

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

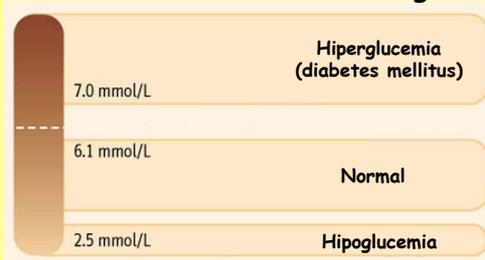
Principales funciones metabólicas del hígado

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

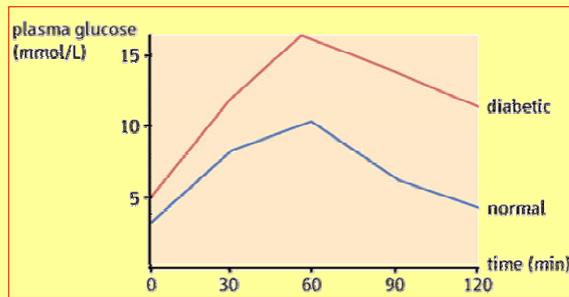
El papel del hígado en la regulación del metabolismo de los **carbohidratos**

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?

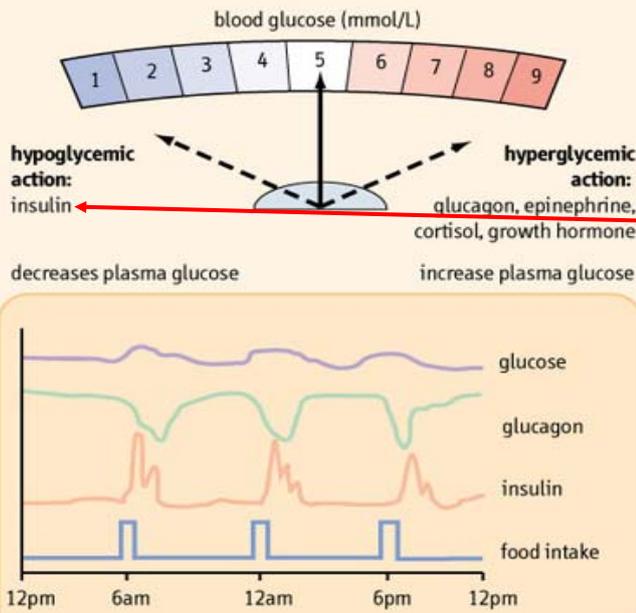
Los niveles séricos de glucosa se mantienen dentro de unos márgenes estrechos



Curva de glucemia tras ayuno y administración de glucosa



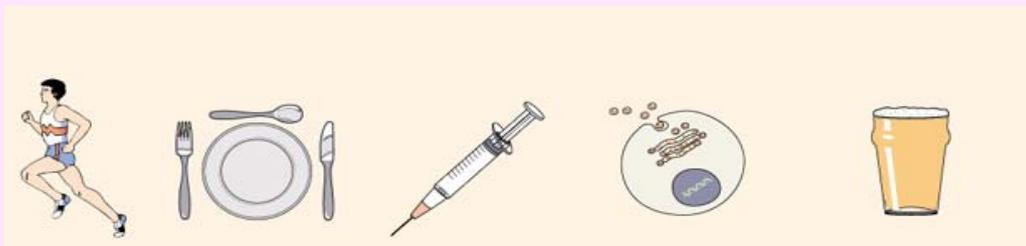
La regulación de la glucemia por el hígado está controlada por hormonas



acción rápida

acción sostenida

Las hipoglucemias son graves: posibles causas



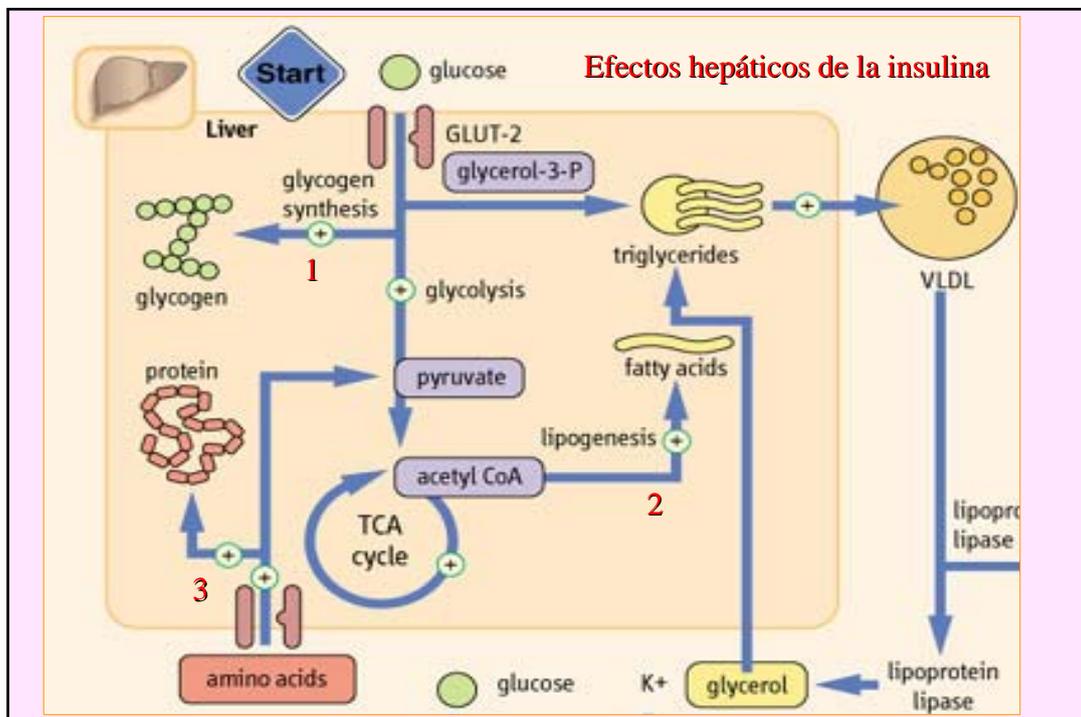
Ejercicio intenso

Ayuno

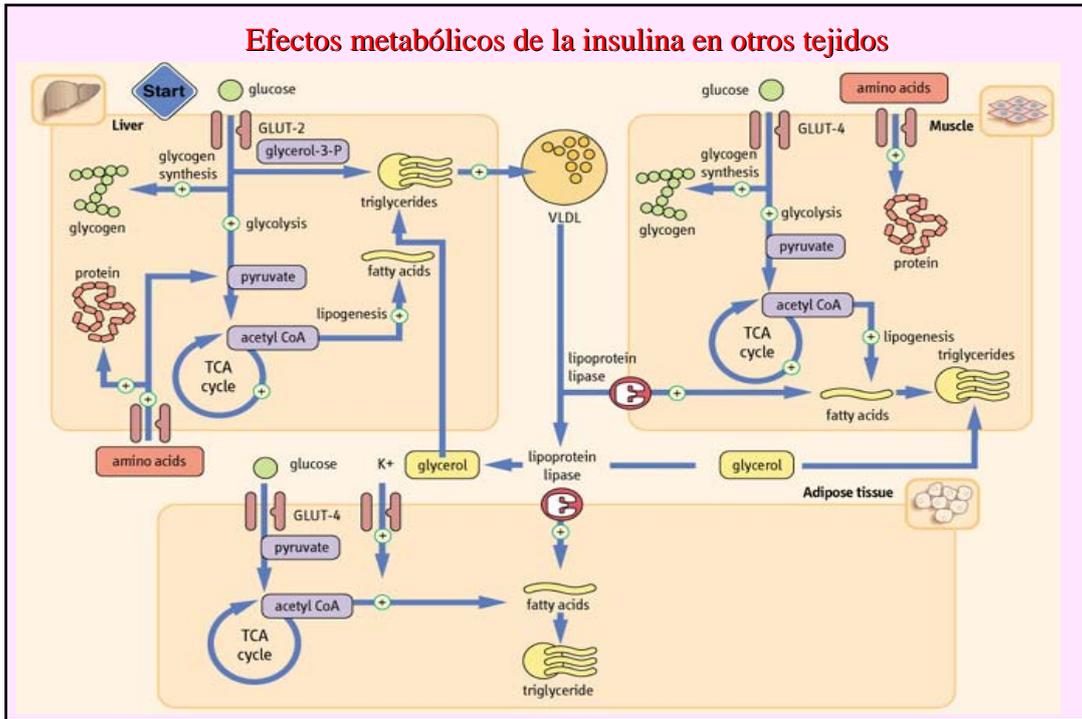
Exceso de insulina exógena

Exceso de insulina endógena (insulinoma)

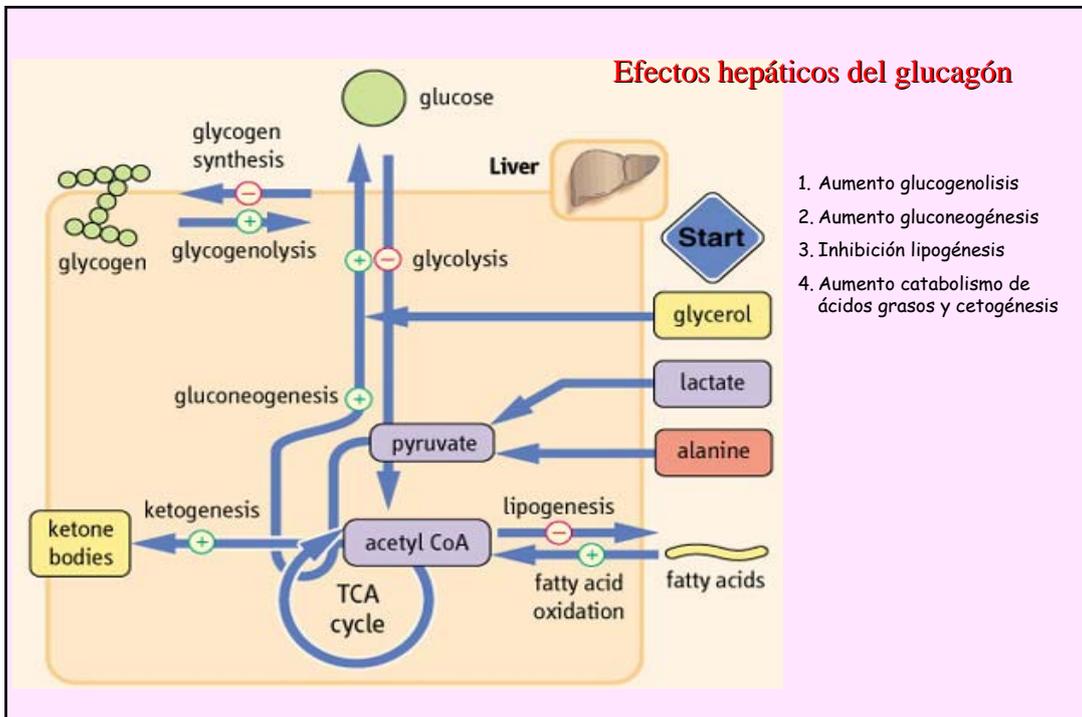
Inhibición de la gluconeogénesis (fármacos, alcohol)



Efectos metabólicos de la insulina en otros tejidos



Efectos hepáticos del glucagón



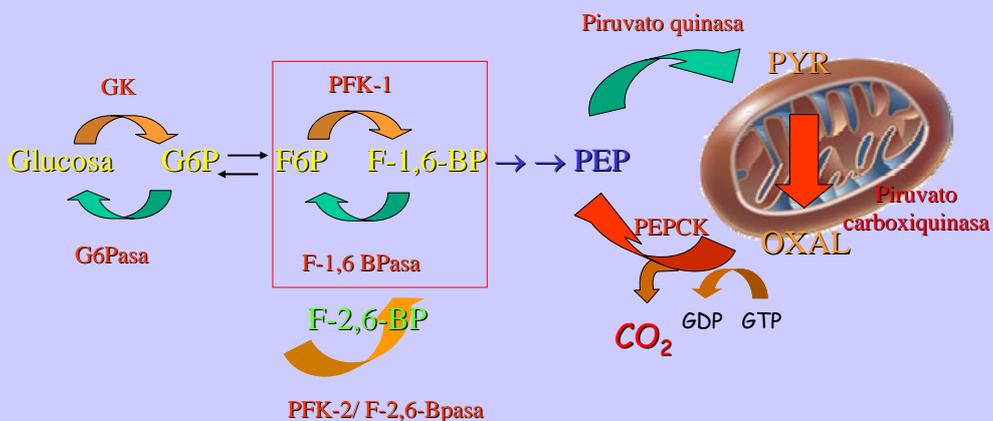
1. Aumento glucogenolisis
2. Aumento gluconeogénesis
3. Inhibición lipogénesis
4. Aumento catabolismo de ácidos grasos y cetogénesis

Metabolismo glicolítico de la Glucosa

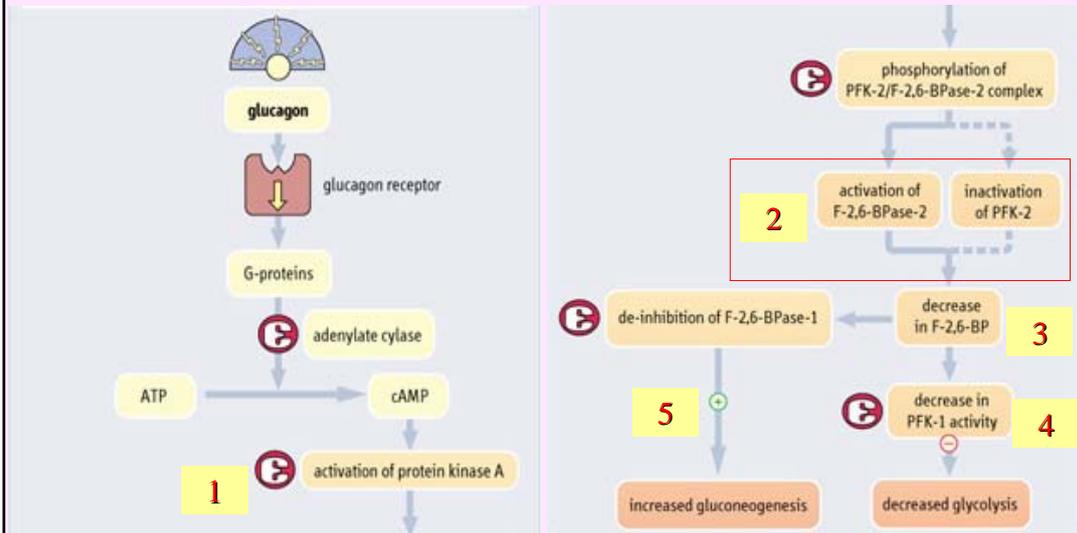


La glicolisis es una vía de menor importancia como fuente energética en el hepatocito: es relevante como precursor de gluconolactona (vía de las pentosas) y Acetil CoA citoplasmático para la síntesis de lípidos

Glicolisis/Gluconeogénesis hepática: las etapas irreversibles

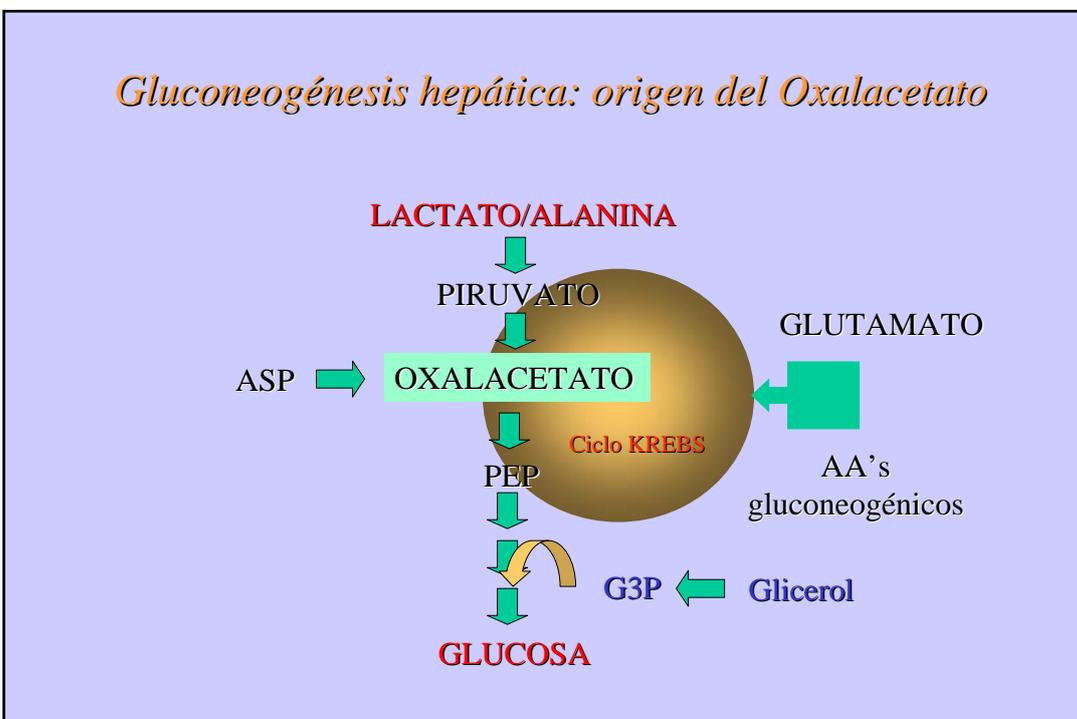


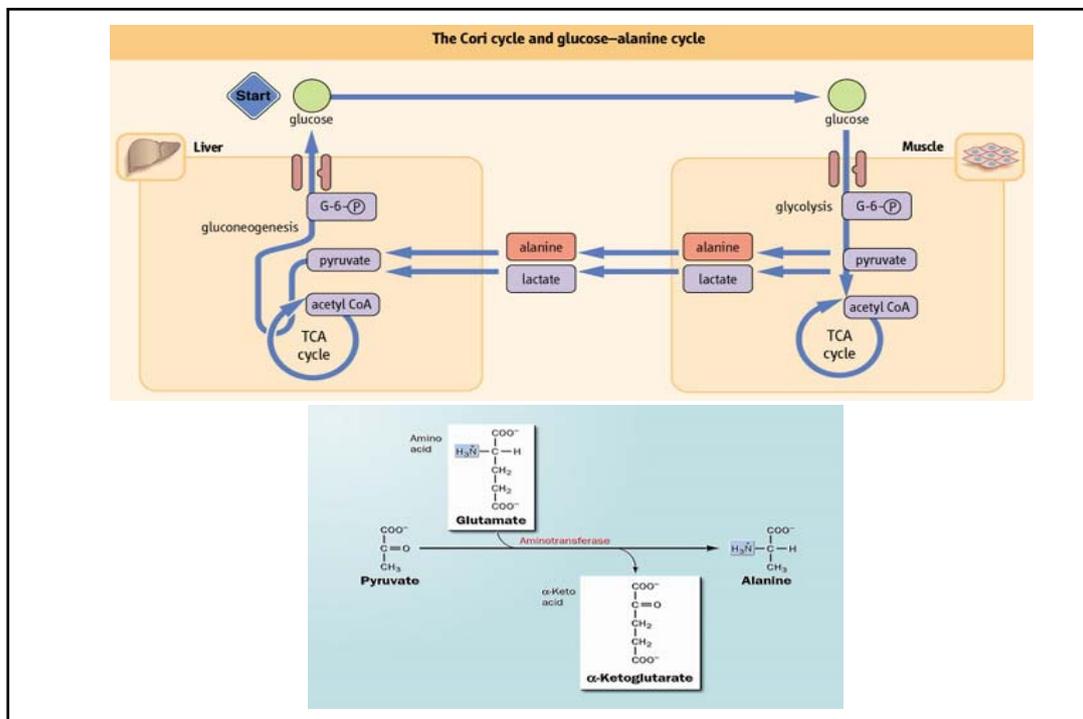
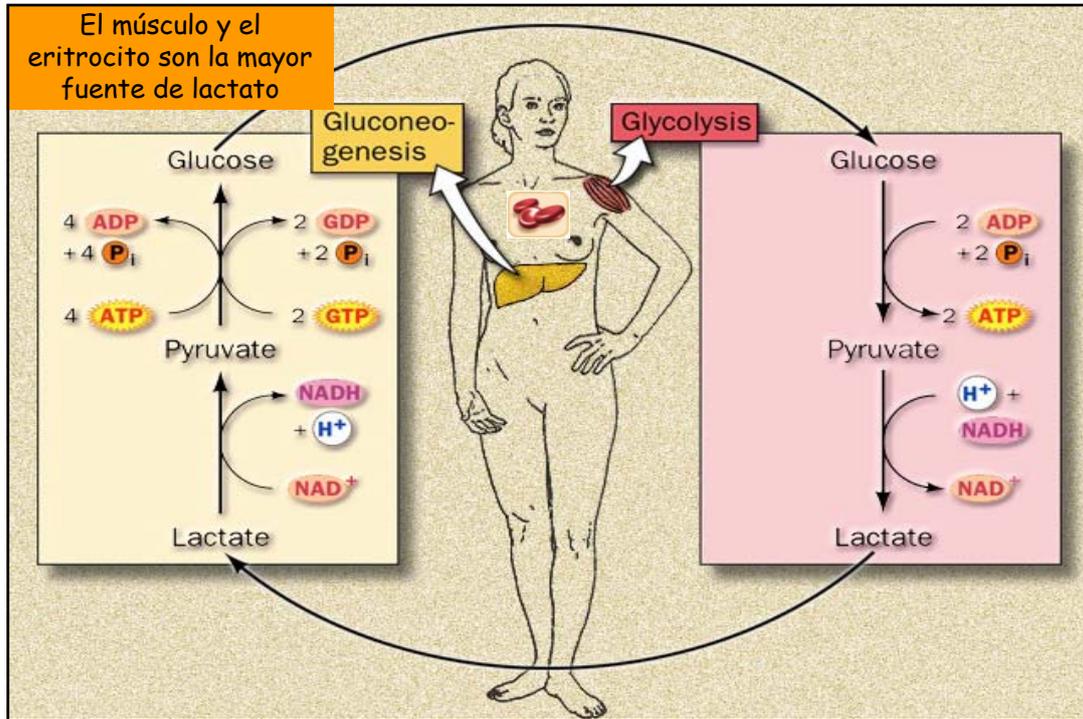
¿Cómo controla el glucagón el balance glicolisis/gluconeogénesis?



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

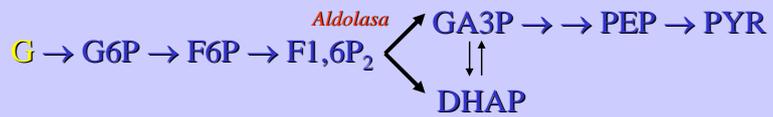
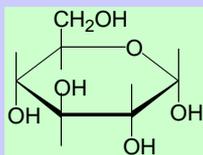
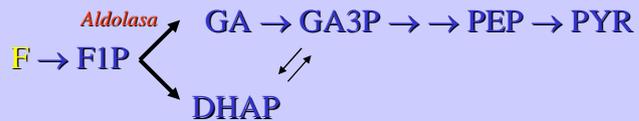
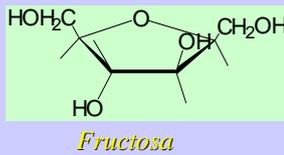
Gluconeogénesis hepática: origen del Oxalacetato





Metabolismo glicolítico de la Fructosa

Sacarosa = Glucosa + Fructosa (hidrólisis intestinal por disacaridasas)



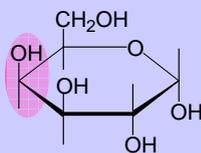
Metabolismo glicolítico de la Glucosa

Metabolismo de la Lactosa

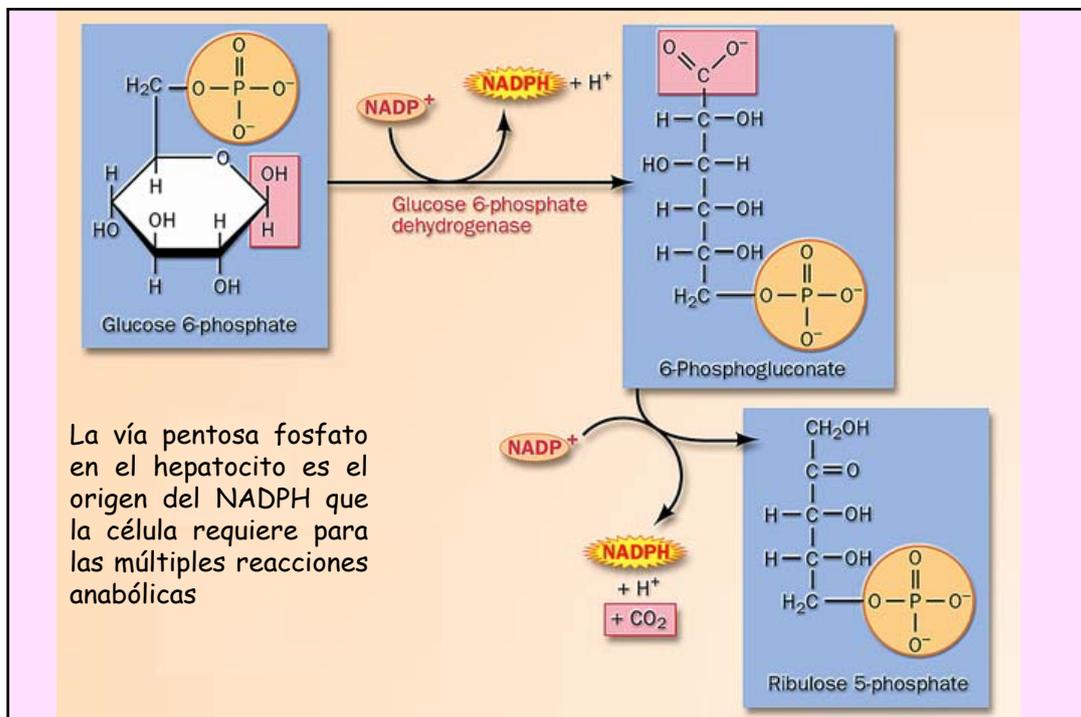
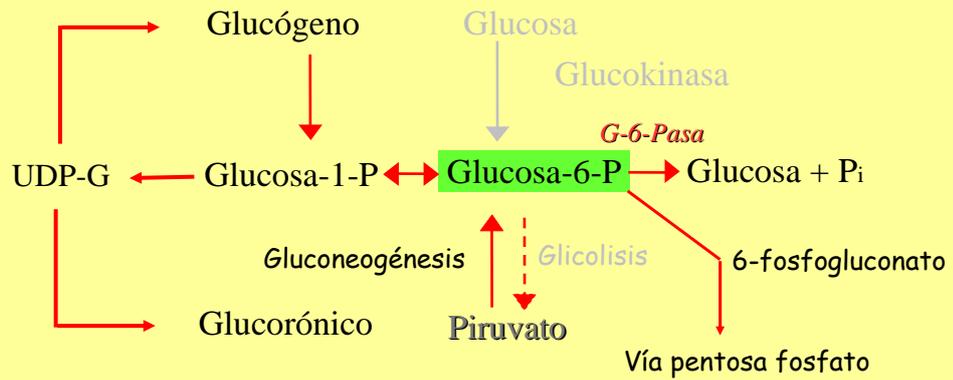
Lactosa = Glucosa-Galactosa

1. Hidrólisis intestinal por β -galactosidasa

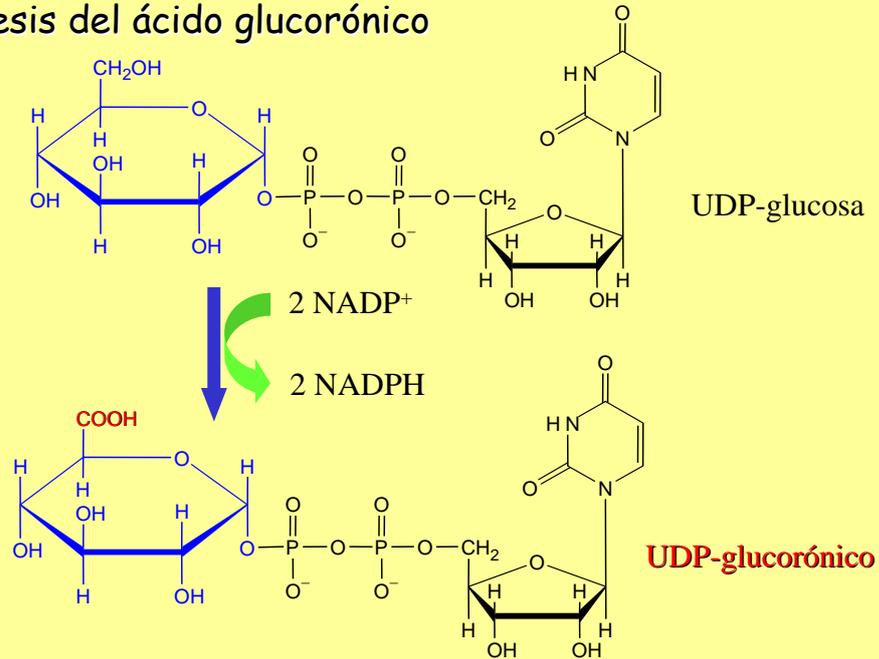
2. Conversión a G1P



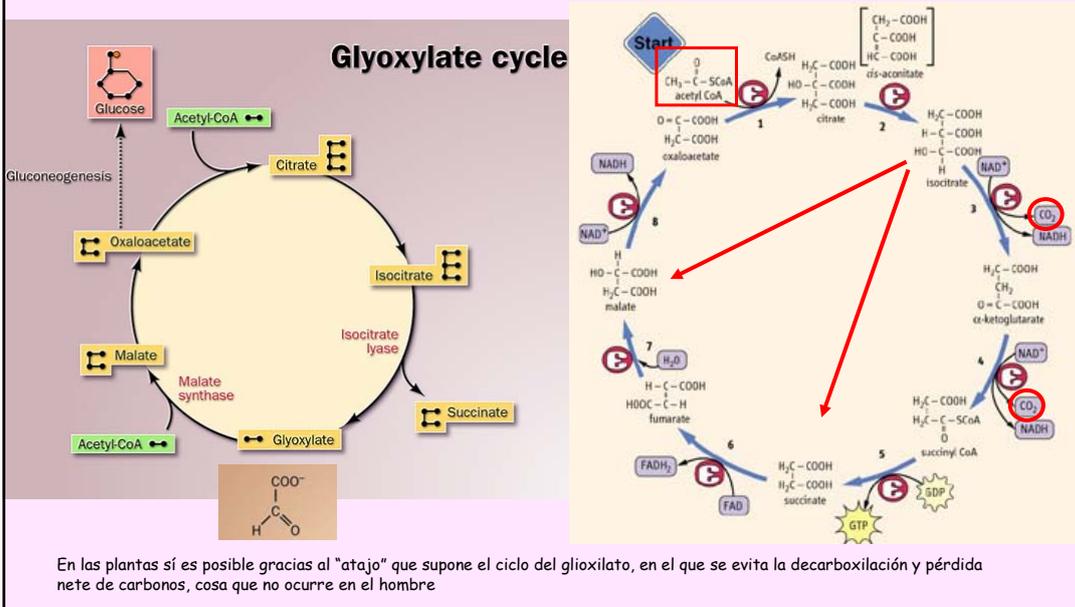
Destinos metabólicos de la Glucosa-6-P en el hepatocito

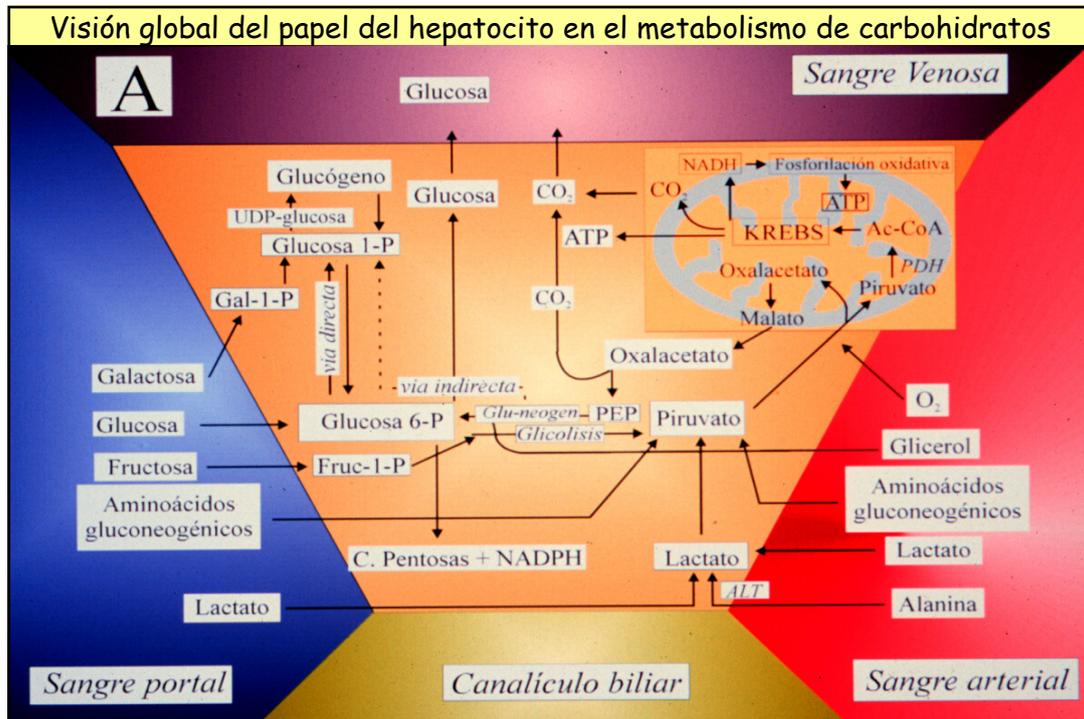


Síntesis del ácido glucorónico



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



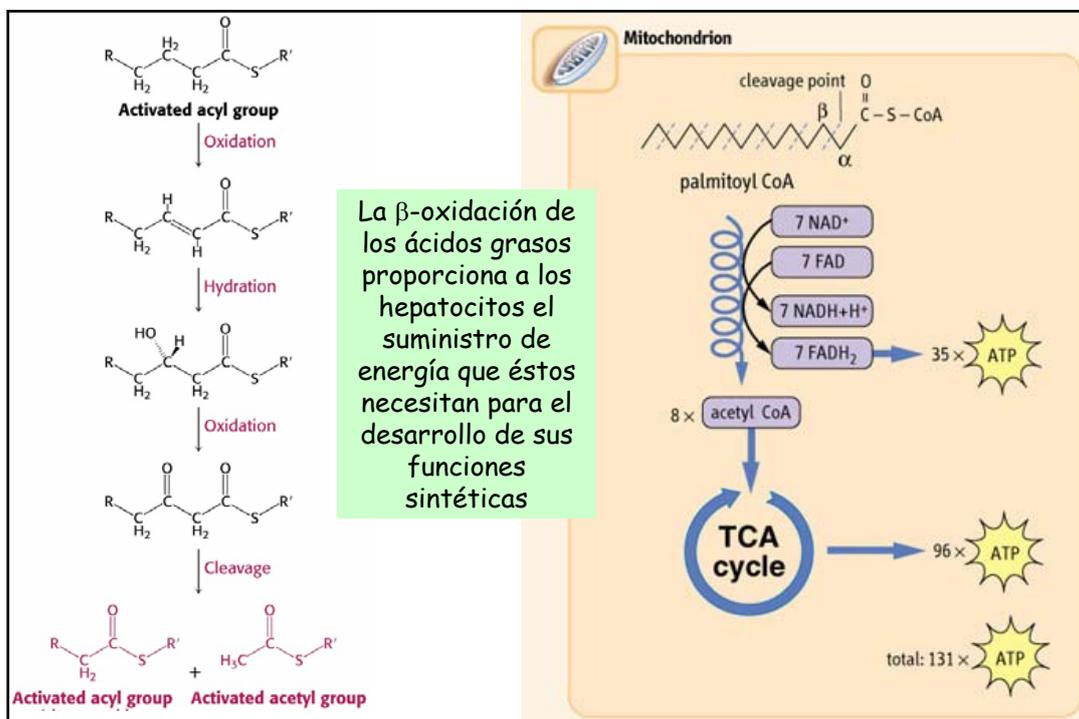


Visión global del papel de los hepatocito en el metabolismo de **carbohidratos**

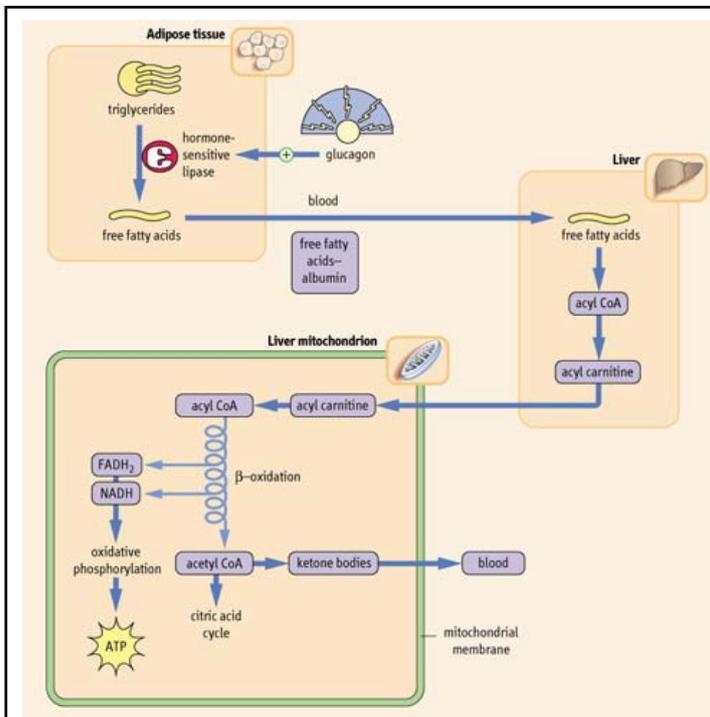
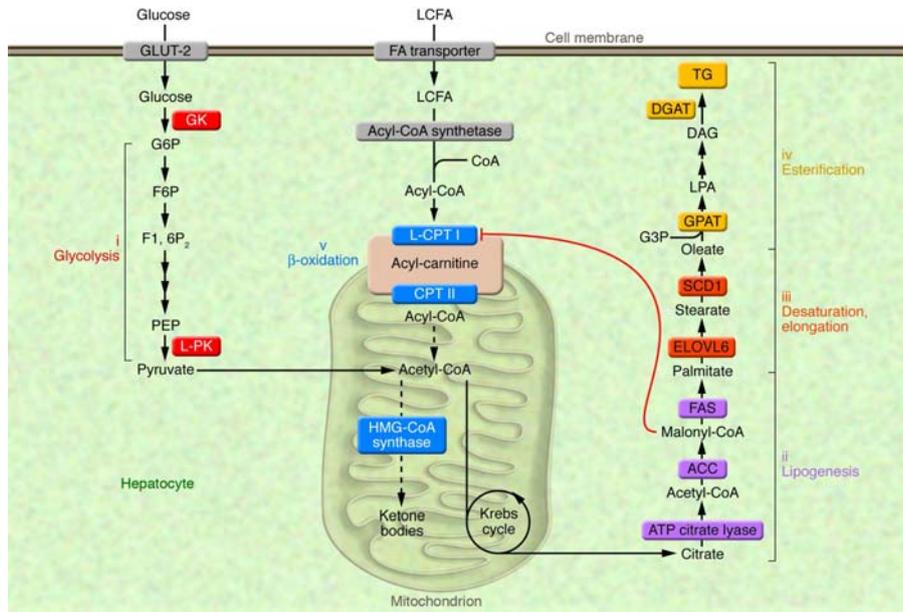
- El hígado utiliza poca glucosa para la producción de energía. La mayor parte de la energía la obtiene por la oxidación del $FADH_2$, $FMNH_2$ y $NADH$, así como por descarboxilación oxidativa del acetyl-Co, todo ello proveniente de la β -oxidación de ácidos grasos y aminoácidos
- La glucosa se utiliza 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

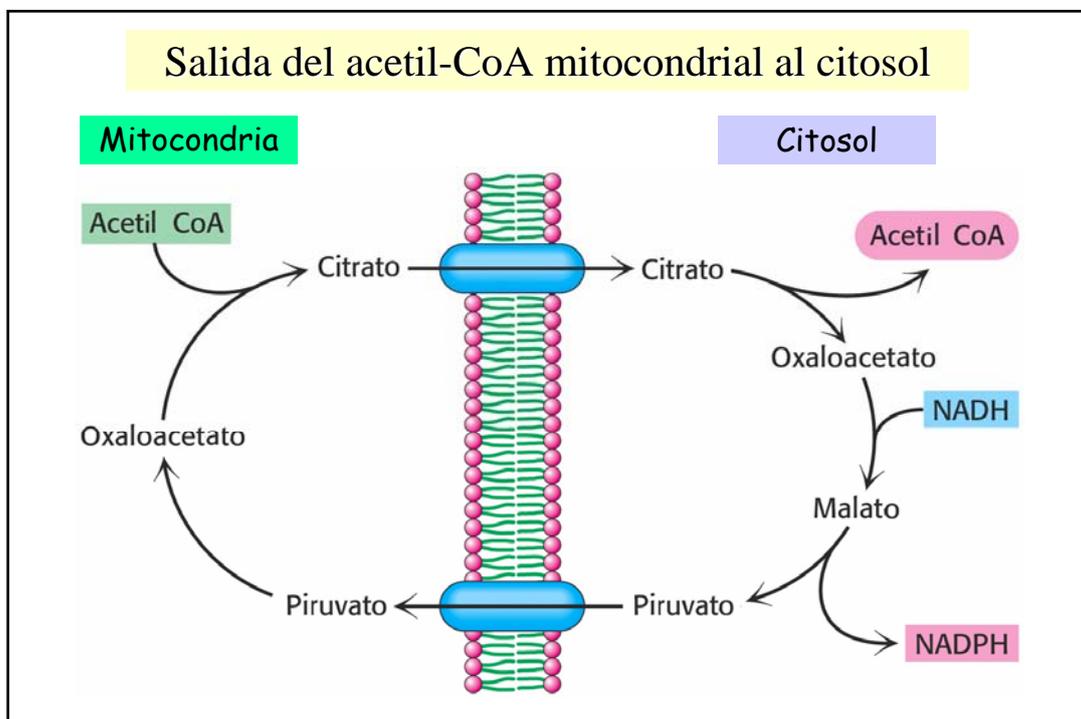
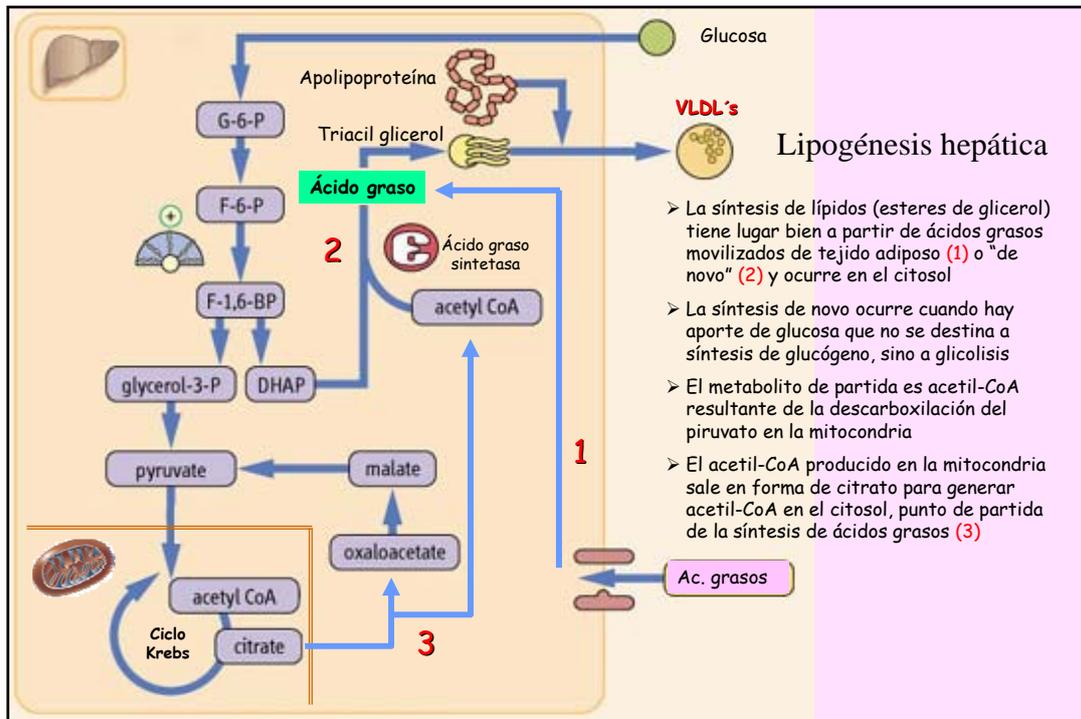


Distribución citosólica y mitocondrial del metabolismo de lípidos



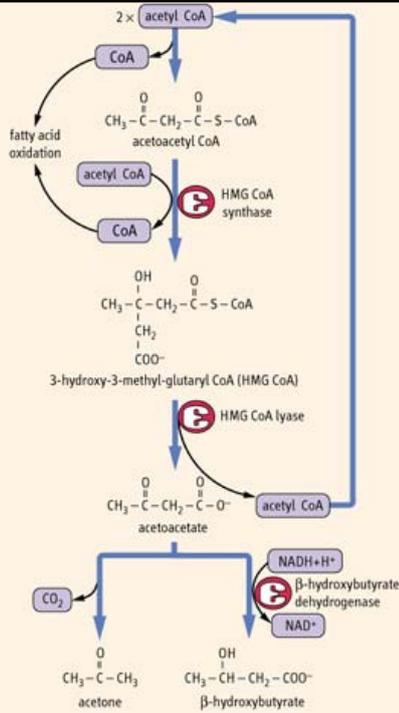
Regulación de la lipólisis en tejido adiposo e hígado

- > 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



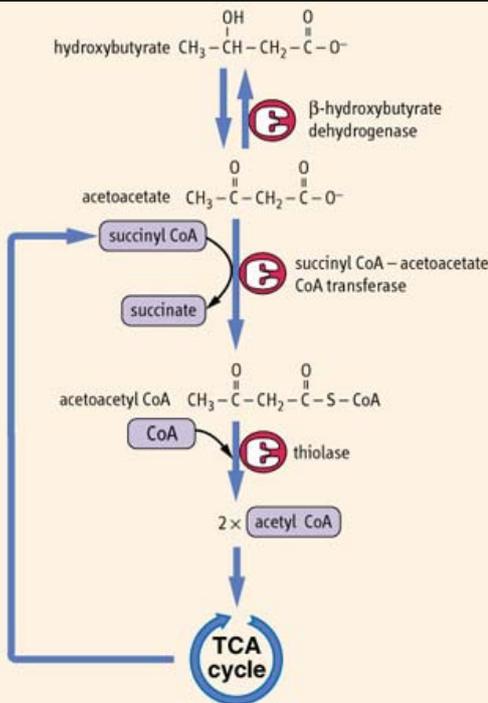
Cetogénesis hepática

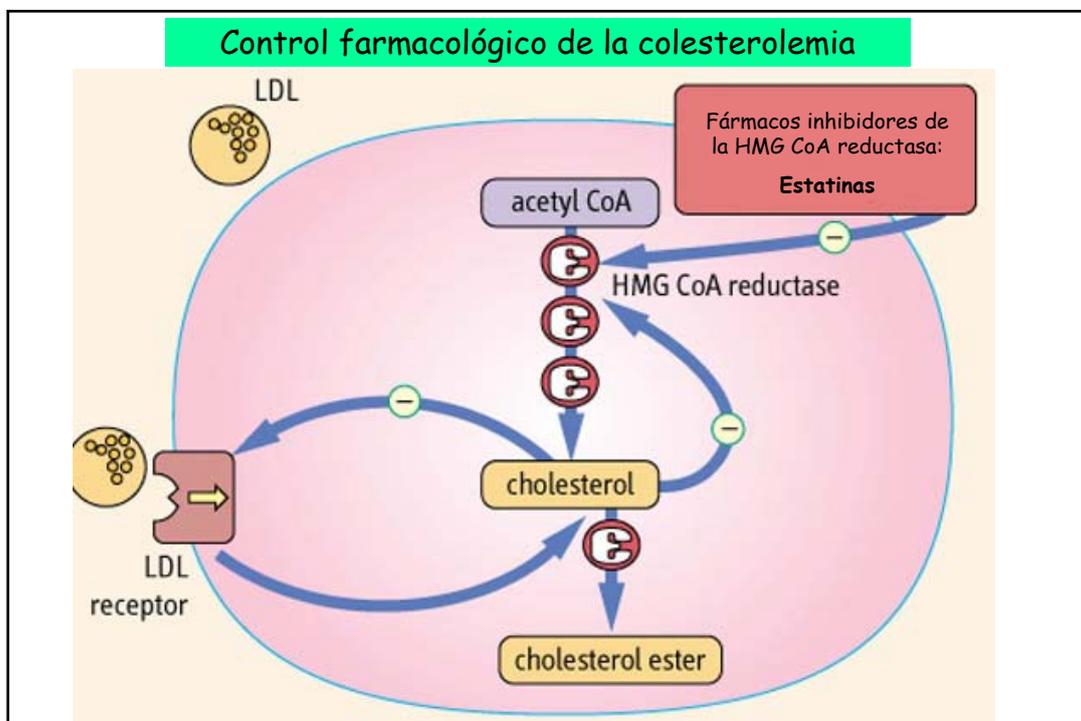
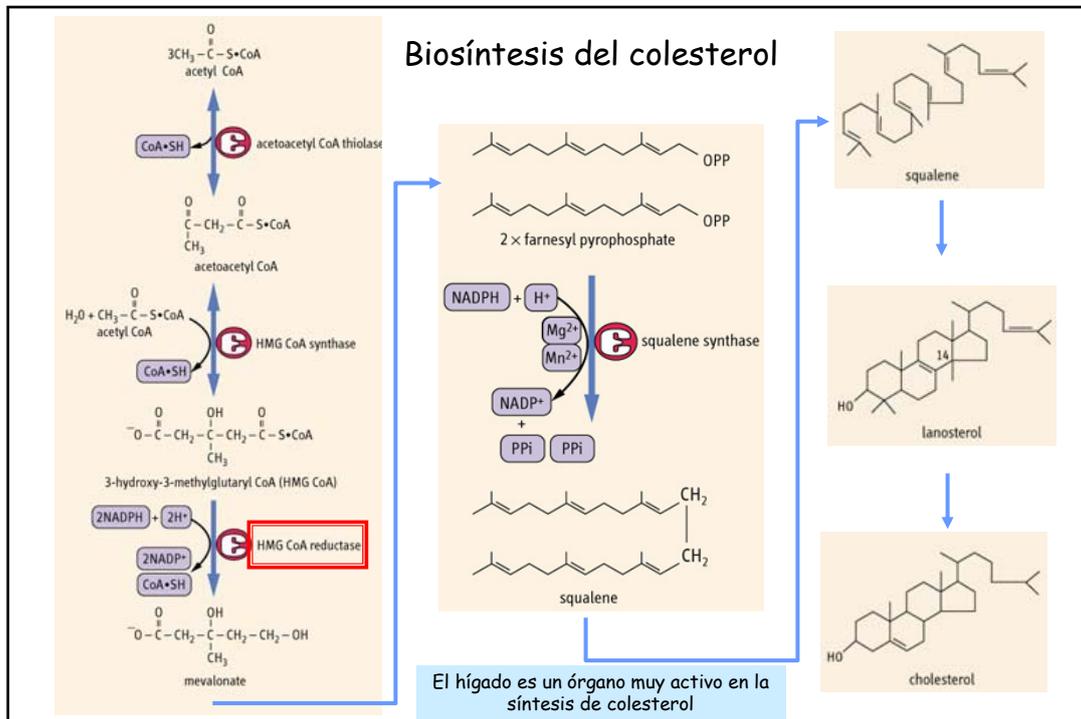
- Durante los periodos de ayuno, hay una movilización de ácidos grasos tanto de origen hepático como extrahepático.
- La β -oxidación de los ácidos grasos genera FADH_2 , NADH y acetil-CoA
- El hepatocito obtiene suficiente energía de la oxidación del FADH_2 y NADH
- El acetil-CoA no es eficientemente oxidado porque el ciclo de Krebs funciona a menor rendimiento debido a niveles bajos de oxalacetato
- La condensación del exceso de acetil-CoA no utilizado da origen a los cuerpos cetónicos que sirven de combustible energético para otros tejidos

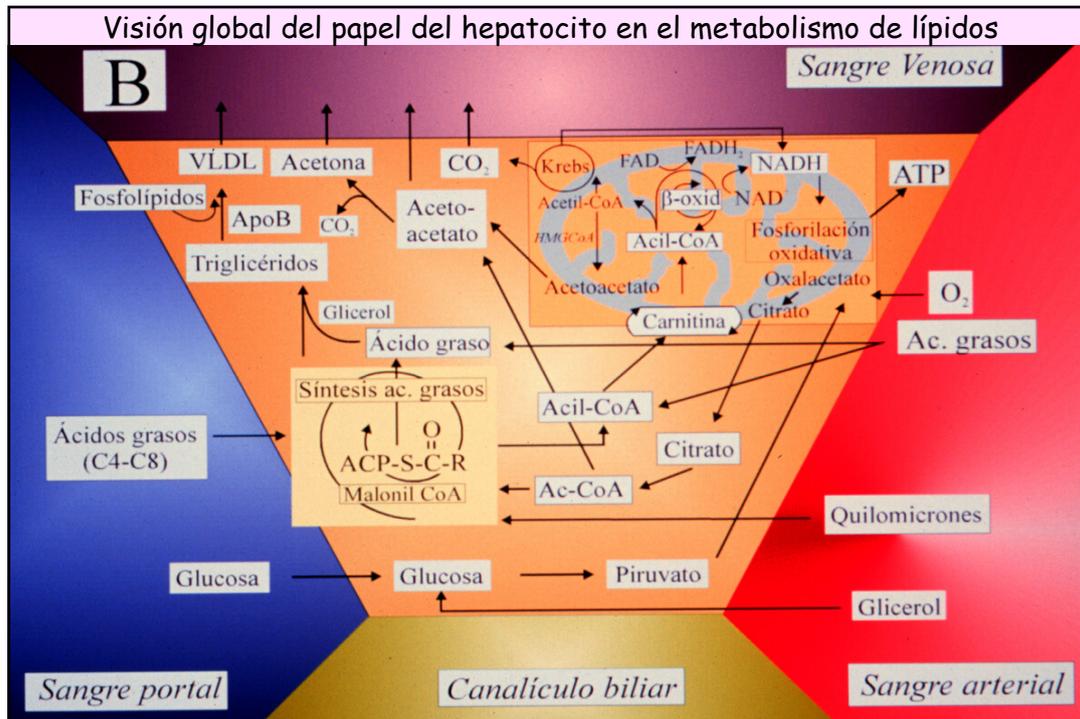


Utilización de los cuerpos cetónicos por los tejidos

- Los cuerpos cetónicos son captados con facilidad por otros tejidos tales como músculo esquelético y cardíaco.
- Son convertidos a acetoacetyl-CoA y finalmente a acetil 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.







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_2 , 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

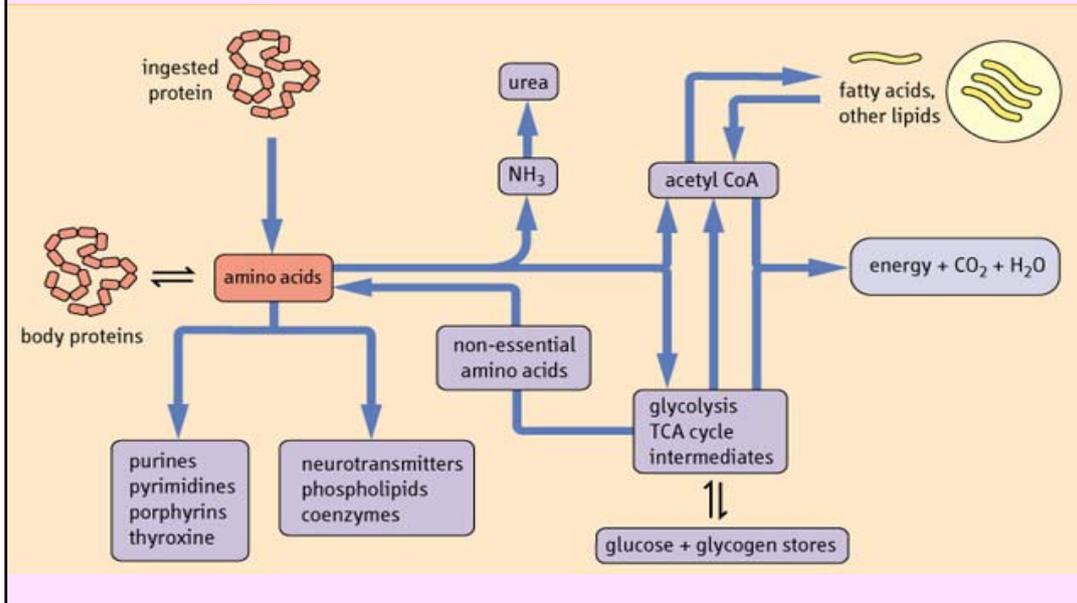
Metabolismo anormal de lípidos en la enfermedad alcohólica: **esteatosis**

- 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 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**

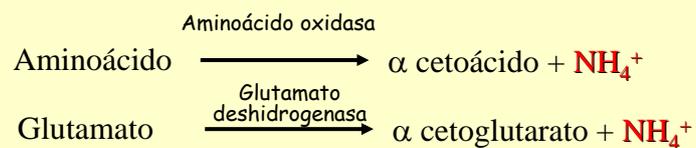
1. El hígado y el balance de nitrógeno del organismo
2. Catabolismo oxidativo de aminoácidos
3. Ureogénesis
4. El caso particular del catabolismo de los aminoácidos ramificados
5. Aminoácidos gluconeogénicos y cetogénicos
6. Biosíntesis de aminoácidos: aminoácidos esenciales y no esenciales

Balance proteico y papel del hígado

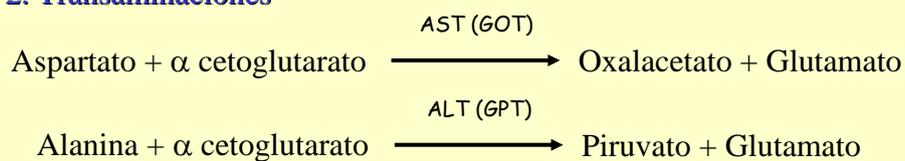


Catabolismo de aminoácidos: dos vías

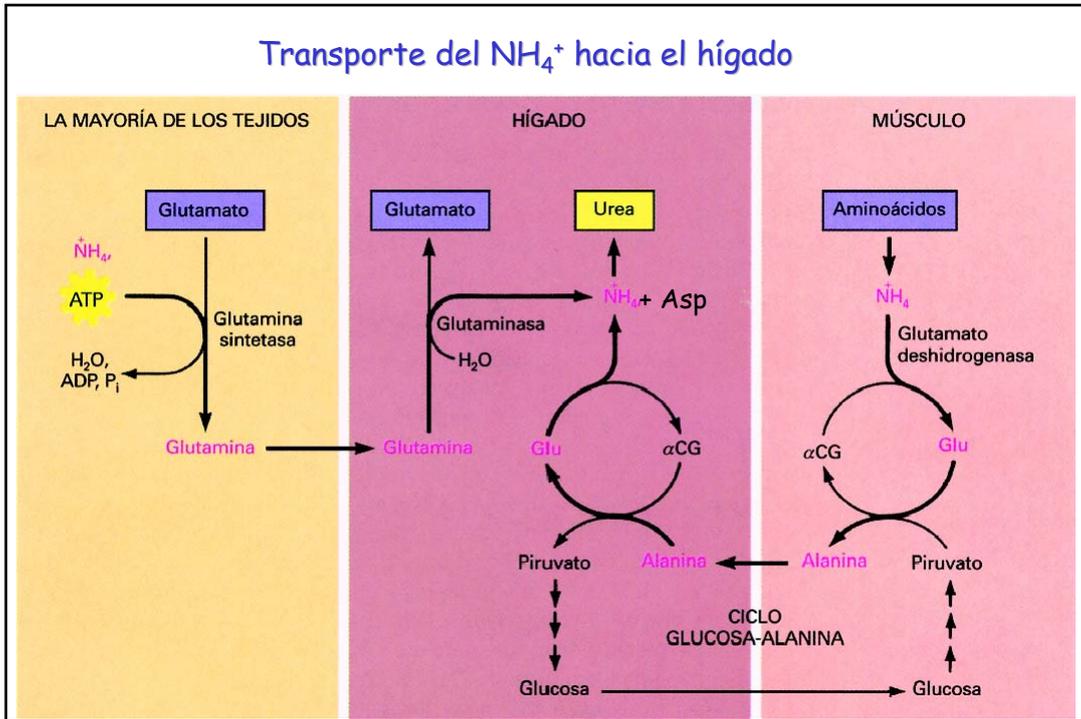
1. Desaminación oxidativa



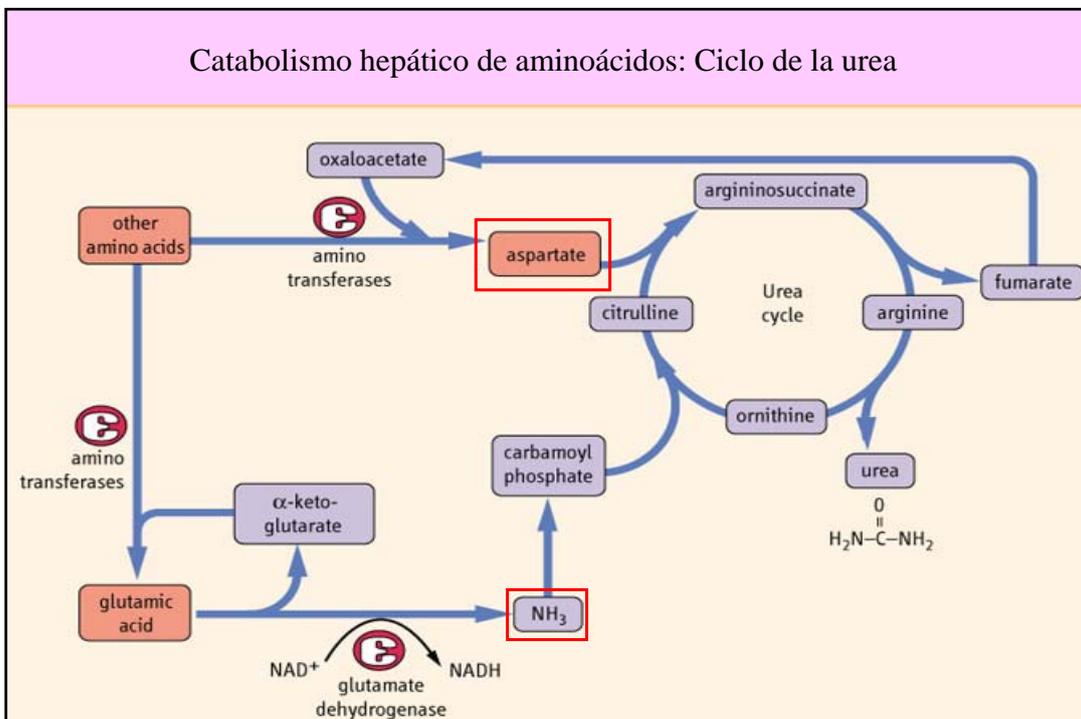
2. Transaminaciones



Transporte del NH_4^+ hacia el hígado

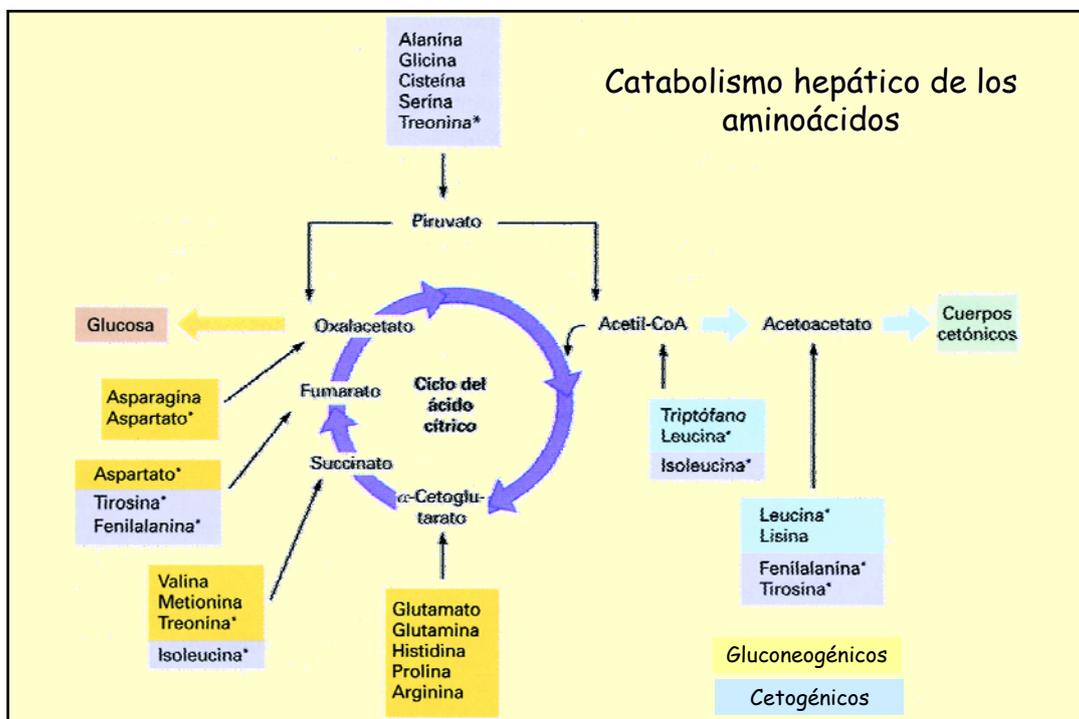


Catabolismo hepático de aminoácidos: Ciclo de la urea

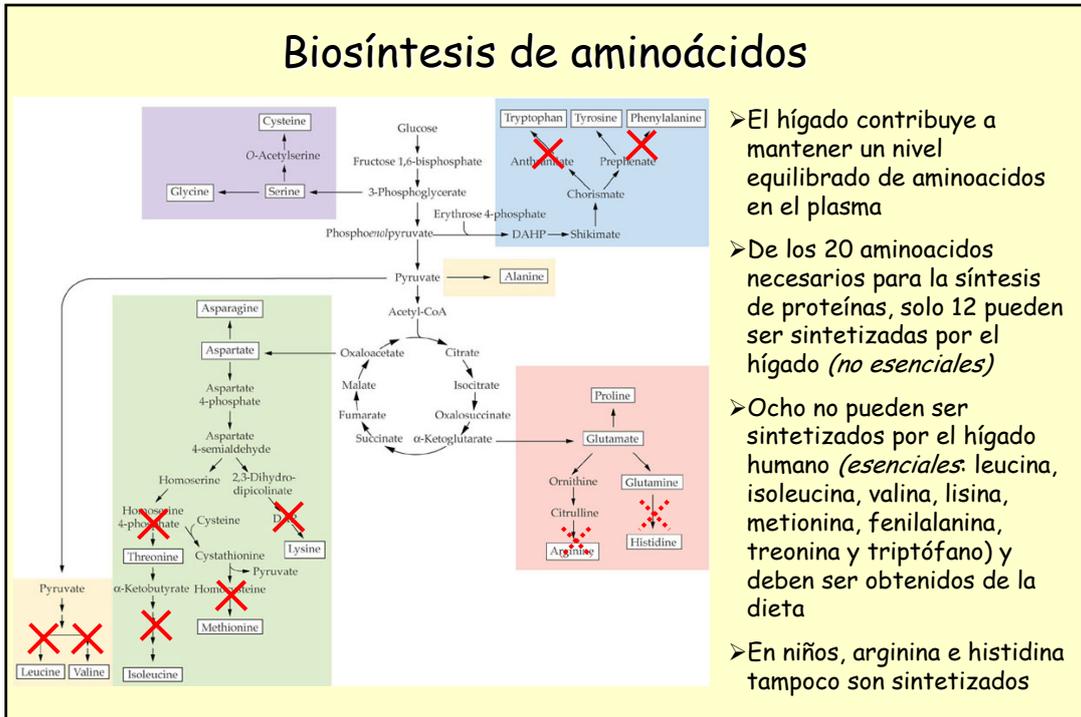


El caso singular de los aminoácidos ramificados

- ❖ 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

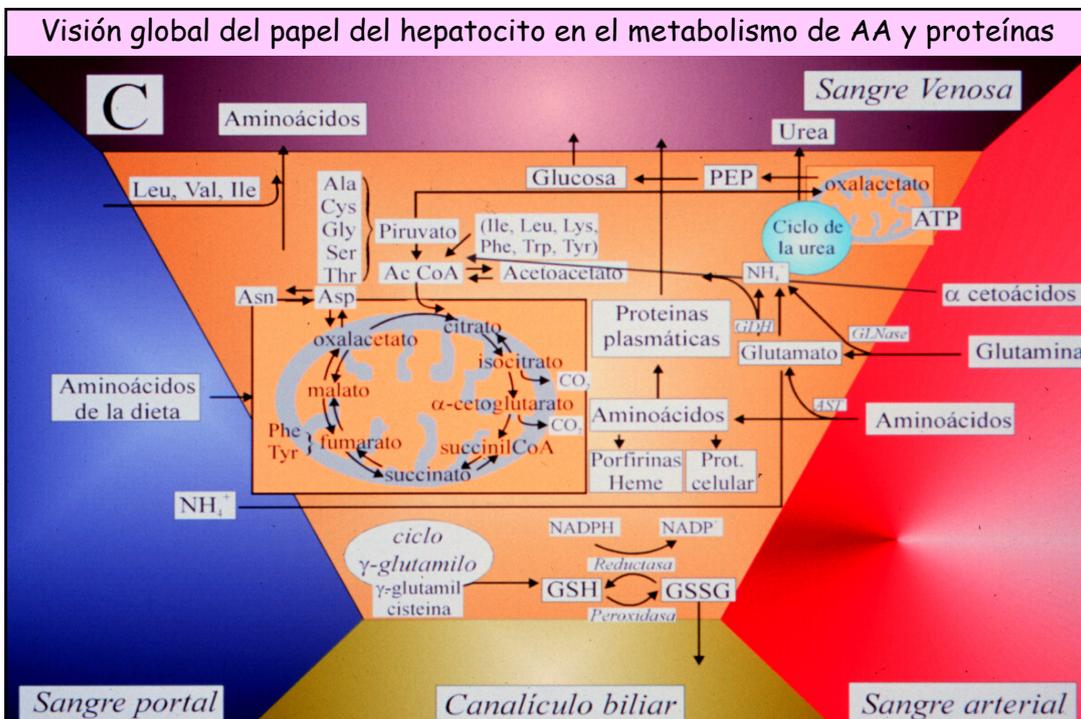


Biosíntesis de aminoácidos



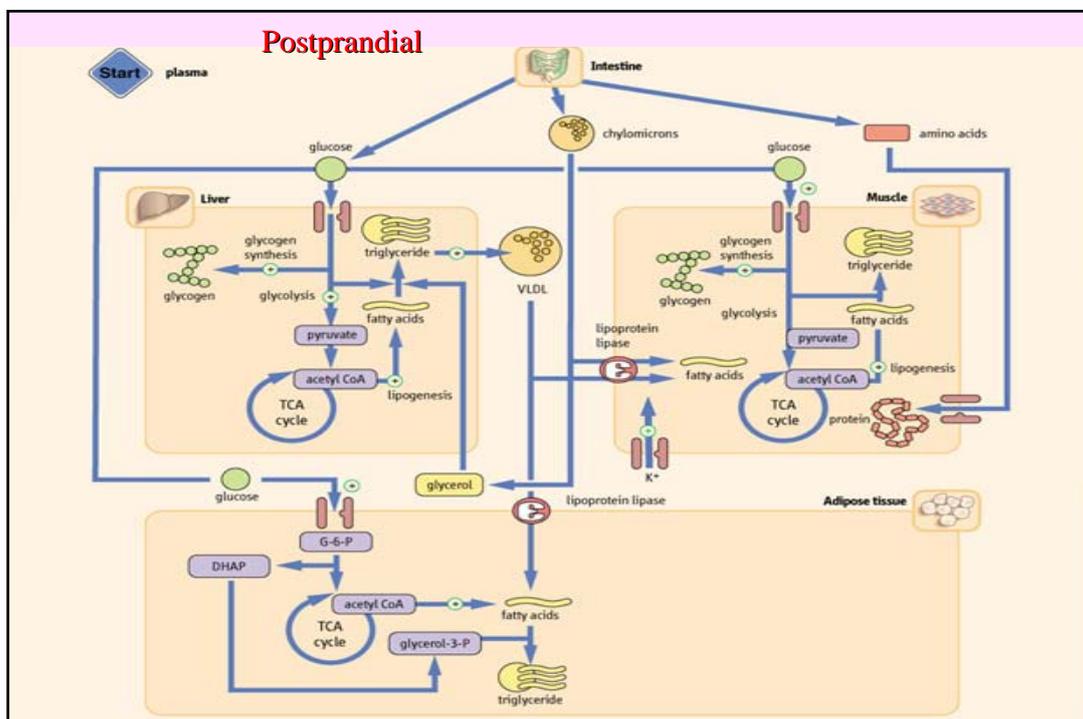
- El hígado contribuye a mantener un nivel equilibrado de aminoácidos en el plasma
- De los 20 aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas, solo 12 pueden ser sintetizados por el hígado (*no esenciales*)
- Ocho no pueden ser sintetizados por el hígado humano (*esenciales*: leucina, isoleucina,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

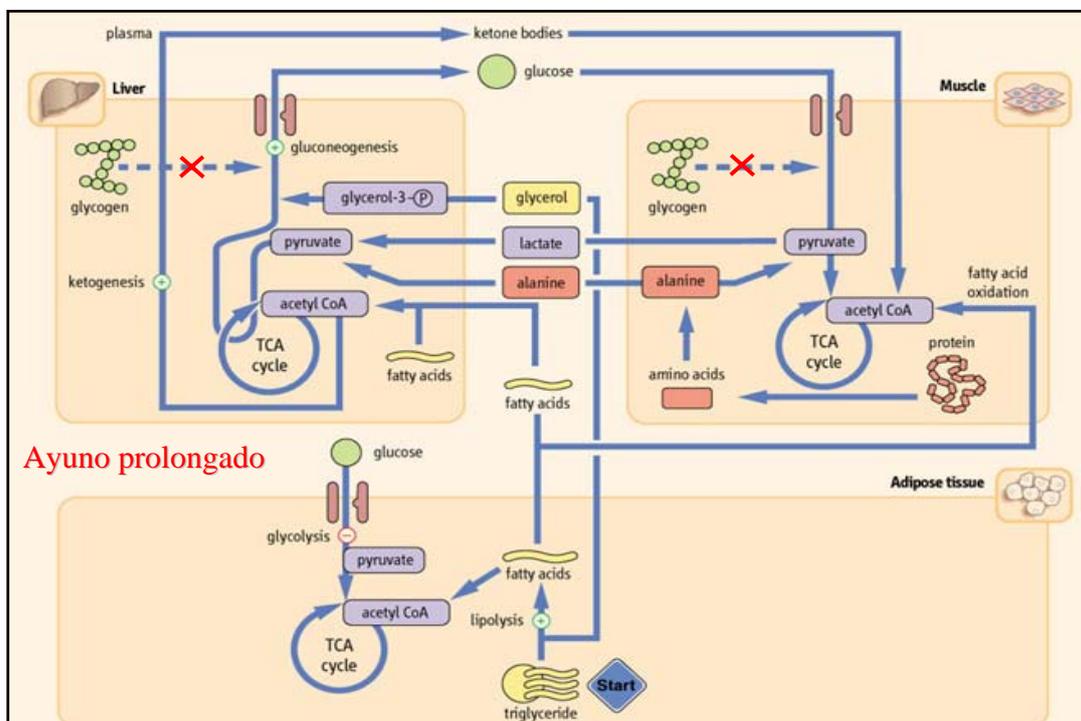
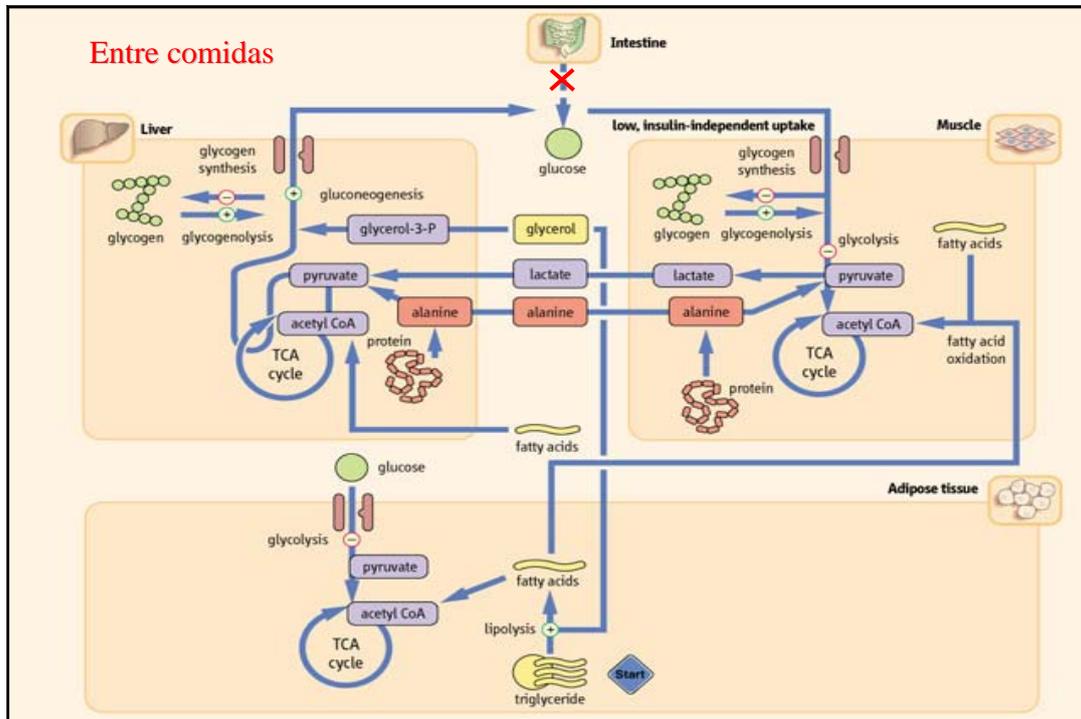
Visión global del papel del hepatocito en el metabolismo de AA y proteínas



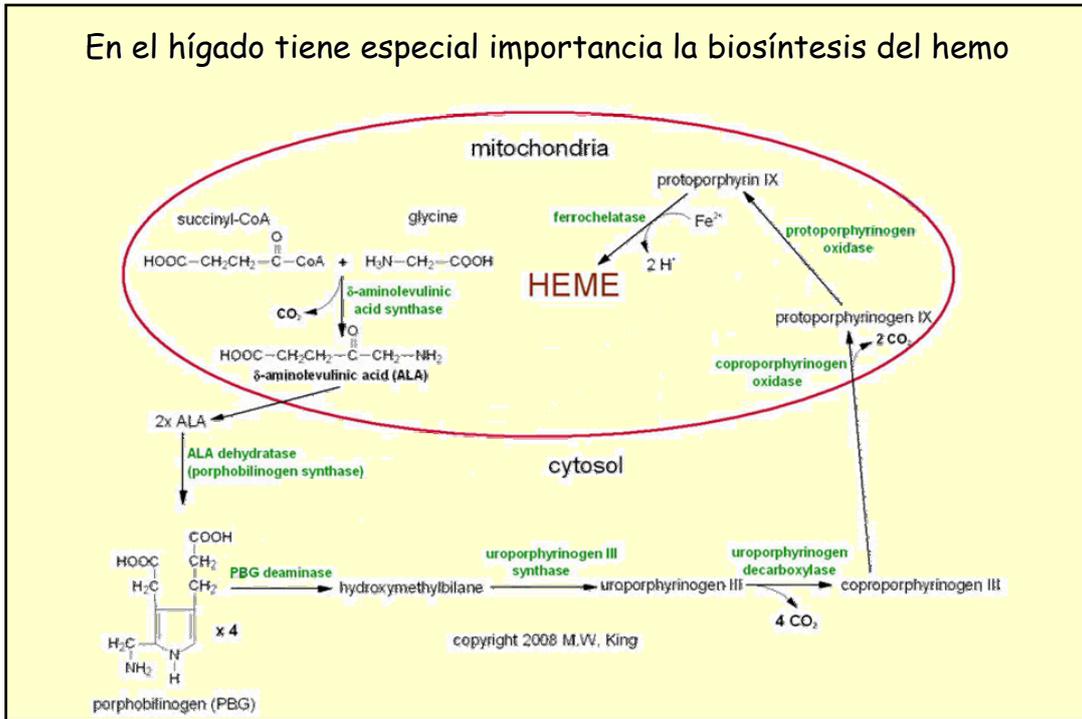
El papel del hígado en la regulación del metabolismo durante el ayuno

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

