

# Bioquímica hepática

## (V) Papel del hígado en la regulación del metabolismo.

Prof. J.V. Castell

El hígado interviene en la regulación del metabolismo de:

1. Metabolismo de carbohidratos
2. Metabolismo de lípidos
3. Biosíntesis del colesterol y su regulación
4. Metabolismo de aminoácidos
5. El papel del hígado durante el ayuno
6. Biosíntesis del grupo hemo

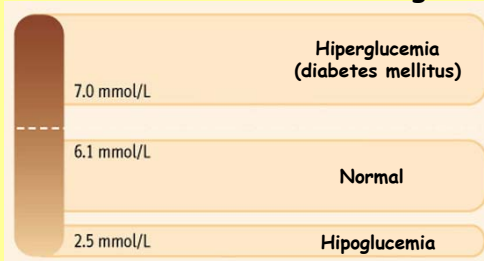
## Principales funciones metabólicas del hígado

Metabolismo de carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Homeostasis de la glucosa sérica</li><li>• Síntesis, almacenamiento y movilización del glucógeno</li><li>• Gluconeogénesis a partir de otros precursores (lactato, glicerol aminoácidos)</li><li>• Catabolismo de hexosas</li><li>• Glicolisis como vía precursora de la síntesis de ácidos grasos</li></ul>
Metabolismo de lípidos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntesis <i>de novo</i> de ácidos grasos y triglicéridos</li><li>• Síntesis/catabolismo de colesterol (ácidos biliares)</li><li>• Síntesis/metabolismo de lipoproteínas plasmáticas</li><li>• Oxidación de ácidos grasos (<math>\beta</math> oxidación)</li><li>• Producción de cuerpos cetónicos durante el ayuno</li></ul>
Metabolismo nitrogenado	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntesis de proteínas plasmáticas</li><li>• Interconversión de aminoácidos no esenciales</li><li>• Gluconeogénesis/cetogénesis del esqueleto carbonado durante el ayuno</li><li>• Producción de urea a partir del N de los aminoácidos</li><li>• Catabolismo de bases púricas y pirimidínicas</li></ul>
Otras funciones metabólicas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Secreción biliar</li><li>• Metabolismo de la bilirrubina</li><li>• Metabolismo de xenobióticos (detoxificación)</li><li>• Catabolismo de hormonas</li><li>• Biosíntesis de hemo</li></ul>

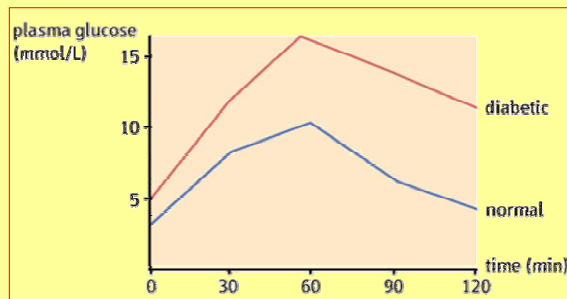
## El papel del hígado en la regulación del metabolismo de los **carbohidratos**

1. Regulación de la glucemia
2. Interconversión de monosacáridos
3. Destinos de la Glucosa-6-fosfato
4. ¿A partir de qué precursores puede el hígado producir glucosa?

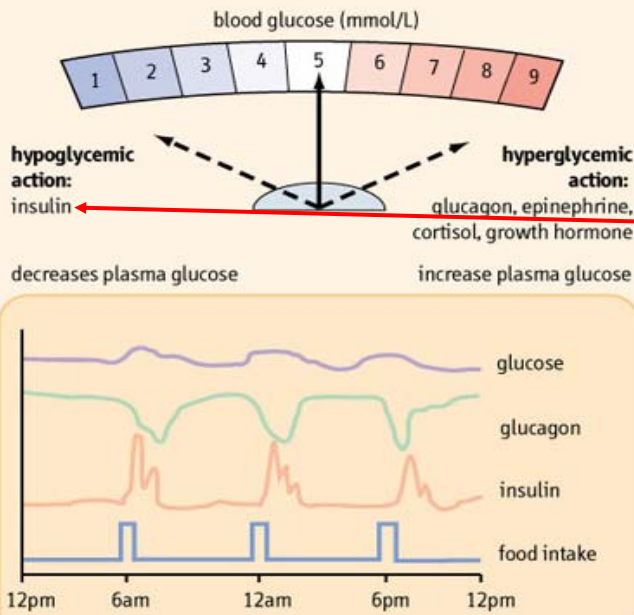
Los niveles séricos de glucosa se mantienen dentro de unos márgenes estrechos



Curva de glucemia tras ayuno y administración de glucosa



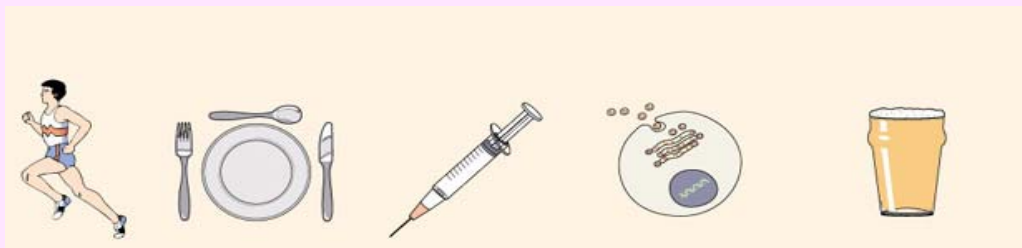
La regulación de la glucemia por el hígado está controlada por hormonas



acción rápida

acción sostenida

## Las hipoglucemias son graves: posibles causas



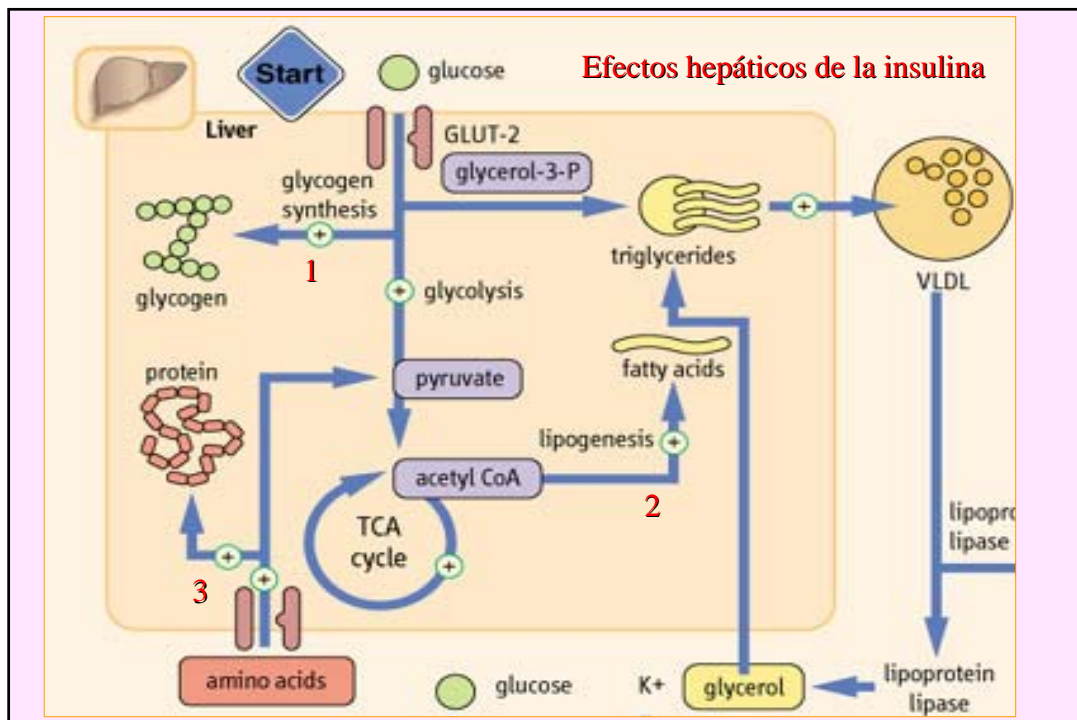
Ejercicio intenso

Ayuno

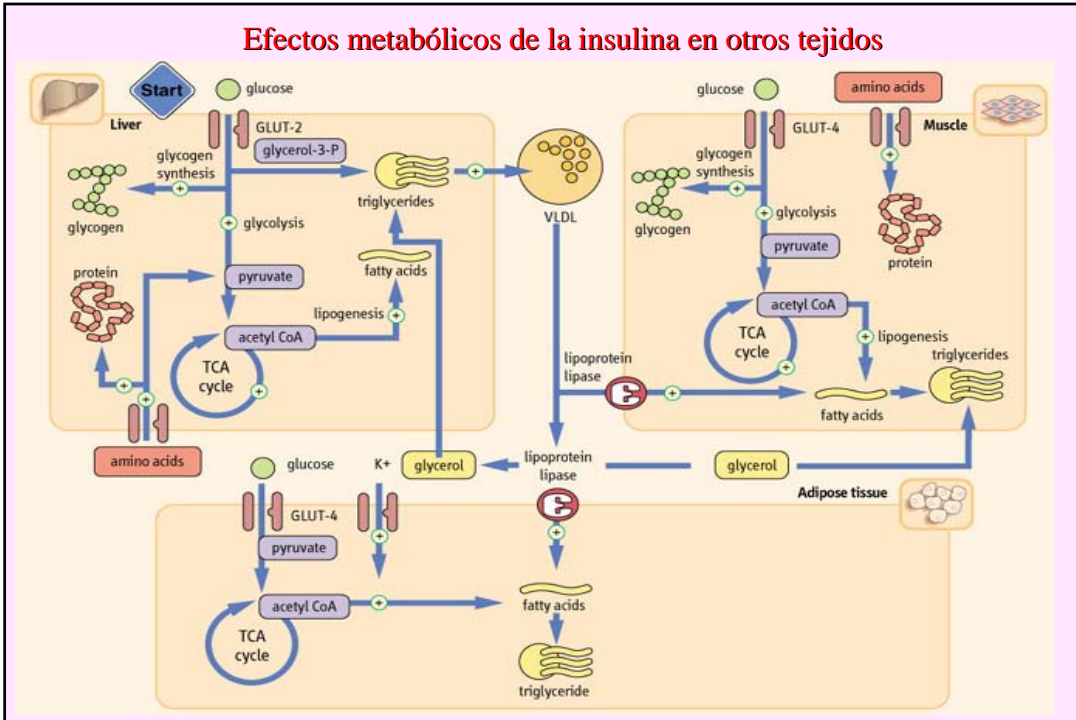
Exceso de insulina exógena

Exceso de insulina endógena (insulinoma)

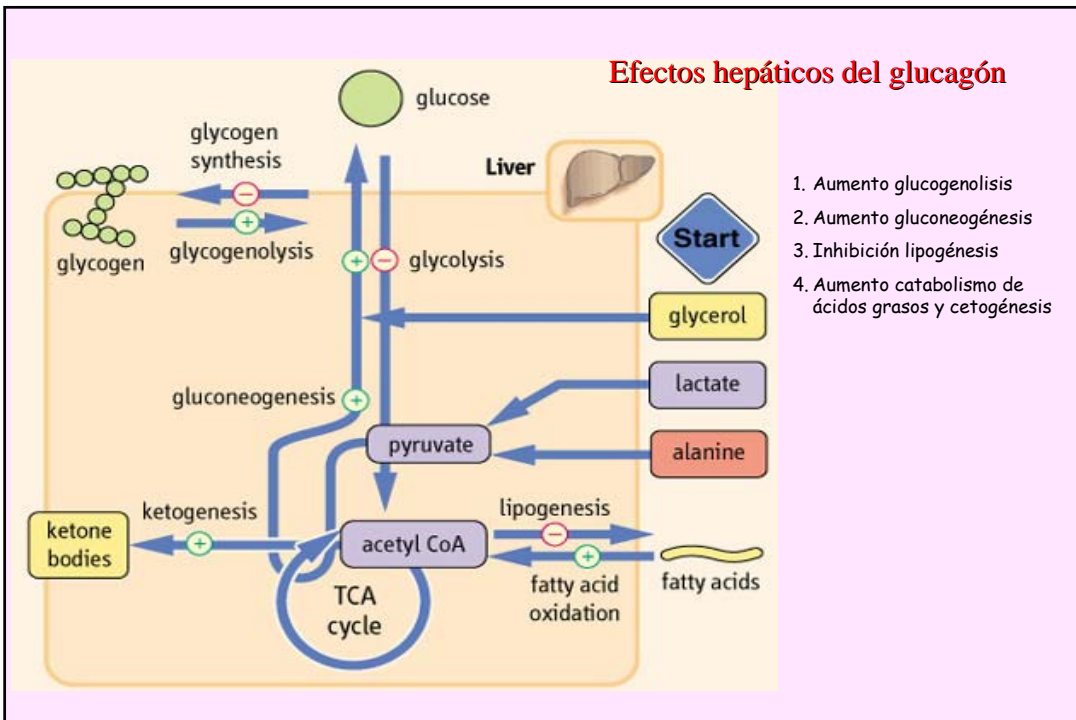
Inhibición de la gluconeogénesis (fármacos, alcohol)



## Efectos metabólicos de la insulina en otros tejidos



## Efectos hepáticos del glucagón



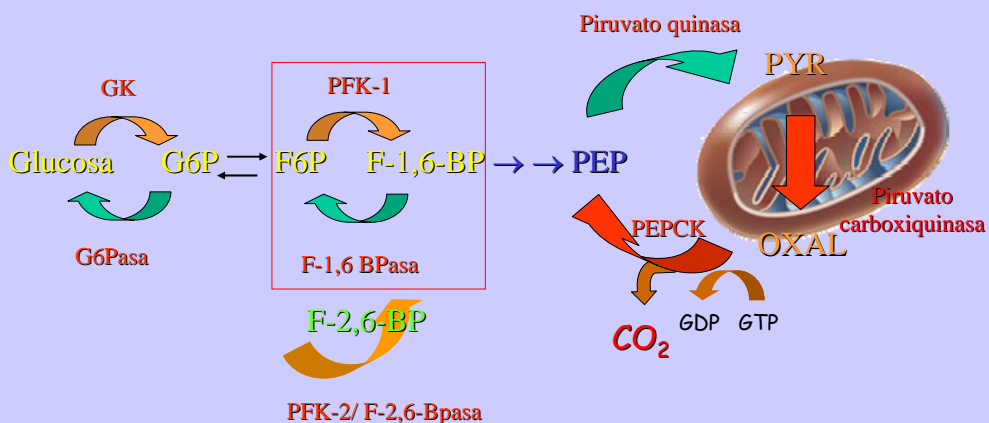
1. Aumento glucogenolisis
2. Aumento gluconeogénesis
3. Inhibición lipogénesis
4. Aumento catabolismo de ácidos grasos y cetogénesis

## Metabolismo glicolítico de la Glucosa

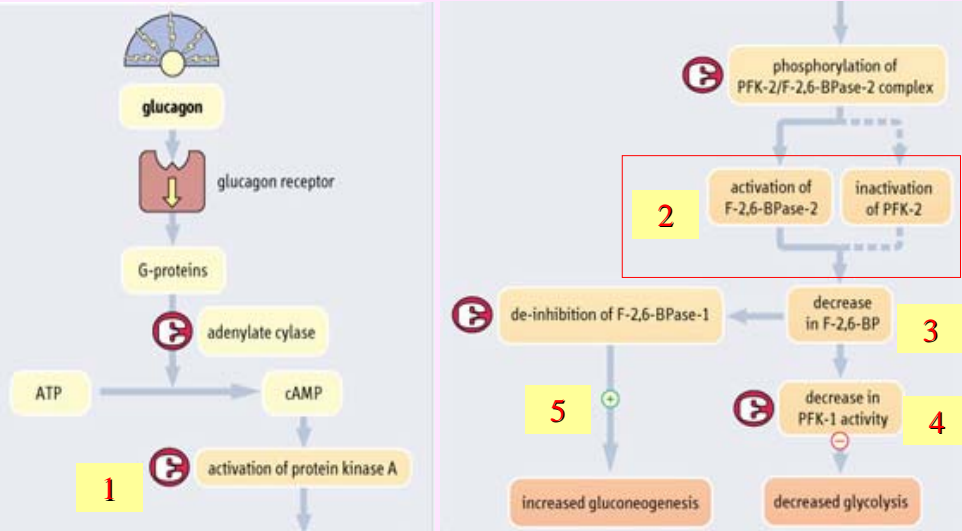


La glicolisis es una vía de menor importancia como fuente energética en el hepatocito: es relevante como precursor de gluconolactona (vía de las pentosas) y Acetil CoA citoplasmático para la síntesis de lípidos

## Glicolisis/Gluconeogénesis hepática: las etapas irreversibles

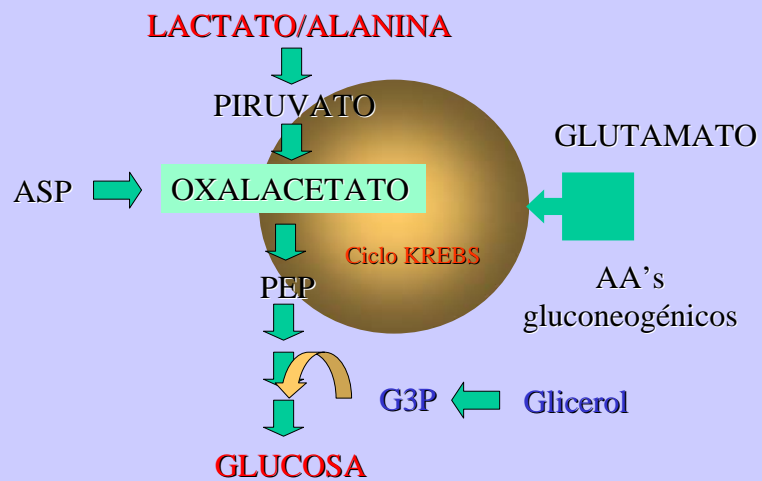


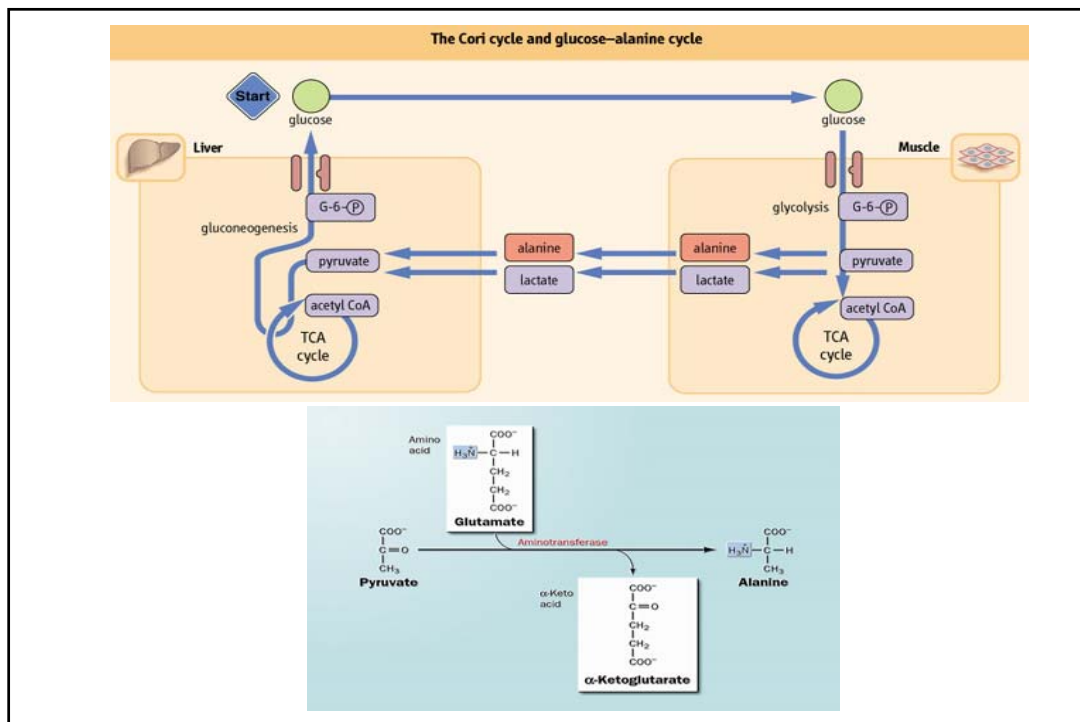
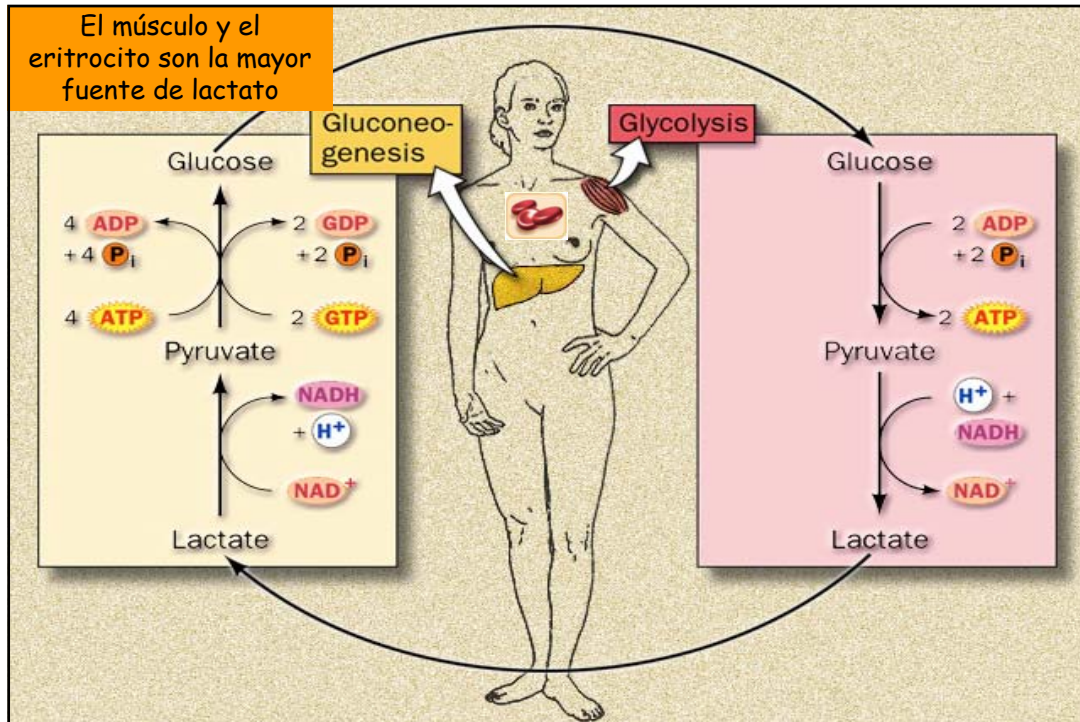
## ¿Cómo controla el glucagón el balance glicolisis/gluconeogénesis?



La activación de la PKA (1), resulta en la activación de la F-2,6 bis fosfatasa, el descenso de niveles de F-2,6 y con ello de la actividad PFK-1, todo lo cual redundará en un descenso de la glicolisis

## Gluconeogénesis hepática: origen del Oxalacetato

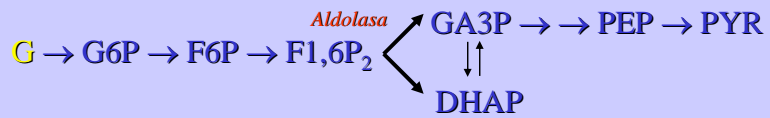
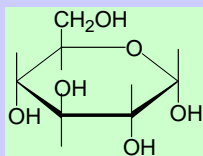
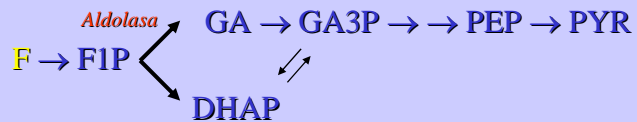
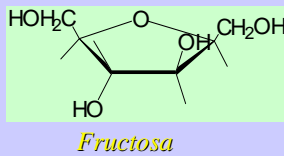






## Metabolismo glicolítico de la Fructosa

**Sacarosa = Glucosa + Fructosa** (hidrólisis intestinal por disacaridasas)



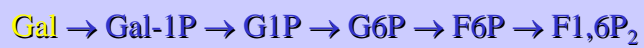
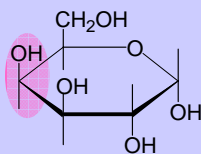
Metabolismo glicolítico de la Glucosa

## Metabolismo de la Lactosa

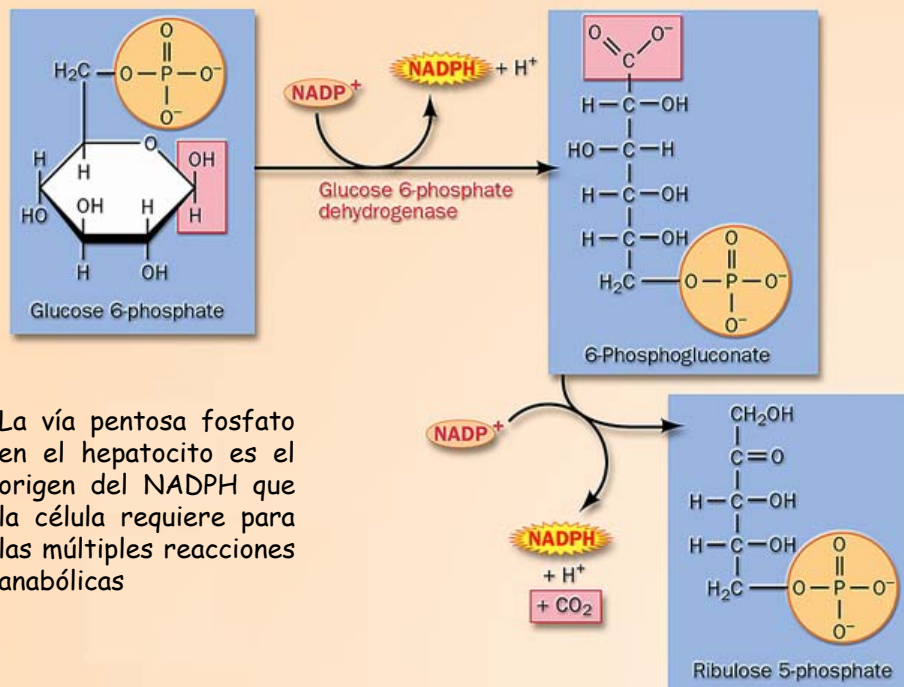
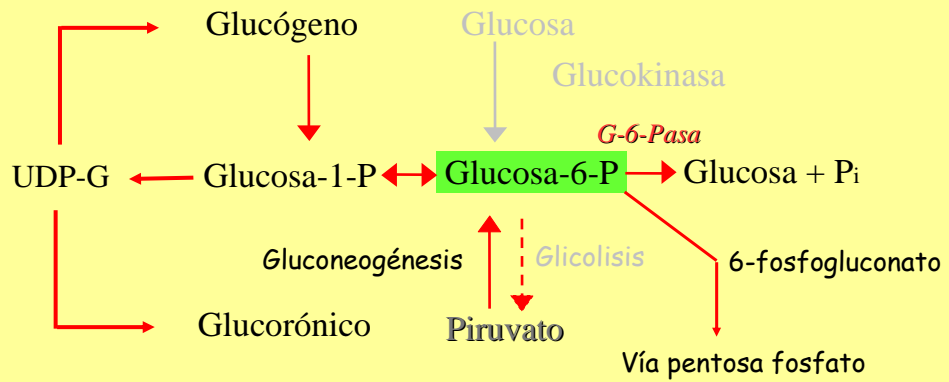
**Lactosa = Glucosa-Galactosa**

1. Hidrólisis intestinal por  $\beta$ -galactosidasa

2. Conversión a G1P

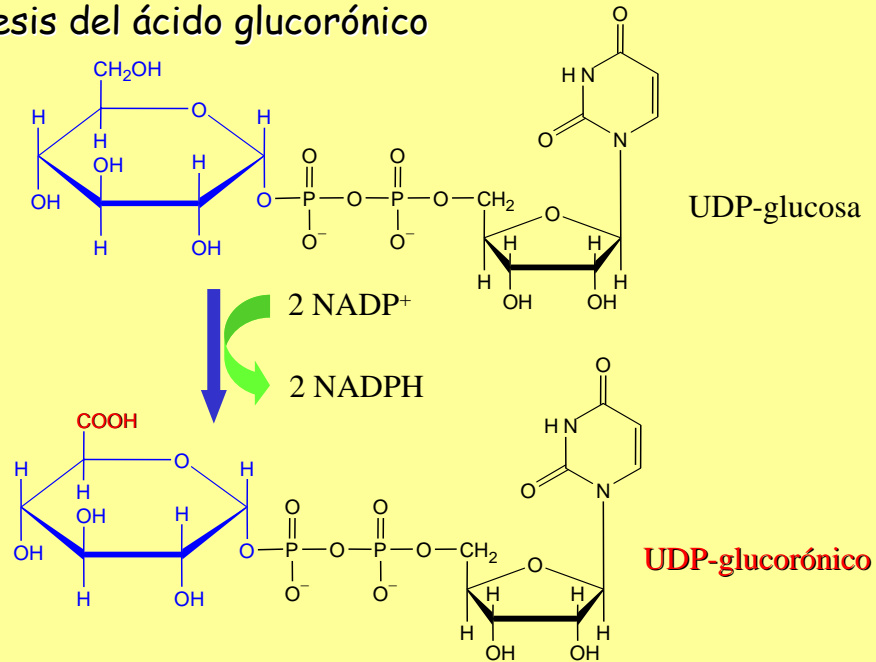


## Destinos metabólicos de la Glucosa-6-P en el hepatocito

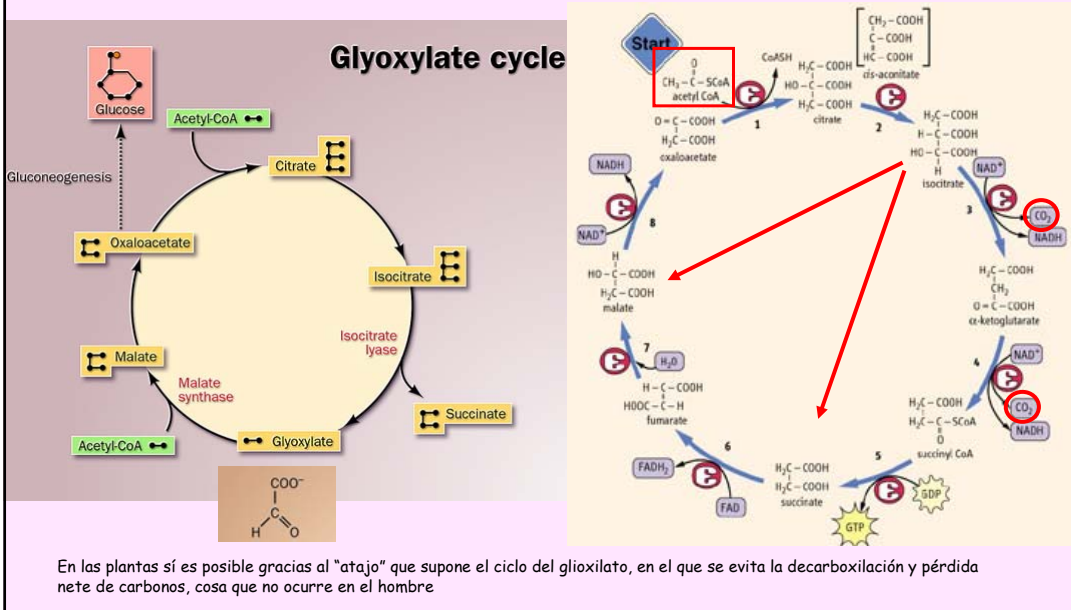


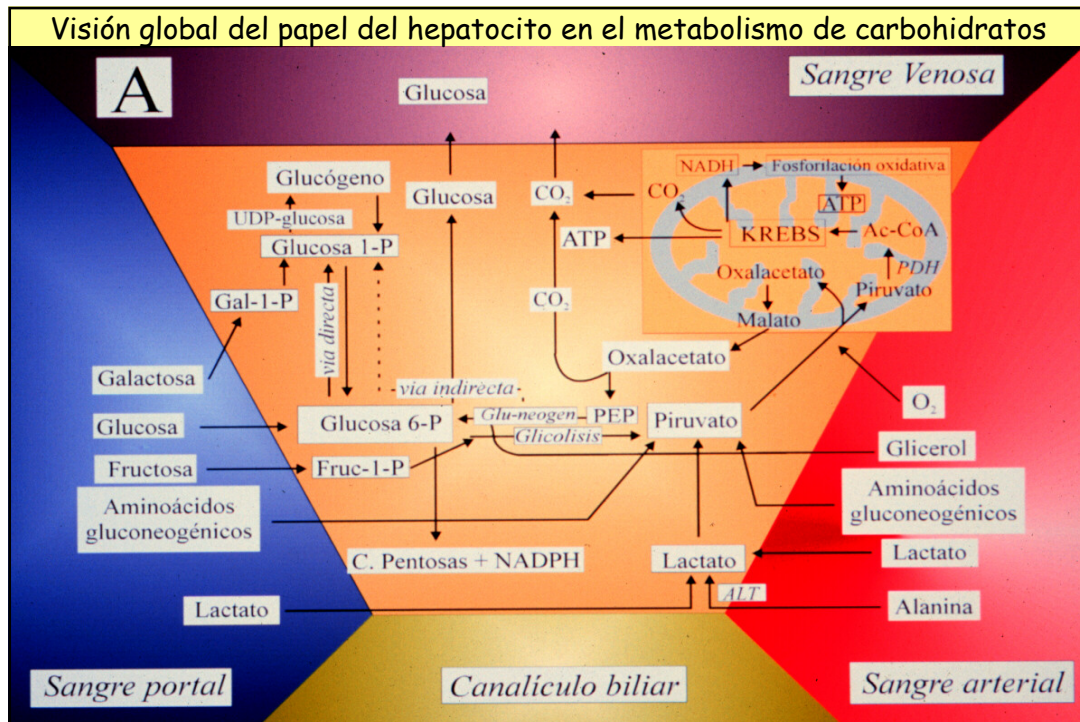
La vía pentosa fosfato en el hepatocito es el origen del NADPH que la célula requiere para las múltiples reacciones anabólicas

## Síntesis del ácido glucorónico



## ¿Por qué no puede sintetizarse glucosa a partir de ácidos grasos?



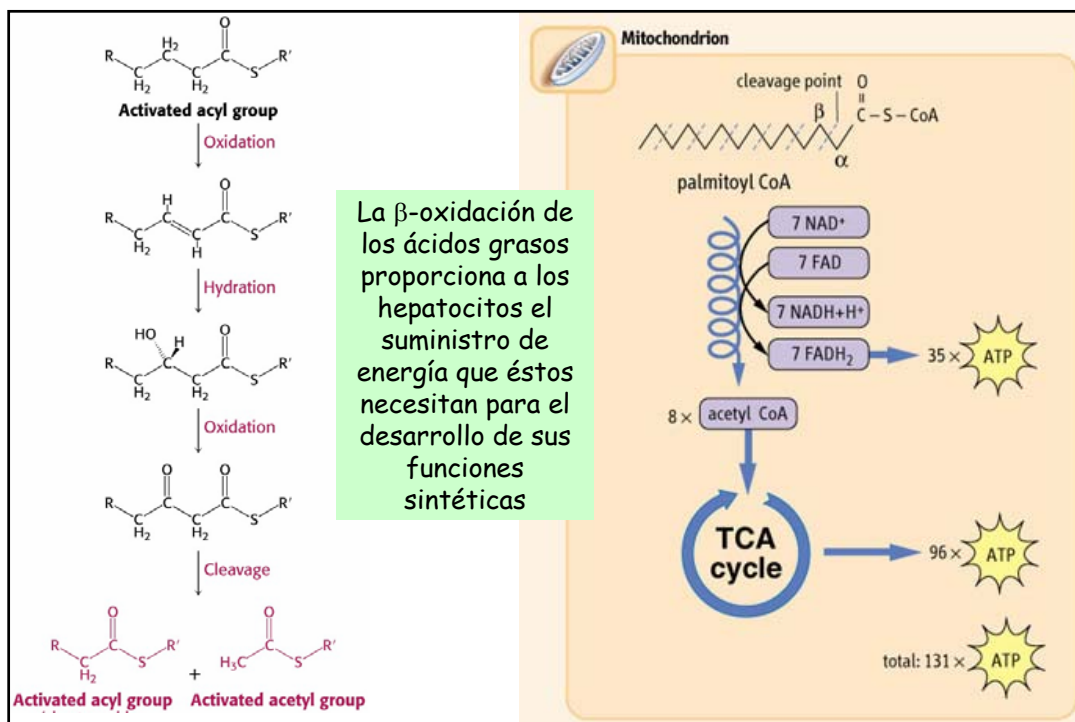


### Visión global del papel de los hepatocito en el metabolismo de **carbohidratos**

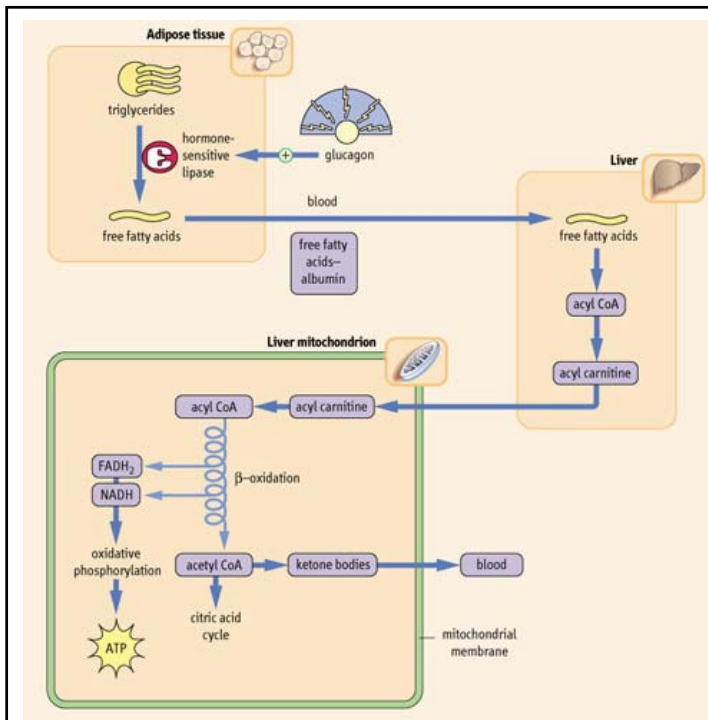
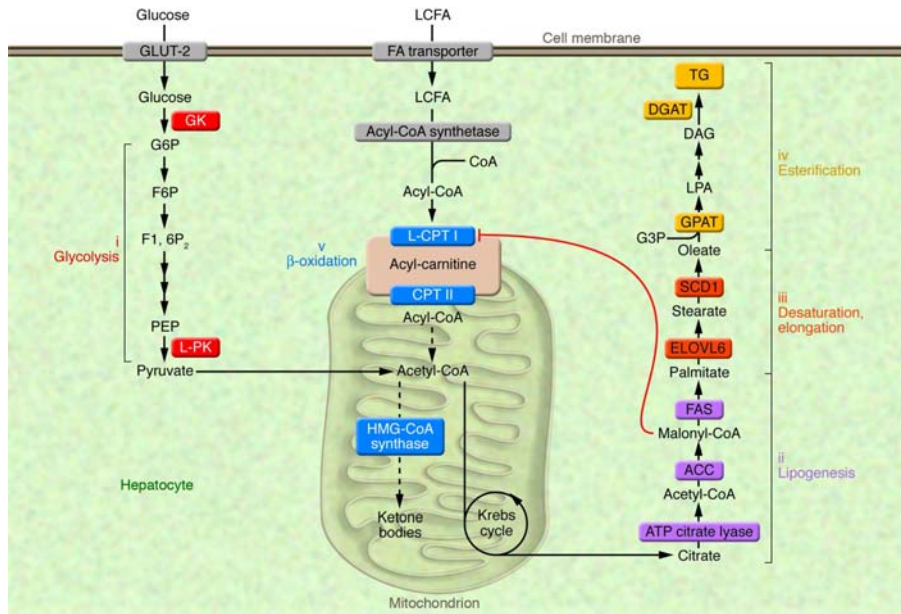
- El hígado utiliza poca glucosa para la producción de energía. La mayor parte de la energía la obtiene por la oxidación del  $FADH_2$ ,  $FMNH_2$  y  $NADH$ , así como por descarboxilación oxidativa del acetyl-Co, todo ello proveniente de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y aminoácidos
- La glucosa se utiliza para su incorporación *directa* al glucógeno, así como para su oxidación a 6-fosfogluconato y alimentar la vía de las pentosas como fuente de  $NADPH$  para la síntesis de ácidos grasos
- En exceso de glucosa, el piruvato generado en la glicolisis, da origen a acetyl-CoA en el interior de la mitocondria, sale de esta como citrato, genera acetyl-CoA en el citosol que sirve de fuente para la síntesis de ácidos grasos
- Es el principal lugar de la interconversión y glicolisis de los otros monosacáridos de la dieta
- Es el órgano gluconeogénico por excelencia. Lactato, alanina, glicerol y aminoácidos gluconeogénicos son los principales substratos.
- Contribuye de manera decisiva a la homeostasis de la glucemia a través de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis. Está regulada hormonalmente.

## El papel del hígado en la regulación del metabolismo de los **lípidos**

1. Oxidación de los lípidos.
2. Síntesis de ácidos grasos
3. Biosíntesis de cuerpos cetónicos
4. Metabolismo de las lipoproteínas
5. Síntesis del colesterol

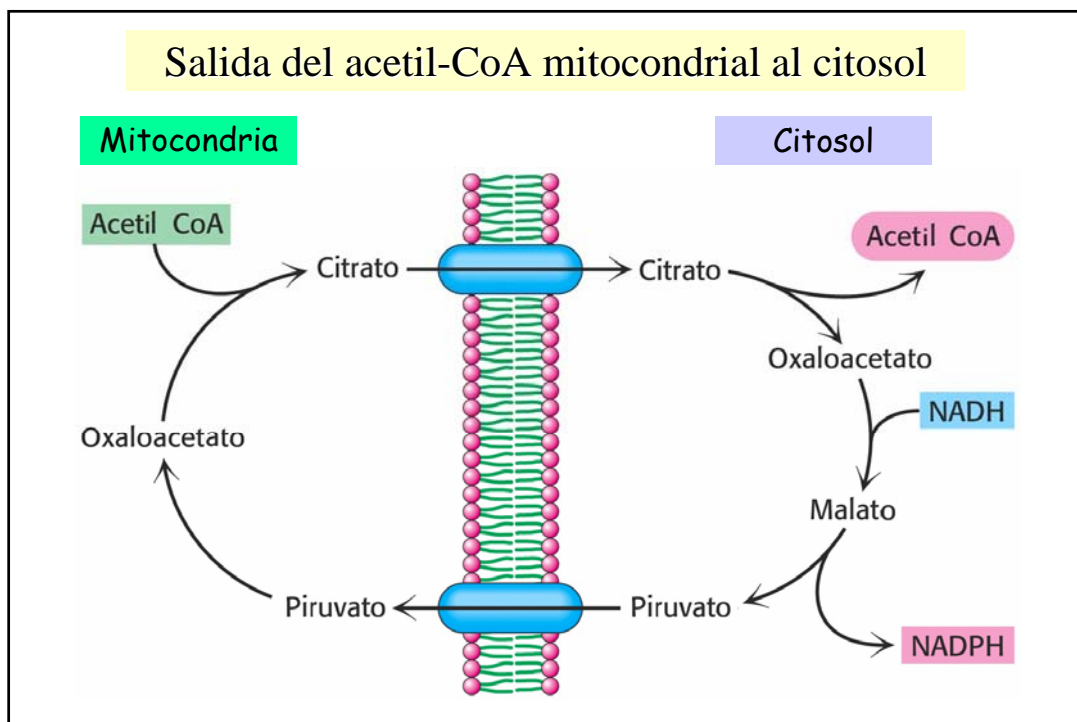
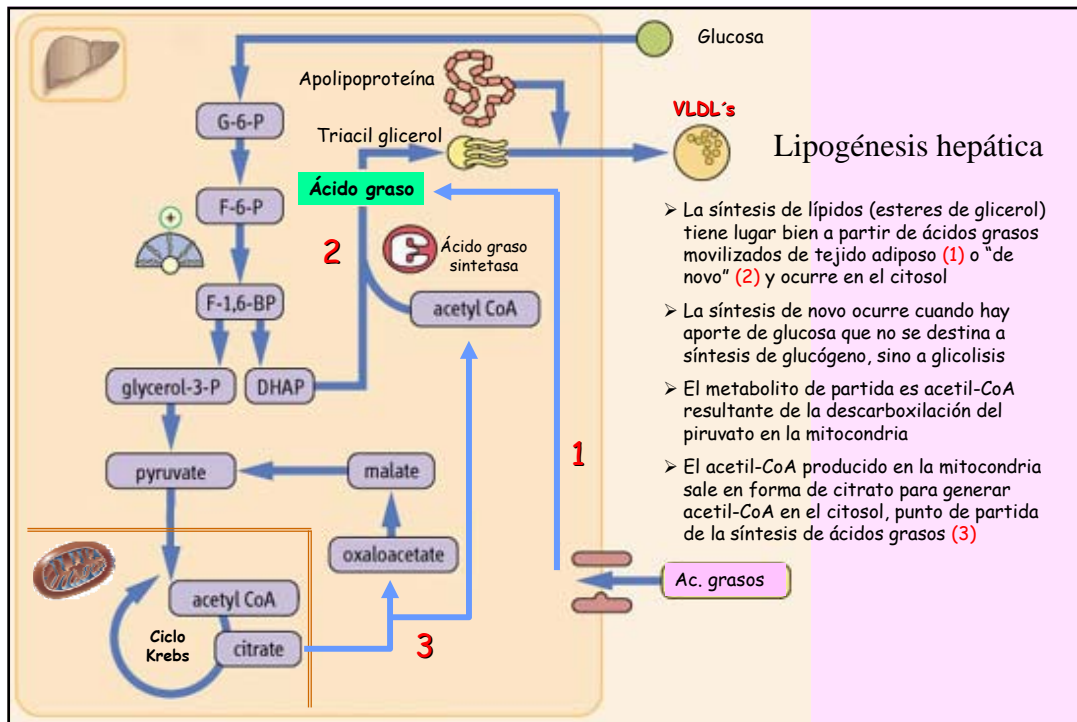


## Distribución citosólica y mitocondrial del metabolismo de lípidos

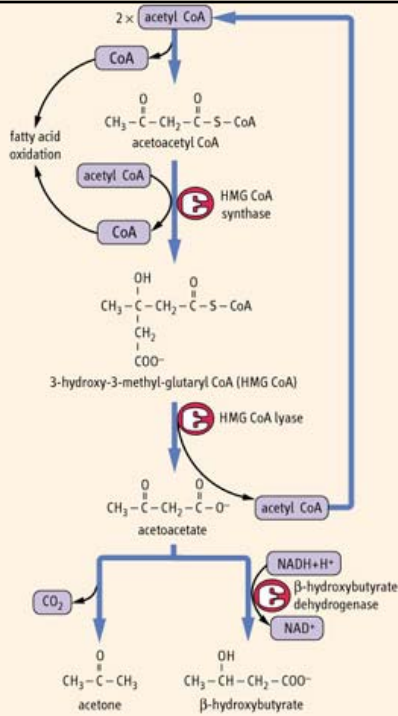


## Regulación de la lipólisis en tejido adiposo e hígado

- > El glucagón constituye la señal hormonal más potente que desencadena la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos
- > La movilización de los triglicéridos de los adipocitos resulta en la salida a sangre de ácidos grasos (que viajan unidos a la albúmina) y glicerol
- > El hígado capta los ácidos grasos, los transporta al interior de la mitocondria donde son oxidados

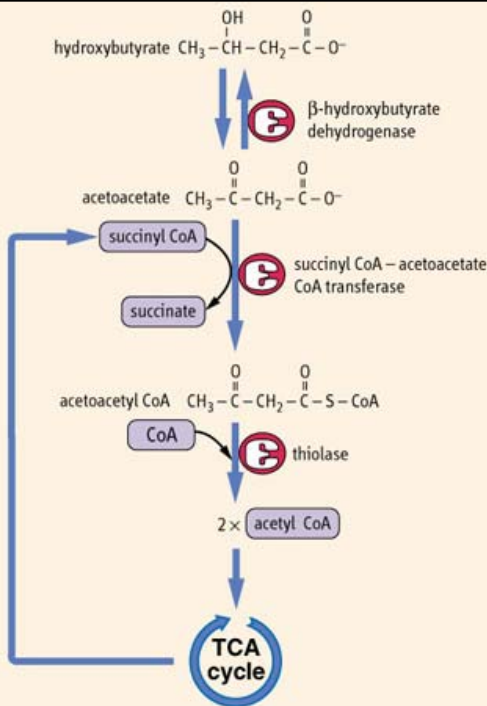


## Cetogénesis hepática



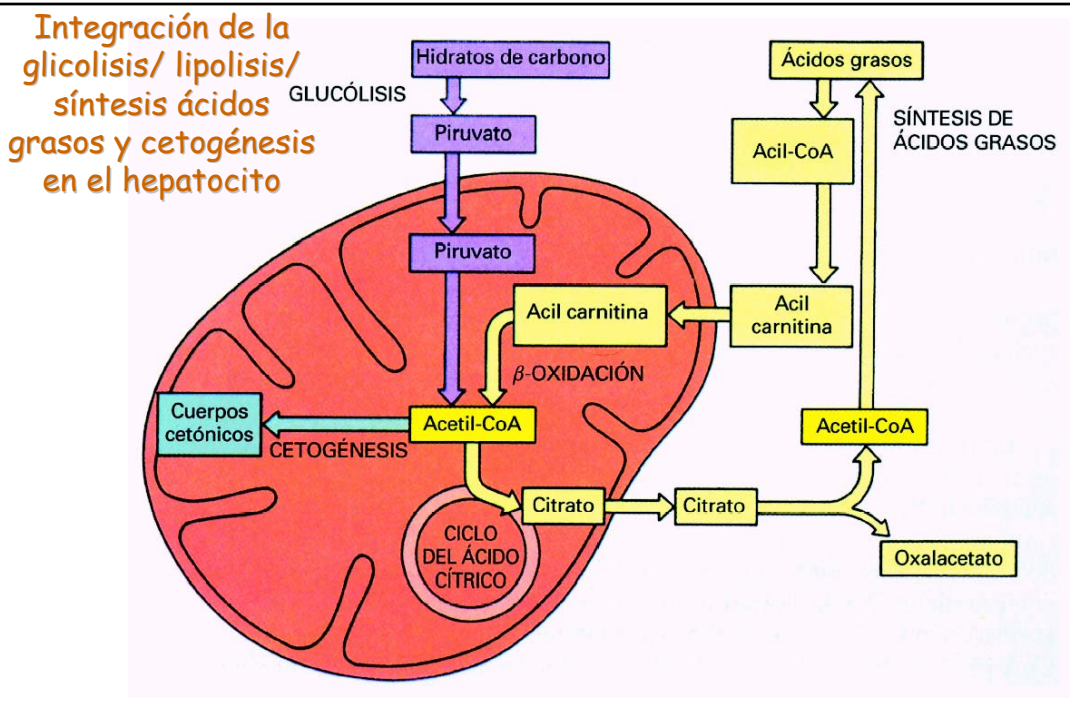
- Durante los periodos de ayuno, hay una movilización de ácidos grasos tanto de origen hepático como extrahepático.
- La β-oxidación de los ácidos grasos genera FADH<sub>2</sub> NADH y acetyl-CoA
- El hepatocito obtiene suficiente energía de la oxidación del FADH<sub>2</sub> y NADH
- El acetyl-CoA no es eficientemente oxidado porque el ciclo de Krebs funciona a menor rendimiento debido a niveles bajos de oxalacetato
- La condensación del exceso de acetyl-CoA no utilizado da origen a los cuerpos cetónicos que sirven de combustible energético para otros tejidos

## Utilización de los cuerpos cetónicos por los tejidos

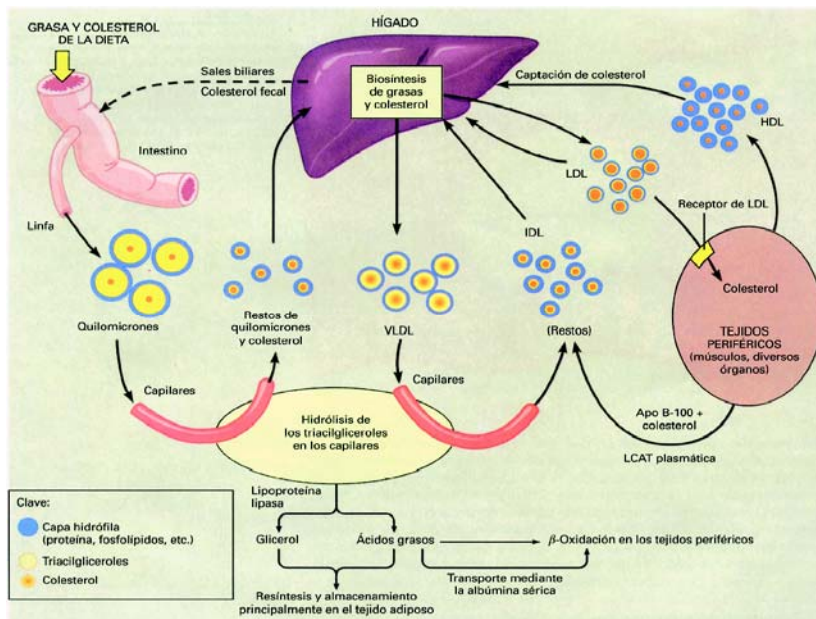


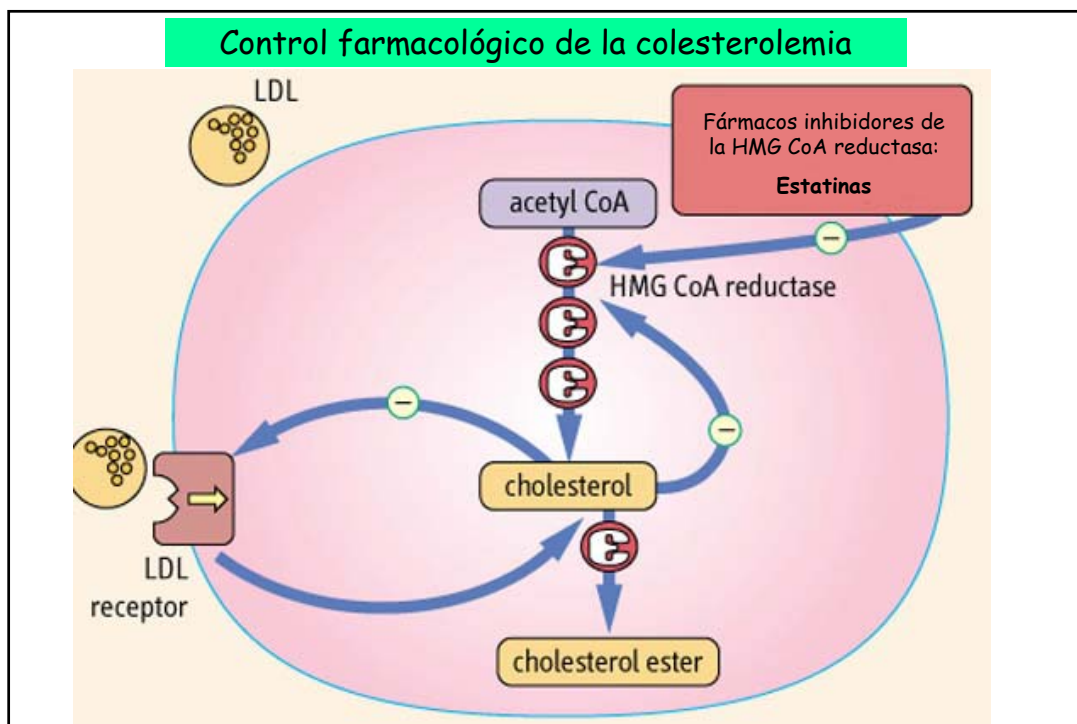
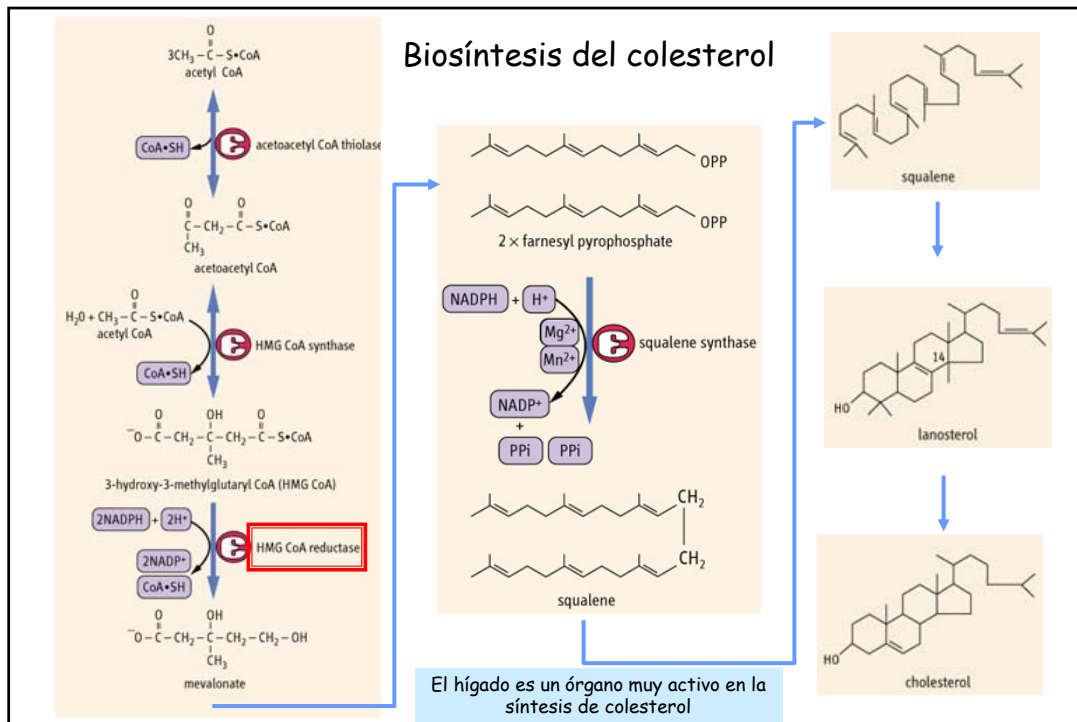
- Los cuerpos cetónicos son captados con facilidad por otros tejidos tales como músculo esquelético y cardíaco.
- Son convertidos a acetoacetyl-CoA y finalmente a acetyl CoA.
- Los cuerpos cetónicos son una excelente fuente de energía durante el ayuno prolongado
- El músculo es el mayor consumidor de cuerpos cetónicos, y lo hace en proporción a su concentración en sangre.
- El cerebro se adapta paulatinamente al uso de los cuerpos cetónicos, reduciendo en casi la mitad su necesidad de glucosa.

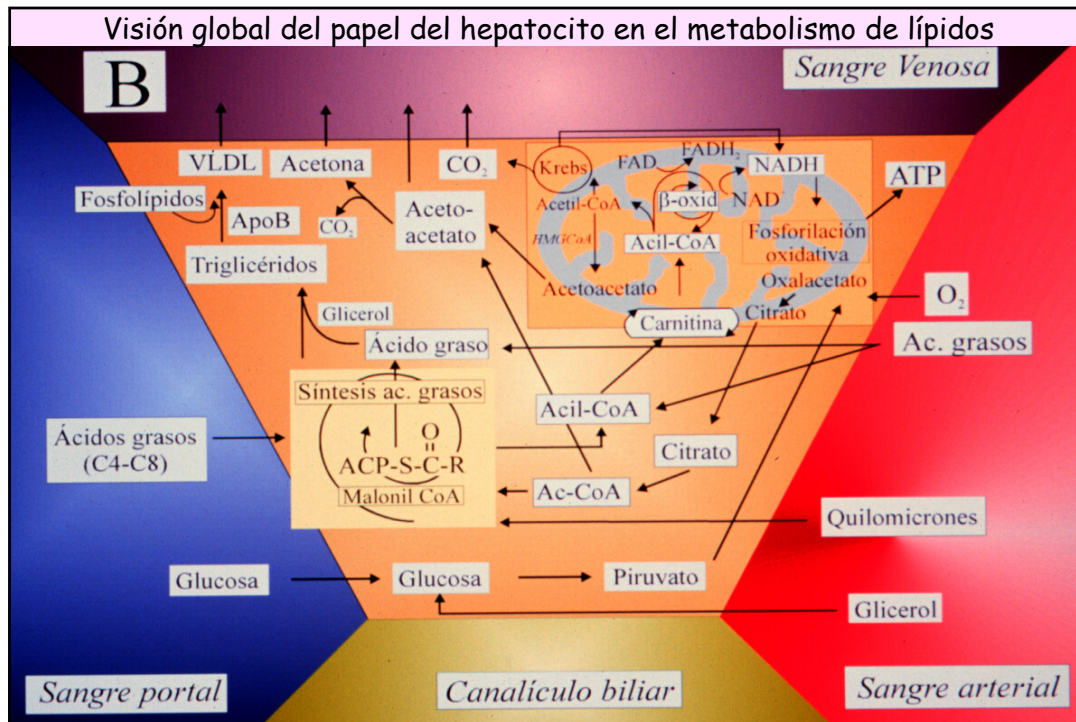




**Papel central del hígado en la regulación de las lipoproteínas**







### Visión global del papel del hepatocito en el metabolismo de lípidos

- El hígado tiene una notable capacidad para el metabolismo de ácidos grasos, tanto propios como los provenientes de tejido adiposo
- Constituyen la principal fuente energética del hepatocito gracias a la oxidación del FADH<sub>2</sub>, y NADPH, así como por descarboxilación oxidativa del acetil-CoA proveniente de la β-oxidación.
- Un excesiva movilización de ácidos grasos, con niveles bajos de glucosa, impide la adecuada utilización del acetil-CoA por el ciclo de Krebs. En esas condiciones se forman cuerpos cetónicos por condensación de dos moléculas de acetil-CoA.
- El hígado es asimismo lugar de síntesis esterificación de ácidos grasos. En exceso de glucosa, el acetil-CoA generado en la glicolisis sirve de fuente para la síntesis de ácidos grasos.
- Los ácidos grasos esterificados son reexportados bajo la forma de VLDL.
- Es el lugar principal de la síntesis del colesterol

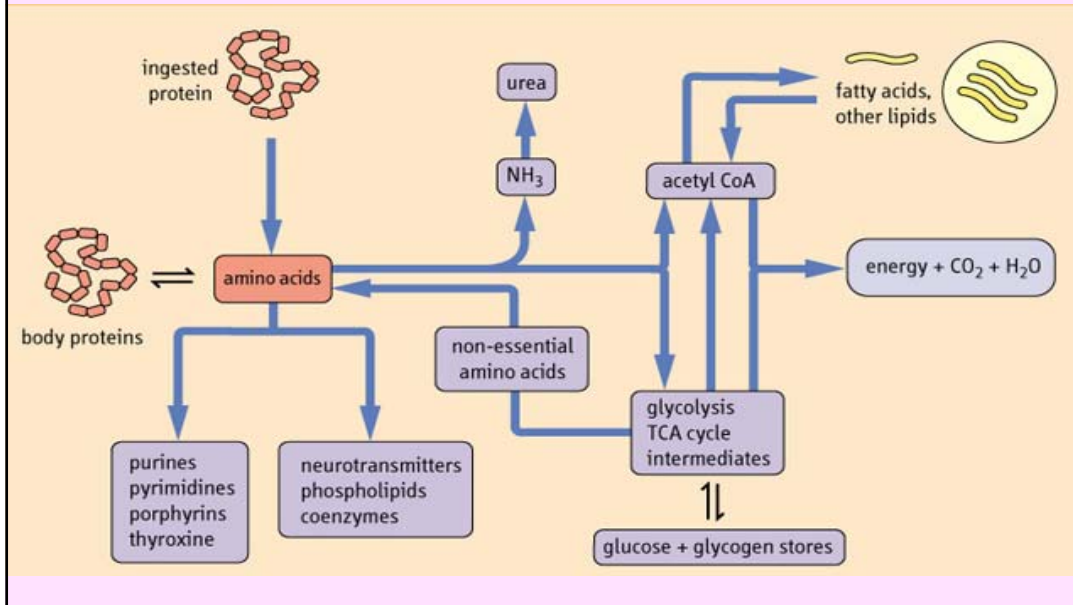
## Metabolismo anormal de lípidos en la enfermedad alcohólica: **esteatosis**

- Un acúmulo anormal de lípidos en el hepatocito es la causa del hígado graso o esteatosis hepática
- Puede observarse como pequeñas vesículas lipídicas en el citoplasma (microesteatosis), o grandes vacuolas lipídicas que pueden llegar a ocupar gran parte de él (macroesteatosis)
- La esteatosis hepática puede tener tres etiologías: a) alteraciones del metabolismo de los lípidos; b) nutricional; c) tóxicos (alcohol, ciertos fármacos)
- El metabolismo del alcohol por el hígado ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ ) en un individuo alcohólico produce una significativa cantidad de NADH.
- Un cociente  $\text{NADH/NAD}^+$  elevado inhibe la oxidación de los ácidos grasos, tanto los hepáticos como los de origen adiposo, con lo que tienden a acumularse
- Los ácidos grasos propios y los que llegan al hígado procedentes de la dieta o de la lipólisis del tejido adiposo pueden ser re-esterificados para formar triglicéridos, que son empaquetados en forma de VLDL's y salen de nuevo a la circulación
- La disminución del parénquima hepático de los hepatocitos, como consecuencia de la lesión por el alcohol se traduce en su incapacidad por re-exportar los triglicéridos que se acumulan en el citoplasma del hepatocito dando origen a una esteatosis.

## El papel del hígado en el metabolismo de **aminoácidos**

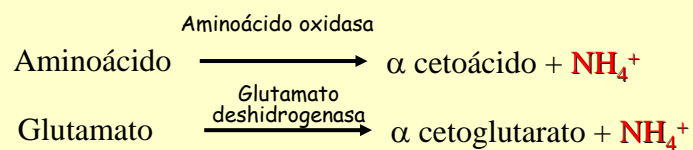
1. El hígado y el balance de nitrógeno del organismo
2. Catabolismo oxidativo de aminoácidos
3. Ureogénesis
4. El caso particular del catabolismo de los aminoácidos ramificados
5. Aminoácidos gluconeogénicos y cetogénicos
6. Biosíntesis de aminoácidos: aminoácidos esenciales y no esenciales

## Balance proteico y papel del hígado



## Catabolismo de aminoácidos: dos vías

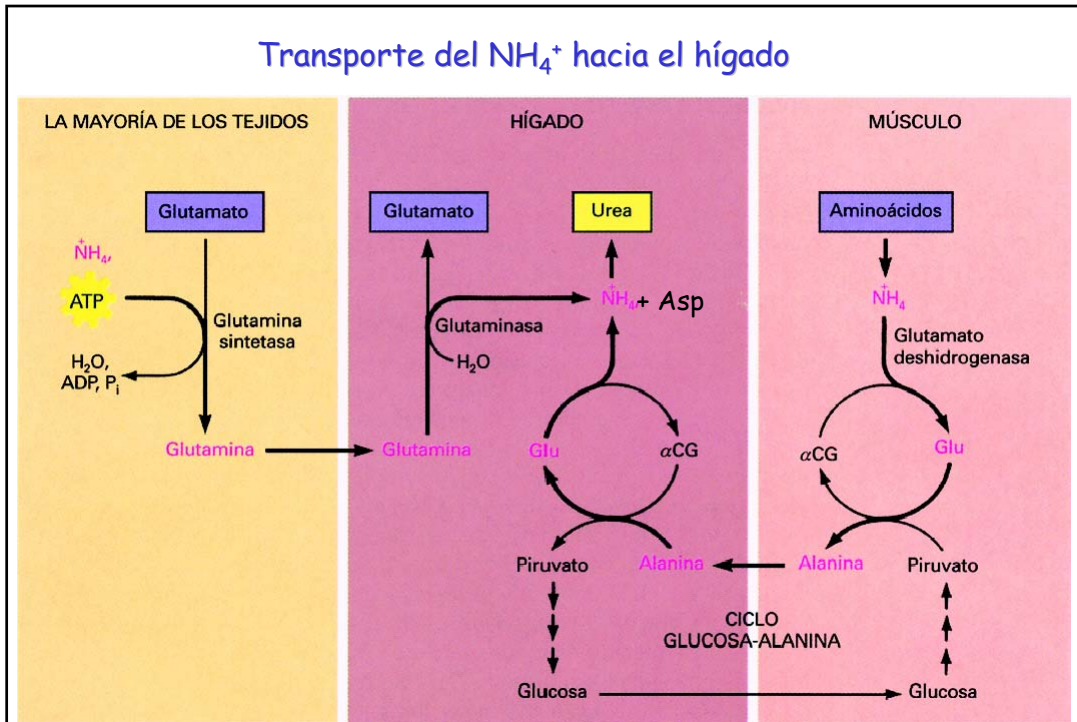
### 1. Desaminación oxidativa



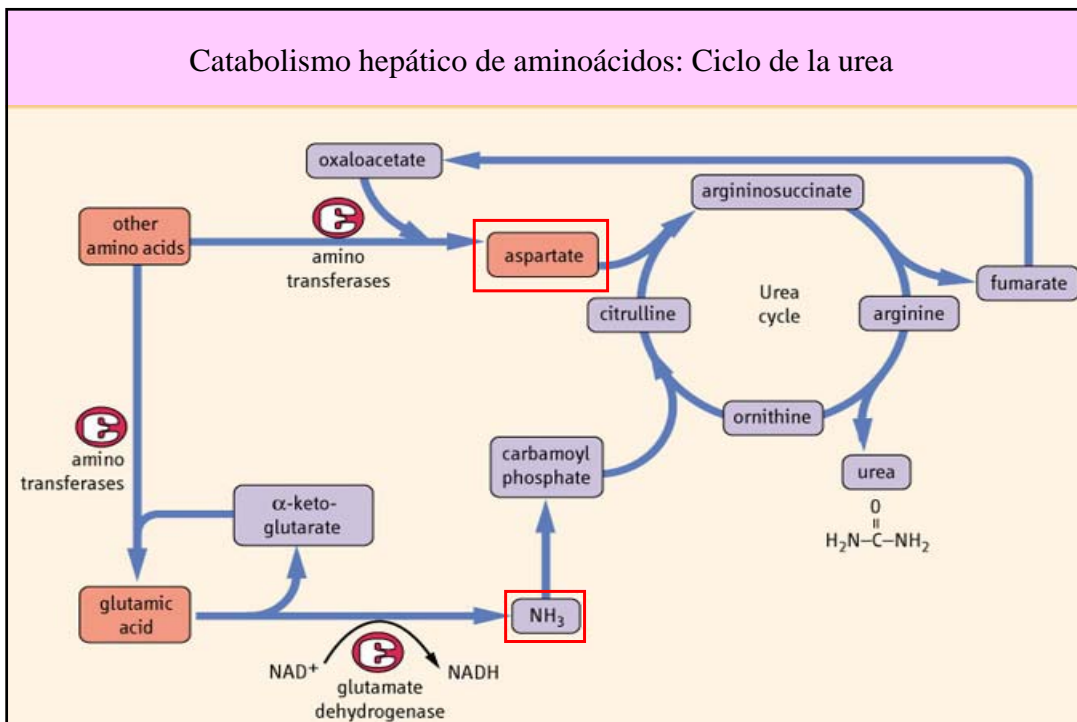
### 2. Transaminaciones



## Transporte del $\text{NH}_4^+$ hacia el hígado

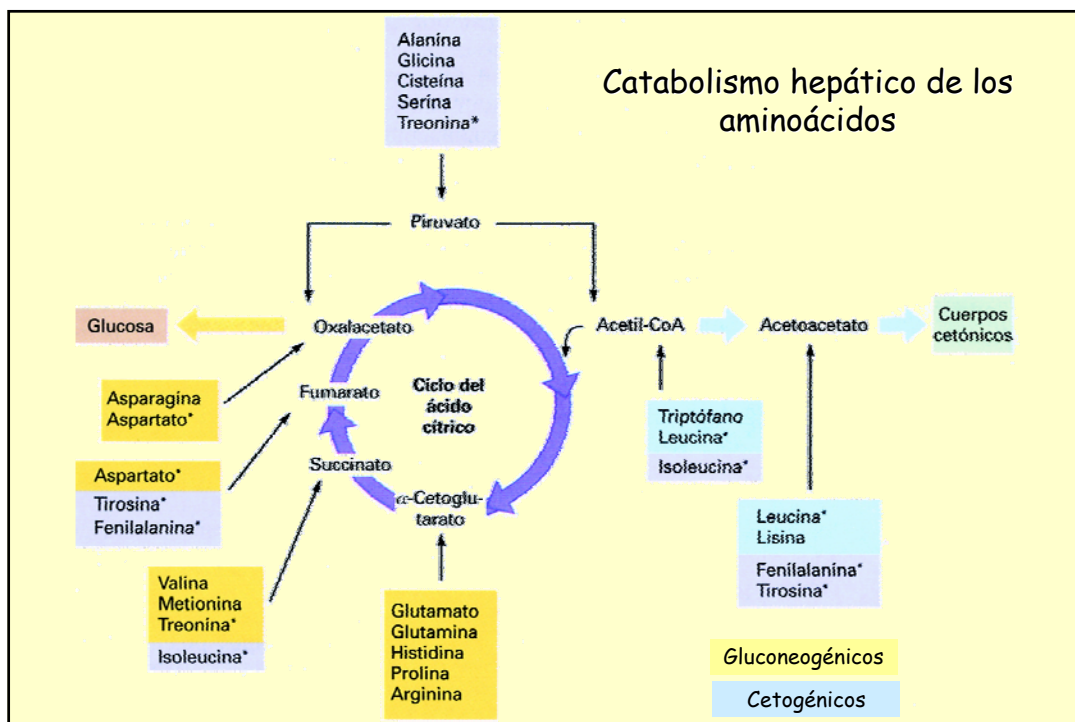


## Catabolismo hepático de aminoácidos: Ciclo de la urea

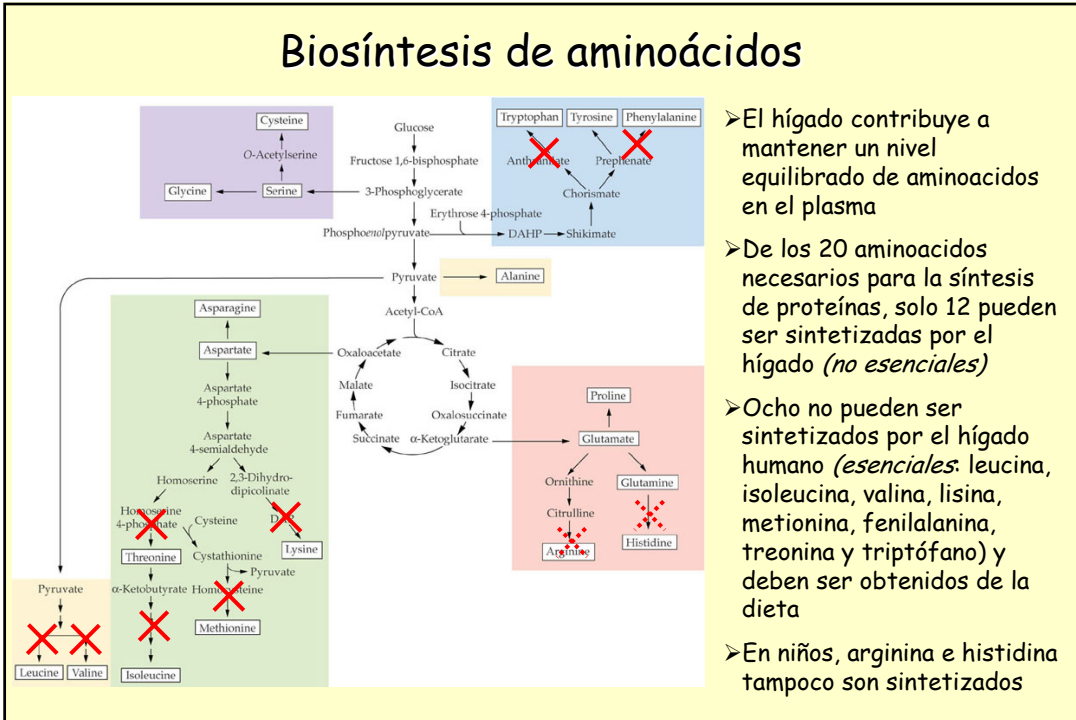


## El caso singular de los aminoácidos ramificados

- ❖ El hígado no posee la transaminasa que los convierte en el correspondiente cetoácido
- ❖ Dicho enzima se expresa en el músculo
- ❖ Solo si se transamina en el músculo (lo cual ocurre si hay en exceso), el correspondiente cetoácido podrá ser metabolizado en el hígado
- ❖ De esta manera se evita una degradación innecesaria de estos aminoácidos esenciales

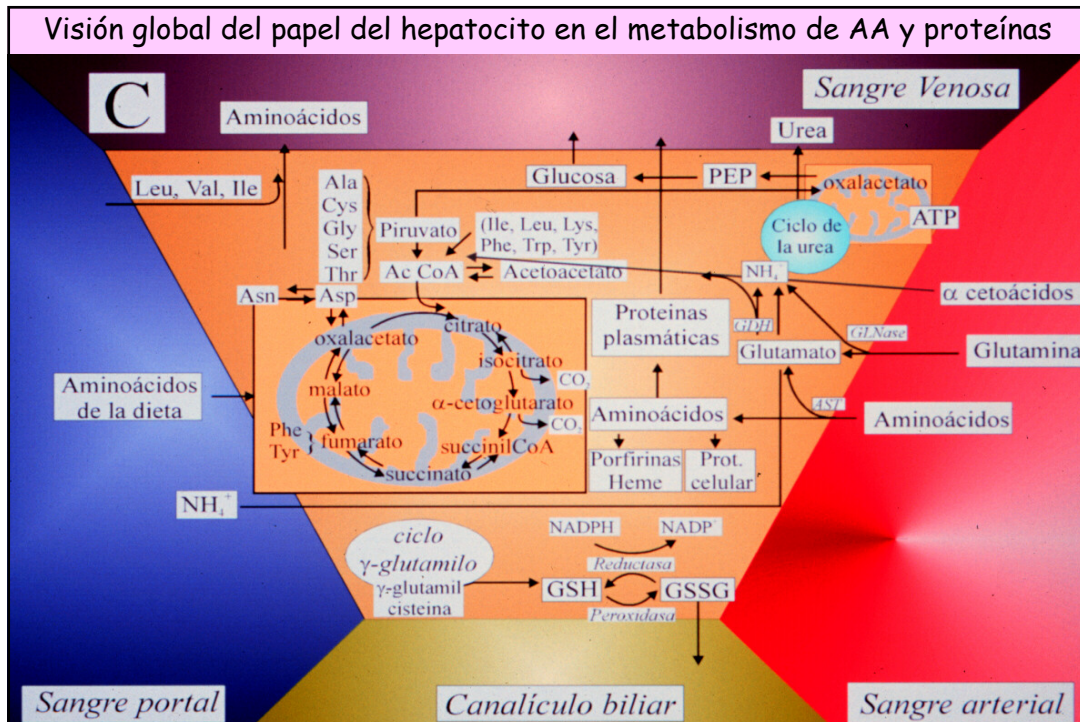


## Biosíntesis de aminoácidos



- El hígado contribuye a mantener un nivel equilibrado de aminoácidos en el plasma
- De los 20 aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas, solo 12 pueden ser sintetizados por el hígado (*no esenciales*)
- Ocho no pueden ser sintetizados por el hígado humano (*esenciales*: leucina, isoleucina, valina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina y triptófano) y deben ser obtenidos de la dieta
- En niños, arginina e histidina tampoco son sintetizados

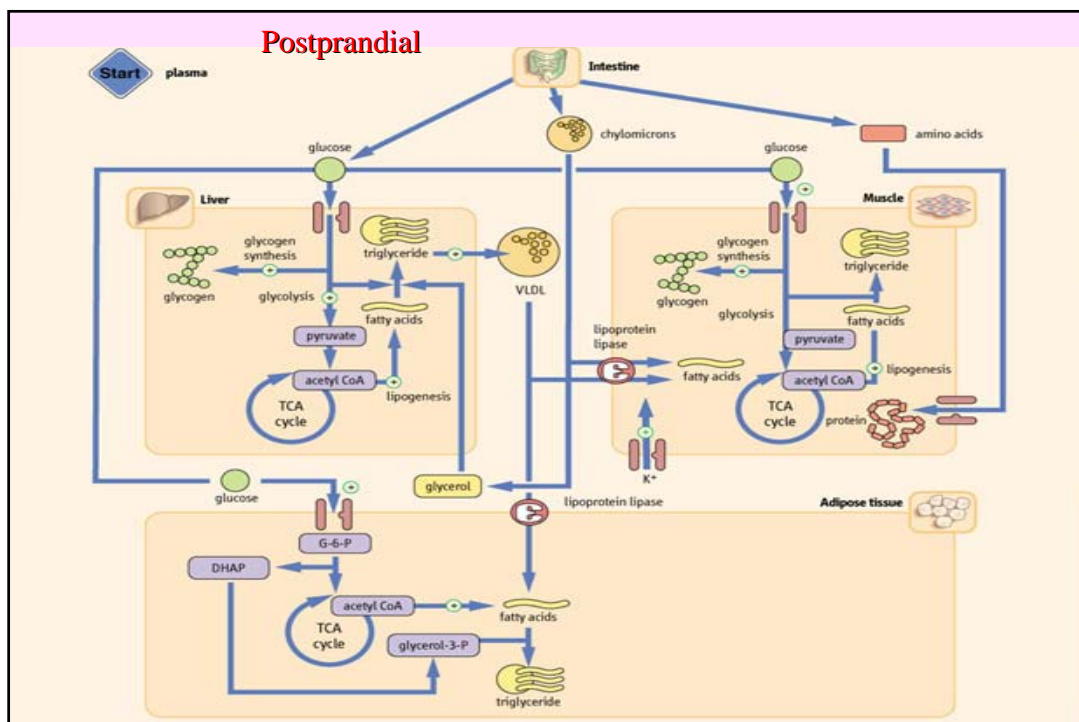
## Visión global del papel del hepatocito en el metabolismo de AA y proteínas

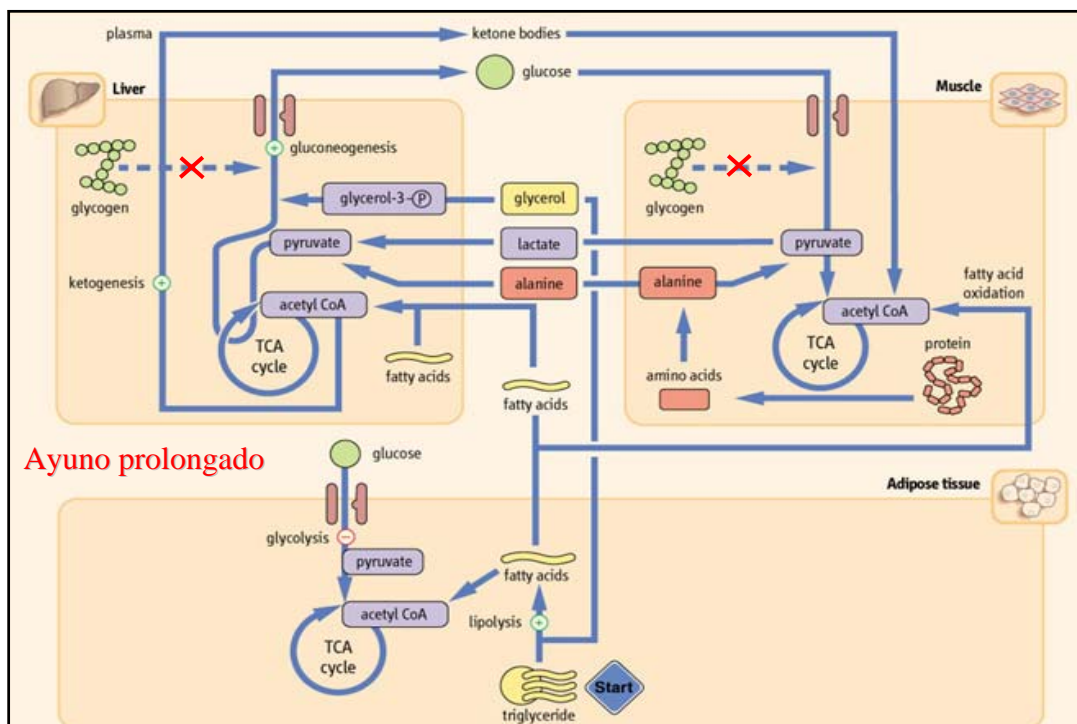
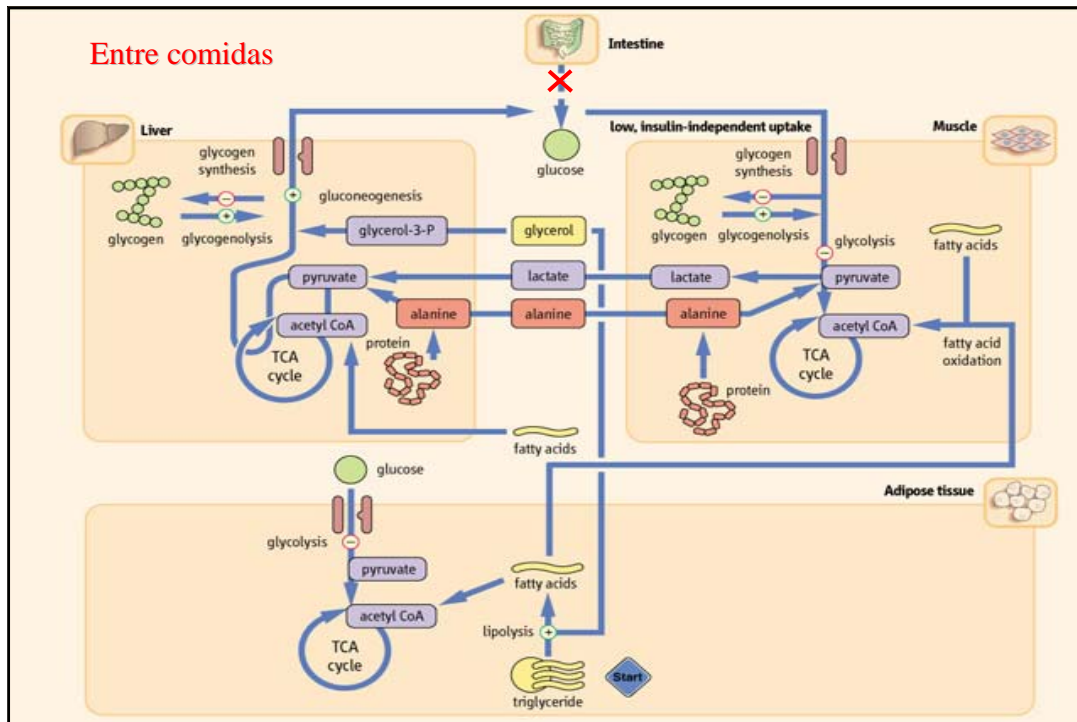




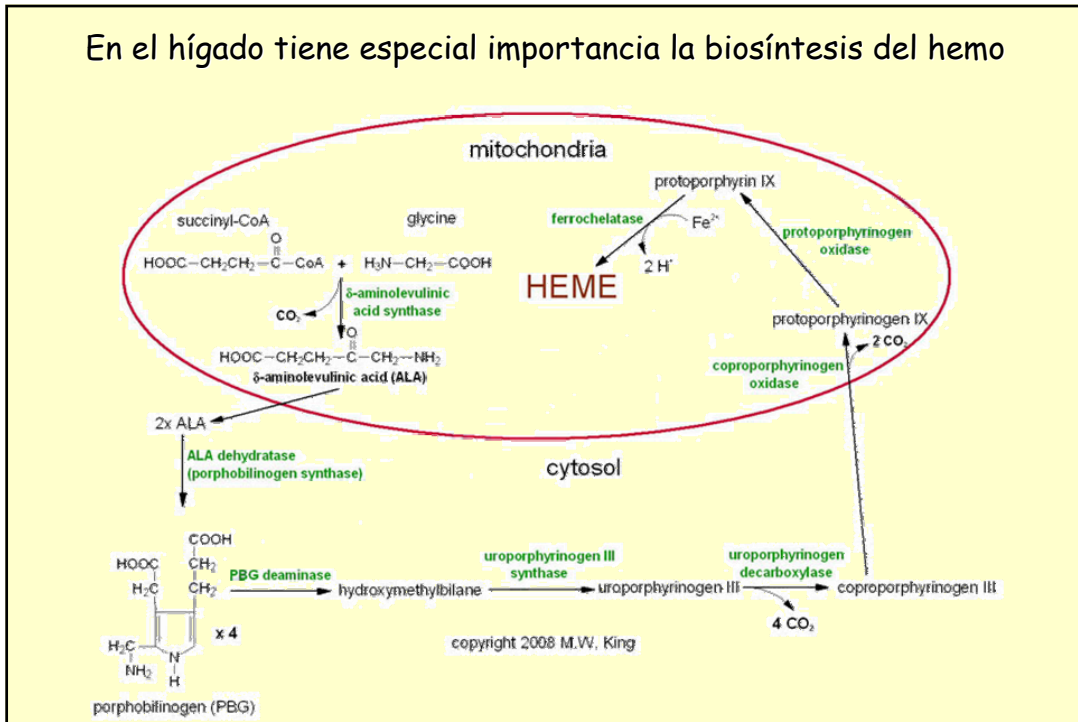
## El papel del hígado en la regulación del metabolismo durante el ayuno

1. Periodo post-absortivo (postprandial)
2. Ayuno moderado (nocturno)
3. Ayuno prolongado





## En el hígado tiene especial importancia la biosíntesis del hemo



## Biosíntesis del grupo hemo

