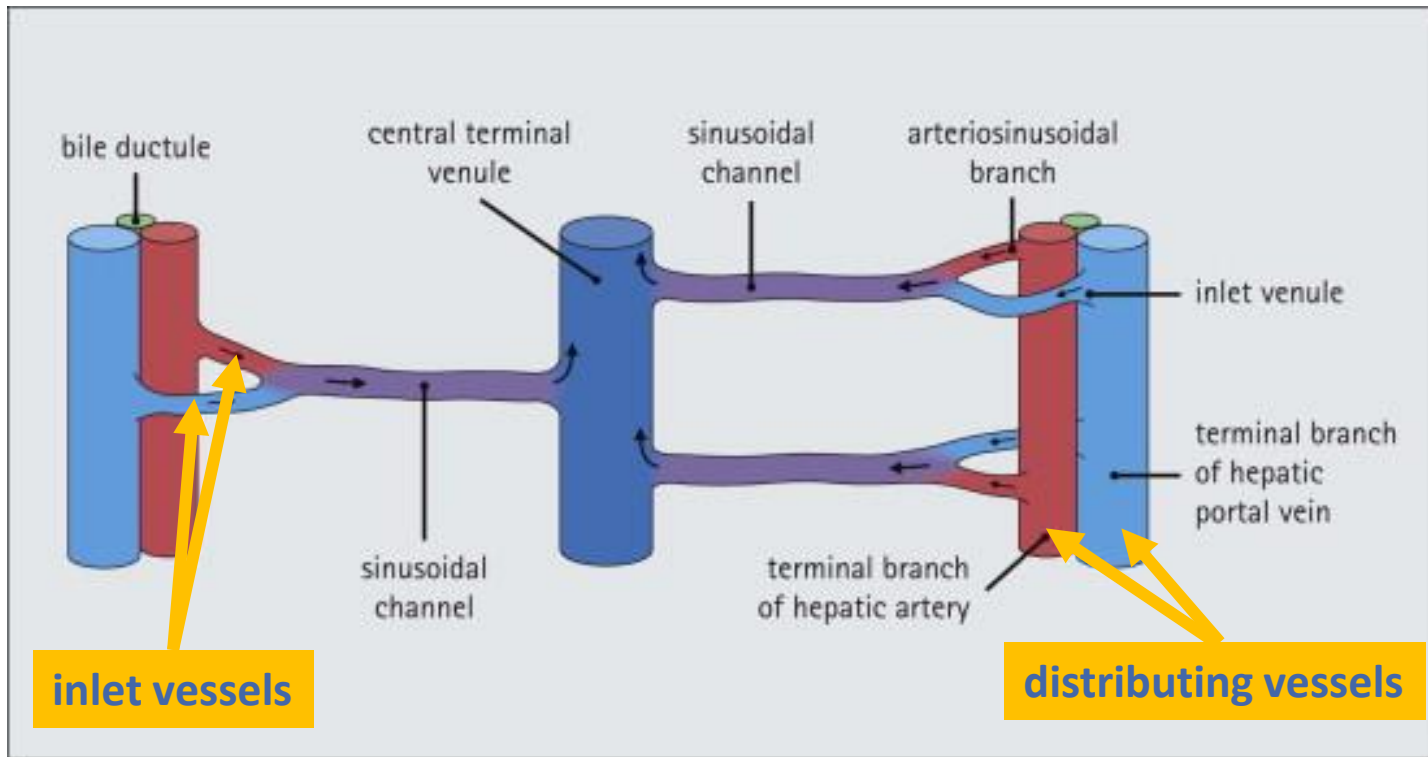
Portal space

Sublobular vein

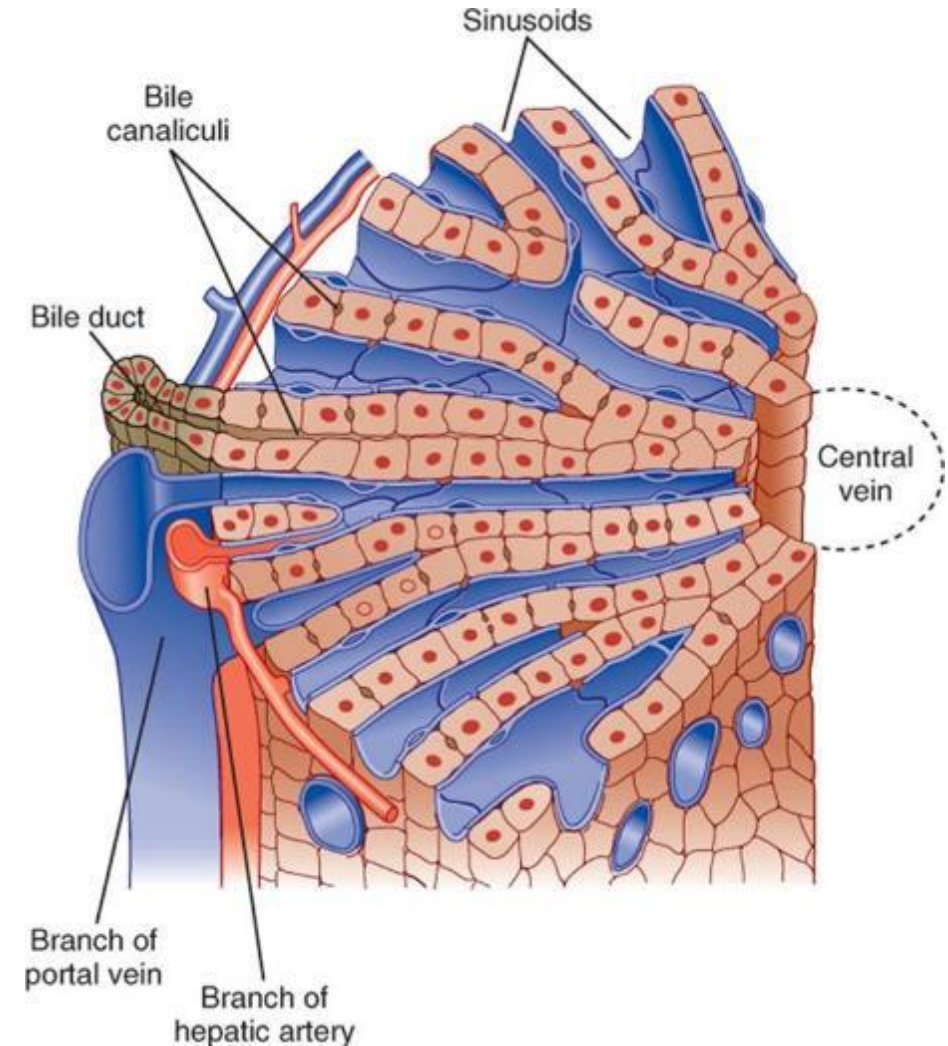
blood flow through the liver cont.

Hepatic (liver) sinusoids

- Branches of the **distributing vessels** → **inlet vessels** merge into sinusoids lined with endothelium



- hepatocytes form anastomosing **CORDS** (aka **PLATES** or **TRABECULAE**) which lie between **HEPATIC (LIVER) SINUSOIDS**

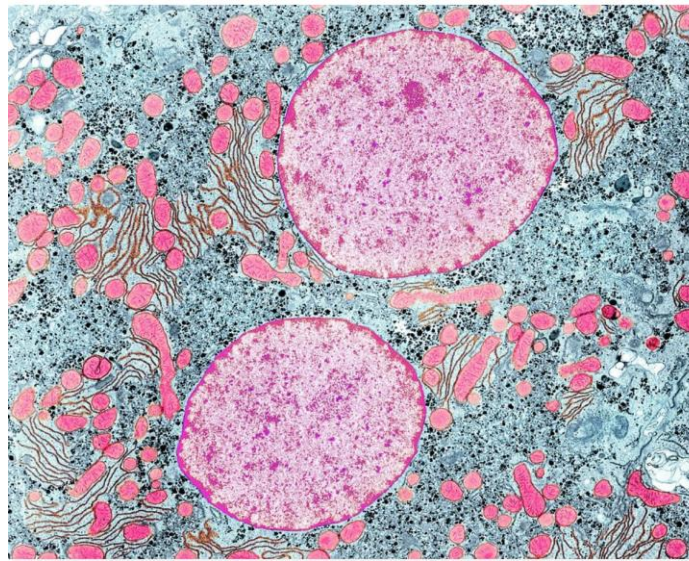


- in sinusoids **blood from both portal vein and hepatic artery mixes together**

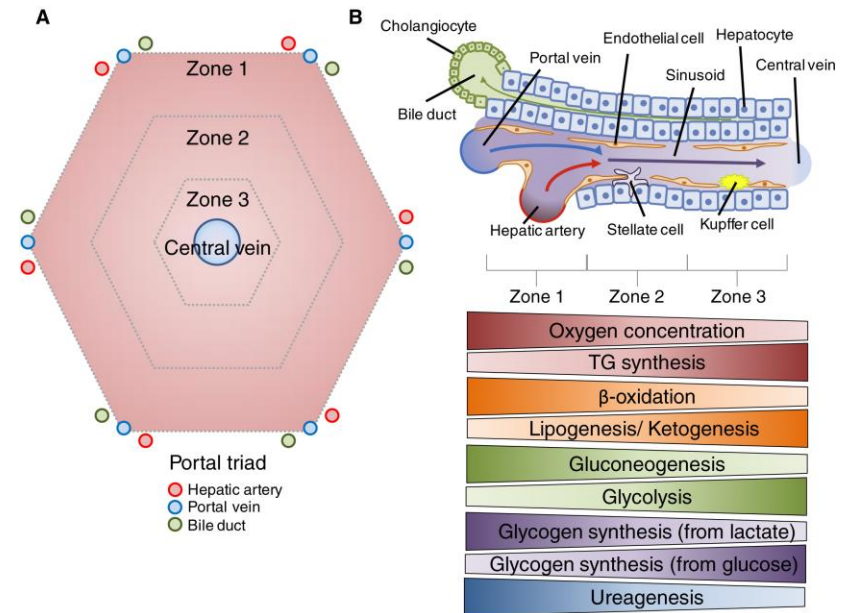
Hepatocytes

- are **glandular epithelial cells** of **endodermal** origin
- form anastomosing **CORDS** (aka **plates** or **trabeculae**) surrounded by sinusoids
- have an approximate life span of 150 days (~5 months)
- are responsible for the most function of liver

- are **large cells** with
 - **1-2 nuclei**
 - hard-working **Golgi apparatus**
 - extensive **SER** and **RER**
 - numerous **mitochondria**
 - **lysosomes**
 - **peroxisomes**
 - **glycogen, lipid droplets**

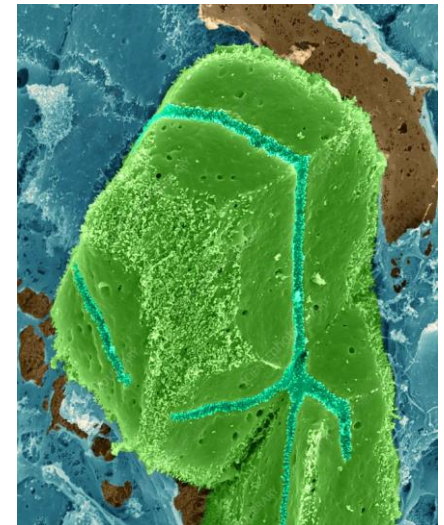
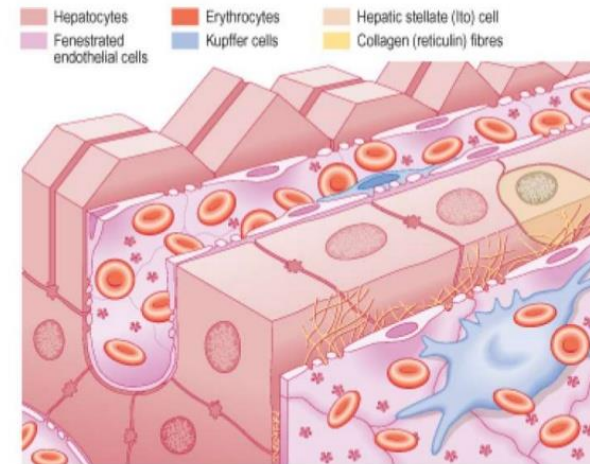
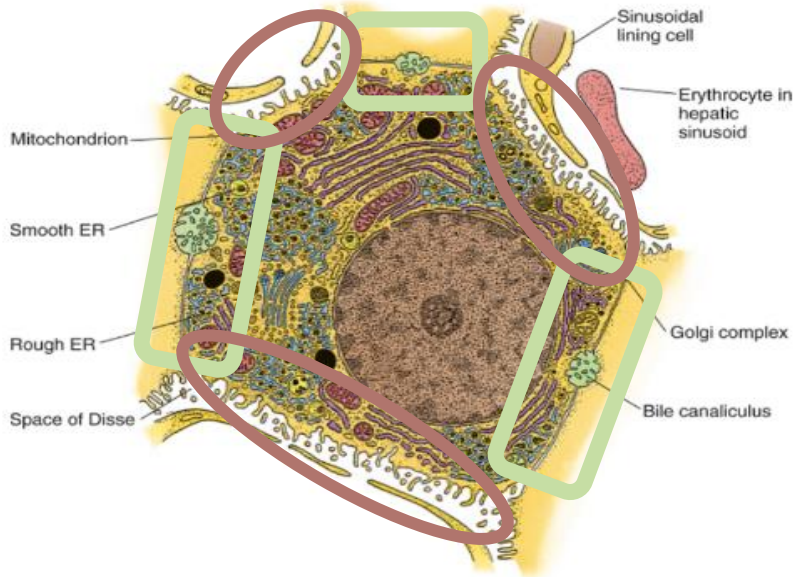
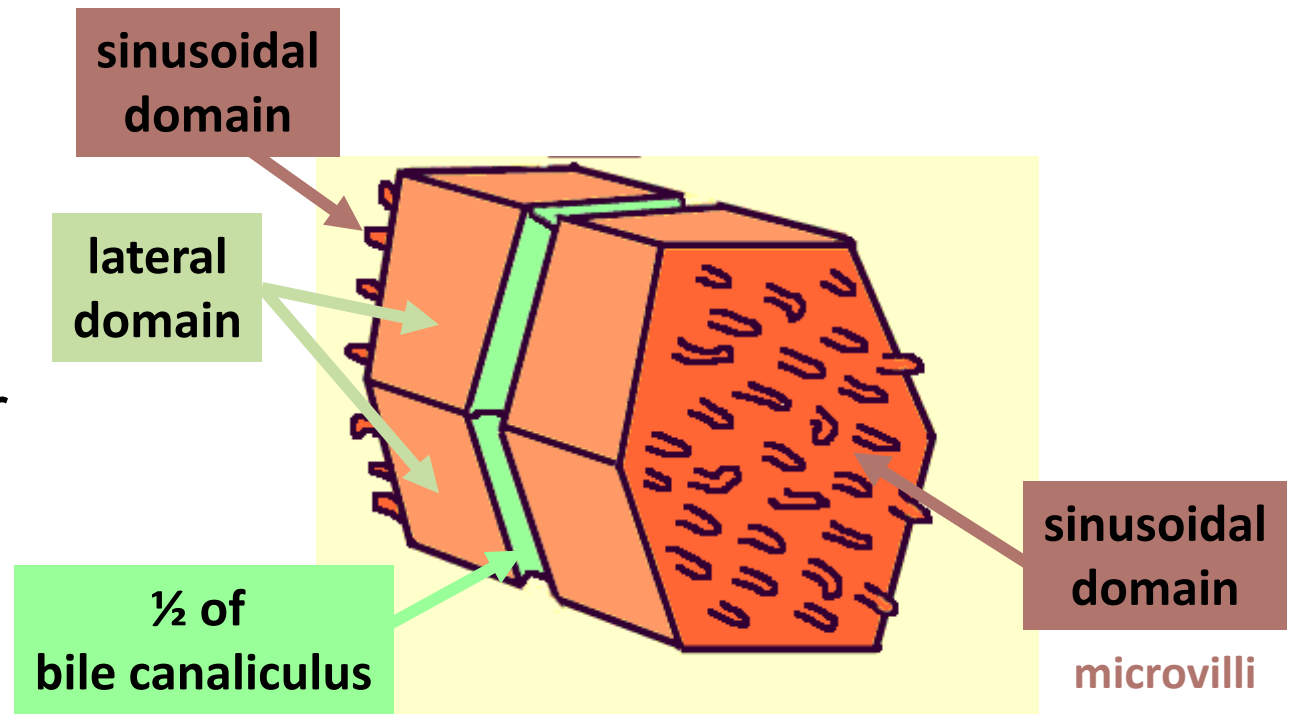


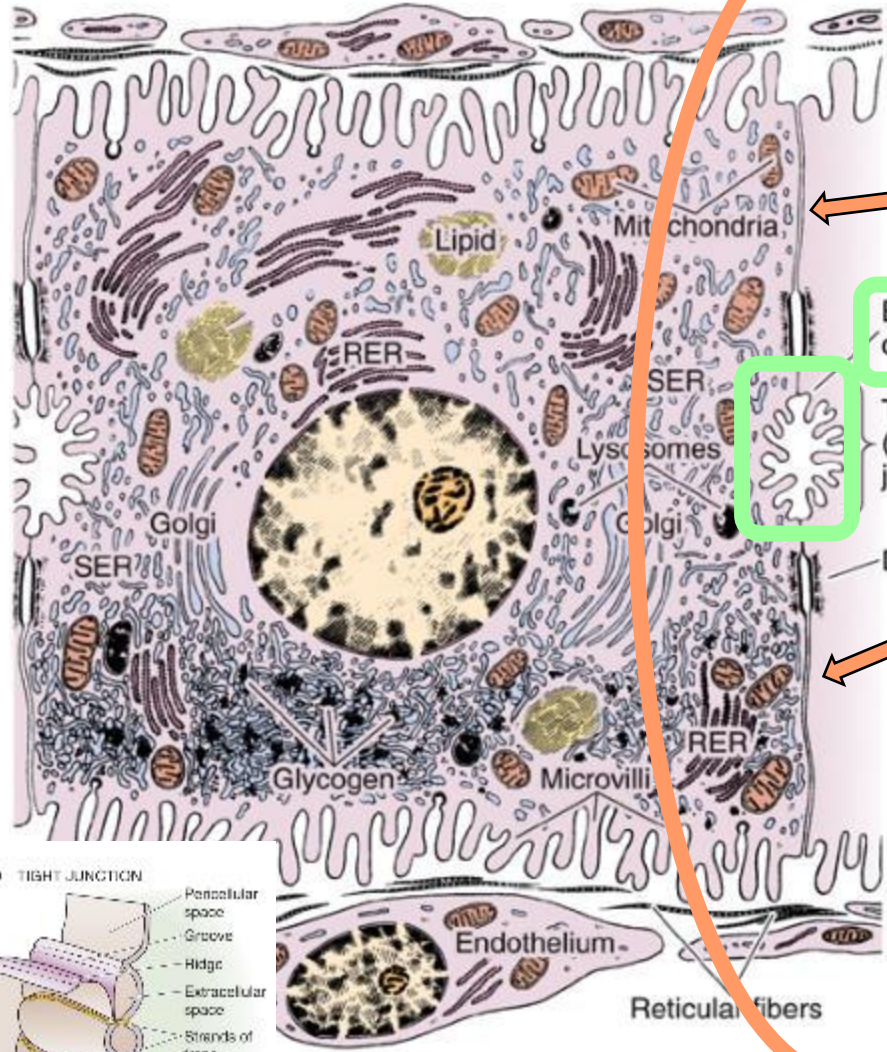
- exhibit **variations** in their structural, histochemical, and biochemical properties, **depending on their location within liver lobules**



Hepatocytes cont.

- are 5- to 12-sided **polygonal** cells
- are **polarized** → the plasmalemma of hepatocytes have **2 types of domains**
 1. **lateral domains** that contact other hepatocytes ← $\frac{1}{2}$ of **bile canaliculus**
 2. **sinusoidal domains** that face the space of Disse

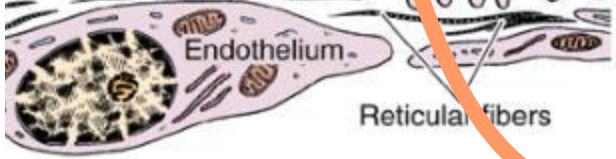
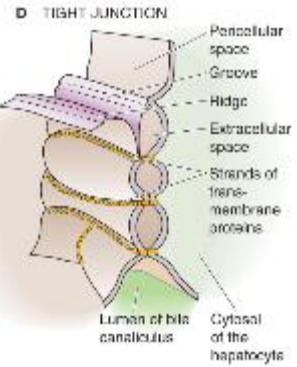
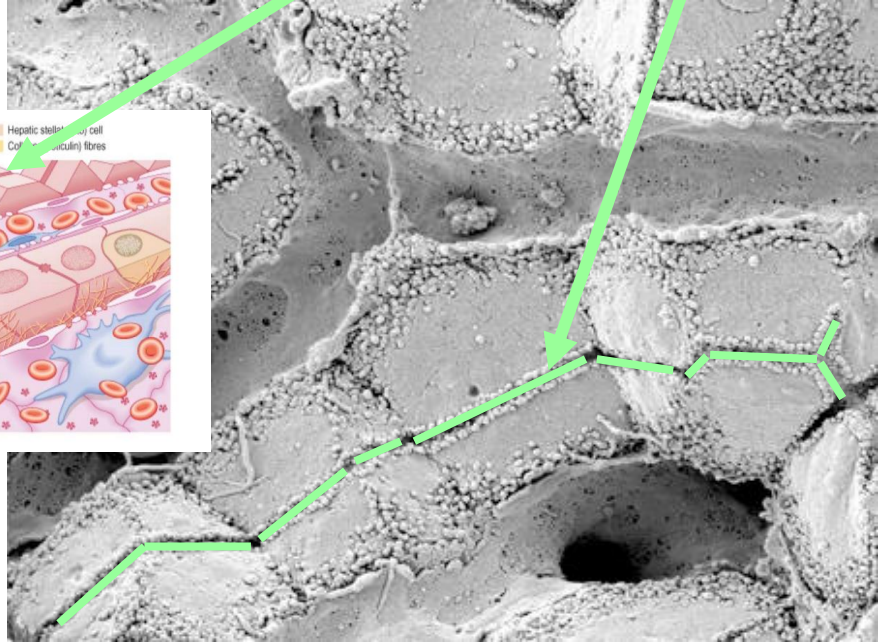
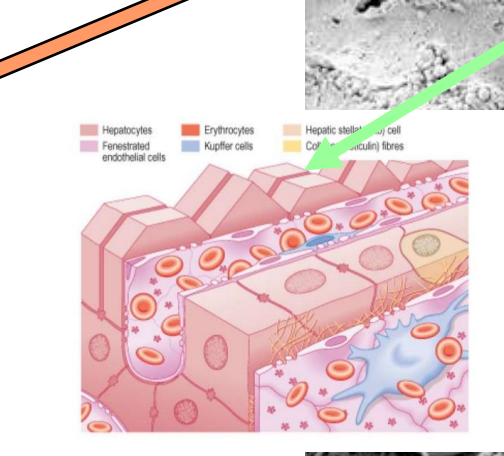
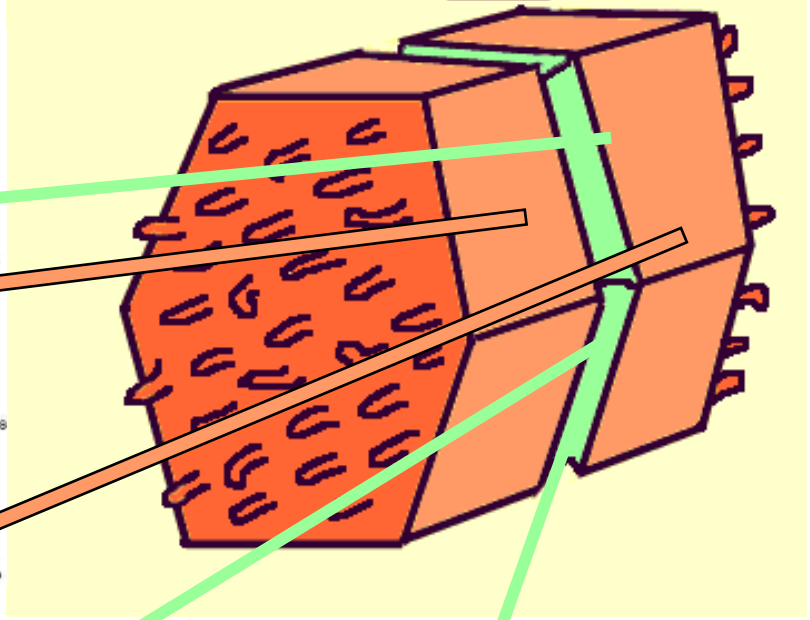




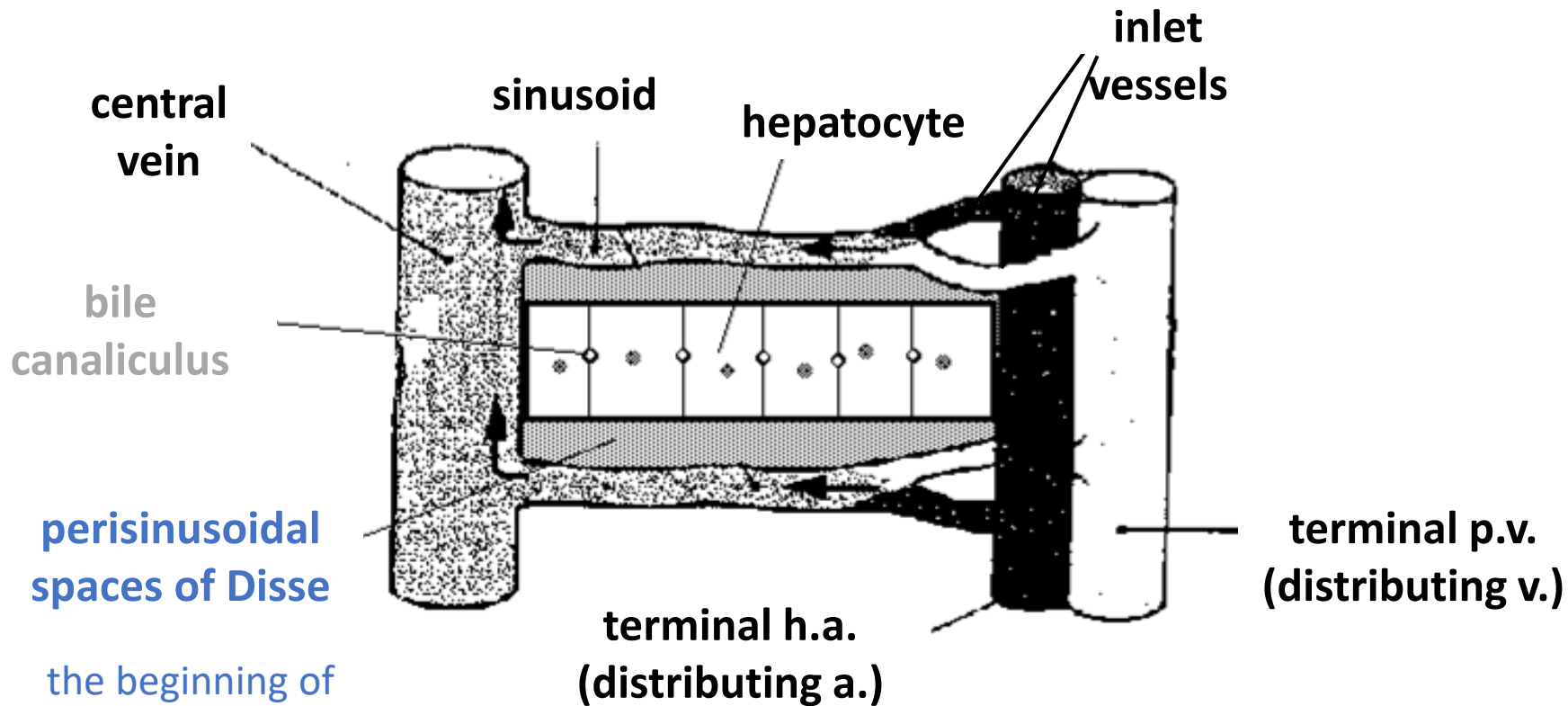
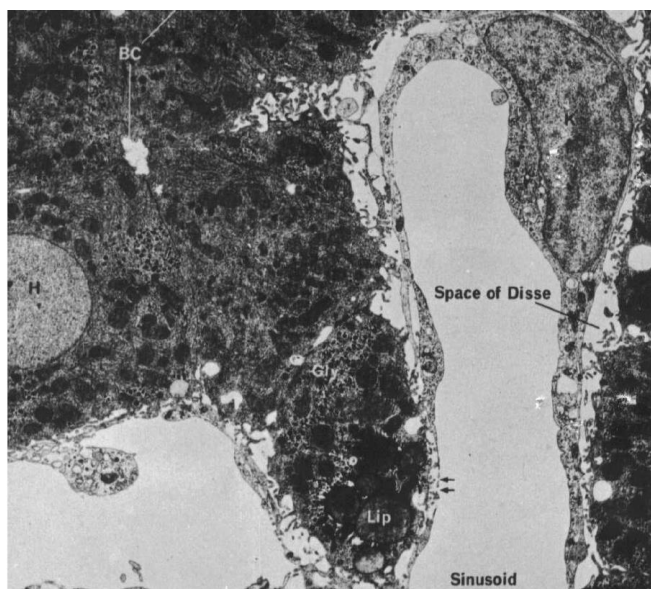
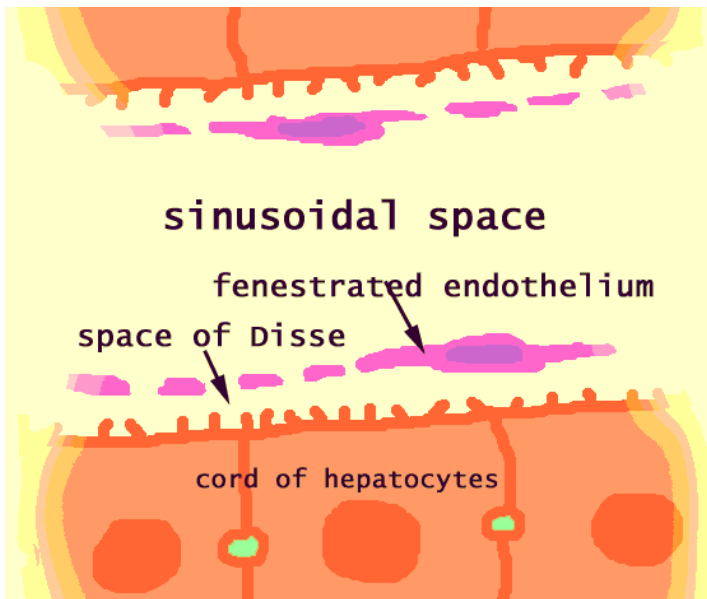
1/2
Bile canaliculus

Bile canaliculus
Tight (occluding) junctions

Desmosome



Hepatic (liver) sinusoids



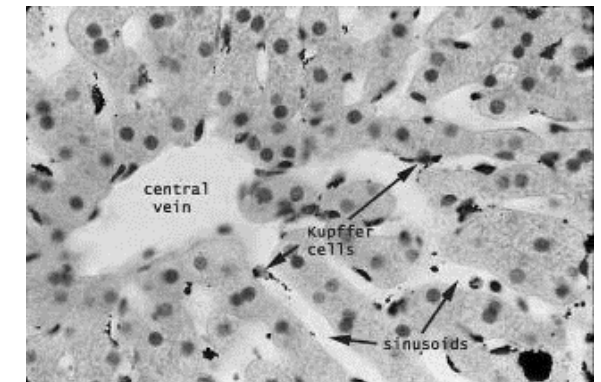
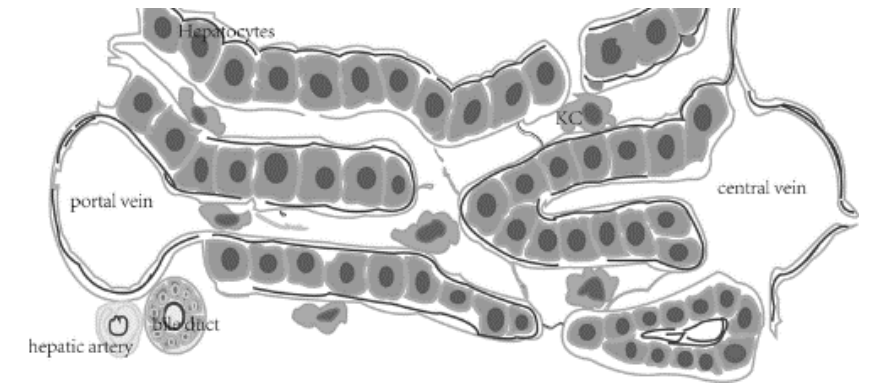
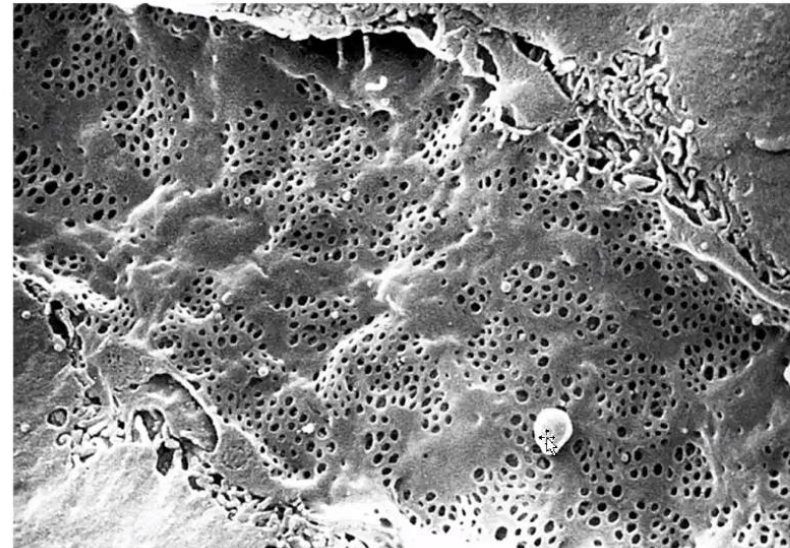
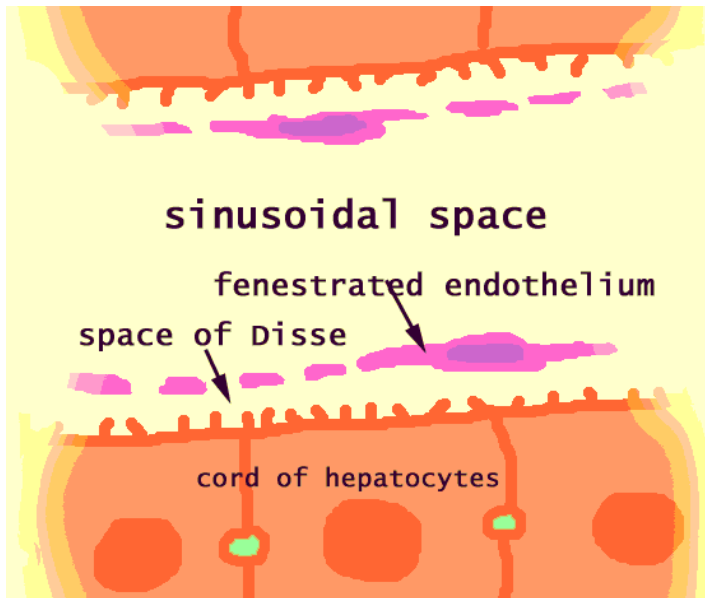
perisinusoidal spaces of Disse

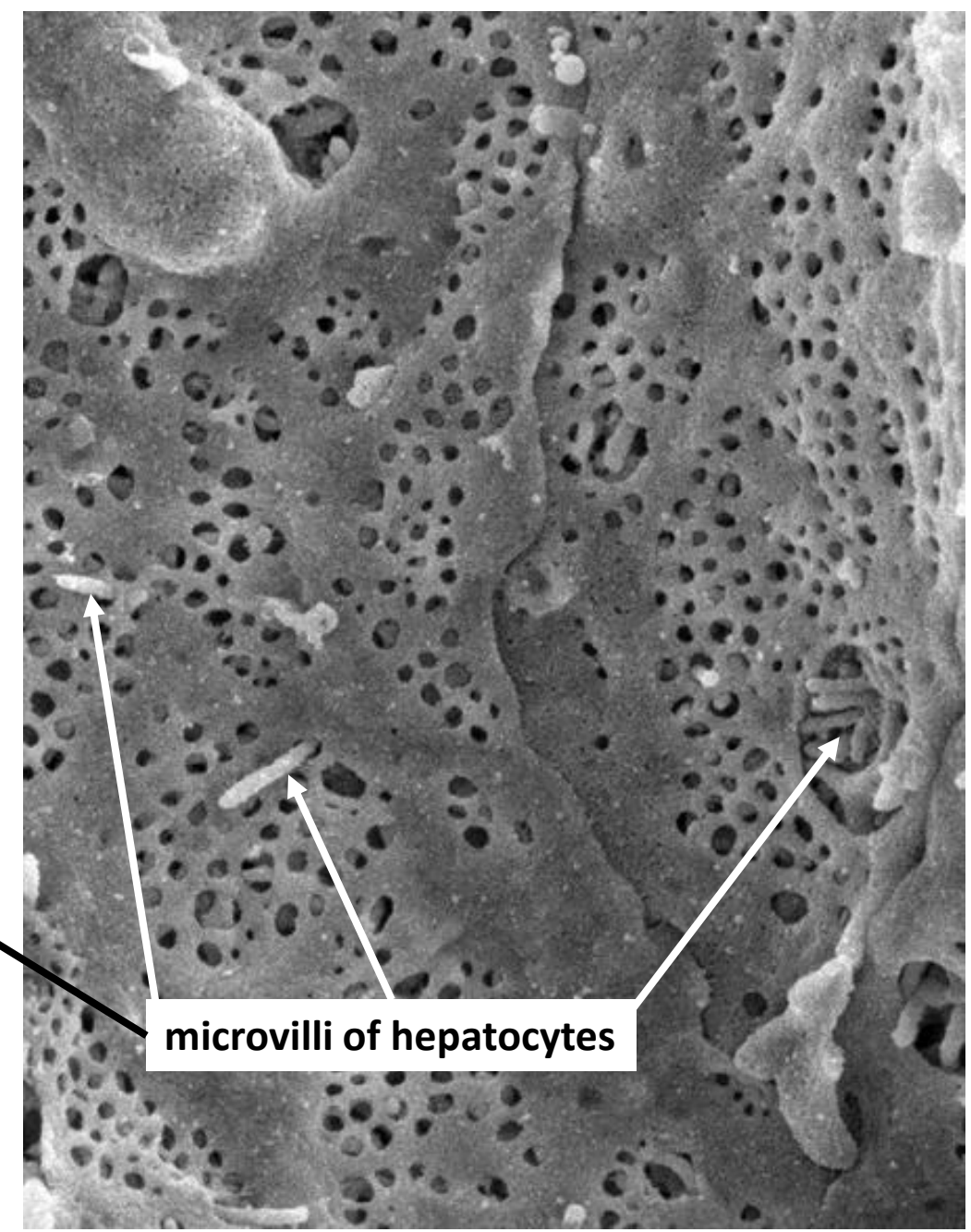
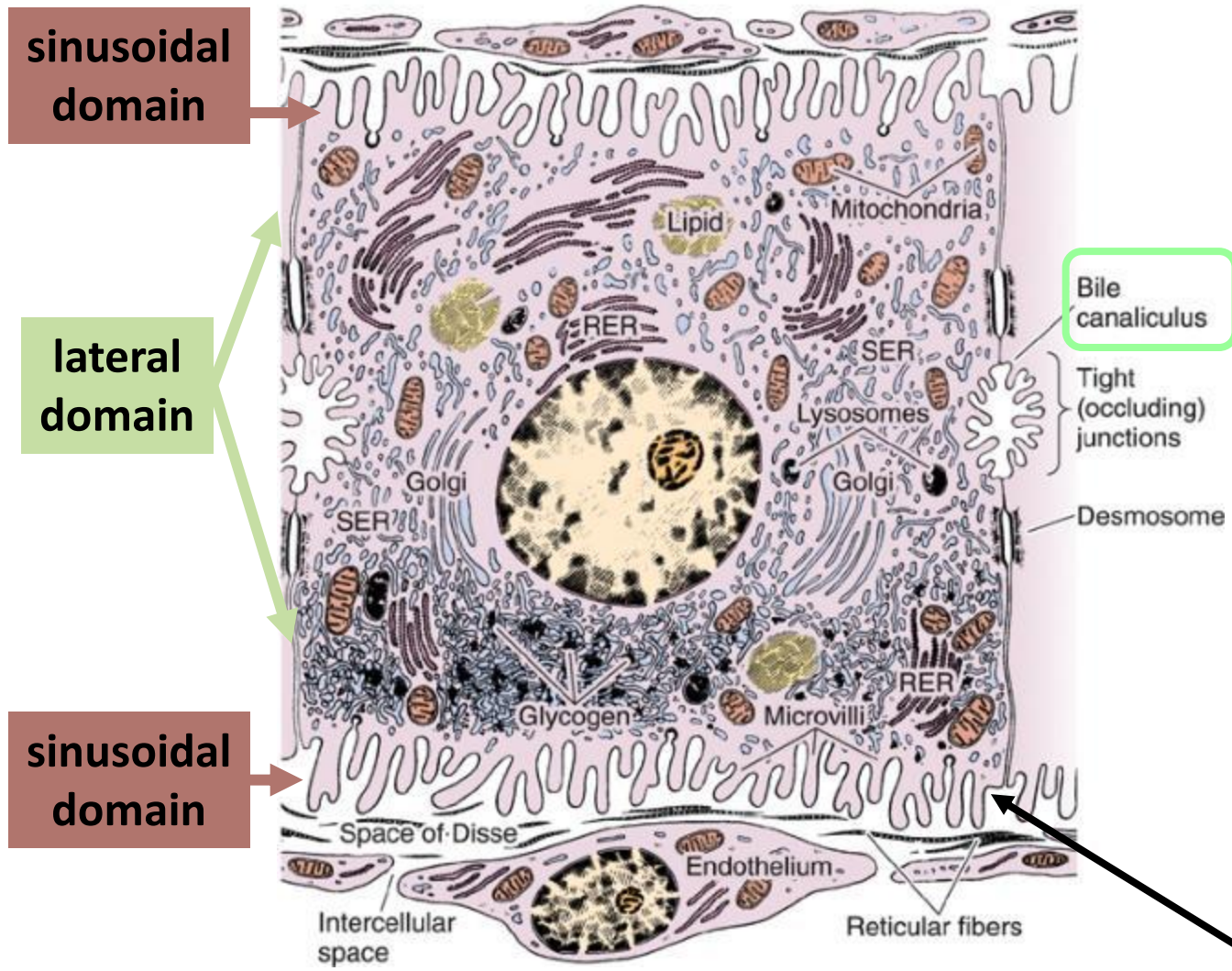
the beginning of the liver's lymphatic vessels

Hepatic (liver) sinusoids cont.

- **the endothelium** which lines liver sinusoids
 - is discontinuous and fenestrated
 - lacks a basement membrane – lies on reticular fibers
- fenestrations permit plasma to wash freely over the exposed sinusoidal domains of the hepatocytes through the space of Disse

- associated with the sinusoids are **Kupfer cells** -- liver macrophages which effectively catch and destroy pathogens and other particles which entered the blood in the intestine.



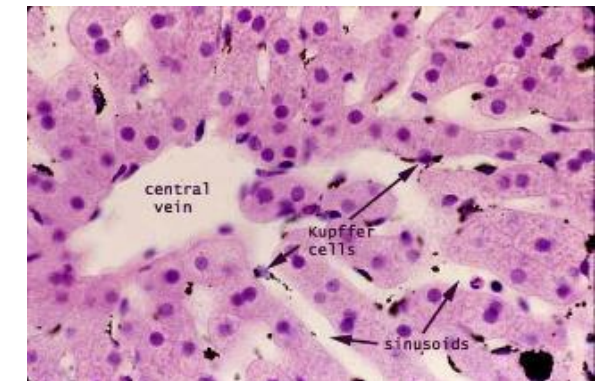
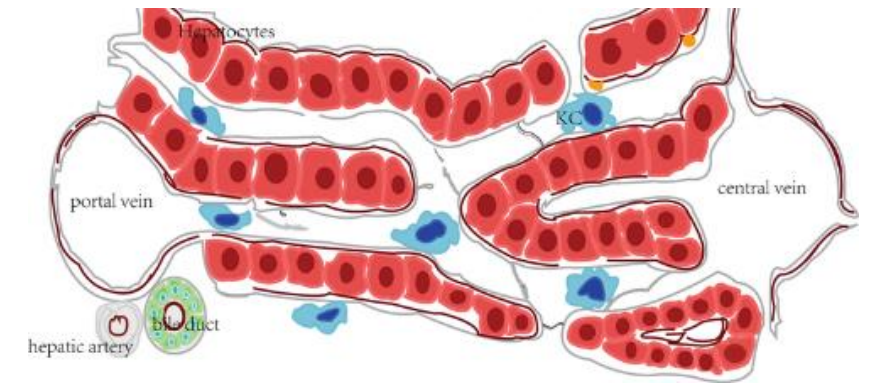
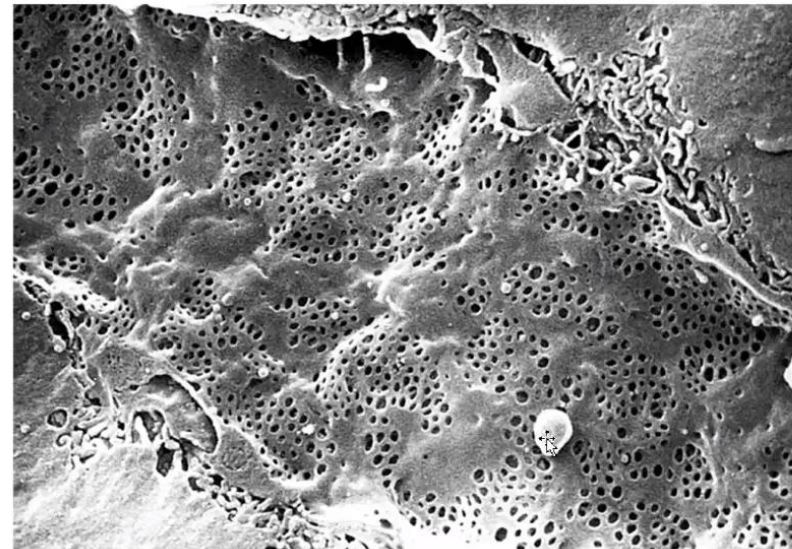
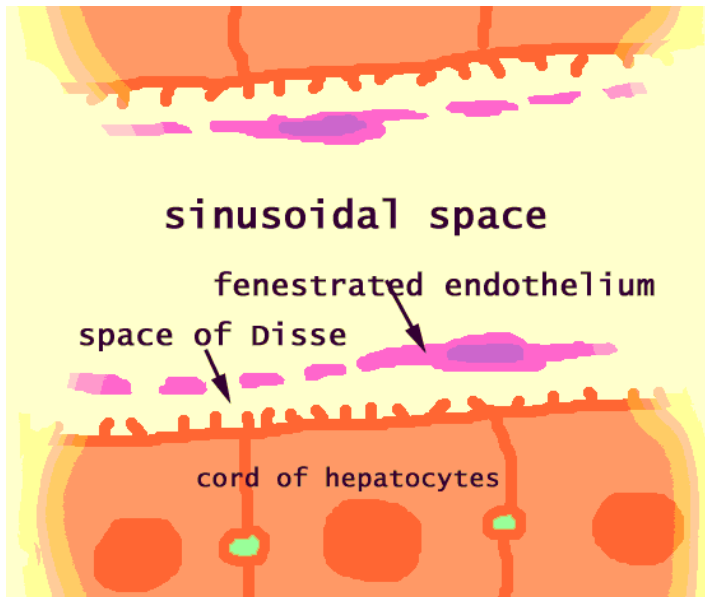


Scanning electron micrograph of hepatocyte microvilli protruding through the sinusoidal endothelial cell fenestrations.

Hepatic (liver) sinusoids cont.

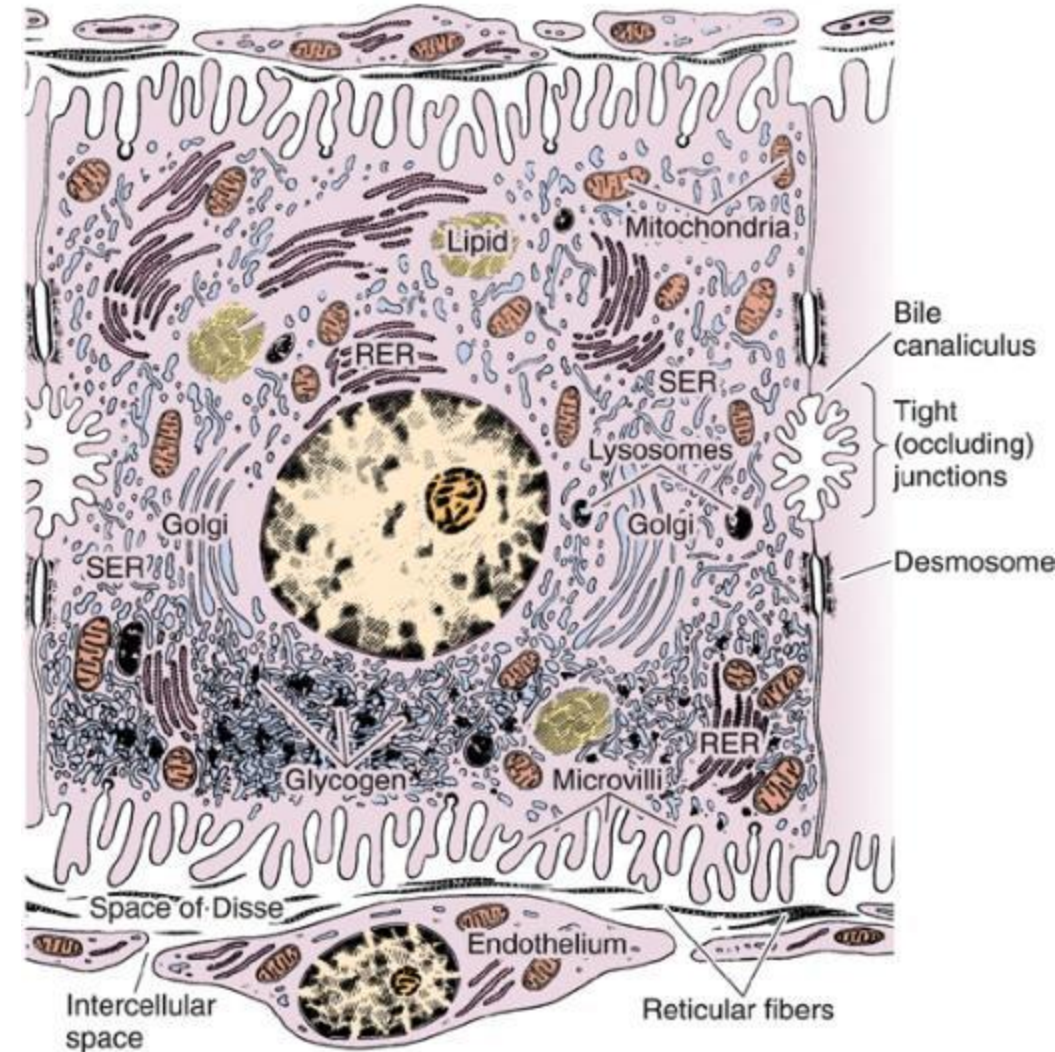
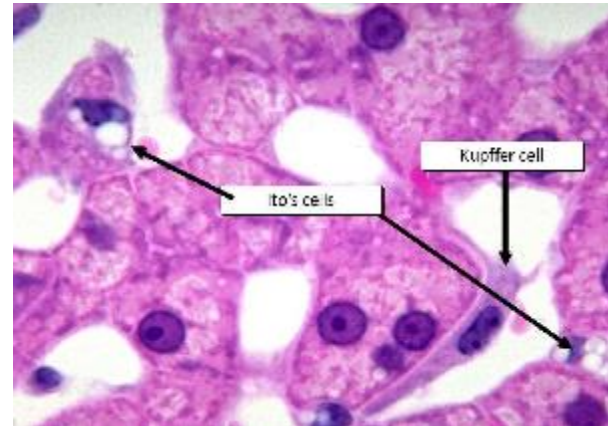
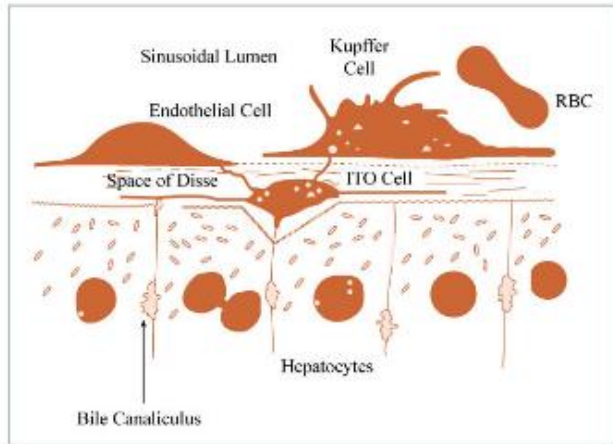
- **the endothelium** which lines liver sinusoids
 - is discontinuous and fenestrated
 - lacks a basement membrane
- fenestrations permit plasma to wash freely over the exposed surfaces of the hepatocytes through the space of Disse ← hepatocytes do not come in direct contact with blood

- associated with the sinusoids are **Kupffer cells** -- liver macrophages which effectively catch and destroy pathogens and other particles which entered the blood in the intestine.



Perisinusoidal space of Disse

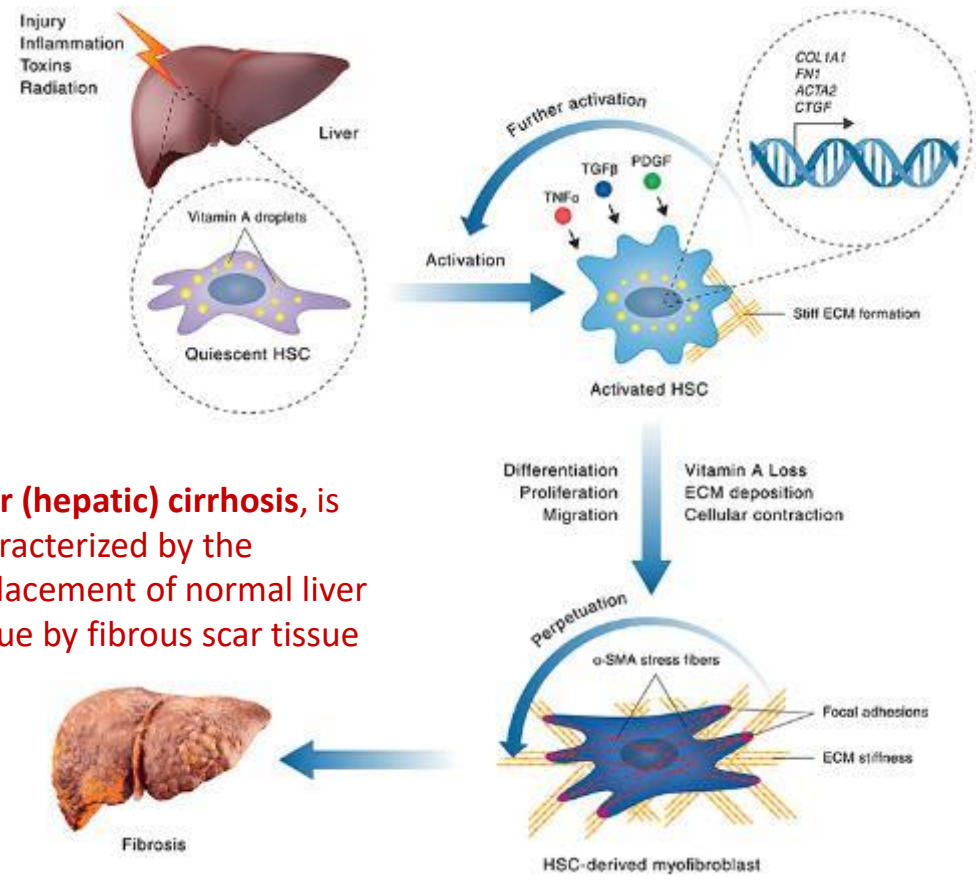
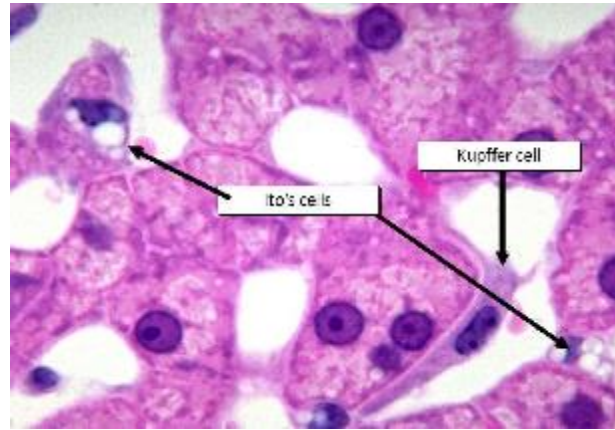
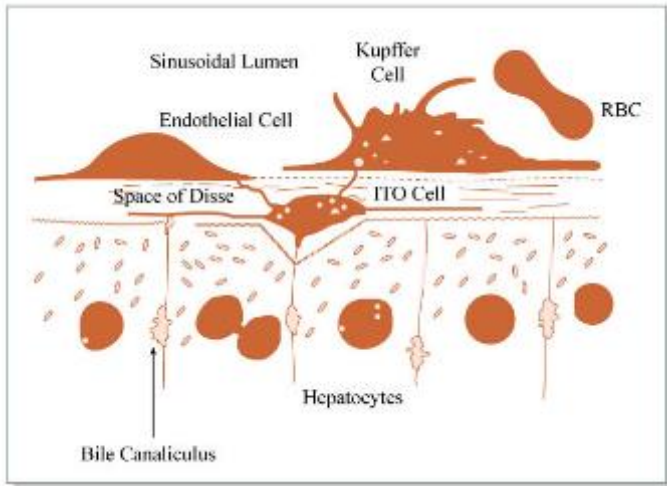
- **between sinusoidal domain of hepatocyte and a fenestrated epithelium**
- contains:
 - **Ito cells (aka hepatic stellate cells (HSC)),**
 - ✓ store fat incl. fat soluble vitamins (like **vitamin A, D, K**),
 - ✓ produce ECM incl. reticular fibers (collagen III)
 - ✓ erythropoietin (EPO)
 - reticular fibers
 - microvilli of hepatocytes
 - plasma



Perisinusoidal space of Disse cont.

- between sinusoidal domain of hepatocyte and a fenestrated epithelium
- contains:
 - **Ito cells (aka hepatic stellate cells (HSC)),**
 - ✓ store fat incl. fat soluble vitamins (like **vitamin A, D, K**),
 - ✓ produce ECM incl. reticular fibers (collagen III)
 - ✓ erythropoietin (EPO)
 - reticular fibers
 - microvilli of hepatocytes
 - plasma

- In the case of liver injury Ito cells are activated → **Ito cells transdifferentiate** from quiescent, vitamin-A-storing cells **into proliferative, fibrogenic myofibroblasts**

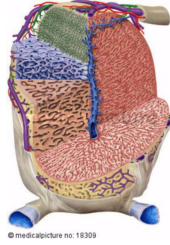


liver (hepatic) cirrhosis, is characterized by the replacement of normal liver tissue by fibrous scar tissue



Fibrosis

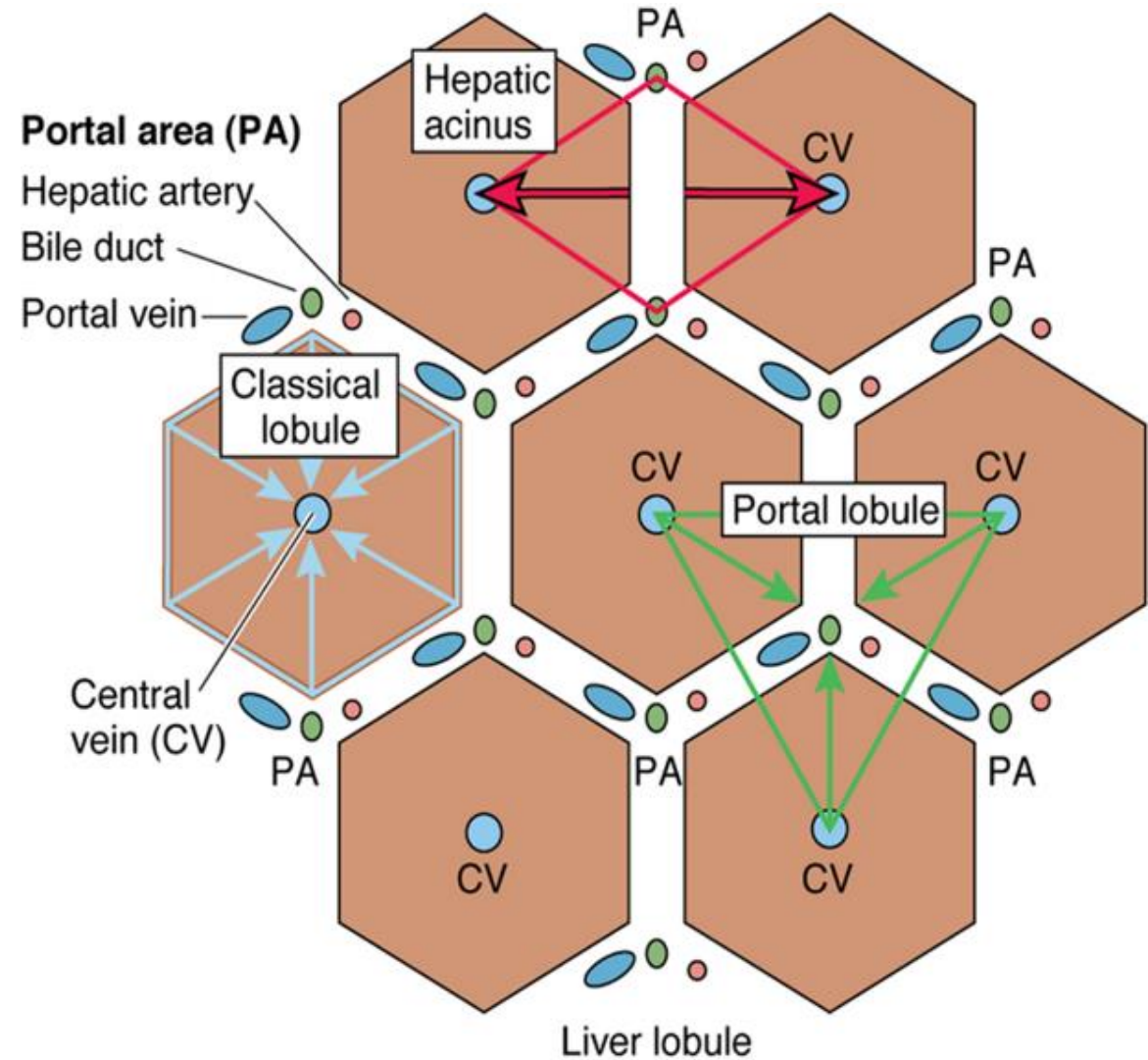
hepatic (liver) lobule aka anatomical lobule or classical lobule



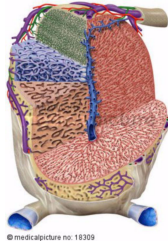
- the **structural** units of the liver
- the shape of a **hexagon**
- based on **blood flow**
 - h.l. shows from which region the blood is collected by one central vein ← the unit drained by a central vein.
 - **blood flows from the periphery to the center** of the lobule into the central vein.

portal lobule

- the shape of a triangle
 - its center is the interlobular bile duct in the portal area
 - its periphery is bounded by imaginary straight lines connecting the three surrounding central veins
- based on bile secretion
 - **bile**, manufactured by hepatocytes, enters into small intercellular spaces, **bile canaliculi**, located between hepatocytes and **flows to the periphery of the lobule** to the interlobular bile ducts of the portal areas



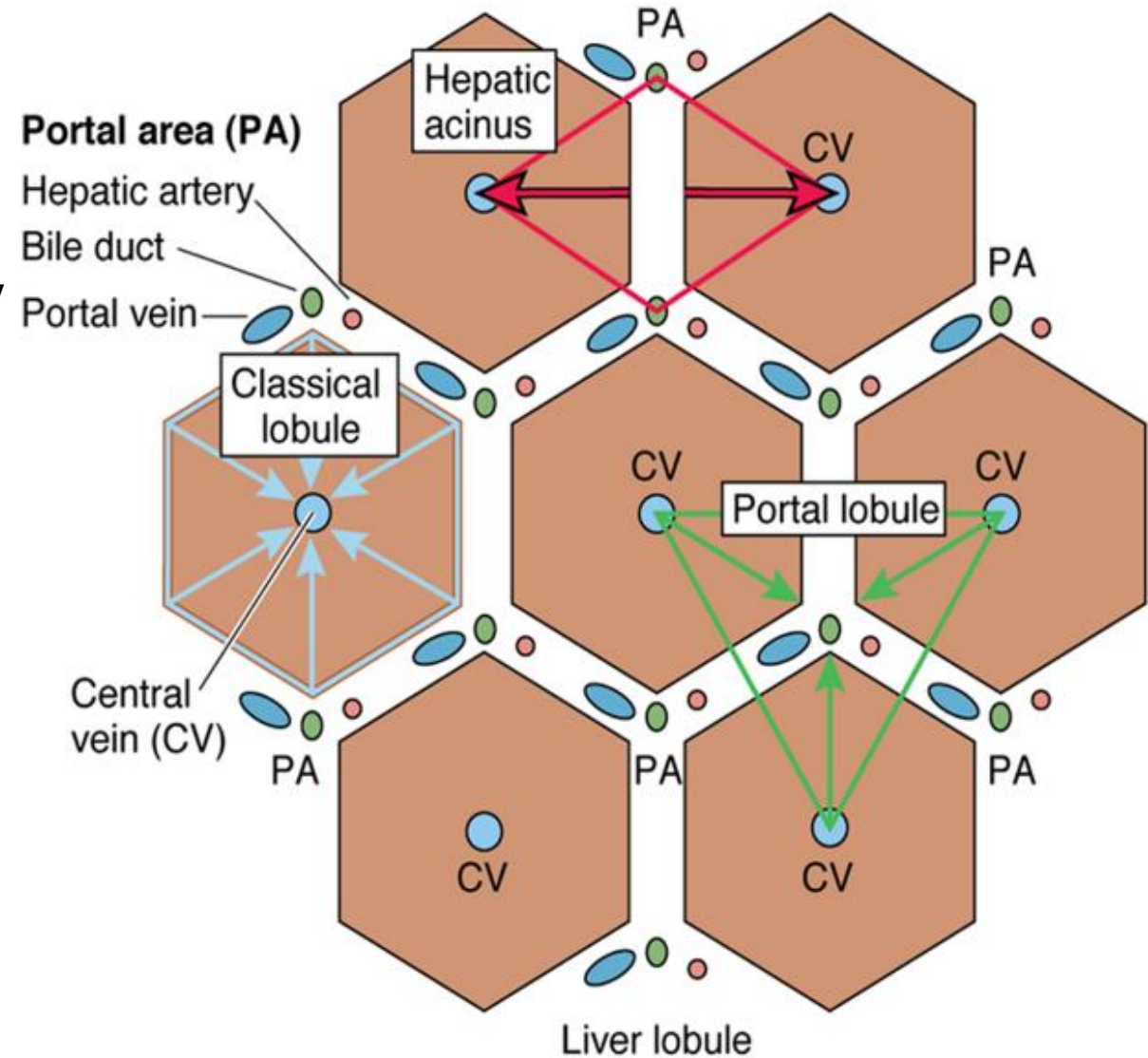
hepatic (liver) lobule aka anatomical lobule or classical lobule



- the **structural** units of the liver
- the shape of a hexagon
- based on blood flow
 - h.l. shows from which region the blood is collected by one central vein ← the unit drained by a central vein.
 - **blood flows** from the periphery to the center of the lobule into the central vein.

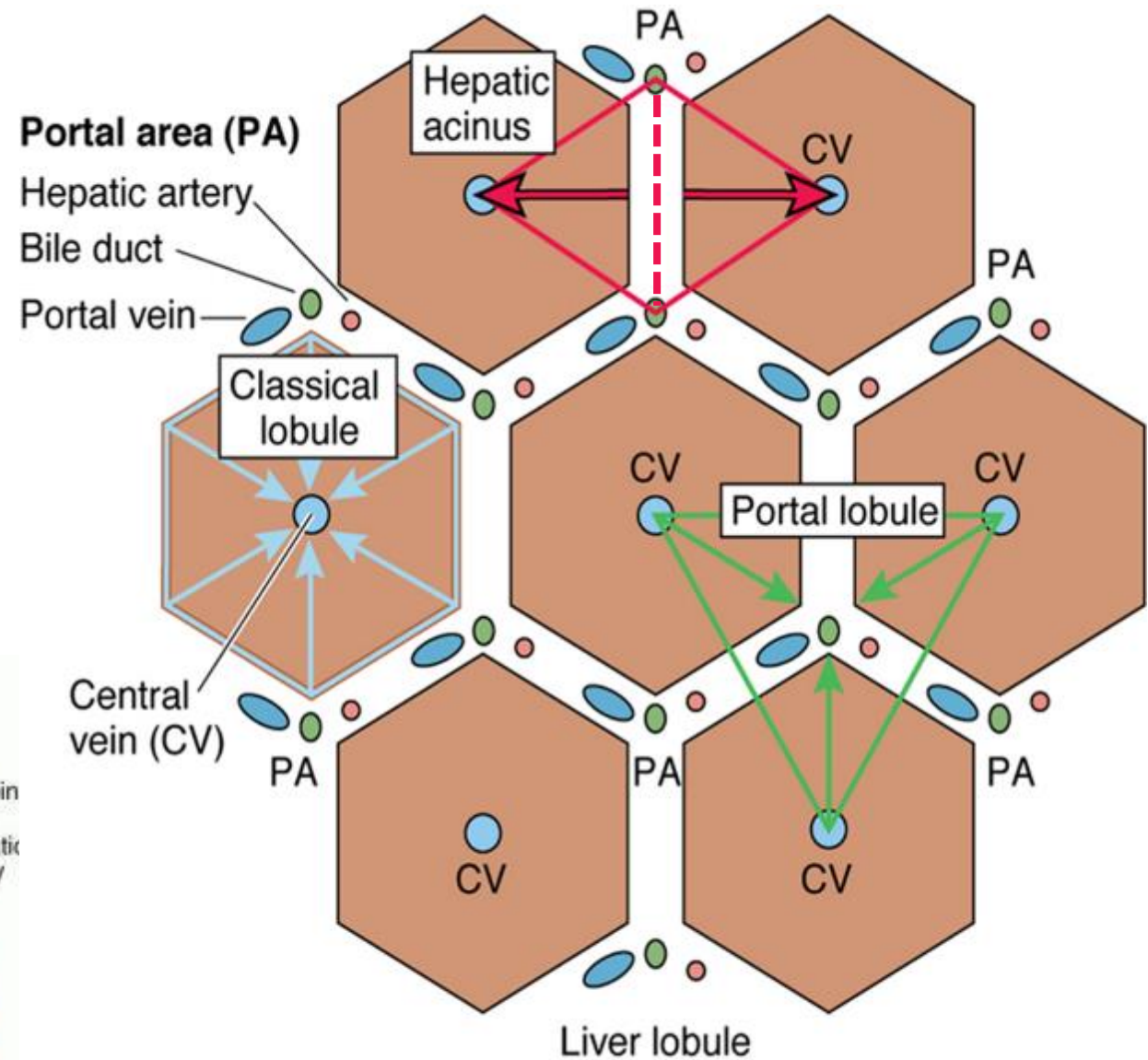
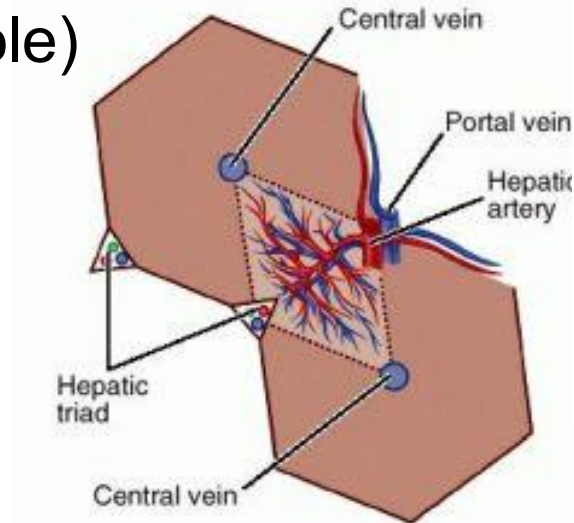
portal lobule

- the shape of a **triangle**
 - its center is the interlobular bile duct in the portal area
 - its periphery is bounded by imaginary straight lines connecting the three surrounding central veins
- based on bile secretion
 - **bile**, manufactured by hepatocytes, enters into small intercellular spaces, **bile canaliculi**, located between hepatocytes and **flows to the periphery of the lobule** to the interlobular bile ducts of the portal areas



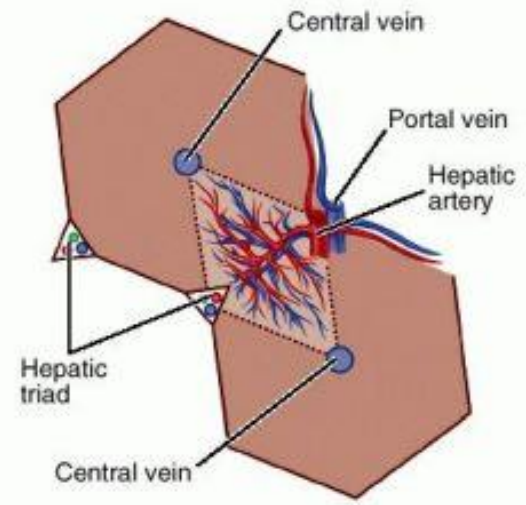
hepatic acinus (acinus of Rappaport)

- the **functional** units of the liver
- the shape of a diamond
 - h.a. is centered on the line connecting two portal areas
 - h.a. extends outwards to the two adjacent central veins
- also based on **blood flow**
 - h.a. shows region which is supplied by a terminal branch of the portal vein and hepatic artery (distributing venule and arteriole)

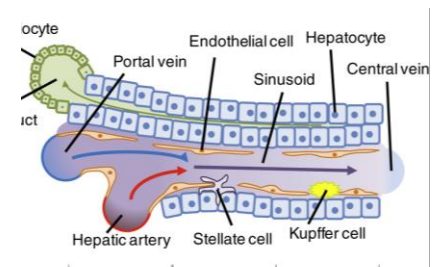


hepatic acinus (acinus of Rappaport) cont.

- h.a. contains three concentric regions (zones) of hepatic parenchyma surrounding distributing vessels in the center
- based on **oxygen level**
 - the outermost layer, **zone 3**, extends as far as the central vein and is the most oxygen-poor of the three zones.
 - the remaining region is equally divided into two zones (1 and 2) → **zone 1 is the richest in oxygen.**

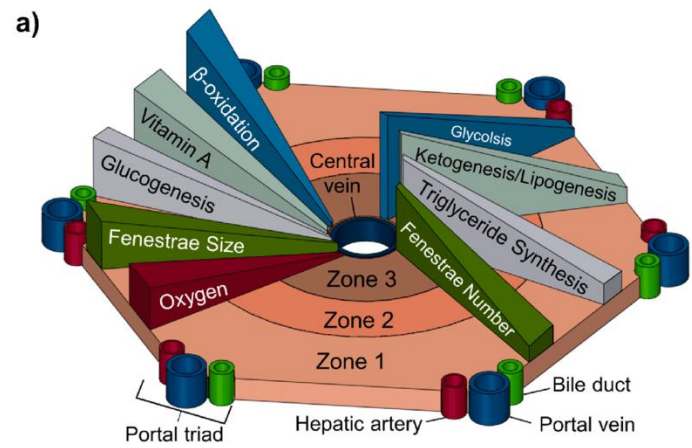
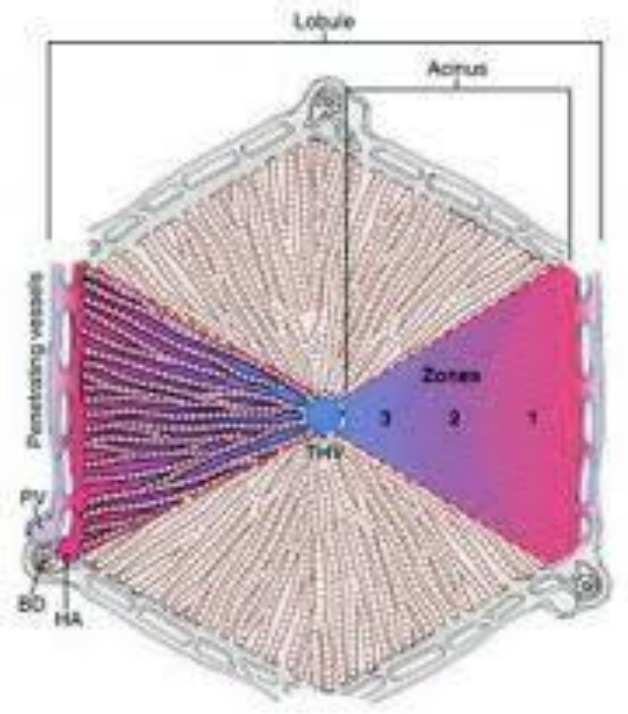


Liver lobule/acinus



Zone 1	Zone 2	Zone 3
Oxygen concentration		
TG synthesis		
β-oxidation		
Lipogenesis/ Ketogenesis		
Gluconeogenesis		
Glycolysis		
Glycogen synthesis (from lactate)		
Glycogen synthesis (from glucose)		
Ureagenesis		

Current Biology



- **hepatocytes exhibit variations** in their structural, histochemical, and biochemical properties, depending on their location within liver lobules and hepatic acinus

Bile

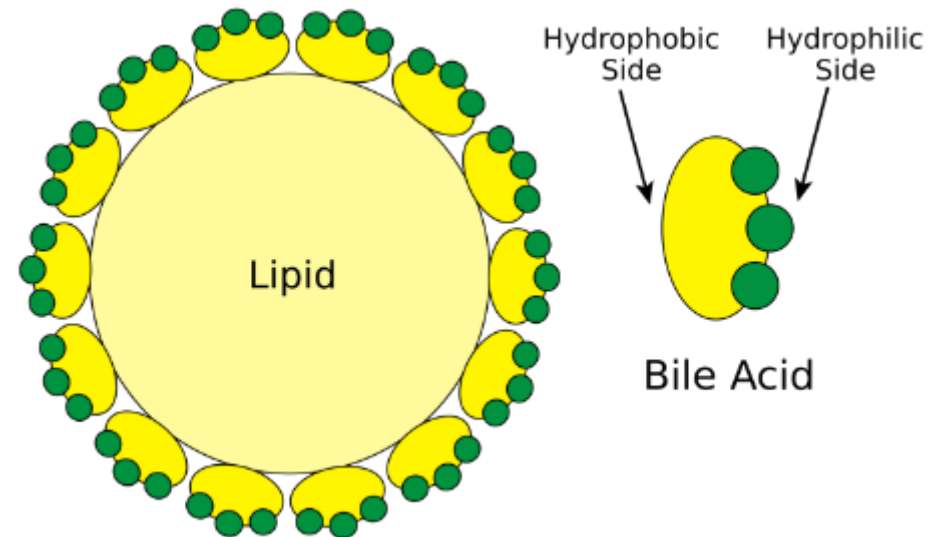
bile function

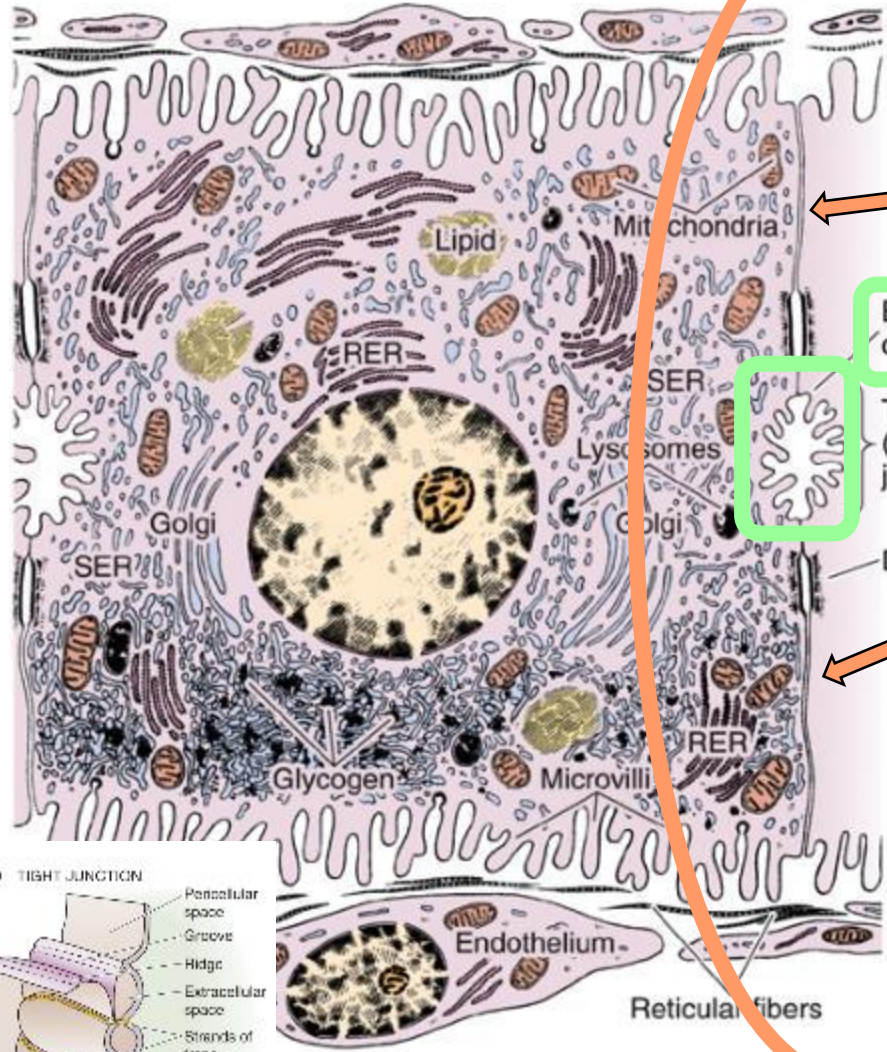
- emulsification of lipids
- elimination of:
 - excess cholesterol
 - toxins incl. bilirubin – **a toxic product of degradation of hemoglobin** – in the form **bilirubin glucuronide**
- delivery of sIgA, water & electrolytes

bile composition

- water
- bile salts (sodium and potassium salts of primary and secondary bile acids conjugated with taurine or glycine residues)
- phospholipids, such as lecithin incl. phosphatidylcholines
- **bilirubin glucuronide (bile pigment)**
- cholesterol
- electrolytes
- sIgA

- Most of the bile salts are resorbed from the lumen of small intestine and are transported by hepatocytes to the bile canaliculi (**enterohepatic recirculation of bile salts**) → only 10% is produced de novo in SER of hepatocytes.

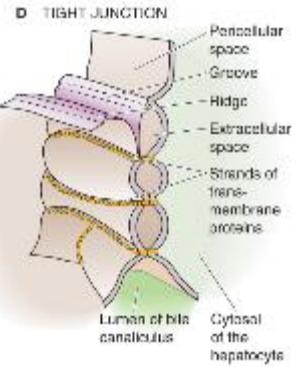
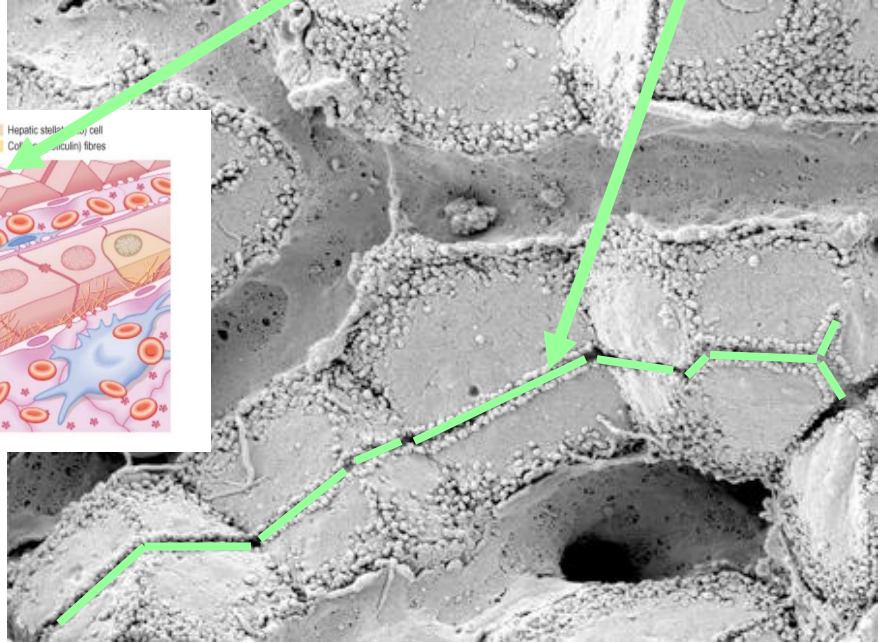
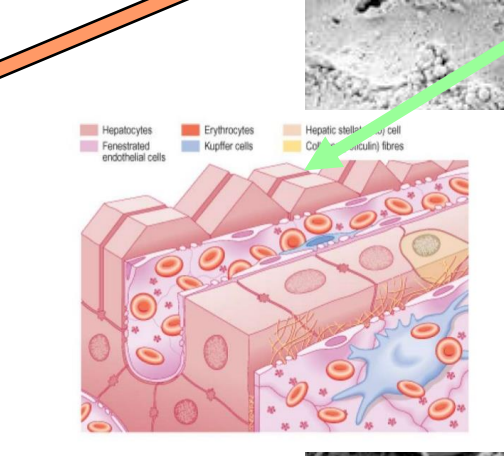
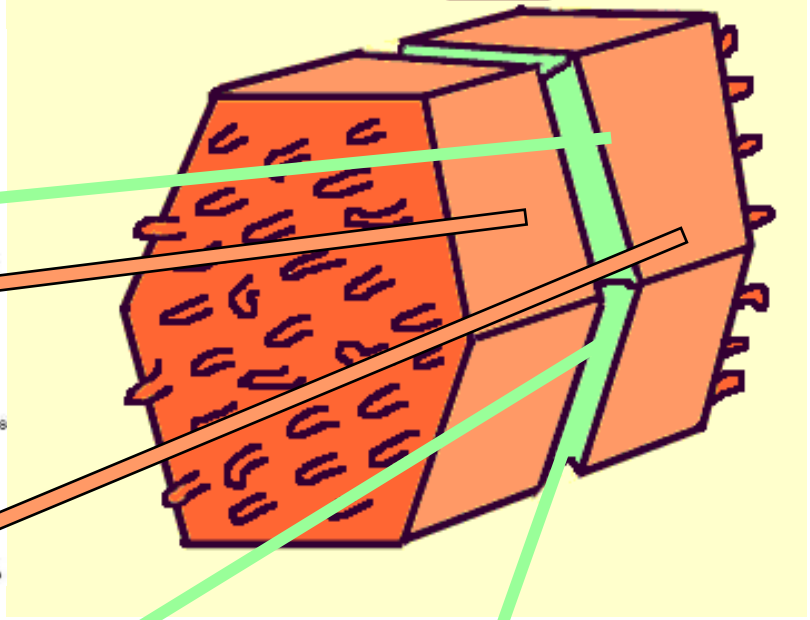




1/2
Bile canaliculus

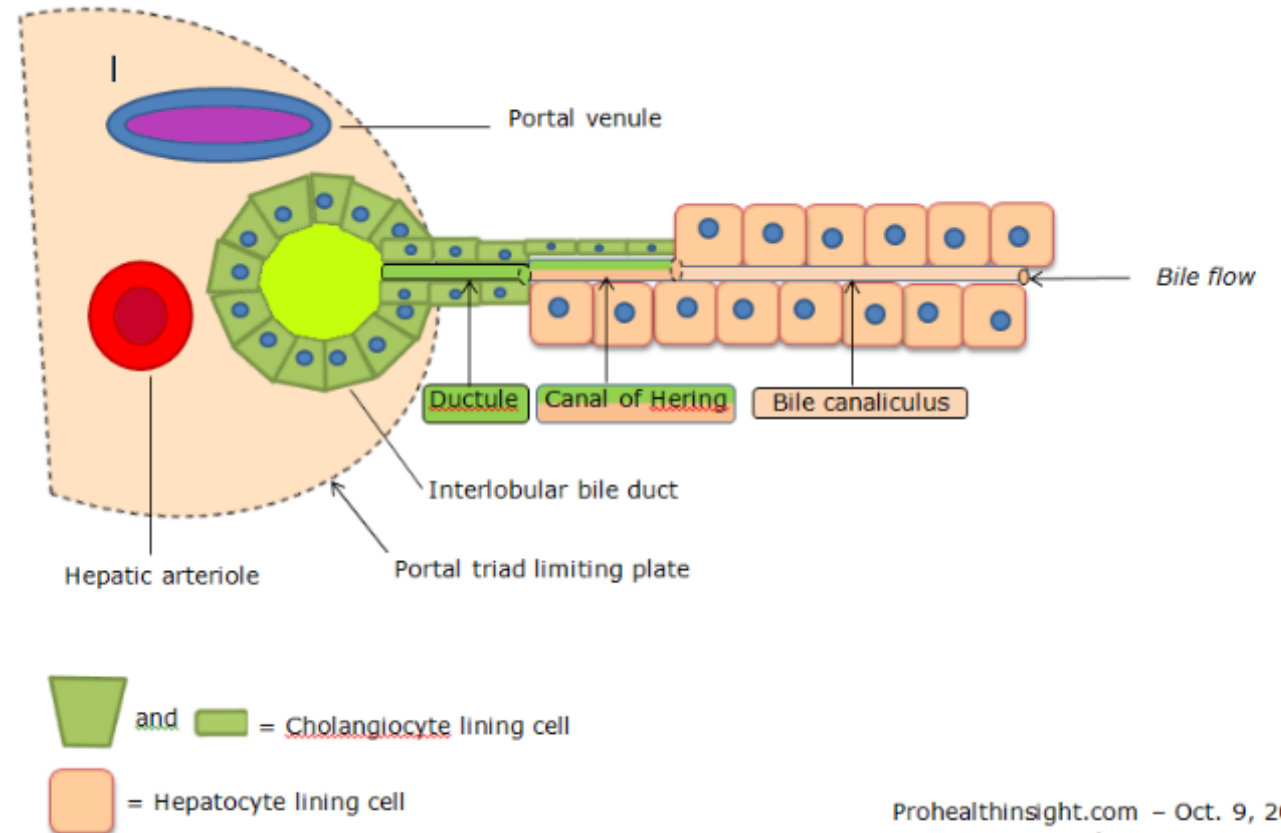
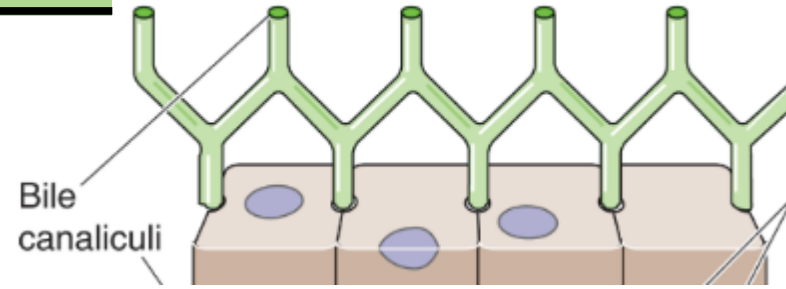
Bile canaliculus
Tight (occluding) junctions

Desmosome



Bile duct system

- **Bile canaliculi** anastomose with one another, forming **labyrinthine tunnels** among the hepatocytes.
- As these **bile canaliculi** reach the periphery of the classic lobules, they merge with canals of Hering
- **Canals of Hering**
 - slender conduits
 - formed by hepatocytes in combination with low cuboidal (or ovoid) cells known as cholangiocytes.
- Bile from the canals of Hering flow via **bile ductules** (composed only of cholangiocytes) into **interlobular bile ducts** (cuboidal cholangiocytes) located in the portal areas of the classical lobules

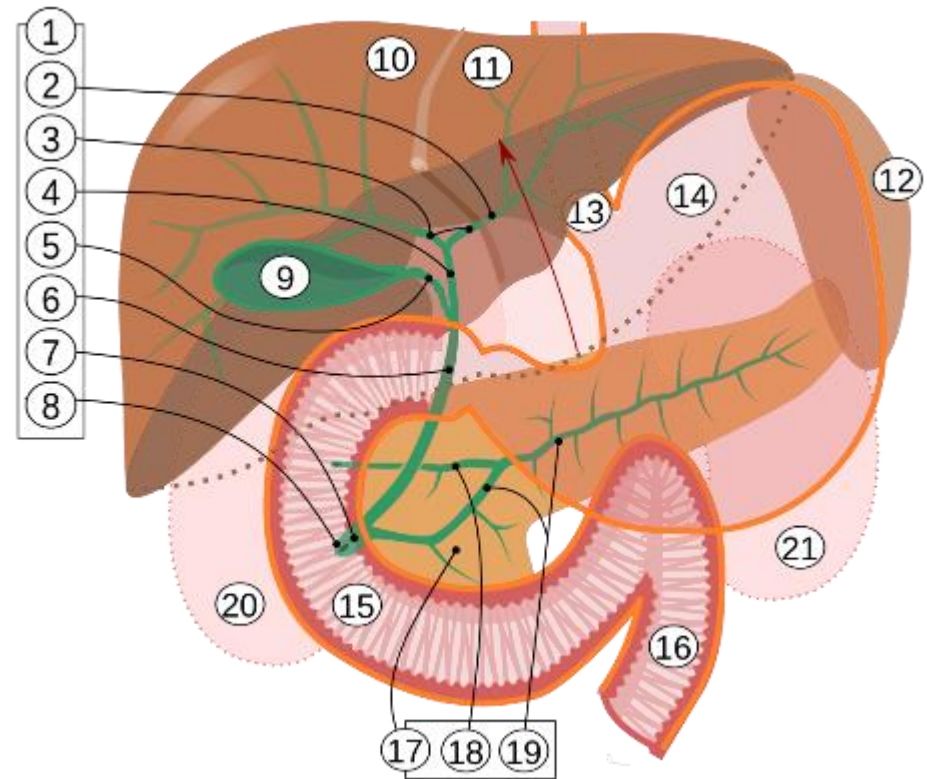


Bile duct system cont.

Bile flow

intralobular b.f.

- from bile canaliculi (no wall of its own!) to the canals of Hering (hepatocytes+cholangiocytes)
- from canals of Hering to the **bile ductules** (flat/ovoid cholangiocytes)
- **from** bile ductules via → the interlobular bile ducts (simple cuboidal epithelium) → interlobar ducts (↑Ø) → → **right and left hepatic ducts**, → **common hepatic duct**
 - → **common bile duct** to the duodenum
 - or
 - → **cystic duct** to gallbladder for storage.



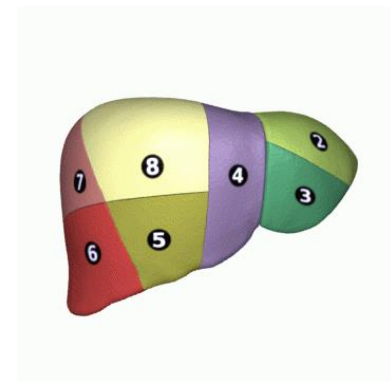
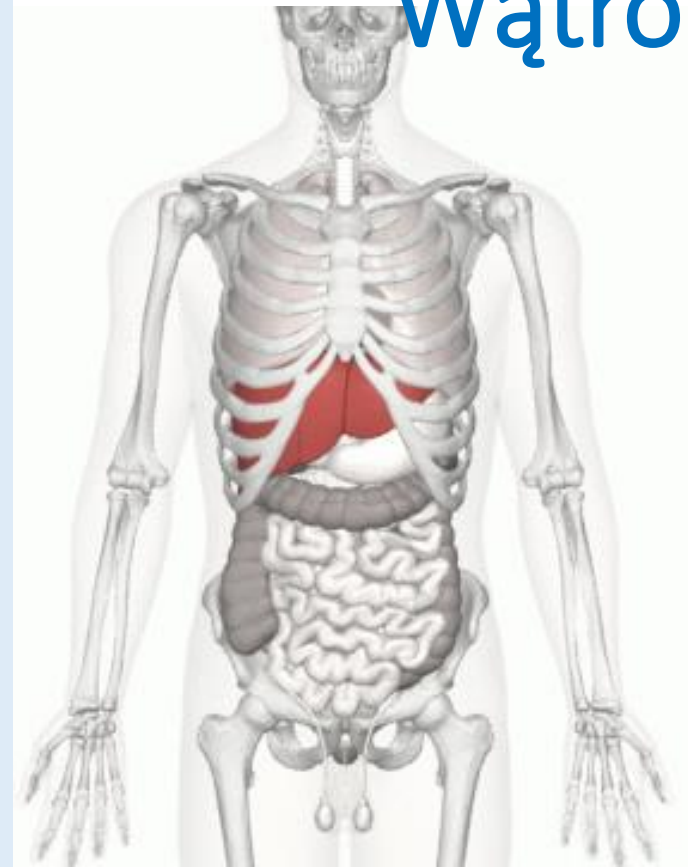
2. Intrahepatic bile ducts, 3. Left and right hepatic ducts, 4. Common hepatic duct, 5. Cystic duct, 6. Common bile duct, 7. Ampulla of Vater, 8. Major duodenal papilla 9. Gallbladder, 10–11. Right and left lobes of liver. Pancreas: 18: Accessory pancreatic duct, 19: Pancreatic duct.

The end 😊

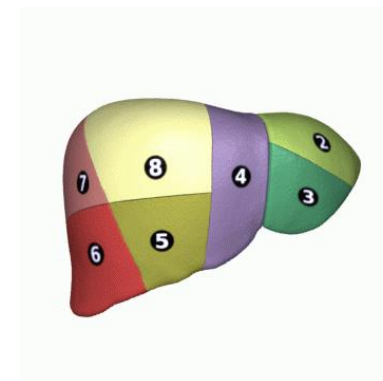
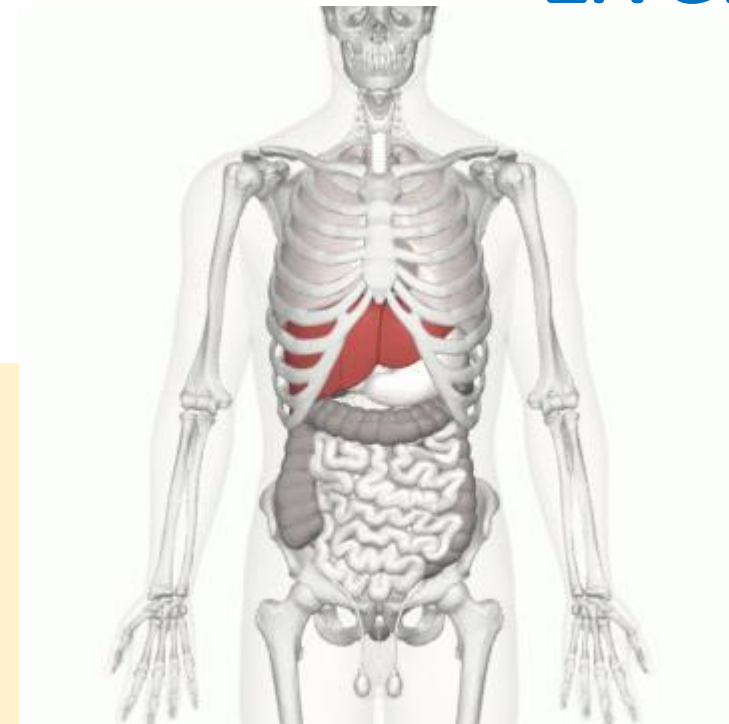
Wątroba 2026

Wątroba

- po grecku – *hepar* → hepatocyty
- położona **w prawym górnym kwadrancie** jamy brzusznej, poniżej przepony
- **drugi co do wielkości narząd** w naszym ciele (skóra jest na pierwszym miejscu)
- **największy narząd wewnętrzny**
- waży około **1,5 kg**
- **4 płaty** (prawy, lewy, czworoboczny i ogoniasty), **8 segmentów**



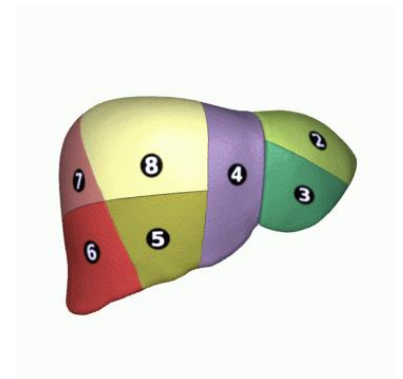
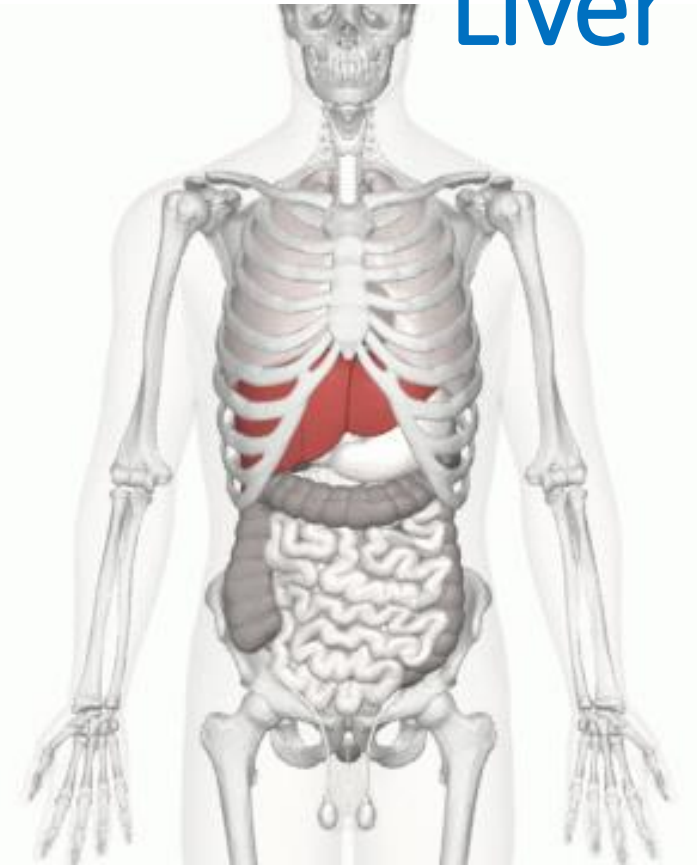
- **narząd niezbędny do życia** → przeszczep wątroby jest jedyną opcją w przypadku całkowitej niewydolności wątroby
- **~500(!) funkcji** → komórki, unikalne ukrwienie



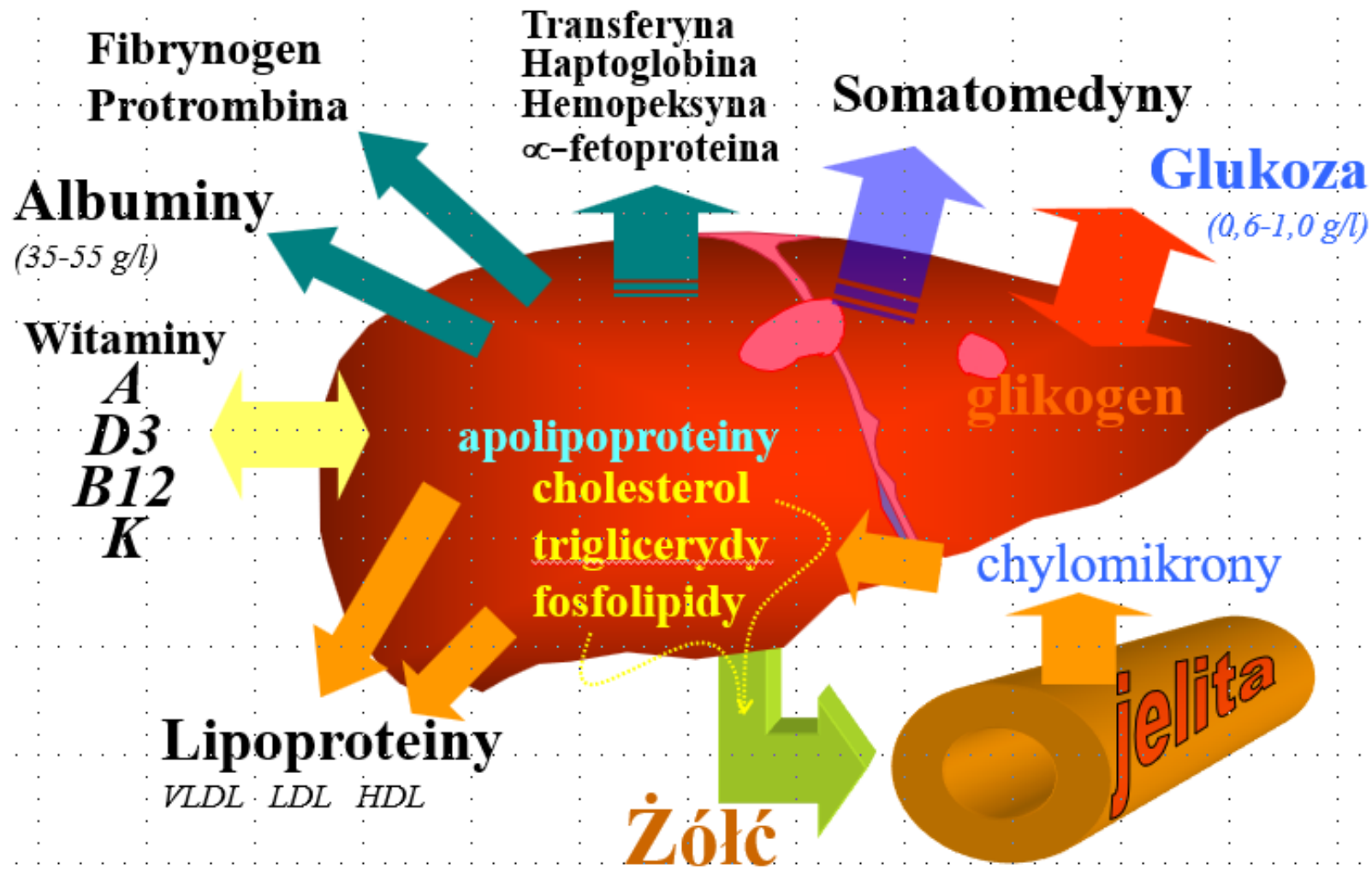
• komórki:

1. **hepatocyty** (60-70% masy narządu)
2. **komórki Browicza-Kupffera** = makrofagi wątrobowe
3. **wątrobowe komórki gwiaździste** = komórki Ito (*perisinusoidal fat cells* = *lipocytes*)
4. inne:
 - i. **komórki śródbłonna sinusoidów**
 - ii. **cholangiocyty** – komórki przewodzików i przewodów żółciowych (3-5% masy narządu)
 - iii. **komórki NK** (*pit cells* = *granular cells*)

Liver



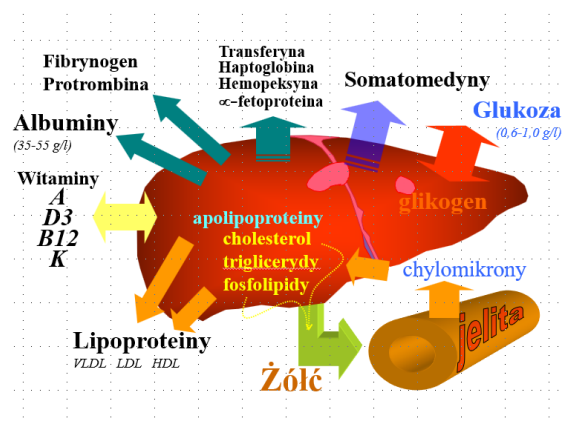
Funkcje wątroby



by Dr D. Śladowski

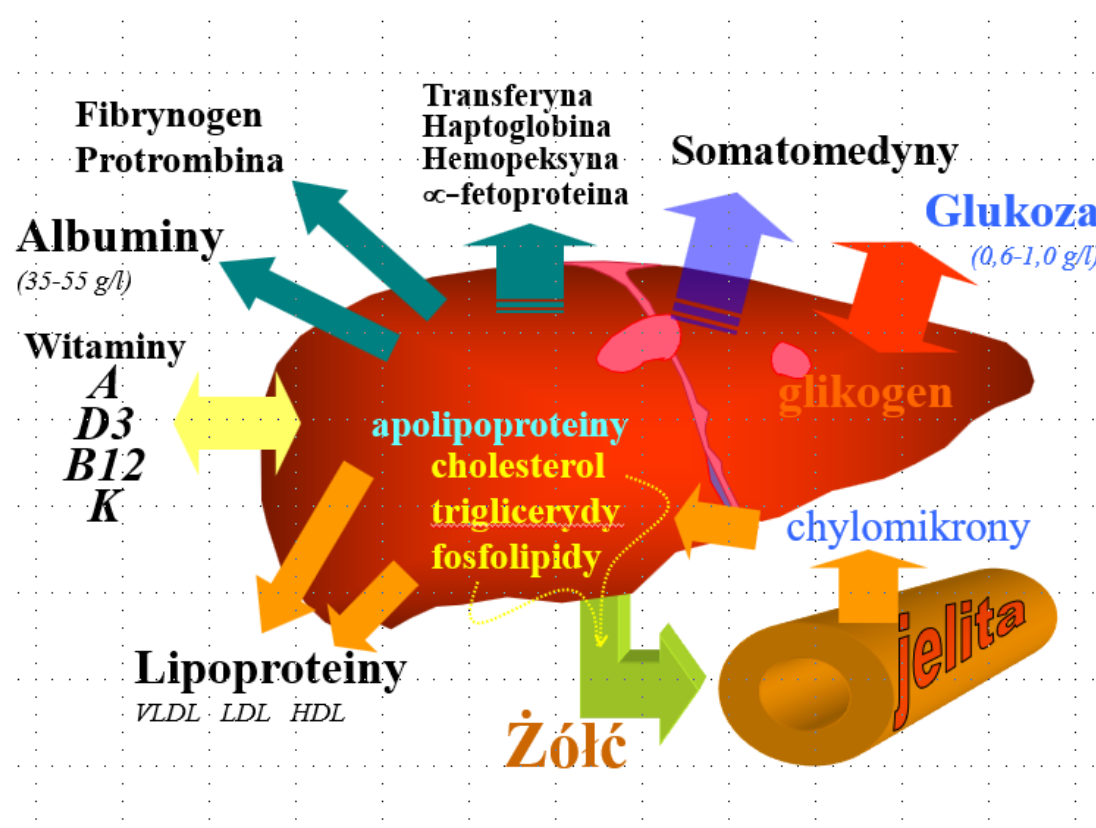
Wątroba pełni funkcje metaboliczne:

- **metabolizm węglowodanów, lipidów i białek**
- **biotransformacja ksenobiotyków i innych związków**

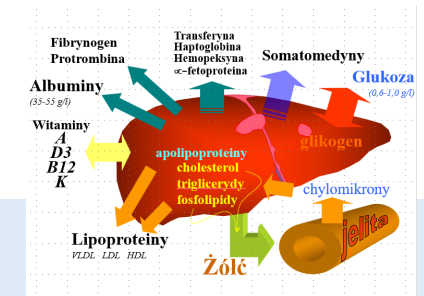


Wątroba uczestniczy w trawieniu przez produkcję **żółci** (I-rzędowe sole kwasów żółciowych & fosfolipidy)
→ **emulsyfikacja tłuszczów**

Wątroba magazynuje wiele niezbędnych składników odżywczych (**glukozę** w postaci glikogenu, **kwasy tłuszczowe**), **witaminy** (A, D, E, K, B₁₂) oraz **minerały** (żelazo – Fe, miedź – Cu).



Wątroba – funkcje metaboliczne



Hepatocyty biorą udział w **metabolizmie**:

- (1) węglowodanów** udział w regulacji poziomu glukozy przez /a/ przechowywanie glukozy jako glikogenu, /b/ rozkład glikogenu i uwalnianie glukozy, /c/ syntezę glukozy
- (2) lipidów** /a/ degradacja chylomikronów do kwasów tłuszczowych i glicerolu, /b/ synteza VLDL, cholesterolu, fosfolipidów, /c/ przechowywanie niewielkich ilości lipidów
- (3) białek** /a/ synteza endogennych aminokwasów, /b/ synteza białek osoczowych, peptydów

Hepatocyty nieustannie **syntetyzują** w dużych ilościach istotne **białka i polipeptydy osocza**, które pełnią różne role:

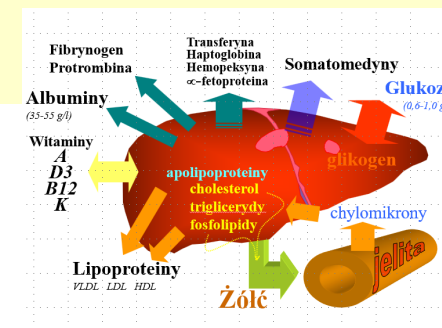
- **albuminy**

utrzymują ciśnienie onkotyczne krwi, które sprawdza płyn pozakomórkowy z powrotem do naczyń włosowatych

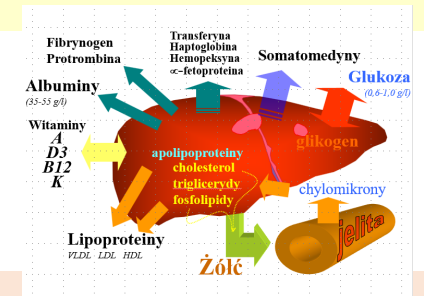
(+ transportują wiele substancji: hormony, bilirubinę, leki itp.)

- **angiotensynogen**

Angiotensynogen, α_2 -globulina, jest cięty przez reninę (enzym produkowany w nerkach) do angiotensyny I, która następnie jest cięta w płucach przez inny enzym — ACE — do angiotensyny II. Angiotensyna II uczestniczy w regulacji ciśnienia krwi (zwiększa je).



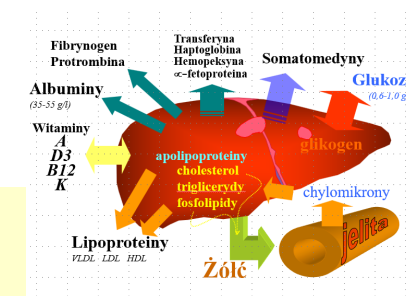
- nieaktywne **czynniki krzepnięcia**, m.in. protrombinę, fibrynogen które są niezbędne do krzepnięcia krwi
- **trombopoetynę (TPO)** TPO, glikoproteina, stymuluje prekursorowe komórki megakariocytarne do różnicowania się w dojrzałe megakariocyty, które tworzą płytki krwi odpowiedzialne za krzepnięcie krwi.



Komórki Ito syntetyzują erytropoetynę (EPO)

EPO, glikoproteina, jest niezbędnym hormonem dla produkcji czerwonych krwinek. Komórki te są dodatkowym źródłem EPO u dorosłych. Głównym źródłem EPO u dorosłych są fibroblasty w nerkach

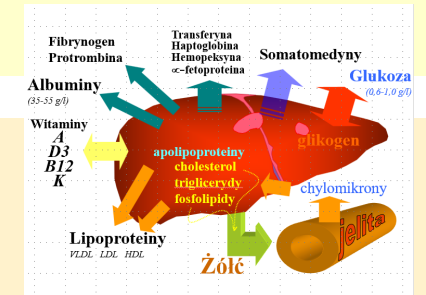
- **insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1)**



IGF-1 (znany także jako **somatomedyna C**) jest polipeptydem, który odgrywa ważną rolę w regulacji wzrostu i rozwoju komórek (prolifерacja chondrocytów w płytce wzrostowej), a także wykazuje pewne działanie podobne do insuliny. Niedobór tego hormonu w dzieciństwie prowadzi do karłowatości.

Produkcja IGF-1 w wątrobie jest stymulowana przez hormon wzrostu (GH)

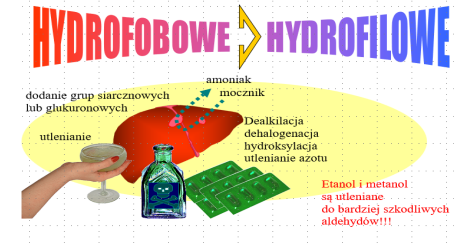
- nieaktywne białka **układu dopełniacza** (część układu odpornościowego, która (1) zwiększa (uzupełnia, dopełnia) zdolność przeciwciał i komórek fagocytujących do usuwania drobnoustrojów i uszkodzonych komórek z organizmu, (2) sprzyja rozwojowi stanu zapalnego oraz (3) atakuje błonę komórkową patogenu



Wątroba uczestniczy w procesach odpornościowych.

- Hepatocyty:
 - produkuja białka systemu dopełniacza oraz białka ostrej fazy
 - łąca IgA w dimery (wydzielane następnie do żółci)
- Komórki Browicza-Kupffera
 - niszcza bakterie, grzyby, pasożyty
 - [i zużyte erytrocyty → hem, Fe]

Wątroba - biotransformacja



by Dr D. Śladowski

Enzymy w hepatocytach **metabolizują (modyfikują)**

- (1) liczne **ksenobiotyki** takie jak alkohol (Et-OH) and leki;
→ leki mogą być albo aktywowane albo inaktywowane ;
- (2) **toksyczny amoniak** do mocznika, **toksyczną wolną bilirubinę** do bilirubiny sprzężonej z glukuronianem;
- (3) hormony sterydowe (np. **estrogeny**);
- (4) **witaminę D** do **25 hydroksyvitaminy D (25OH-D)**

Watroba – biotransformacja cd.

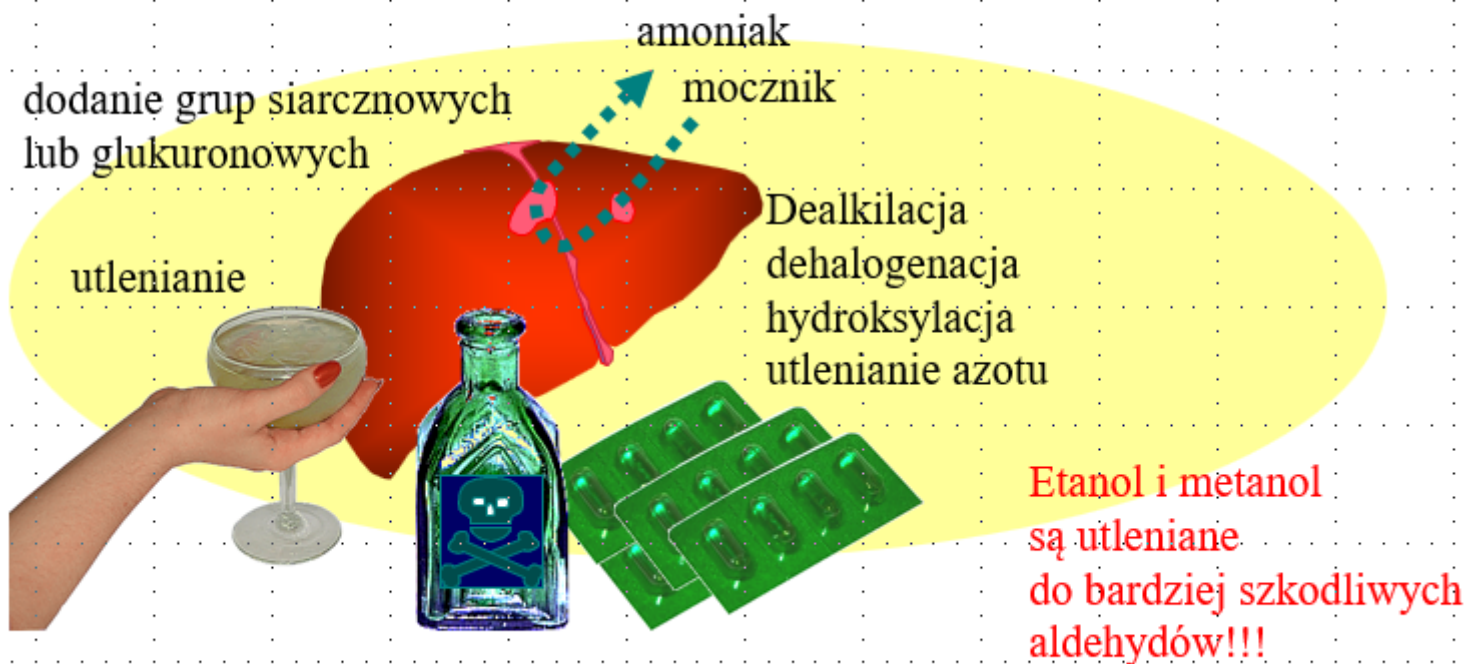


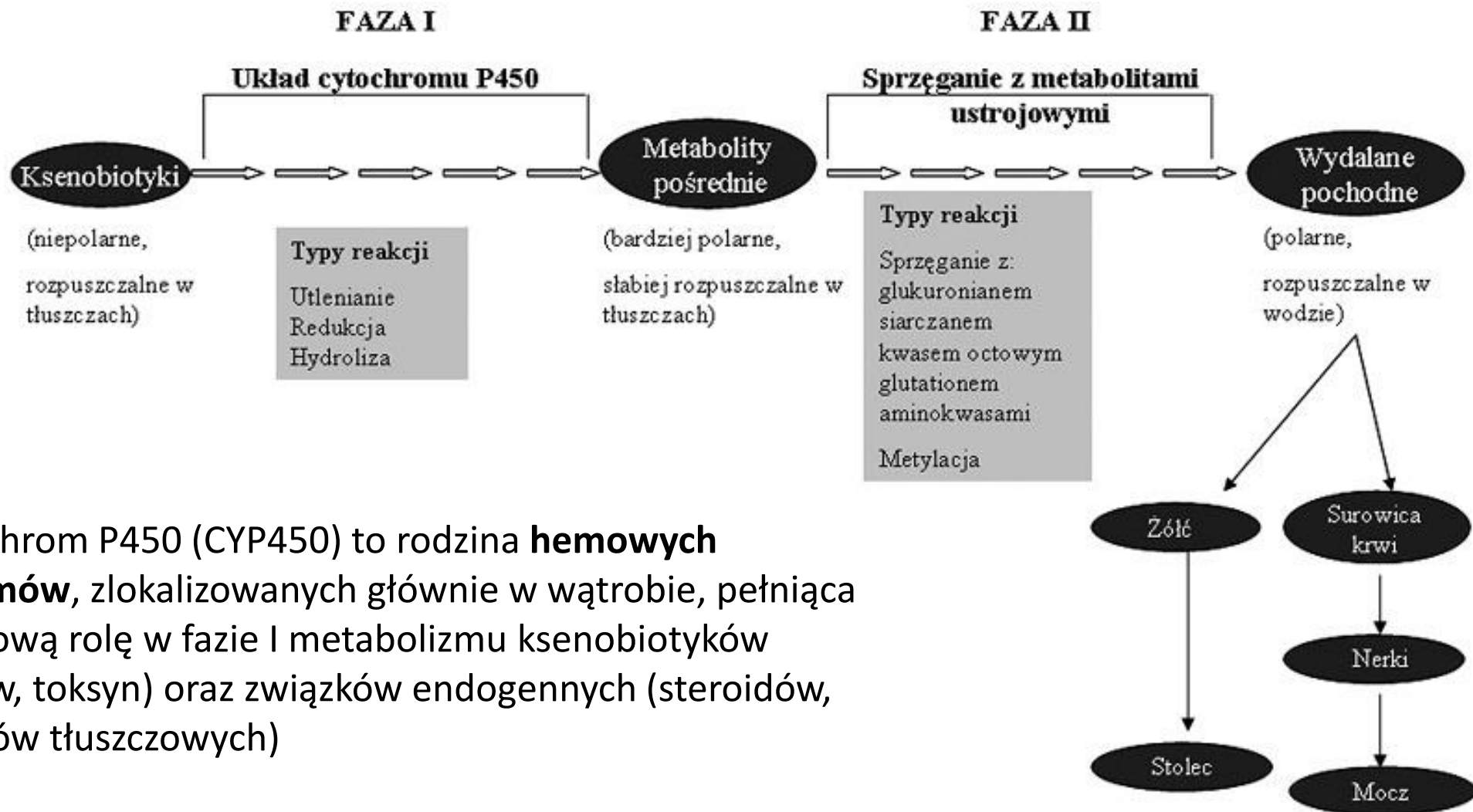
by Dr D. Śladowski

Metabolity są wydzielane przez hepatocyty do:

- (1) żółci**, a następnie transportowane razem z nim do światła dwunastnicy, a ostatecznie **wydalane z kałem**
- (2) krwi i wydalane przez nerki z moczem**

HYDROFOBOWE HYDROFILOWE





Cytochrom P450 (CYP450) to rodzina **hemowych enzymów**, zlokalizowanych głównie w wątrobie, pełniąca kluczową rolę w fazie I metabolizmu ksenobiotyków (leków, toksyn) oraz związków endogennych (steroidów, kwasów tłuszczowych)

Kluczowe izoformy to **CYP3A4**, **CYP2D6**, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2, które odpowiadają za metabolizm ok. 70% leków

CYP(nadrodzina)3(rodzina)A(podrodzina)4(rodzaj)

- **Lokalizacja:** wątroba, błona śluzowa jelita cienkiego
- **Działanie:** metabolizuje szeroką gamę **leków (ok. 50%)**, w tym immunosupresanty, opioidy, statyny, leki przeciwinfekcyjne
- **Interakcje lekowe:**
 - **inhibitory (hamują enzym) - zwiększają stężenie leków (ryzyko toksyczności)**
przykłady: ketokonazol, erytromycyna, sok grejpfrutowy, klarytromycyna.
 - **induktory (aktywują enzym) - zmniejszają stężenie leków (ryzyko braku skuteczności)**
przykłady: ryfampicyna, karbamazepina, ziele dziurawca

CYP(nadrodzina)2(rodzina)D(podrodzina)6(rodzaj)

- **Lokalizacja:** wątroba
- **Działanie:** metabolizuje szeroką gamę **leków (ok. 25%)**, w tym leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, doksepina, imipramina, fluoksetyna, paroksetyna, mirtazapina itp.), opioidy (kodeina, tramadol, oksykodon itp.), leki przeciwpsychotyczne (haloperidol, risperidon itp.), beta-blokery (metoprolol, propranolol itp.), tamoksyfen
- **Zmienność osobnicza:**
 - Gen kodujący CYP2D6 charakteryzuje się dużą zmiennością genetyczną, co prowadzi do znaczących różnic w aktywności enzymatycznej między osobami → **”metabolizerzy” ultraszybcy, ekstensywni (prawidłowi), pośredni lub wolni**
 - Warianty determinują szybkość metabolizmu substratów enzymu, co ma bezpośrednie przełożenie na **skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii**.
 - Szczególnie istotne jest to w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym lub gdy prolek wymaga aktywacji przez CYP2D6 (np. **kodeinę do morfiny**)

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY (objawy)

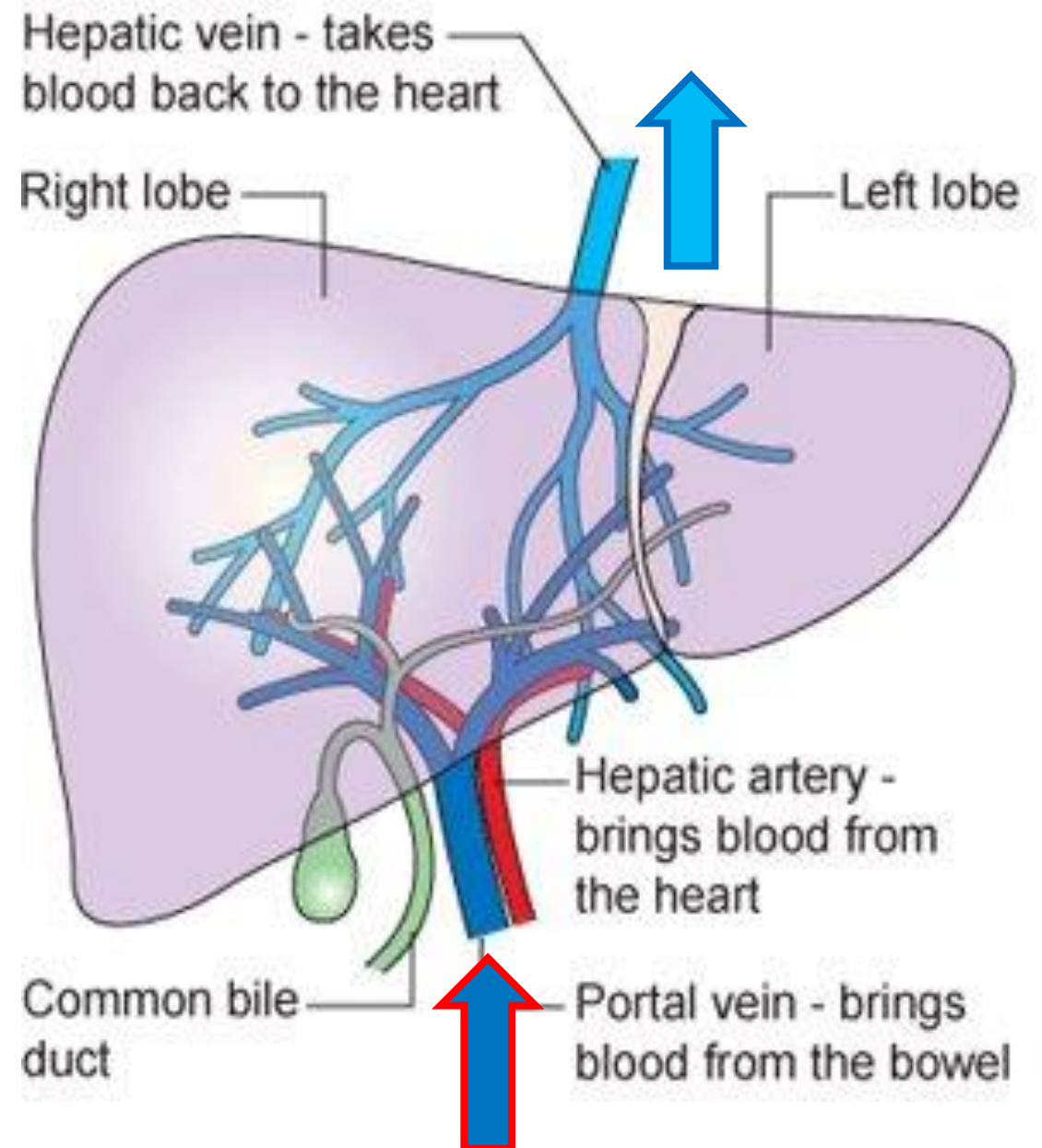
- obrzęki (brak albumin)
- zaburzenia krzepnięcia (brak czynników krzepnięcia),
- zaburzenia metaboliczne (*vide supra*)
- zaburzenia hormonalne (brak albumin, zaburzona produkcja i eliminacja)
- żółtaczka (wzrost poziomu bilirubiny; jest to objaw!)

Utrata 80% hepatocytów = śmierć

Wielu lekarzy umiera na marskość poalkoholową, polekową, pozapalną!

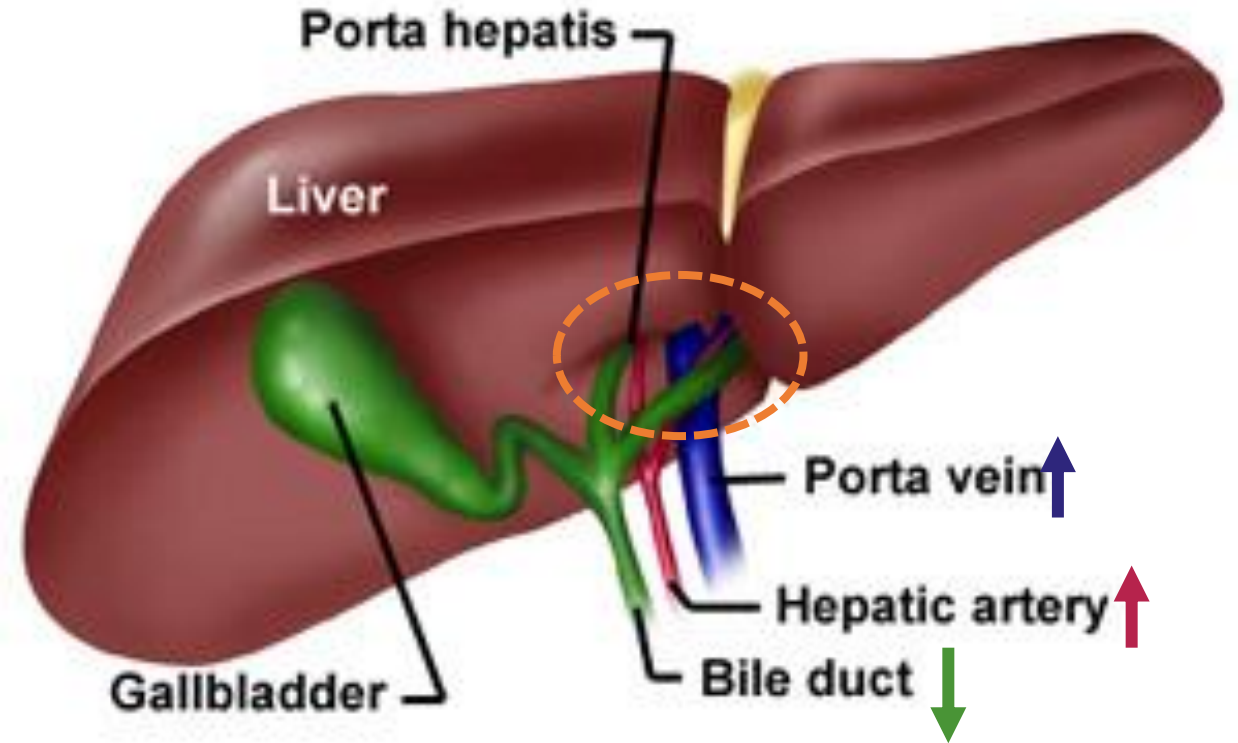
przepływ krwi przez wątrobę

- dopływ krwi do wątroby
120 ml krwi/ 100 g mięszu / minutę
 - Wątroba ma **podwójne unaczynienie**
→ otrzymuje:
 - **utlenowaną krew** z **tętnic wątrobowych** (25%),
 - **bogatą w składniki odżywcze** krew z trzewi (jelit) oraz **bogatą w żelazo i bilirubinę** krew ze śledziony ← przez **żyłę wrotną** (75%)
 - naczynia te **wchodzą do** wątroby przez **wnękę wątroby (wrota wątroby - porta hepatis)**
- odpływ krwi z wątroby
 - Wątroba ma **pojedynczy system drenażu żylnego**
 - Krew opuszcza narząd na jego tylnej powierzchni przez 2-3 **żyły wątrobowe**



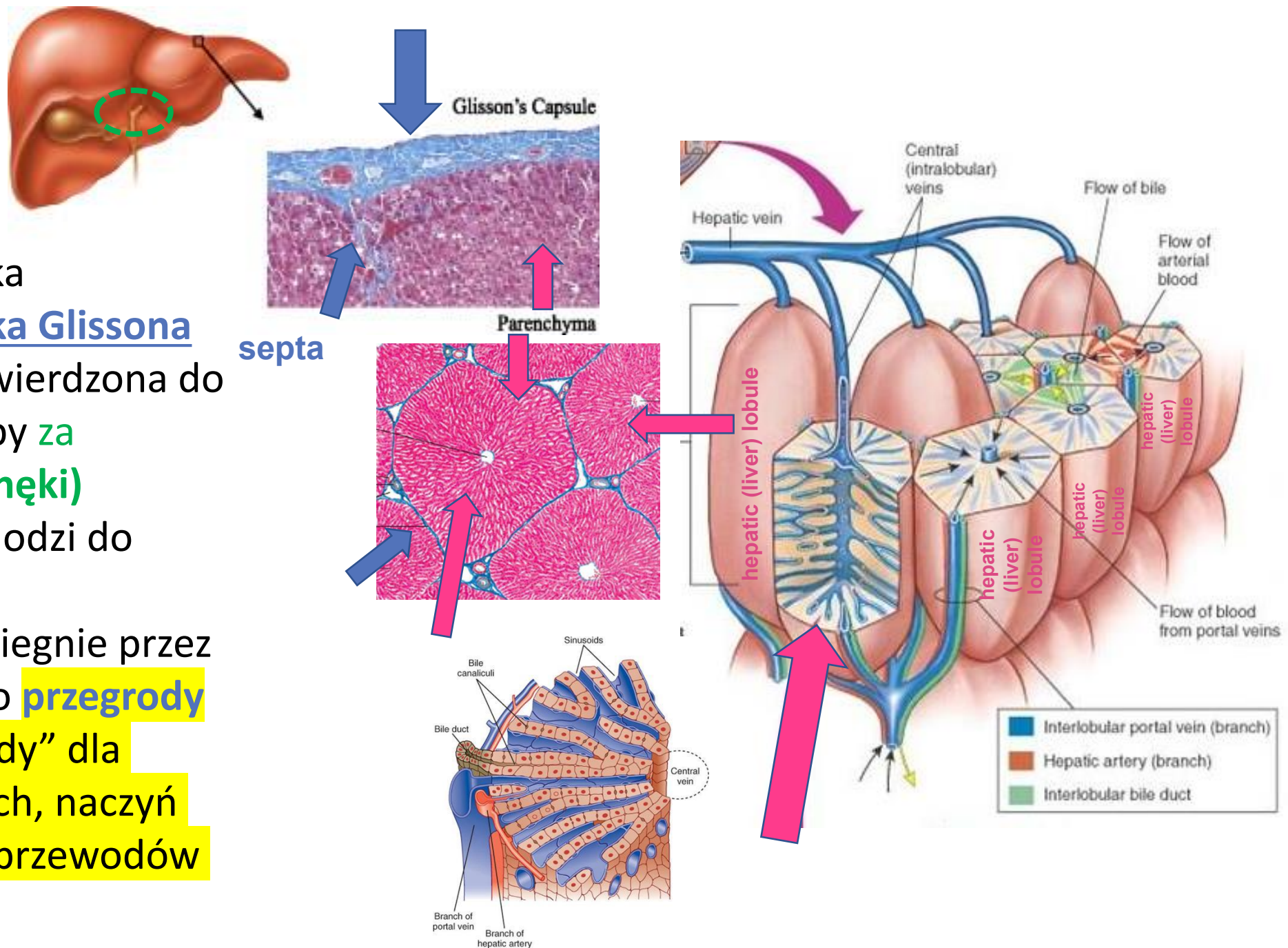


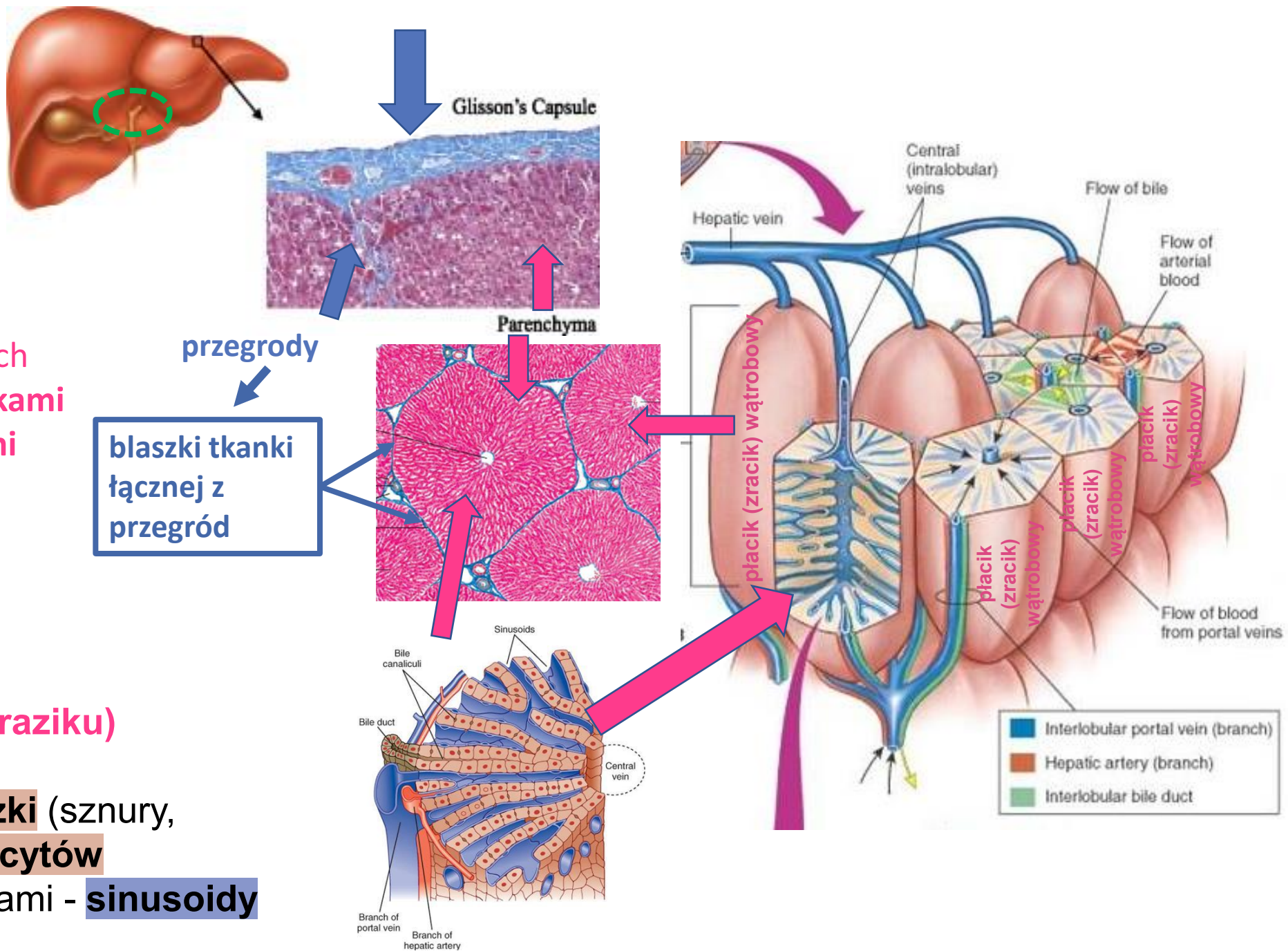
- **wrota wątroby** zawierają:
 - żyłę wrotną (wnika)
 - tętnica wątrobowa (wnika)
 - przewód żółciowy (opuszcza)
 - nn. chłonne (opuszczają)
 - nerwy (wnikają)
 - torebka Glissona (wnika)



not shown

- Wątrobę okrywa torebka łącznotkankowa, **torebka Glissona**
- TG jest luźno przytwierdzona do powierzchni wątroby **za wyjątkiem wrót (wnęki) wątroby**, gdzie wchodzi do wnętrza wątroby
 - TG rozgałęzia się i biegnie przez miąższ wątroby jako **przegrody (septae)** - „przewody” dla naczyń krwionośnych, naczyń limfatycznych oraz przewodów żółciowych





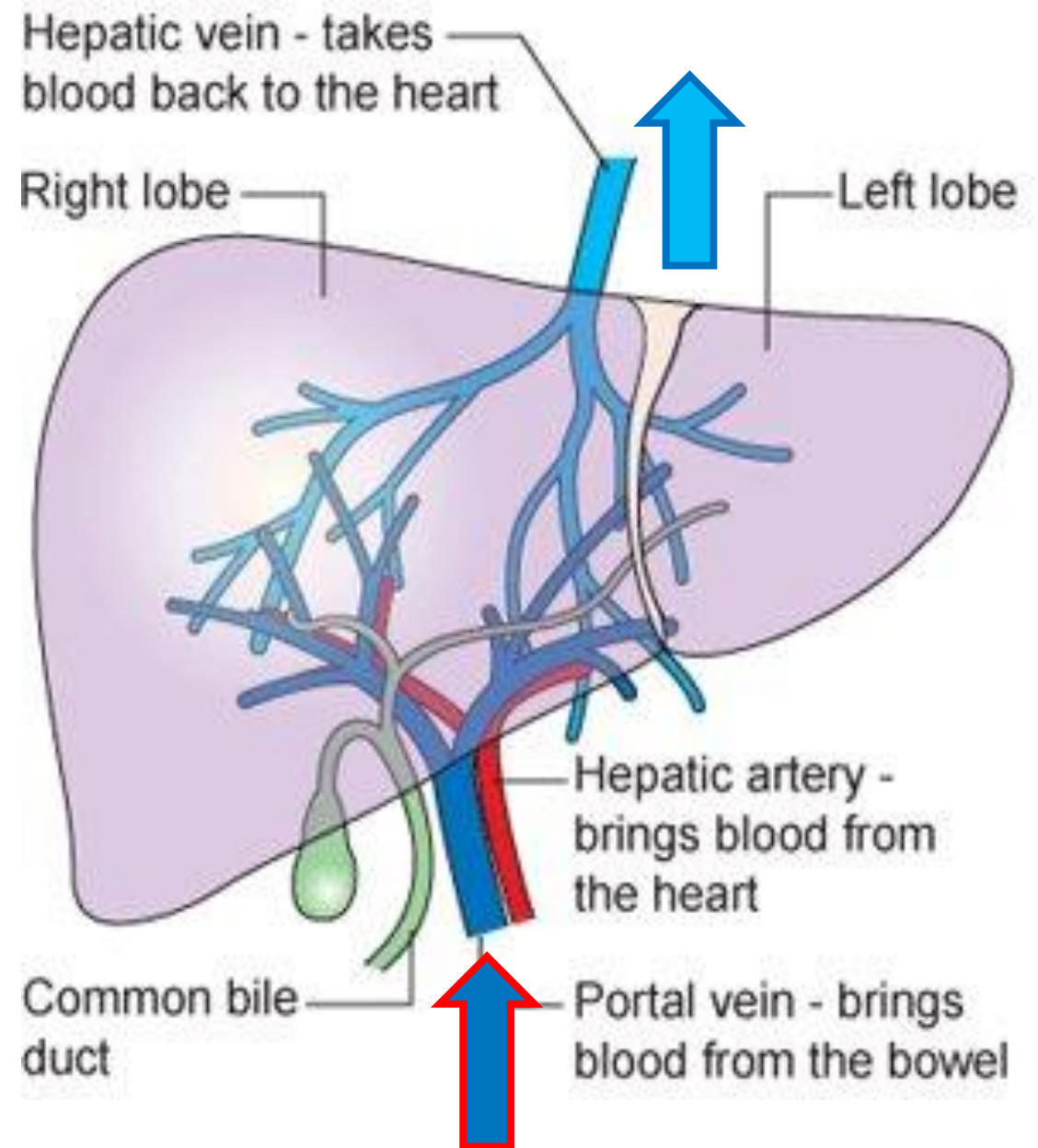
- blaszki tkanki łącznej z przegród dzielą miąższ wątroby na tysiące małych jednostek zwanych **placikami (zrazikami) wątrobowymi**

- w każdym **placiku (zraziku) wątrobowym**

- łączące się **blaszki** (sznury, beleczki) **hepatocytów**
- pomiędzy blaszkami - **sinusoidy**

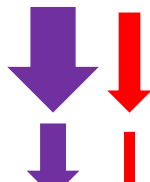
przepływ krwi przez wątrobę

- dopływ krwi do wątroby
120 ml krwi/ 100 g mięszu / minutę
 - Wątroba ma **podwójne unaczynienie**
→ otrzymuje:
 - **utlenowaną krew** z **tętnic wątrobowych** (25%),
 - **bogatą w składniki odżywcze** krew z trzewi (jelit) oraz **bogatą w żelazo i bilirubinę** krew ze śledziony ← przez **żyłę wrotną** (75%)
 - naczynia te **wchodzą do** wątroby przez wnękę wątroby (**wrota wątroby - porta hepatis**)
- odpływ krwi z wątroby
 - Wątroba ma **pojedynczy system drenażu żylnego**
 - Krew opuszcza narząd na jego tylnej powierzchni przez 2-3 **żyły wątrobowe**

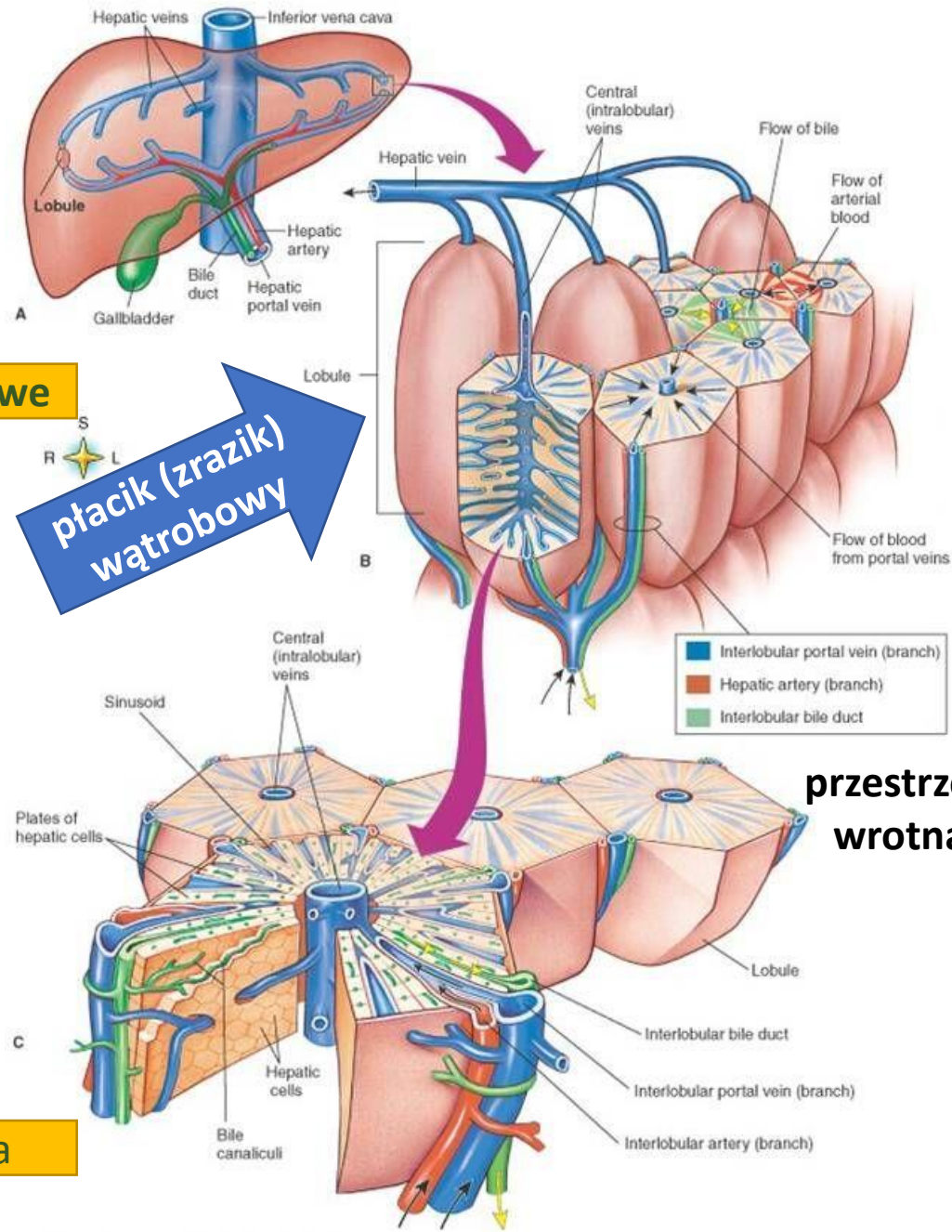


przepływ krwi przez wątrobę cd.

t. wątrobowa &
żyła wrotna



przestrzeń wrotna (bramno-żółciowa)



płacik (zracik)
wątrobowy

przestrzeń
wrotna

nn. okołopłacikowe

nn. międzypłacikowe

nn. wlotowe

ż. środkowa

sinusoidy

płacik (zracik)
wątrobowy

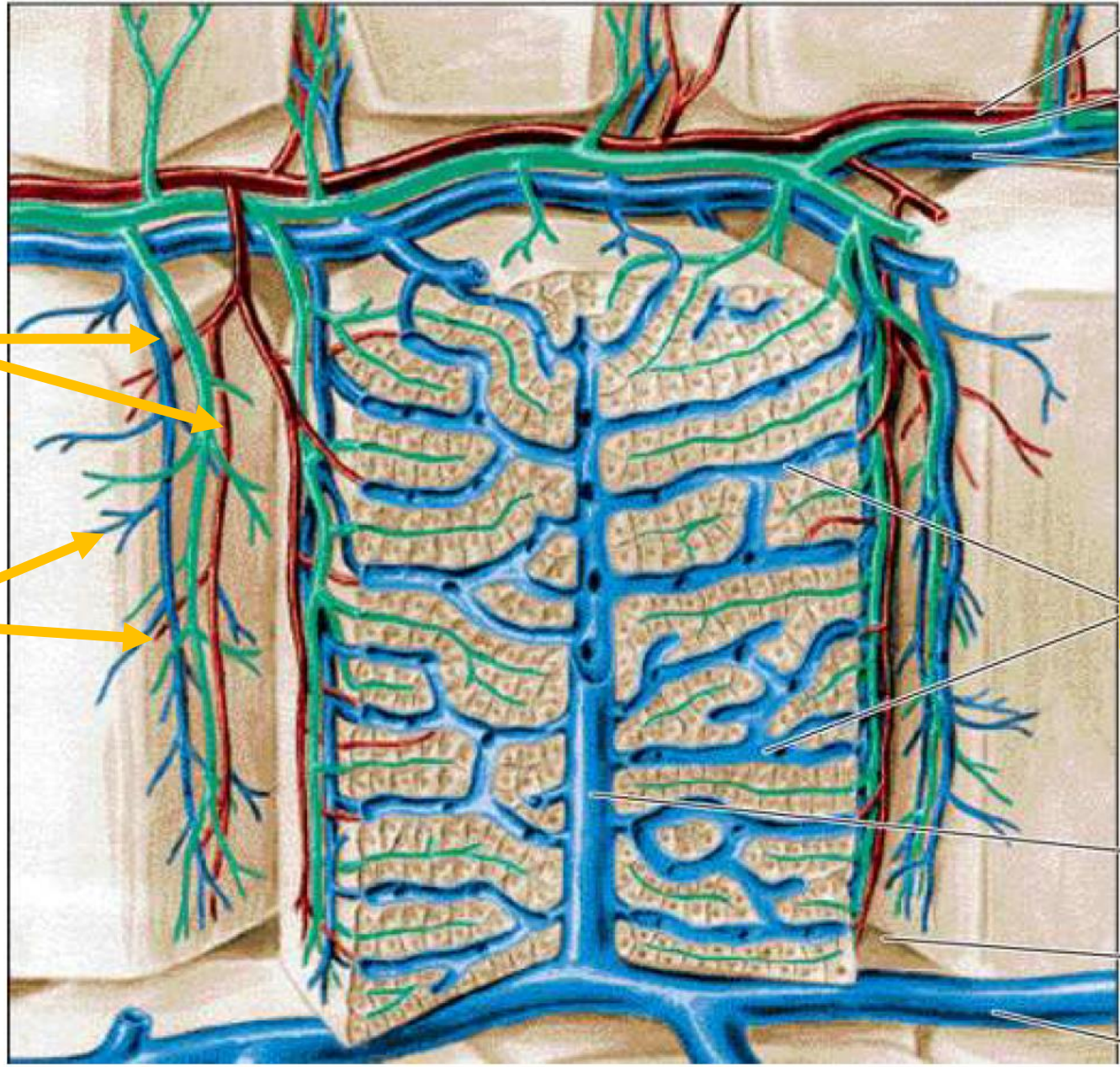
do ż. wątrobowej

ż. podpłacikowa

przepływ krwi przez wątrobę cd.

naczynia międzyplacikowe

przestrzeń wrotna (bramno-żółciowa)



naczynia okołoplacikowe

naczynia wlotowe

Hepatic artery
Bile duct
Portal vein

Sinusoids

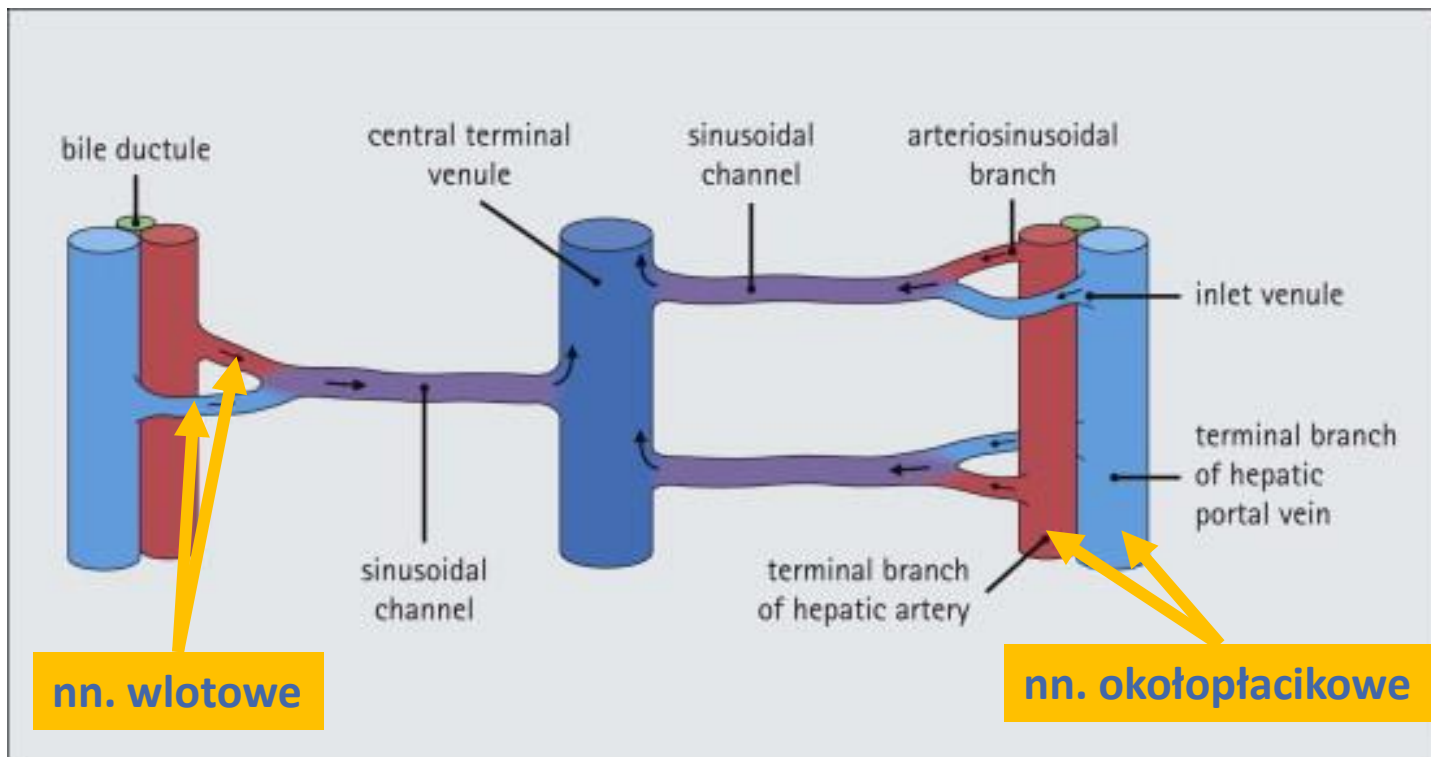
Central vein

Portal space

Sublobular vein

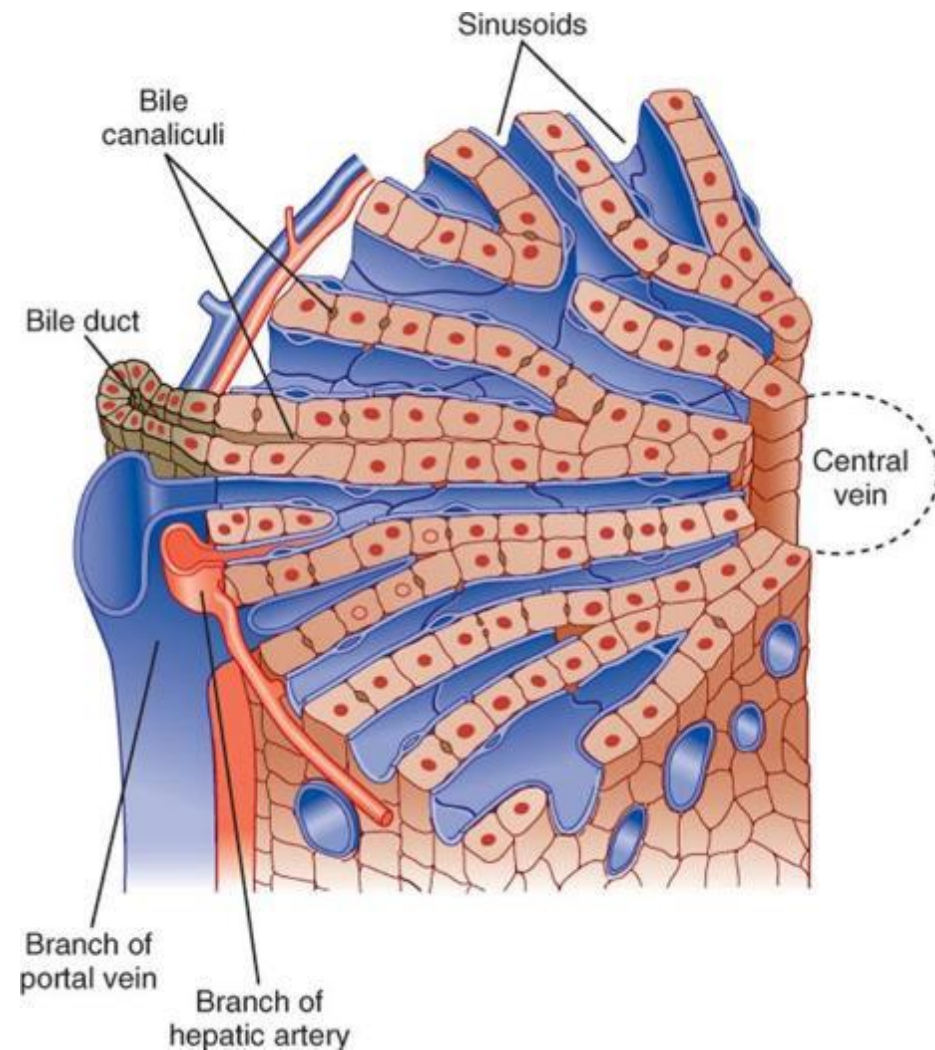
Sinusoidy wątrobowe

- Odgałęzienia **nn. okołopłacikowe** → **nn. wlotowe** łączą się w sinusoidy wysłane śródbłonkiem



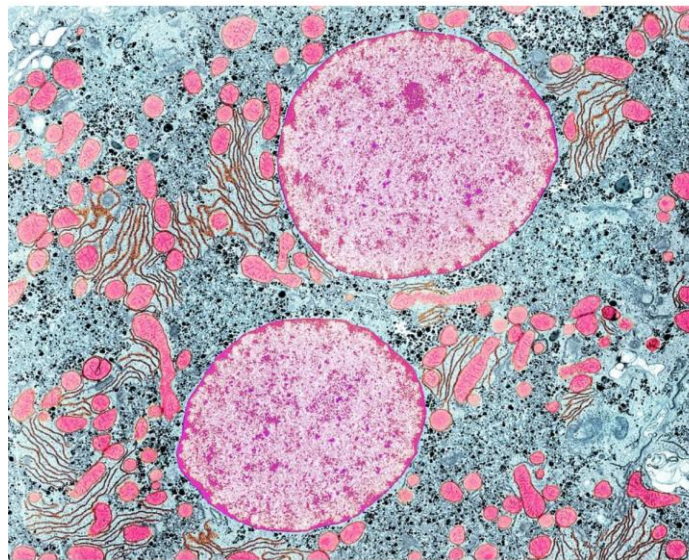
- w sinusoidach **krew z żyły wrotnej i z tętnicy wątrobowej** miesza się

- Hepatocyty tworzą łączące się **blaszki** (sznury, beleczki), które leżą pomiędzy **sinusoidami wątrobowymi**



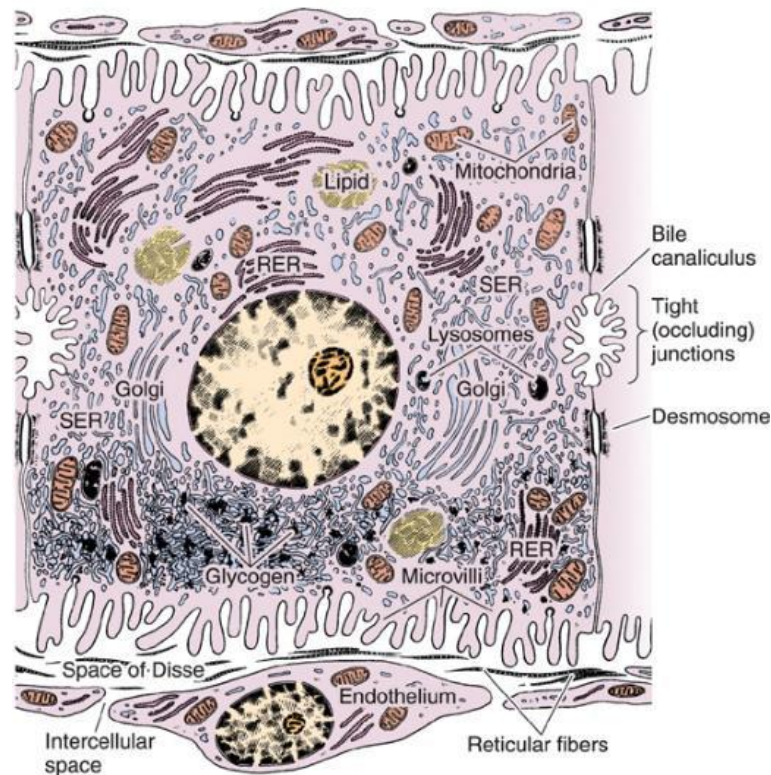
Hepatocyty

- **gruczołowe komórki nabłonkowe** pochodzenia **endodermalnego**
- tworzą łączące się **blaszki** (sznury, beleczki) otoczone przez **sinusoidy**
- żyją średnio ok. 150 dni (ok. 5 miesięcy)
- są odpowiedzialne za większość funkcji wątroby

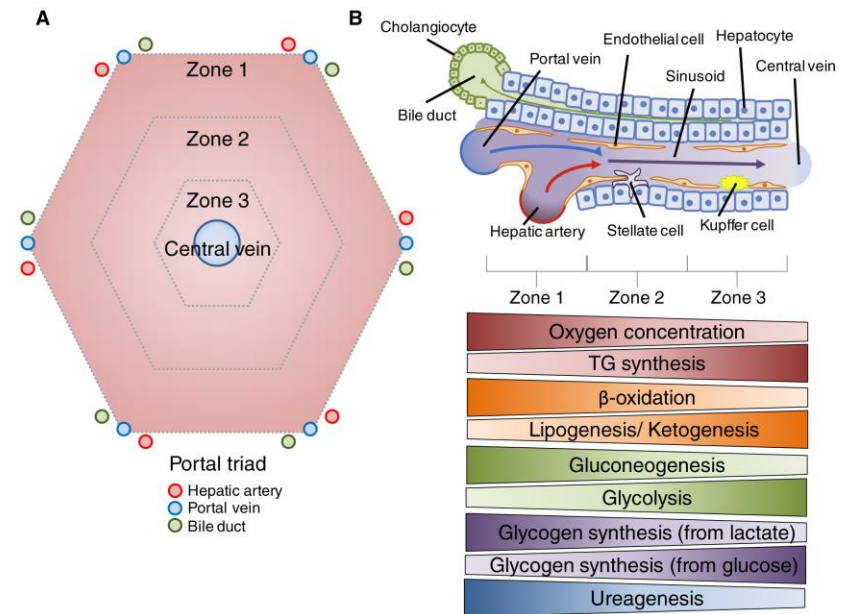


- **duże komórki**

- 1-2 jądra
- rozwinięty aparat Golgi
- rozbudowane SER & RER
- liczne mitochondria
- lizosomy
- peroksyzomy
- ziarna glikogenu, krople tłuszczu

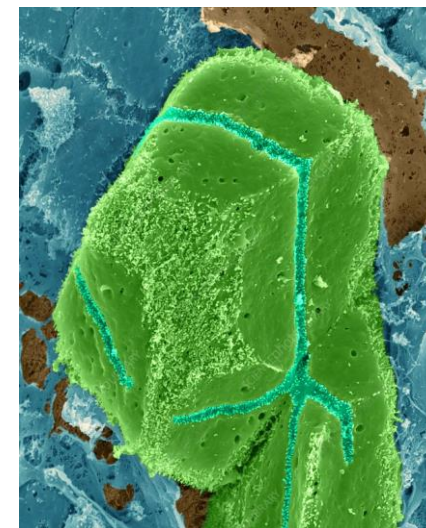
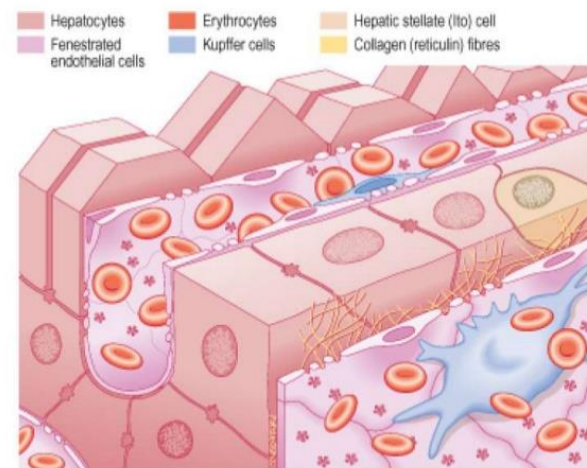
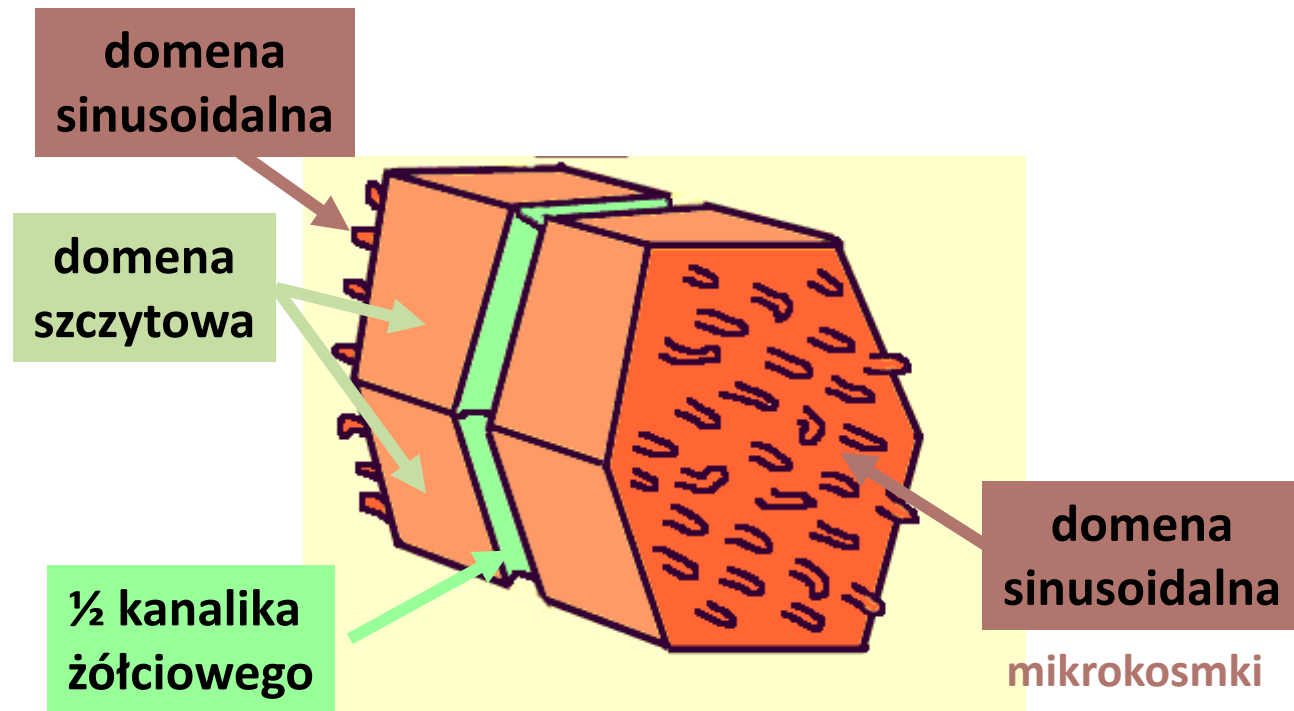
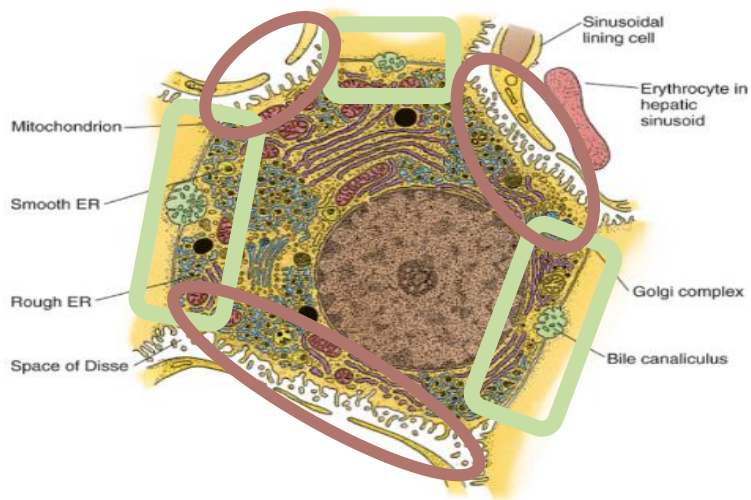


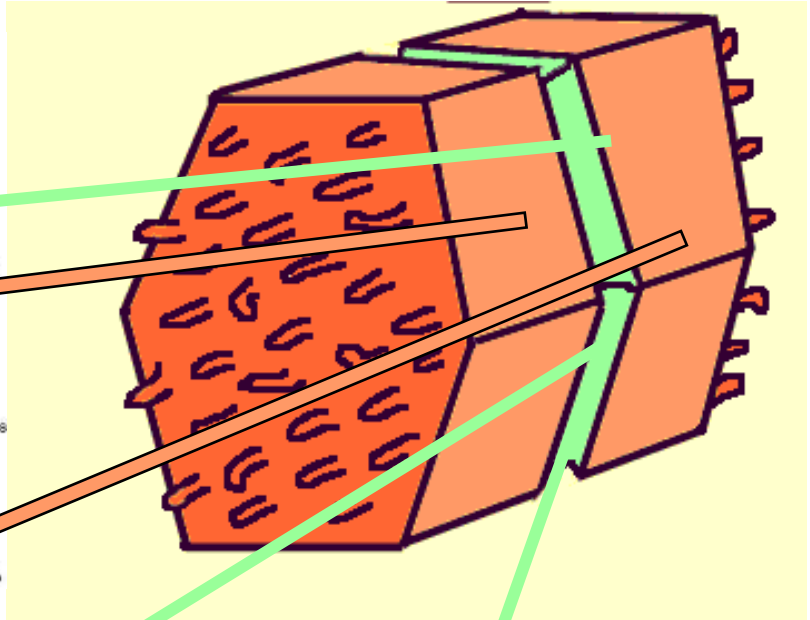
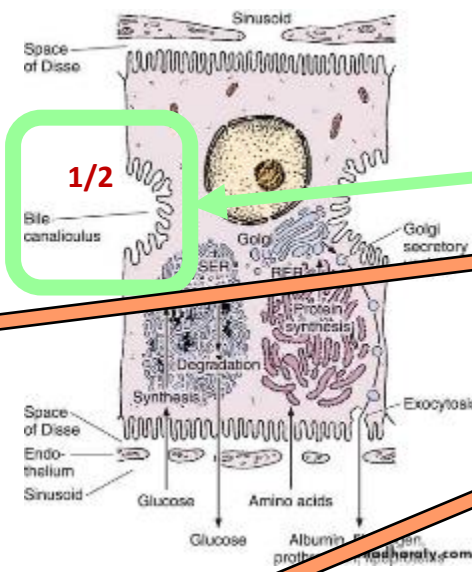
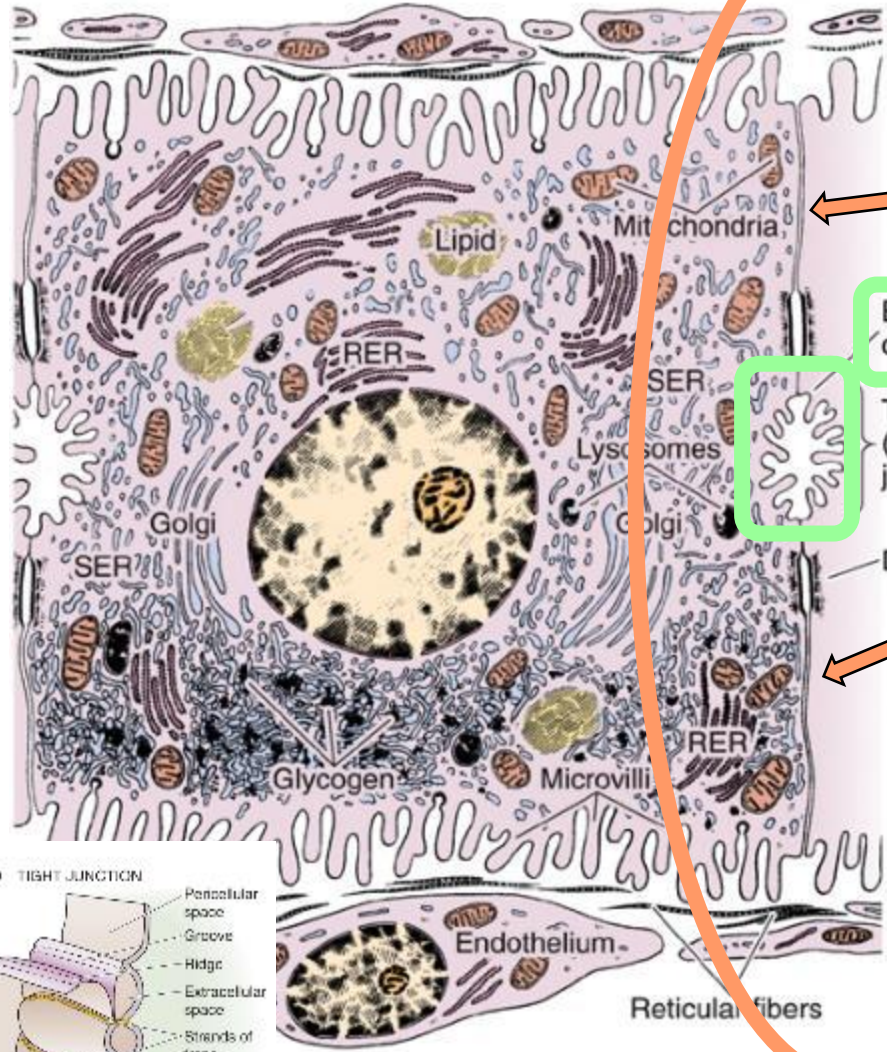
- wykazują **różnice** w swoich właściwościach strukturalnych, histochemicznych i biochemicznych, **w zależności od ich lokalizacji w płacikach (zrazikach) wątroby**



Hepatocyty cd.

- **wieloboczne** komórki: 5- to 12-ścienne
- komórki **spolaryzowane** → błona komórkowa hepatocytów ma **2 typy domen**
 1. **domeny szczytowe** które kontaktują się z innymi hepatocytami ← $\frac{1}{2}$ of **kanalika żółciowego**
 2. **domeny sinusoidalne** które są skierowane w stronę przestrzeni okołozatokowej Disseo

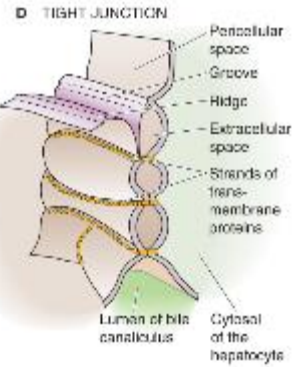
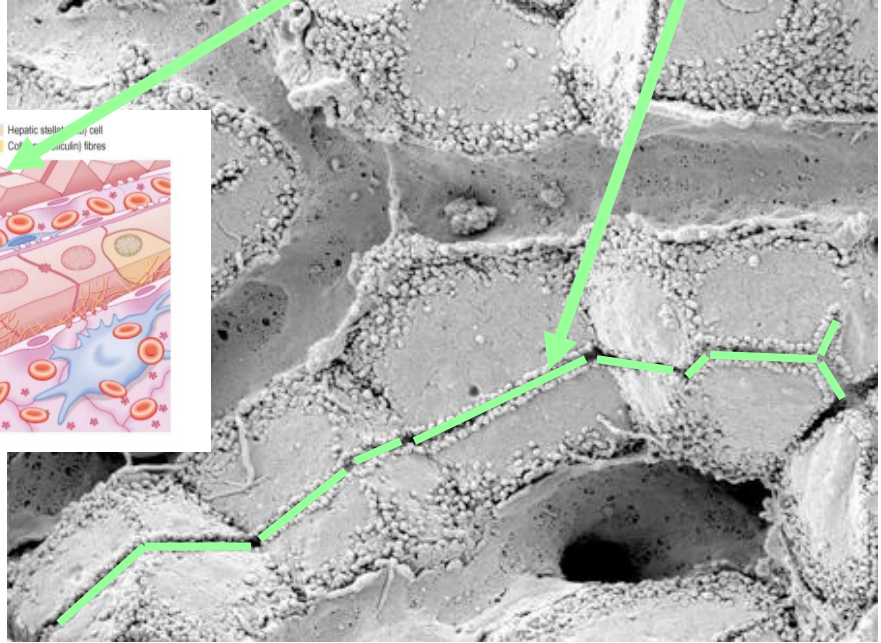
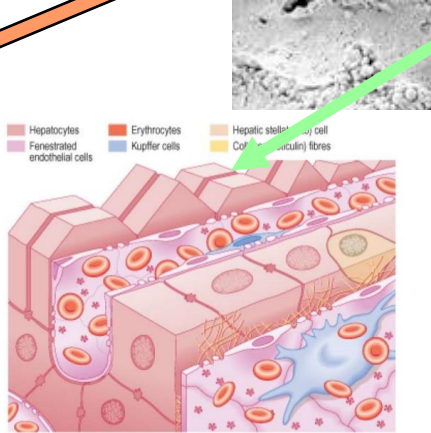




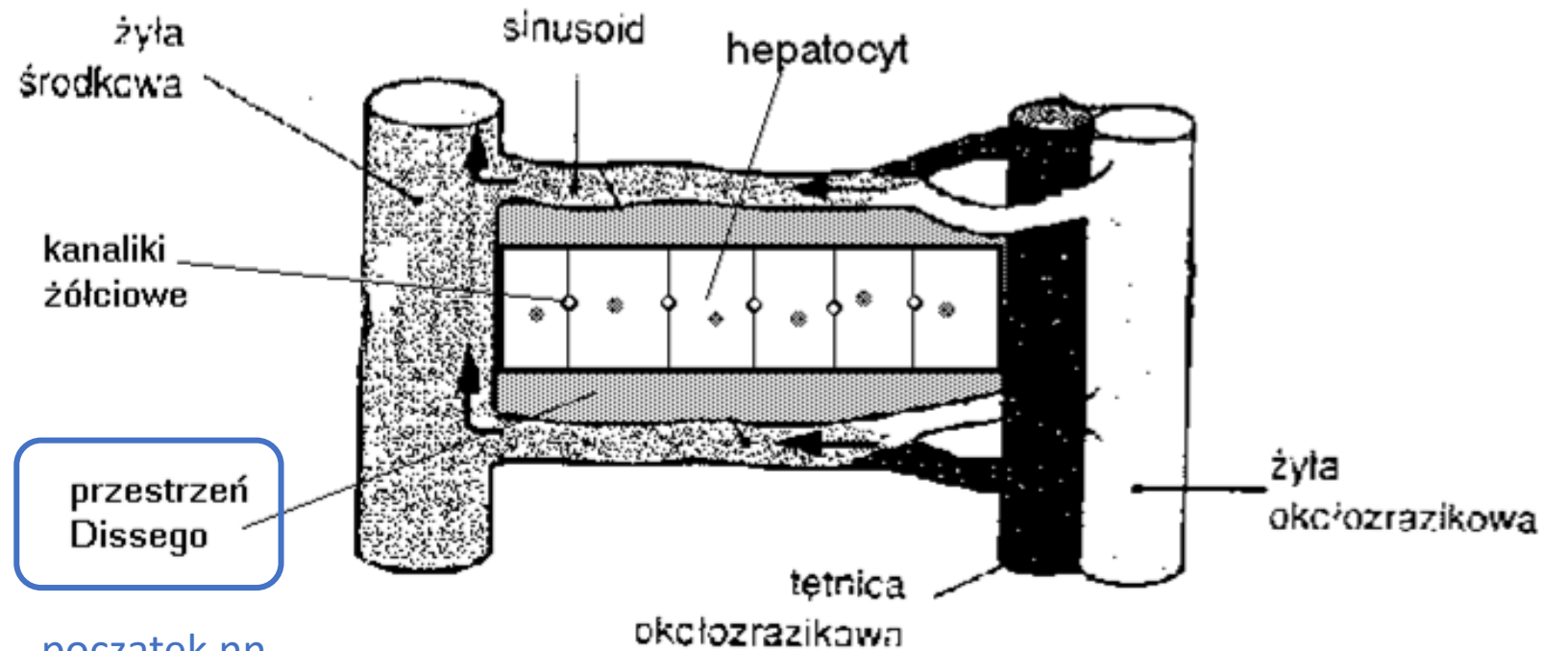
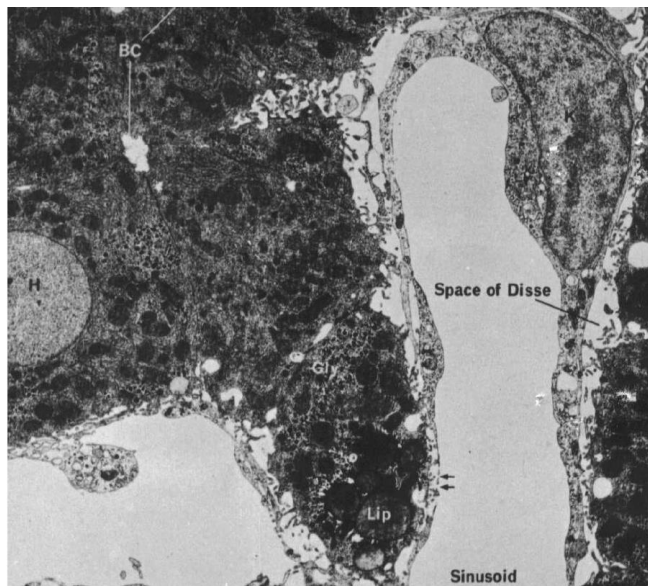
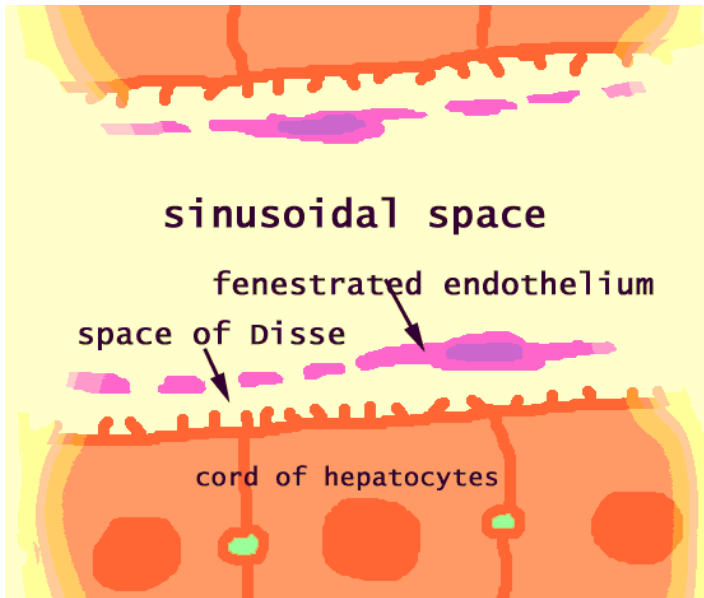
Bile canaliculus

Tight (occluding) junctions

Desmosome



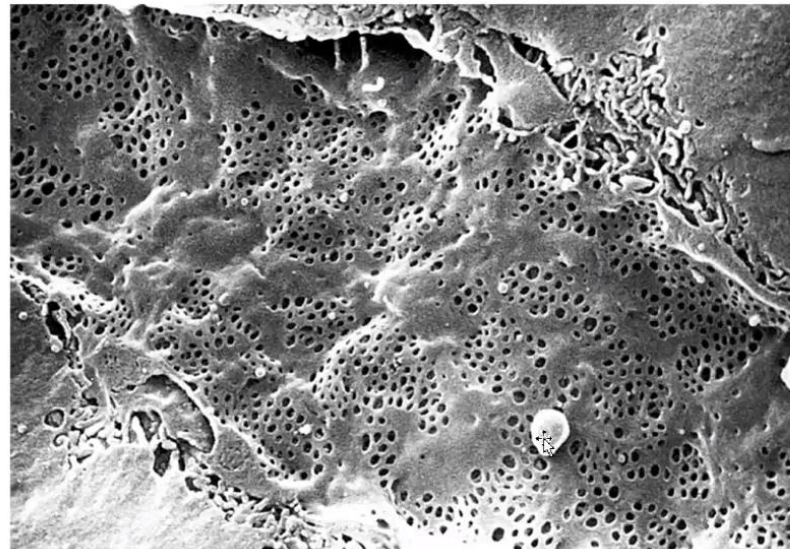
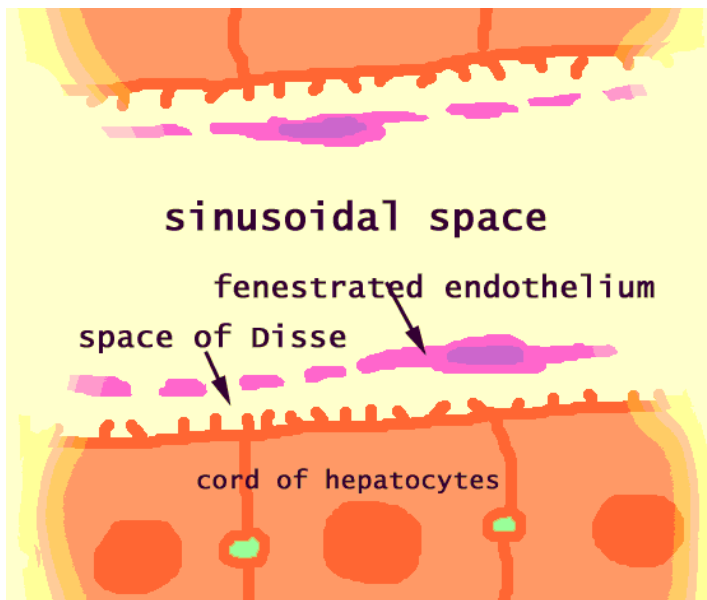
Sinusoidy wątrobowe



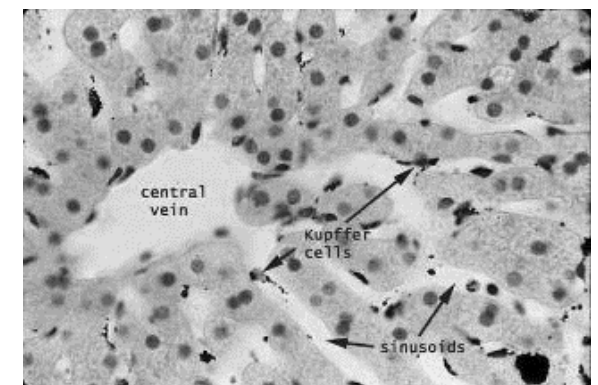
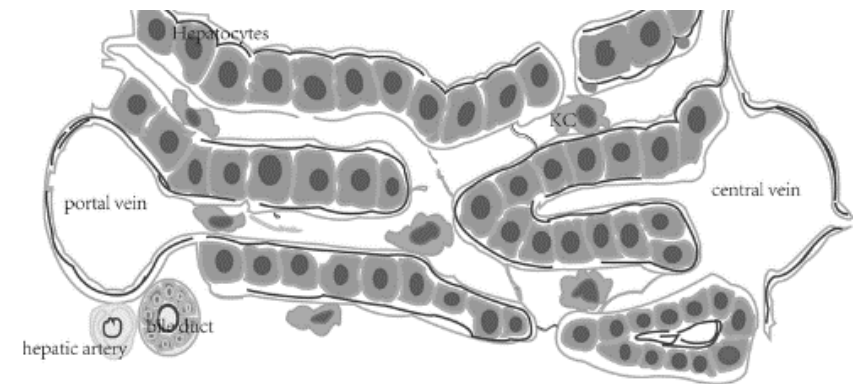
początek nn.
chłonnych
(limfatycznych)
wątroby

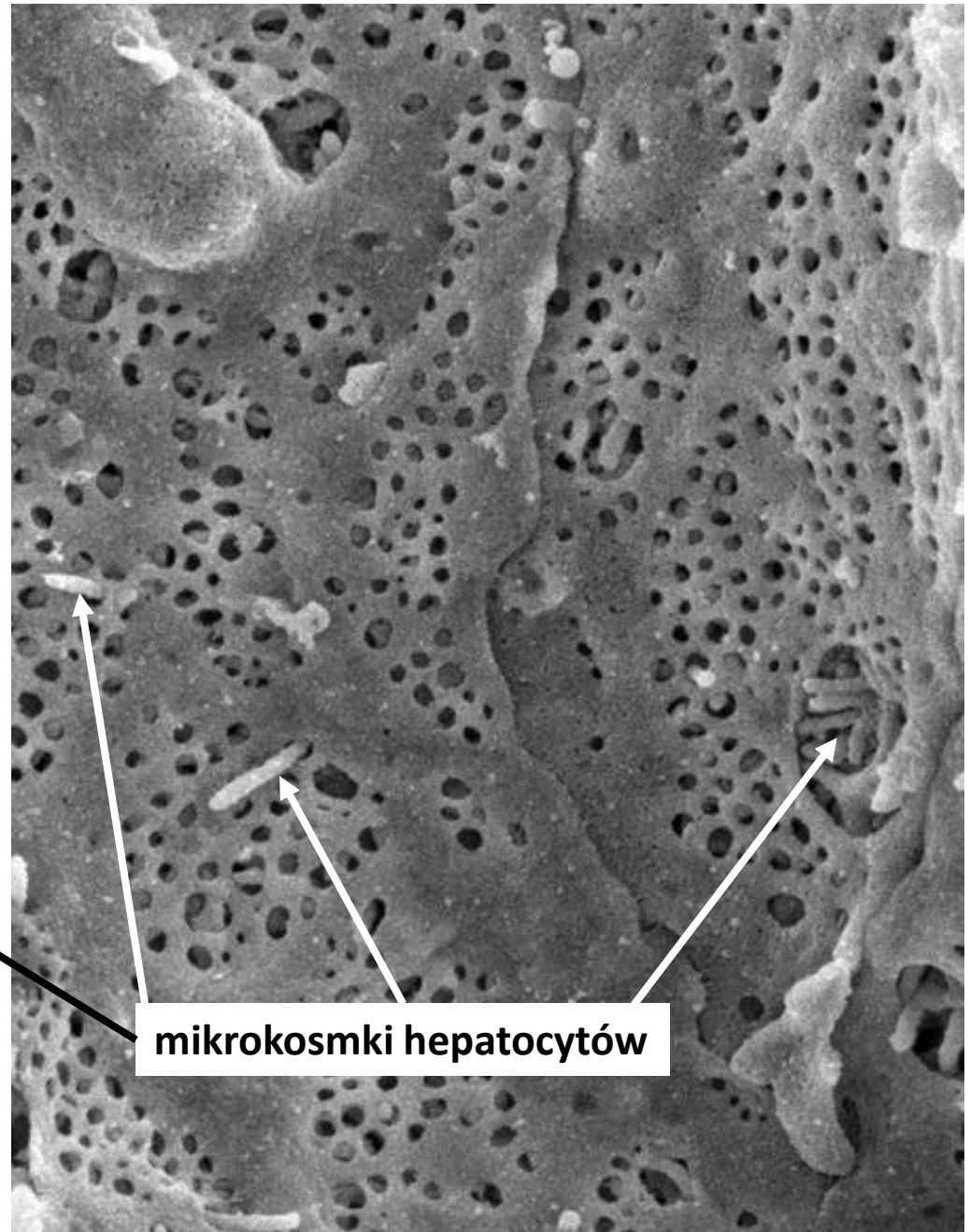
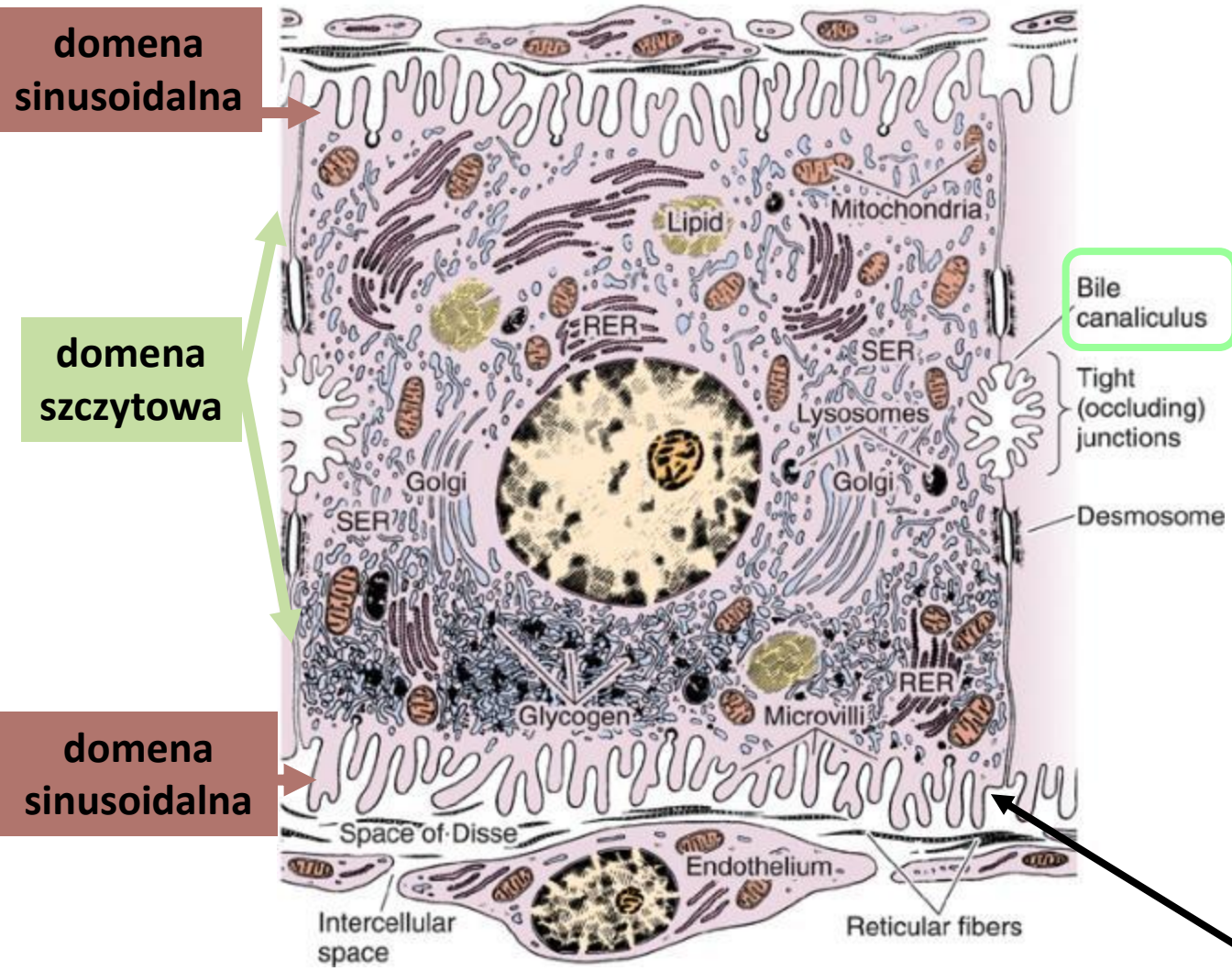
Sinusoidy wątrobowe cd.

- **śródbłonek**, który wyściela sinusoidy wątrobowe
 - jest nieciągły and porowaty (okienkowy)
 - nie ma typowej błony podstawnej – leży na włóknach siateczkowych
- okienka umożliwiają swobodny przepływ osocza nad odsłoniętymi domenami sinusoidalnymi hepatocytów przez przestrzenie okołozatkowe Dissego



- z sinusoidami związane są **komórki Browicza-Kupffera** – makrofagi wątrobowe, które skutecznie wychwytyją i niszczą patogeny oraz inne cząsteczki, które dostały się do krwi w jelicie





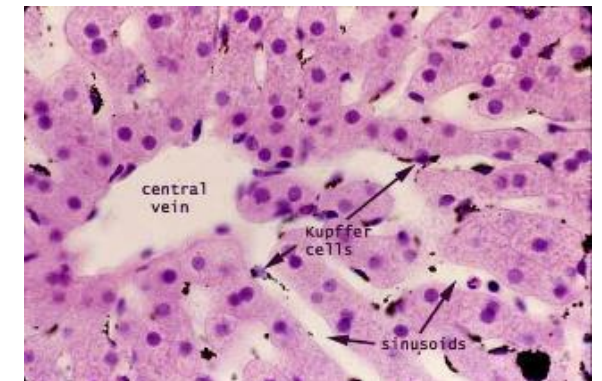
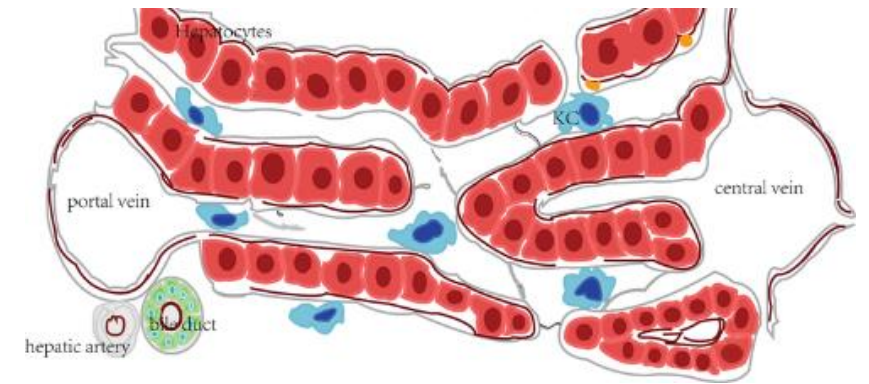
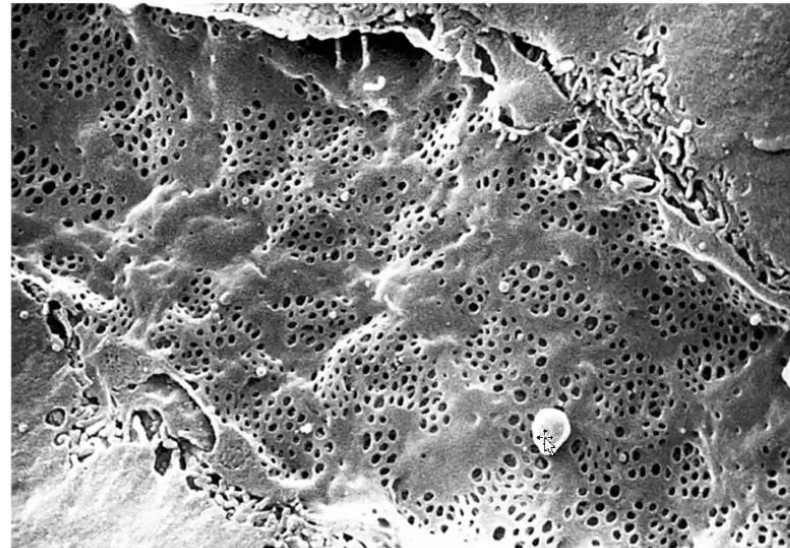
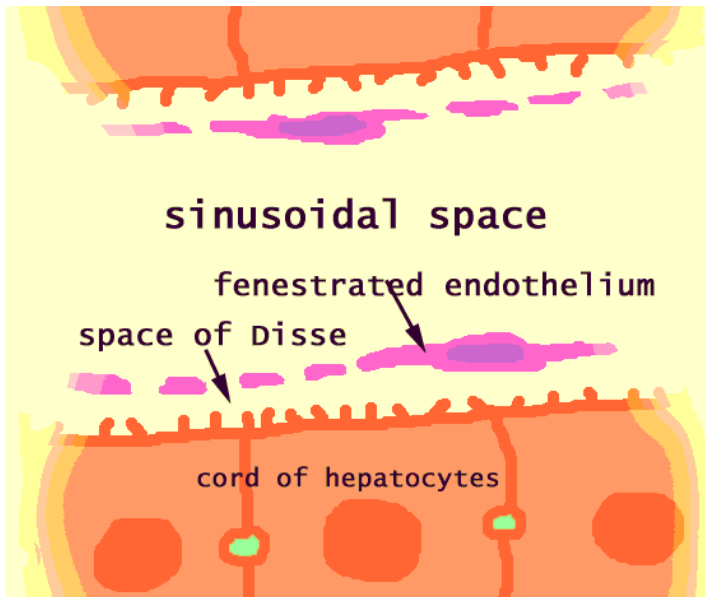
Mikrografia elektronowa hepatocytów z mikrokosmkami wystającymi przez okienka komórek śródbłónka sinusoid

mikrokosmki hepatocytów

Sinusoidy wątrobowe cd.

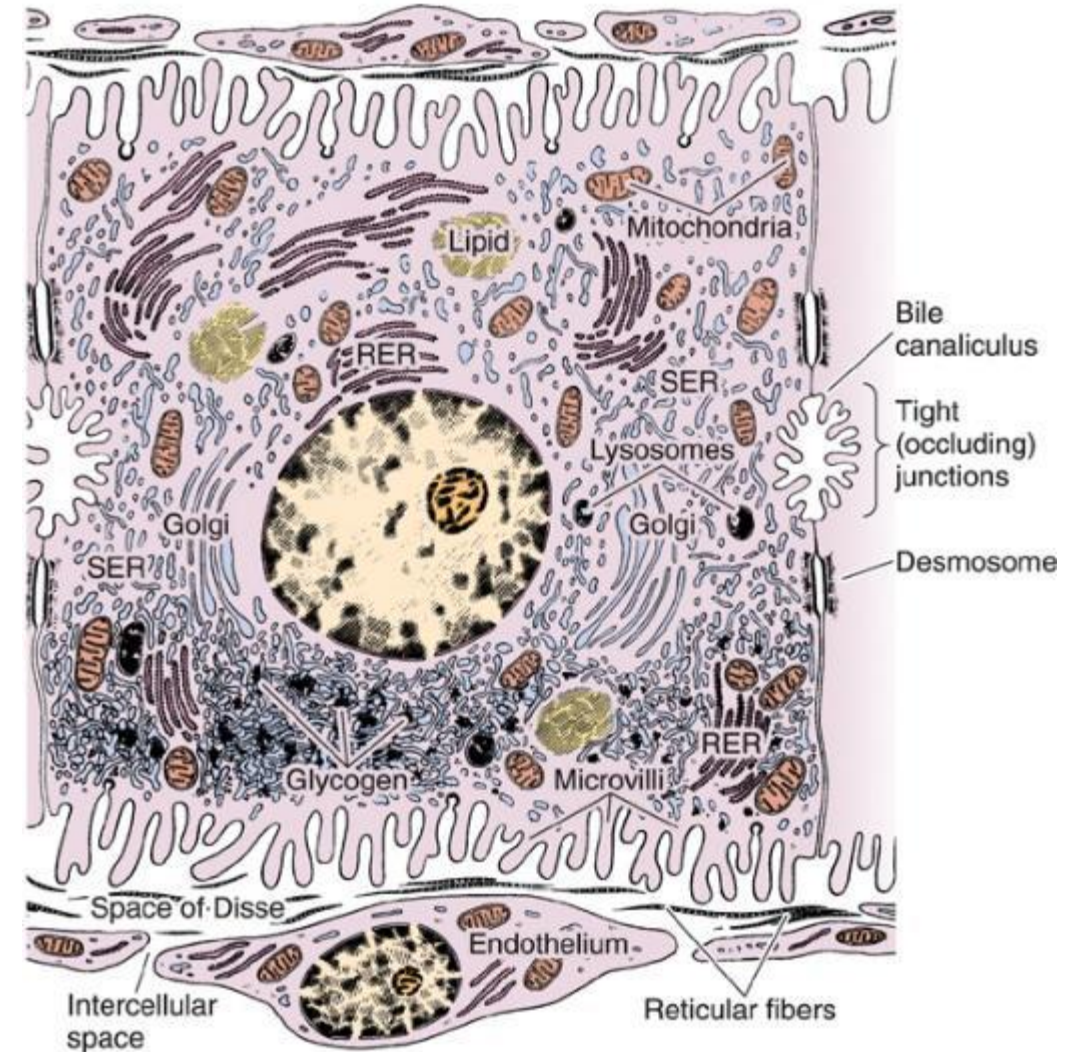
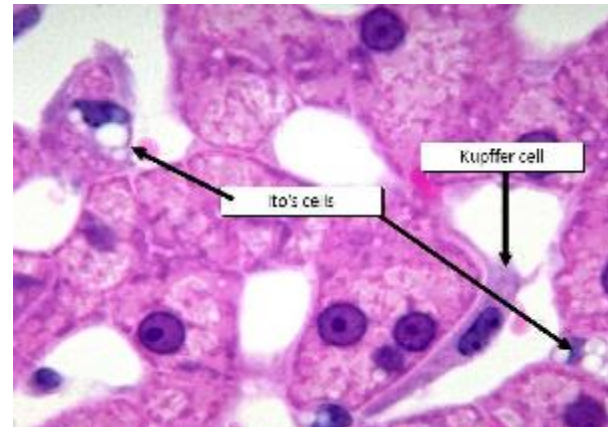
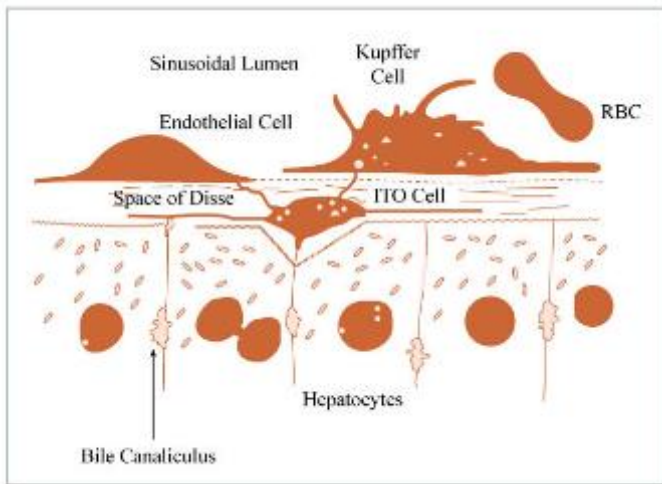
- **śródbłonek**, który wyściela sinusoidy wątrobowe
 - jest nieciągły and porowaty (okienkowy)
 - nie ma typowej błony podstawnej – leży na włóknach siateczkowych
- okienka umożliwiają swobodny przepływ osocza nad odsłoniętymi domenami sinusoidalnymi hepatocytów przez przestrzenie okołozątkowe Dissego

- z sinusoidami związane są **komórki Browicza-Kupffera** – makrofagi wątrobowe, które skutecznie wychwytyją i niszczą patogeny oraz inne cząsteczki, które dostały się do krwi w jelicie



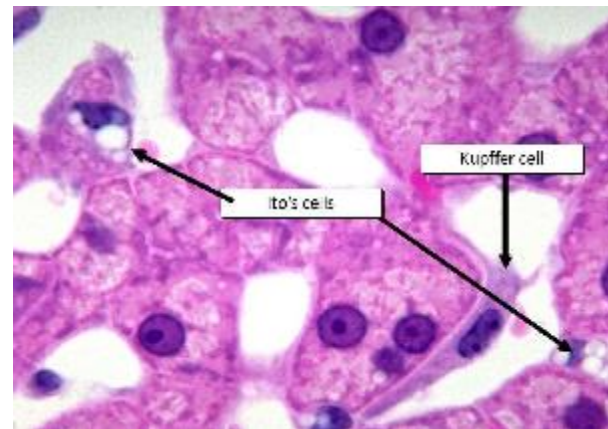
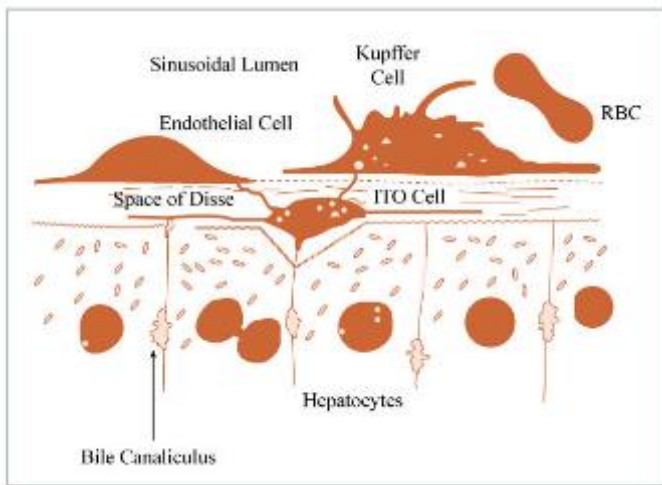
Okolozatokowa przestrzeń Dissego

- po między domeną sinusoidalną hepatocytu i okienkowym śródbłonkiem
- zawiera:
 - **komórki Ito (wątrobowe komórki gwiaździste)**,
 - ✓ przechowują tłuszcze, w tym rozpuszczalne w tłuszczach witaminy (takie jak **witamina A, D, K**),
 - ✓ produkują ECM, w tym włókna siateczkowe (kolagen typu III)
 - ✓ wydzielają erytropoetynę (EPO)
 - włókna siateczkowe
 - mikrokosmki hepatocytów
 - osocze

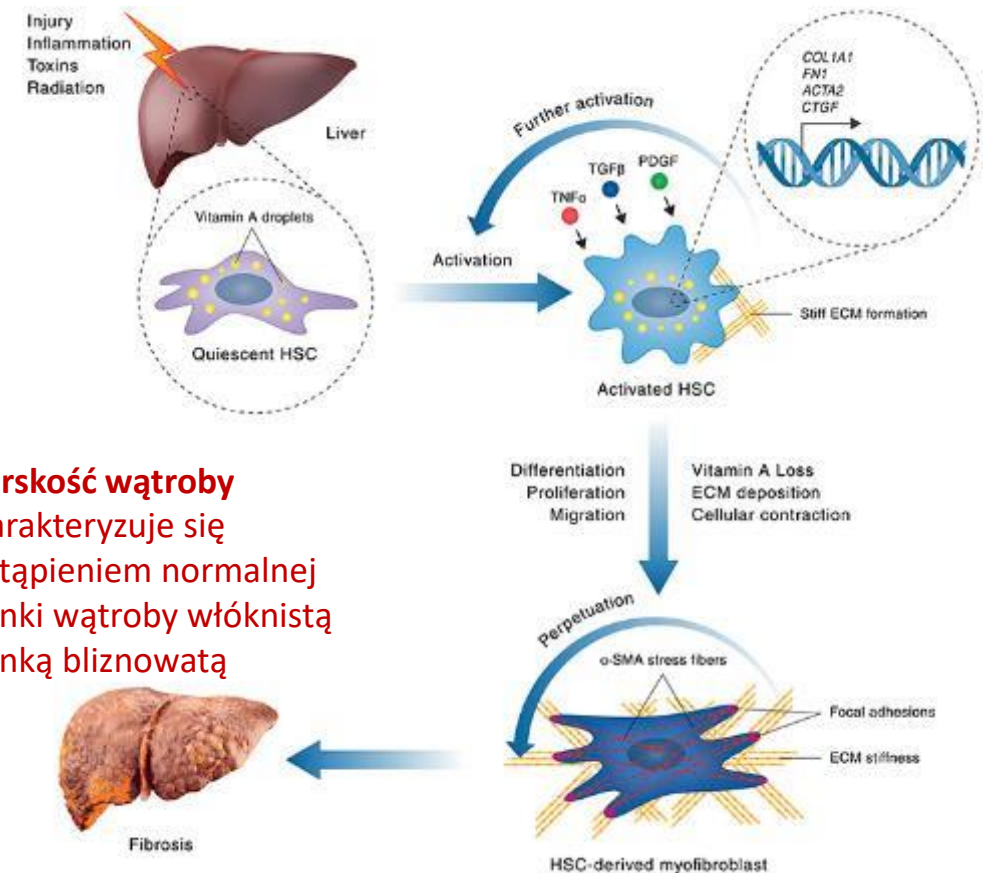


Okolozatokowa przestrzeń Dissego

- pomiędzy domeną sinusoidalną hepatocytu i okienkowatym śródbłonkiem
- zawiera:
 - **komórki Ito (wątrobowe komórki gwiaździste)**,
 - ✓ przechowują tłuszcze, w tym rozpuszczalne w tłuszczach witaminy (takie jak **witamina A, D, K**),
 - ✓ produkują ECM, w tym włókna siateczkowe (kolagen typu III)
 - ✓ wydzielają erytropoetynę (EPO)
 - włókna siateczkowe
 - mikrokosmki hepatocytów
 - osocze



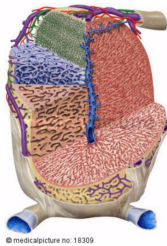
- W przypadku uszkodzenia wątroby komórki Ito ulegają aktywacji → **komórki Ito przekształcają się** z komórek spoczynkowych magazynujących witaminę A **w proliferujące, fibrogeniczne miofibroblasty**



marskość wątroby charakteryzuje się zastąpieniem normalnej tkanki wątroby włóknistą tkanką bliznowatą



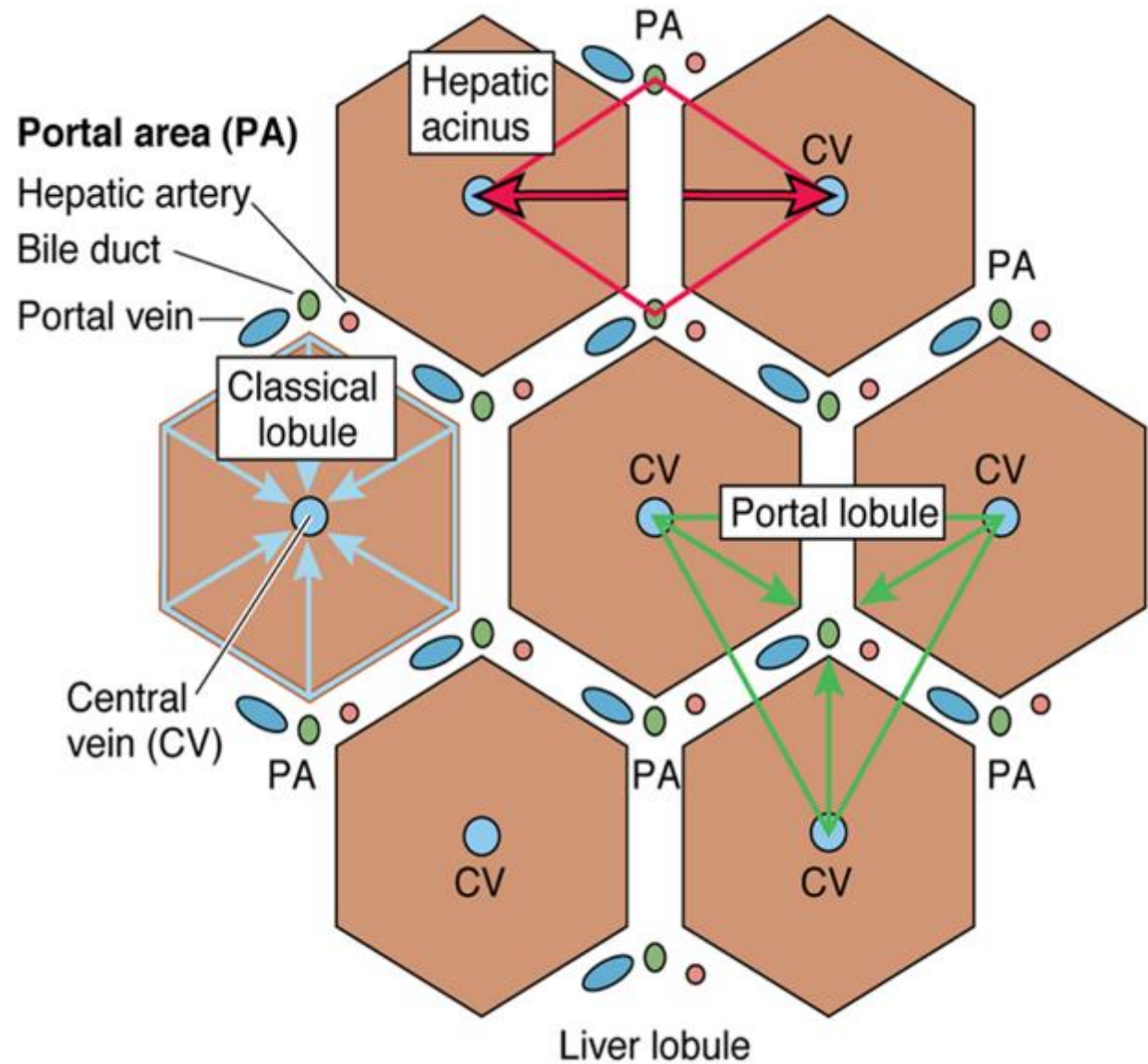
placik anatomiczny (wątrobowy)



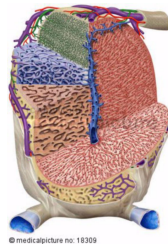
- **jednostka strukturalna** wątroby
- o kształcie **sześciokąta**
- oparty na **przepływie krwi**
 - P.A. pokazuje, z którego regionu zbierana jest krew przez jedną żyłę środkową ← jednostka drenowana przez jedną żyłę środkową
 - **krew płynie** z obwodu do środka placika, do żyły środkowej

placik wrotny

- o kształcie trójkąta
 - jego środkiem jest międzyplacikowy przewód żółciowy w przestrzeni wrotnej
 - jego obwód jest ograniczony hipotetycznymi liniami prostymi łączącymi trzy otaczające żyły środkowe
- oparty na wydzielaniu żółci
 - **żółć**, wytwarzana przez hepatocyty, przedostaje się do niewielkich przestrzeni międzykomórkowych, tzw. kanalików żółciowych, znajdujących się pomiędzy hepatocytami i **płynie w kierunku obwodowej części placika** do międzyplacikowych przewodów żółciowych przestrzeni wrotnych



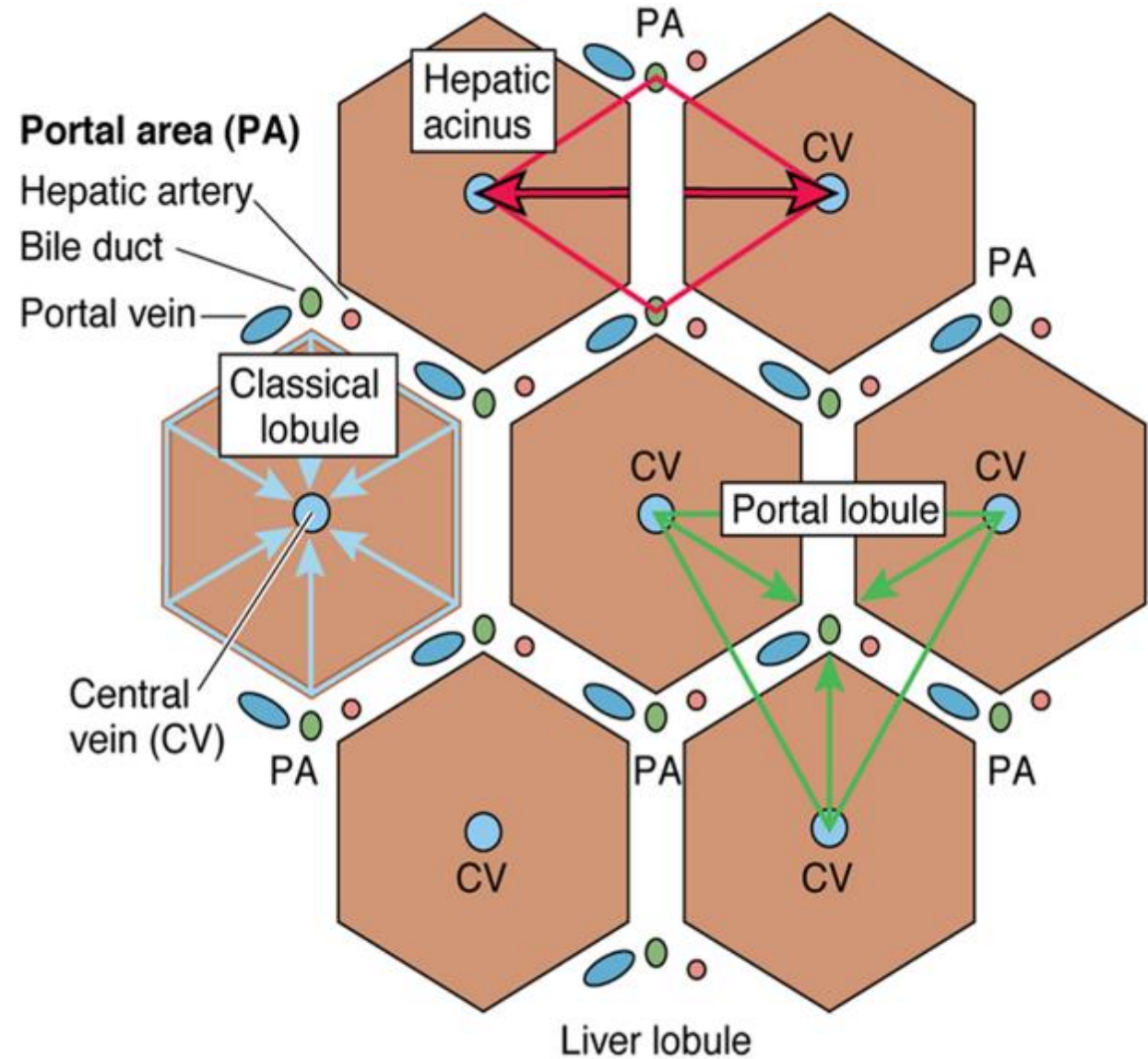
placik anatomiczny (wątrobowy)



- **jednostka strukturalna** wątroby
- o kształcie **sześciokąta**
- oparty na **przepływie krwi**
 - P.A. pokazuje, z którego regionu zbierana jest krew przez jedną żyłę środkową ← jednostka drenowana przez jedną żyłę środkową
 - **krew płynie** z obwodu do środka placika, do żyły środkowej

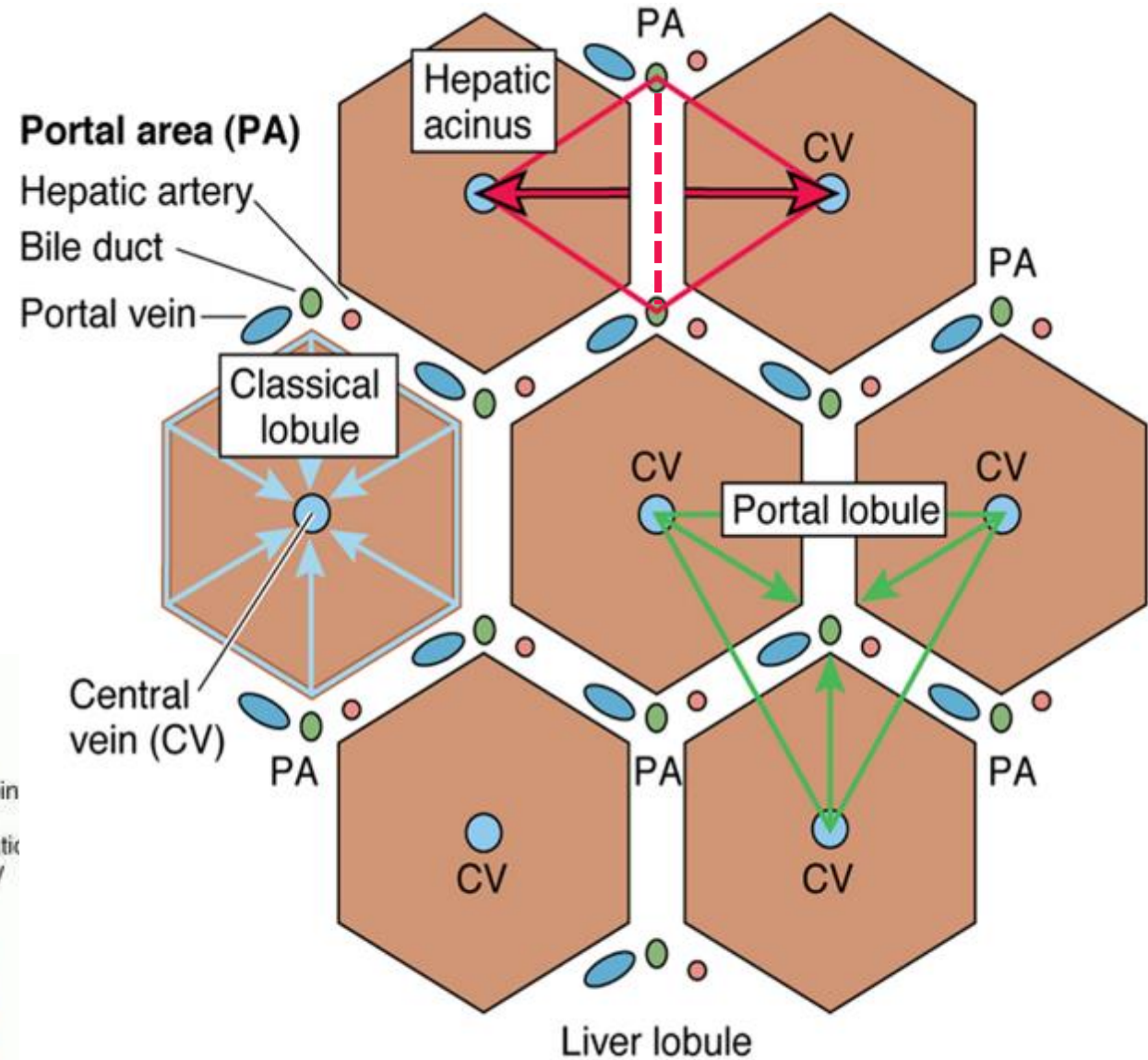
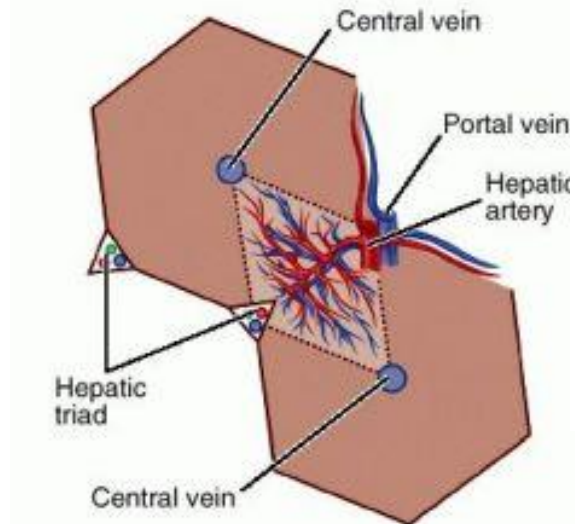
placik wrotny

- o kształcie **trójkąta**
 - jego środkiem jest międzyplacikowy przewód żółciowy w przestrzeni wrotnej
 - jego obwód jest ograniczony hipotetycznymi liniami prostymi łączącymi trzy otaczające żyły środkowe
- oparty na **wydzielaniu żółci**
 - **żółć**, wytwarzana przez hepatocyty, przedostaje się do niewielkich przestrzeni międzykomórkowych, tzw. kanalików żółciowych, znajdujących się pomiędzy hepatocytami i **płynie w kierunku obwodowej części placika** do międzyplacikowych przewodów żółciowych przestrzeni wrotnych



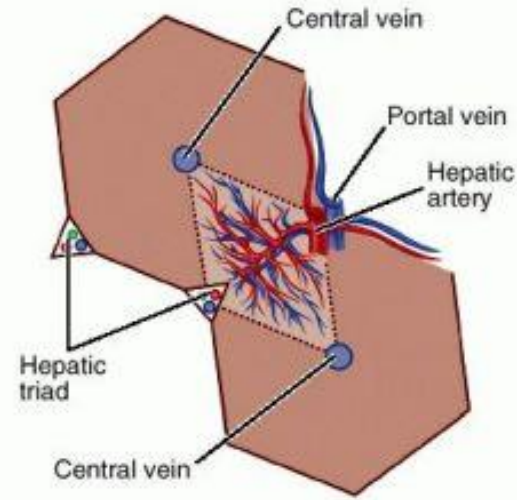
gronko wątrobowe (gronko Rappaporta)

- **jednostka funkcjonalna** wątroby
- o kształcie rombu
 - G.W. jest wyśrodkowane na linii łączącej dwie przestrzenie wrotne
 - G.W. rozciąga się na zewnątrz do dwóch sąsiednich żył środkowych
- również oparte na **przepływie krwi**
 - G.W. obrazuje obszar zaopatrywany przez końcową gałąź żyły wrotnej i tętnicy wątrobowej (żyłki i tętniczki okołopłacikowe)

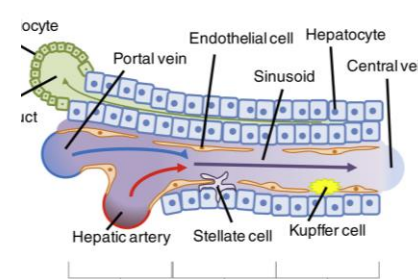


gronko wątrobowe (gronko Rappaporta) cd.

- G.W. zawiera trzy koncentryczne obszary (strefy) miąższu wątroby otaczające naczynia okołopłacikowe zlokalizowane w centrum
- w oparciu o **stężenie tlenu**
 - najbardziej zewnętrzny obszar, **strefa 3**, rozciąga się aż do żyły środkowej i jest najbardziej uboga w tlen spośród trzech stref.
 - pozostały obszar jest równo podzielony na dwie strefy (1 and 2) → **strefa 1 jest najbardziej utlenowana.**

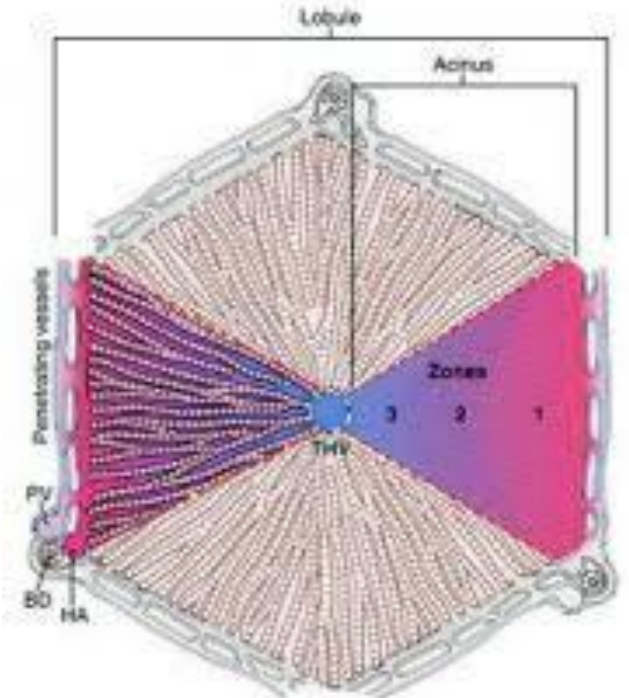


Liver lobule/acinus

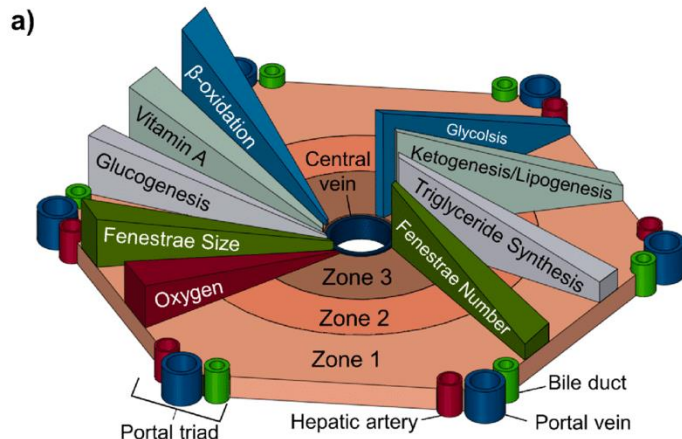


Zone 1	Zone 2	Zone 3
Oxygen concentration		
TG synthesis		
β -oxidation		
Lipogenesis/ Ketogenesis		
Gluconeogenesis		
Glycolysis		
Glycogen synthesis (from lactate)		
Glycogen synthesis (from glucose)		
Ureagenesis		

Current Biology



- **hepatocyty wykazują różnice** w swoich właściwościach strukturalnych, histochemicznych i biochemicznych, w zależności od ich lokalizacji w płacikach anatomicznych i gronkach wątrobowych

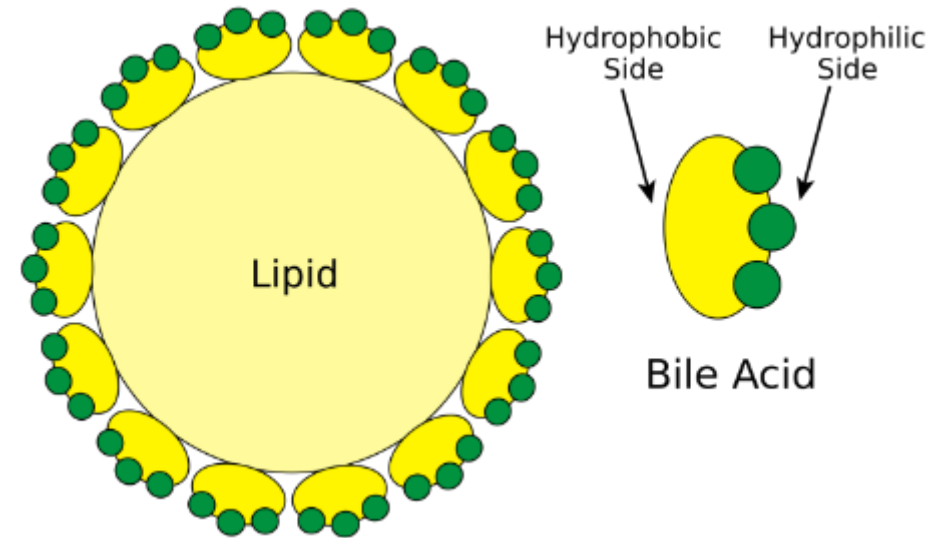


Żółć

- funkcje żółci
 - emulsyfikacja tłuszczów
 - eliminacja:
 - nadmiaru cholesterolu
 - wolnej bilirubiny – **toksycznego produktu degradacji hemoglobiny** – w formie **glukuronianu bilirubiny** i innych toksyn
 - dostarcza do dwunastnicy sIgA, wodę & elektrolity

- skład żółci

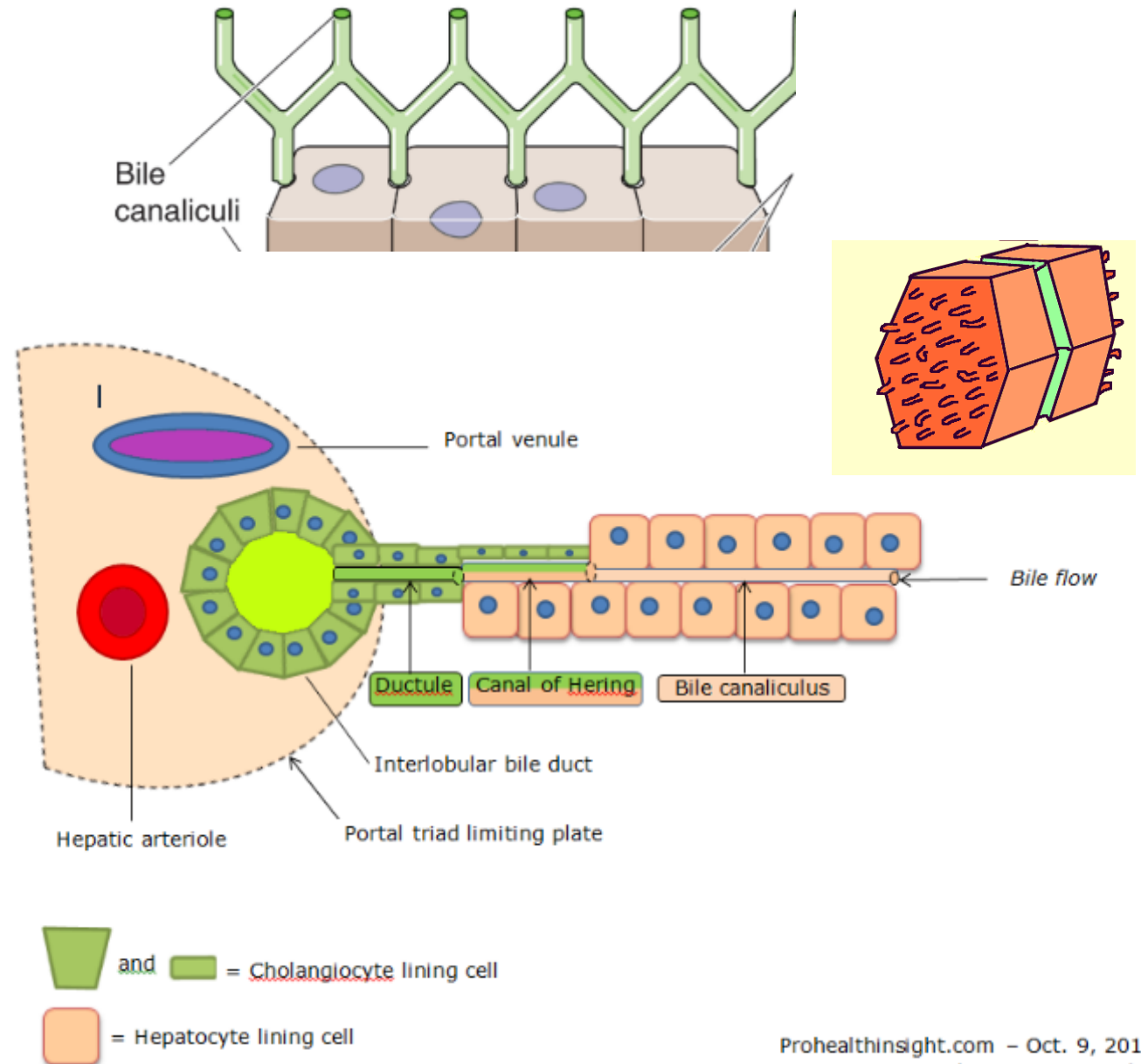
1. woda
2. sole kwasów żółciowych (sodowe i potasowe sole I- i II-rzędowych kwasów żółciowych sprzężone z with z resztami tauryny lub glicyny)
3. fosfolipidy, takie jak lecytyna, w tym fosfatydylocholina
4. **glukuronian bilirubiny (pigment żółciowy)**
5. cholesterol
6. elektrolity
7. sIgA (wydzielnicze IgA w formie dimerów)



- Większość soli żółciowych jest ponownie wchłaniana z światła jelita cienkiego i transportowana przez hepatocyty do kanalików żółciowych (**recyrkulacja soli żółciowych w obrębie jelit i wątroby**) → tylko 10% jest wytwarzane de novo w SER hepatocytów.

System odprowadzania żółci

- **Kanaliki żółciowe** łączą się ze sobą, tworząc **labiryntowe tunele** między hepatocytami
- Gdy te **kanaliki żółciowe** docierają do obwodu płacików anatomicznych łączą się z kanalnikami żółcionośnymi Heringa
- **Kanaliki żółcionośne Heringa**
 - smukłe przewody
 - utworzone częściowo przez hepatocyty oraz niskie sześciennie (oraz owoidalne) komórki znane jako cholangiocyty
- Żółć z kanalików żółcionośnych Heringa płynie przez **przewodniki żółciowe** (utworzone wyłącznie przez cholangiocyty) do **międzyplacikowych przewodów żółciowych** (sześciennie cholangiocyty) zlokalizowane w przestrzeniach wrotnych płacików anatomicznych

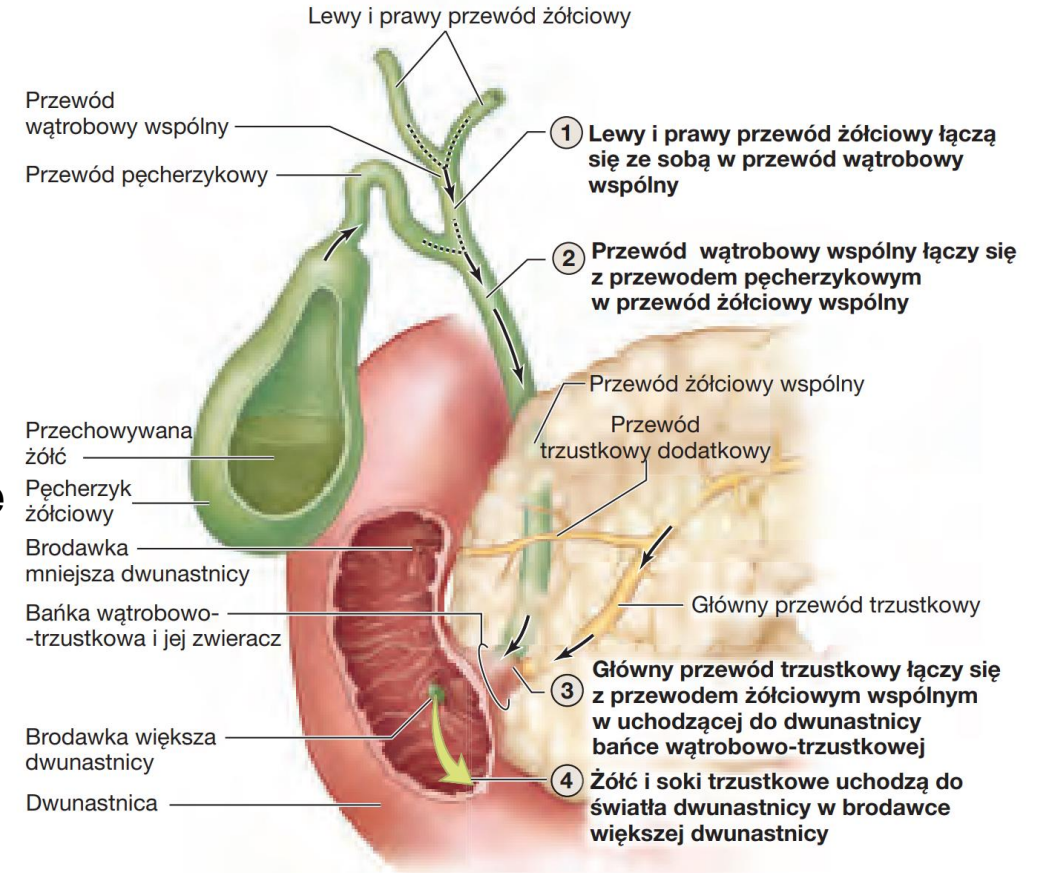


System odprowadzania żółci

Przeływ żółci

wewnątrzplacikowy

- z kanalików żółciowych (nie posiadających własnej ściany!) do kanalików żółcionośnych Heringa (hepatocyty+cholangiocyty)
- z kanalików żółcionośnych Heringa do **przewodzików żółciowych** (płaskie/owoidalne cholangiocyty)
- z przewodzików żółciowych przez → the **międzyplacikowe przewody żółciowe** (nabłonej jednowarstwowy sześcienny) → **międzypłatowych** przewodów ($\uparrow \emptyset$) → → **prawego i lewego przewodu żółciowego** → do **wspólnego przewodu wątrobowego**
 - → **wspólnym przewodem żółciowym do dwunastnicy**lub
 - → przewodem **pęcherzykowym do pęcherzyka żółciowego** w celu zagęszczenia i przechowania.



Koniec 😊