

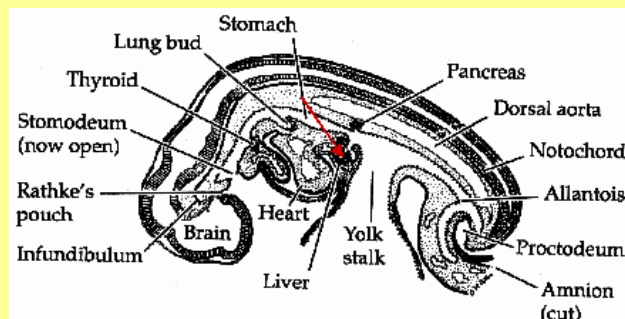
Bioquímica hepática

(I) Arquitectura celular del hígado. Zonación hepática. Funciones metabólicas

Prof. J.V. Castell

Embriología del hígado:

- El hígado aparece en el ser humano como un órgano diferenciado, a partir de la cuarta semana del embarazo.
- Tiene su origen en un divertículo del **endodermo**: la parte superior origina el parénquima hepático y la inferior, el conducto y vesícula biliar.



Día 28

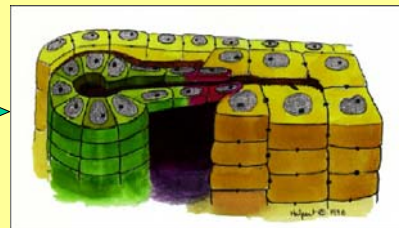
El hígado fetal:

- El hígado fetal desempeña un reducido número de funciones metabólicas, en comparación con las que desempeña el hígado del neonato y el adulto.
- Durante la vida fetal, la mayoría de las funciones metabólicas hepáticas las asume el **hígado de la madre y la placenta**.
- El hígado fetal es también un órgano hematopoyético.

Durante el desarrollo fetal hay un gradual aumento de la complejidad de la arquitectura celular



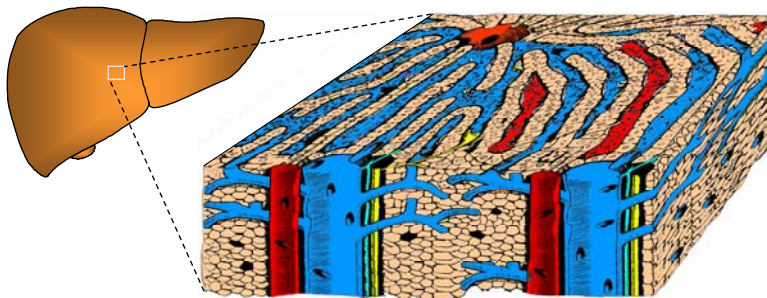
Hígado fetal
(hepatoblastos)



Hígado adulto
(hepatocitos +
colangiocitos)

- Durante el desarrollo fetal, el hígado va adquiriendo una mayor complejidad estructural. El ordenamiento espacial de los hepatocitos va haciéndose más y más complejo; las células se organizan inicialmente en torno a los capilares arteriales y venosos, dando origen a cordones de hepatocitos, sinusoides hepáticos y canalículos biliares.

- Posteriormente aparecen estructuras más compleja que recuerdan la estructura de una esponja
- En el hígado adulto, los hepatocitos están alineados y unidos estrechamente entre sí creando los sinusoides a través de los cuales circula la sangre.

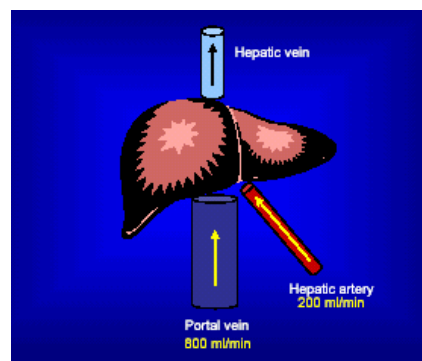


❖ En el hígado coexisten tres sistemas de irrigación. Dos aferentes (arterial y portal), y uno eferente (venoso).

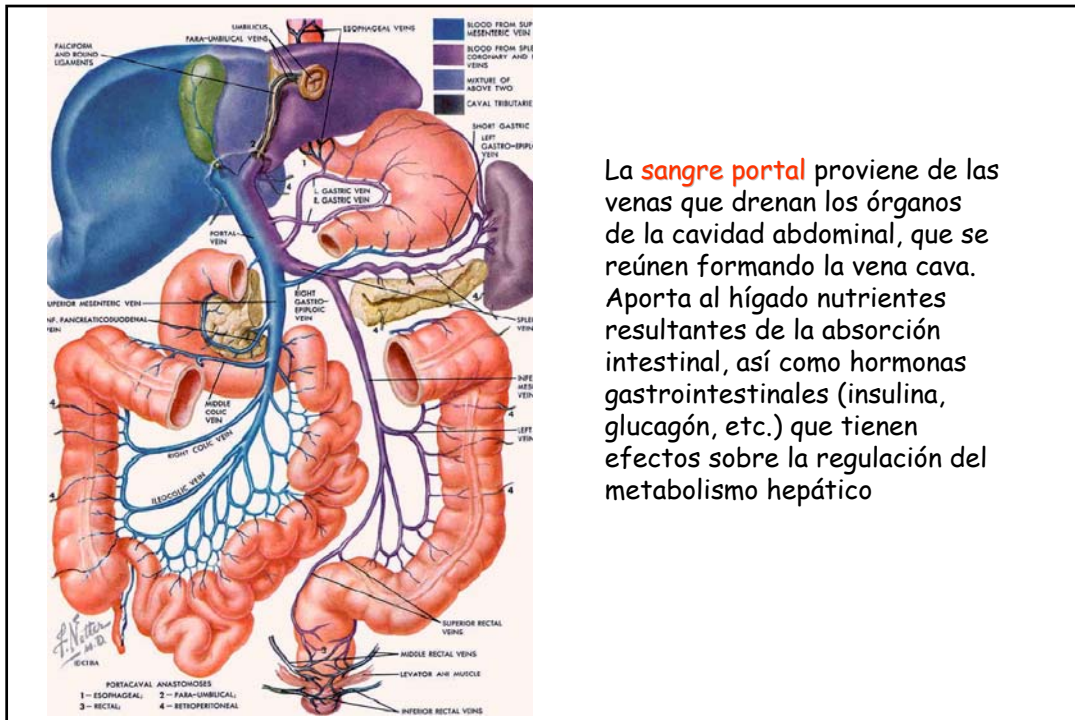
❖ En el hígado existen también conductos linfáticos, subdivididos en superficiales y profundos. Los superficiales están situados junto a la cápsula de Glisson, mientras que los profundos se encuentran junto a las venas hepáticas eferentes.

❖ No hay comunicación directa entre sinusoides y capilares linfáticos, que terminan de manera ciega en tejido conectivo adyacente

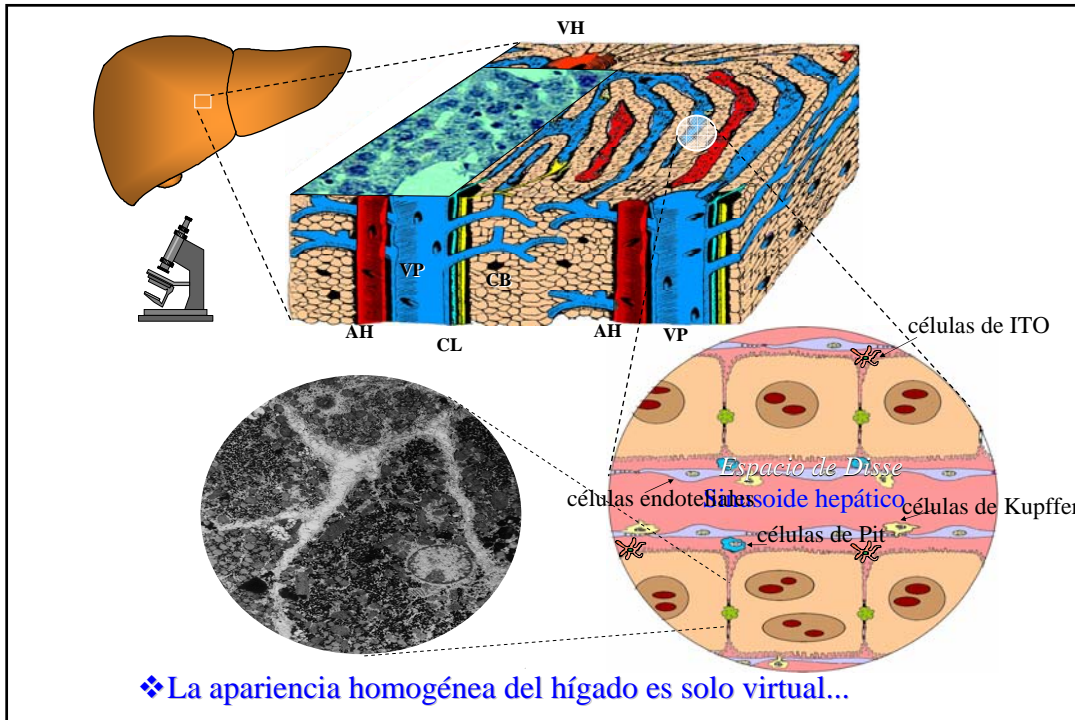
Dos tipos de sangre irrigan el hígado:
sangre arterial y portal



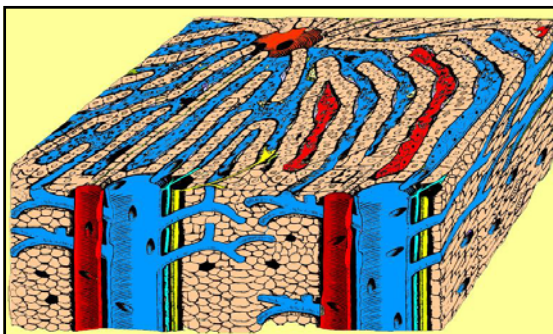
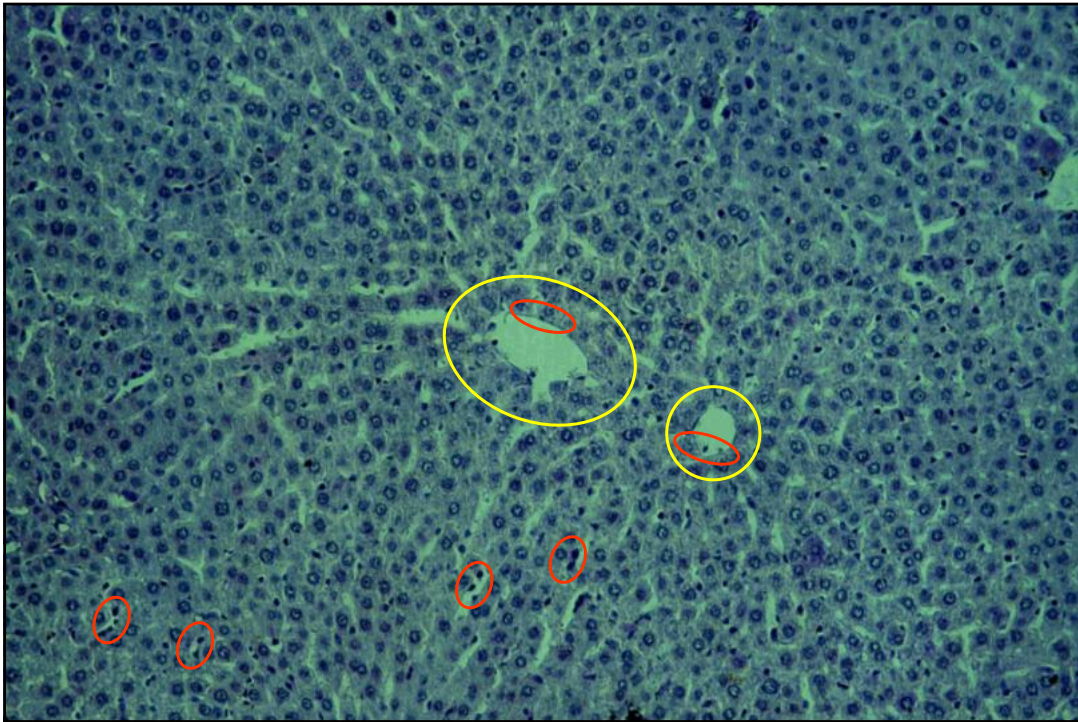
La mayor parte de la sangre llega por vía portal



La **sangre portal** proviene de las venas que drenan los órganos de la cavidad abdominal, que se reúnen formando la vena cava. Aporta al hígado nutrientes resultantes de la absorción intestinal, así como hormonas gastrointestinales (insulina, glucagón, etc.) que tienen efectos sobre la regulación del metabolismo hepático



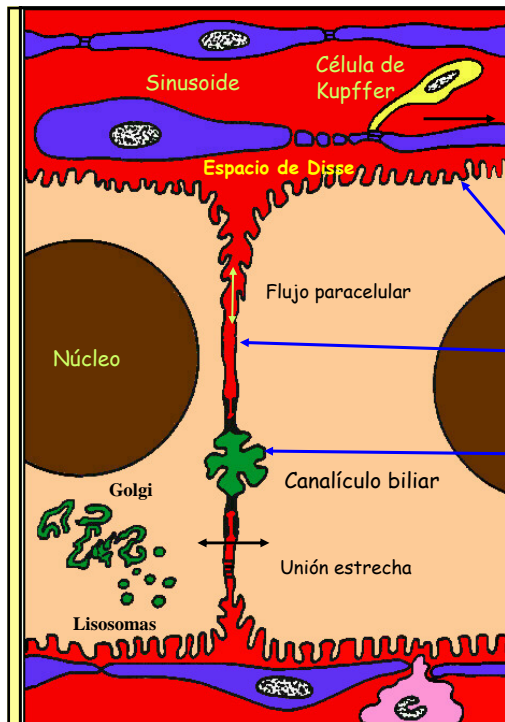
❖ La apariencia homogénea del hígado es solo virtual...



Arquitectura celular hepática



1. Parenquimales (hepatocitos; 70% del total, 90% del volumen)
2. Endoteliales
3. Kupffer
4. Ito
5. Pit
6. Ductales

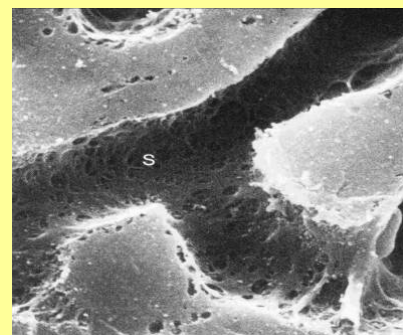


Hepatocitos

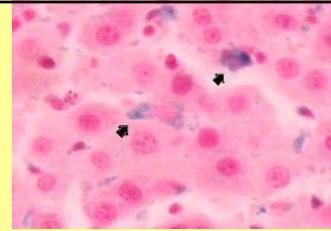
Son las células que desempeñan las funciones metabólicas características del hígado. La organización celular de los hepatocitos define tres regiones diferenciadas en su membrana: la **membrana sinusoidal**, cubierta de microvilli y situada frente al canal sinusoidal; la **membrana basolateral** en la región de contacto estrecho entre los hepatocitos; y por último, la **membrana canalicular**, cuyos repliegues forman el **canalículo biliar**. La membrana sinusoidal representa un 30% de la superficie del hepatocito. La membrana canalicular tan solo representa un 15% del total de la membrana plasmática pero tiene un papel muy activo en los **procesos de transporte**.

Células endoteliales.

- Se encuentran tapizando la luz del sinusoides
- Poseen un citoplasma *fenestrado* a través del cual acceden los componentes de la sangre hacia la membrana sinusoidal de los hepatocitos
- El espacio que se establece entre las células endoteliales y los hepatocitos se denomina *espacio de Disse*

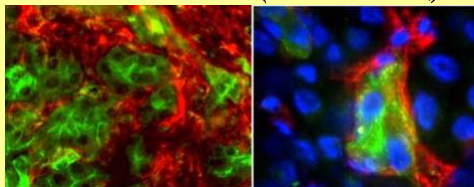


Células de *Kupffer*



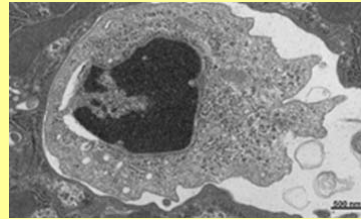
- ❖ Macrófagos que colonizan el sinusoides, y se sitúan frente a la membrana sinusoidal de los hepatocitos.
- ❖ Forman parte del sistema reticuloendotelial del organismo y poseen una notable capacidad para la fagocitosis, lo que contribuye a la eliminación del material particulado que pudiera circular por sangre evitando pudiesen entrar en contacto directo con el hepatocito.
- ❖ A través de la liberación de citoquinas ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6) tienen un papel muy relevante en los procesos inflamatorios del hígado
- ❖ Son de estirpe monocítica y tienen un origen extrahepático. Son reclutadas desde la circulación general como monocitos, diferenciándose a macrófagos una vez acantonadas en el hígado.

Células de *Ito (stellate)*



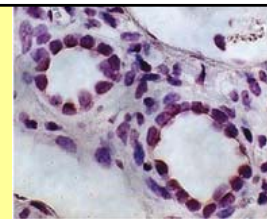
- ❖ Se trata de células con capacidad de almacenar lípidos (lipocitos, *fat-storing cells*) y con forma estrellada (*stellate cells*), que constituyen el principal reservorio de vitamina A del organismo.
- ❖ Se distinguen muy bien en los cortes frescos de hígado por la fluorescencia rojiza que emite la vitamina A que contienen.
- ❖ Sufren cambios morfológicos y funcionales muy importantes durante los procesos de fibrogenesis, transformándose en miofibroblastos, y sintetizando importantes cantidades de colágeno en respuesta a estímulos inflamatorios

Células de *Pit*

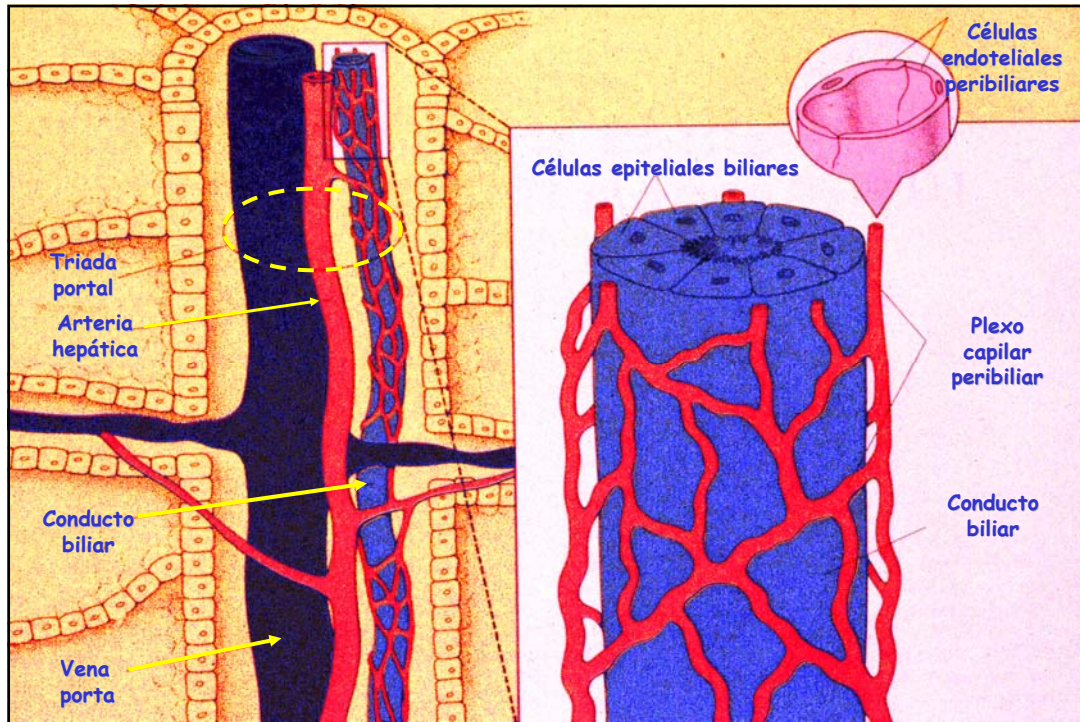


- ❖ Son de estirpe linfoide, de tipo NK
- ❖ Se trata de linfocitos *residentes* en el hígado que se sitúan en la luz del sinusoides próximas a las células endoteliales y células de Kupffer
- ❖ Poseen una actividad de tipo citotóxica no dependiente de anticuerpo (*natural killer*), más intensa que la detectada en las células NK periféricas

Células *ductales*

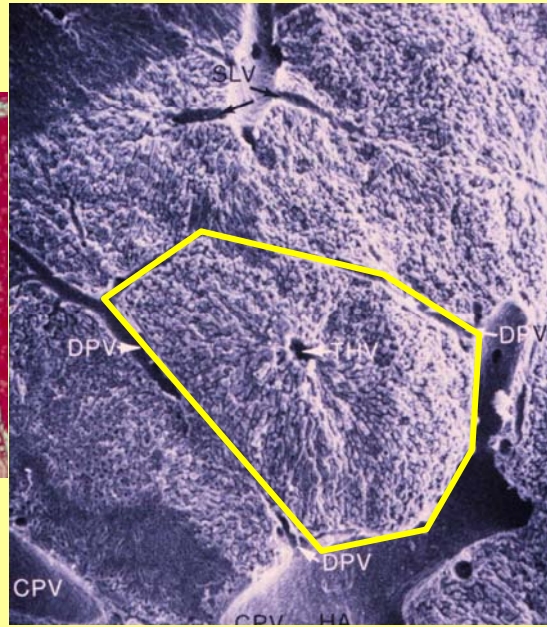
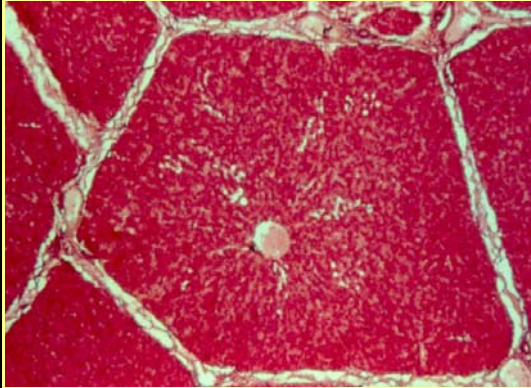


- ❖ Forman los ductos biliares.
- ❖ A diferencia del canalículo biliar que está formado exclusivamente por repliegues de la membrana del hepatocito y orientados transversalmente sobre los planos de los sinusoides, los ductos tienen estructura celular propia

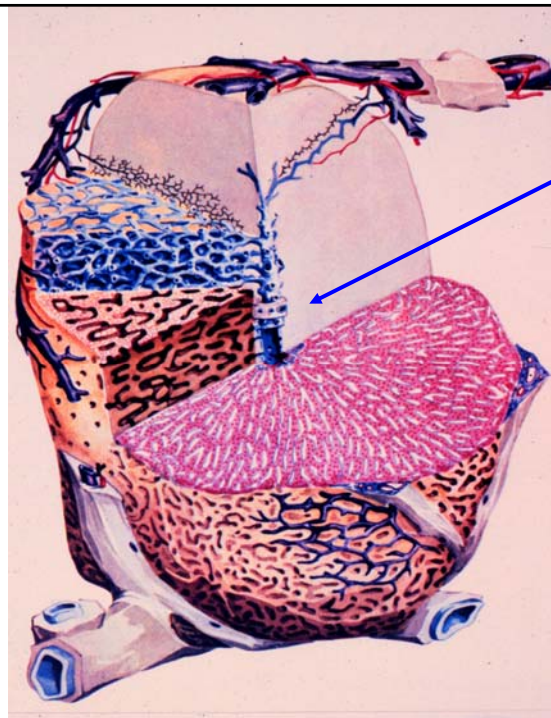


El concepto de *zonación hepática*

Ultraestructura del lobulillo hepático en el hígado de cerdo

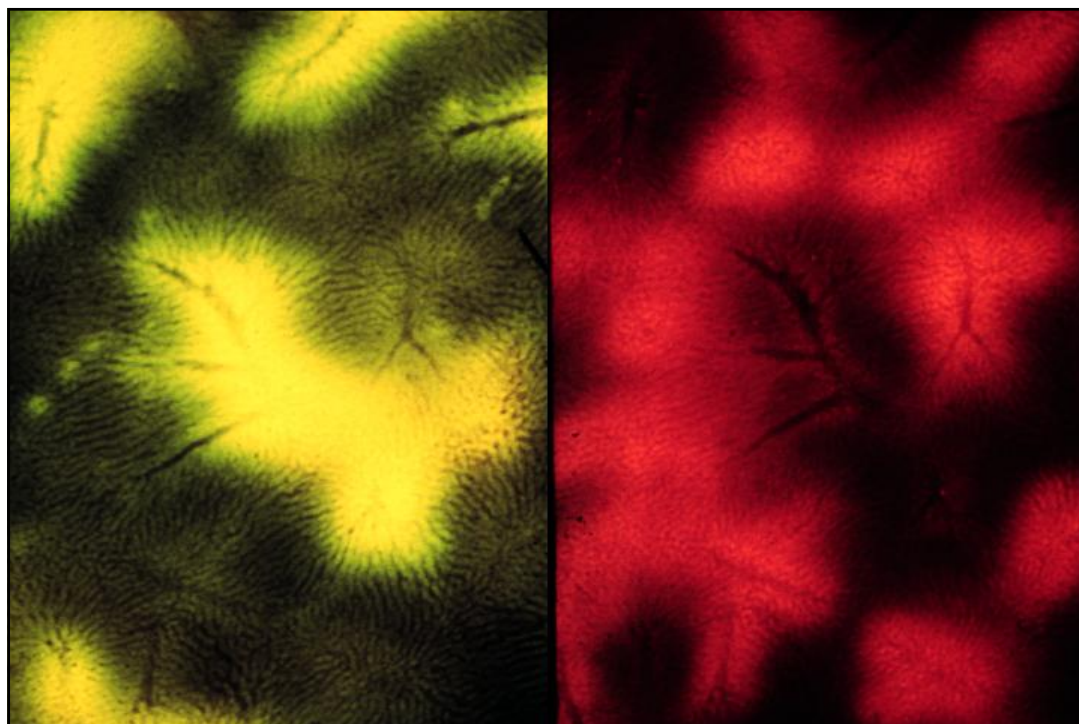
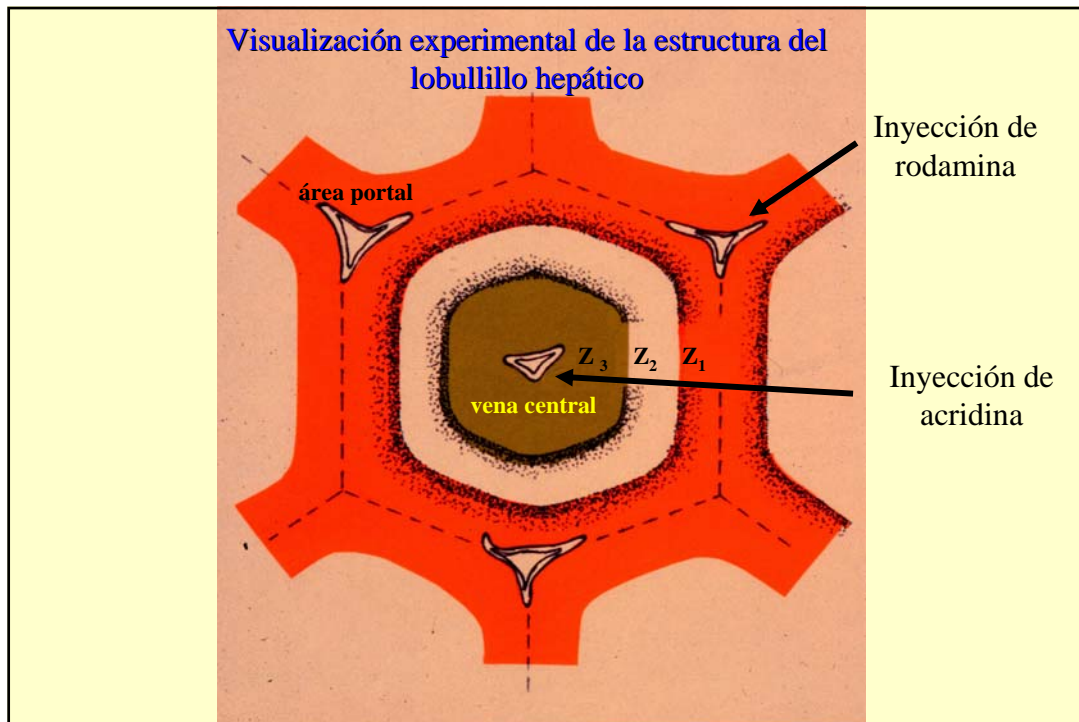


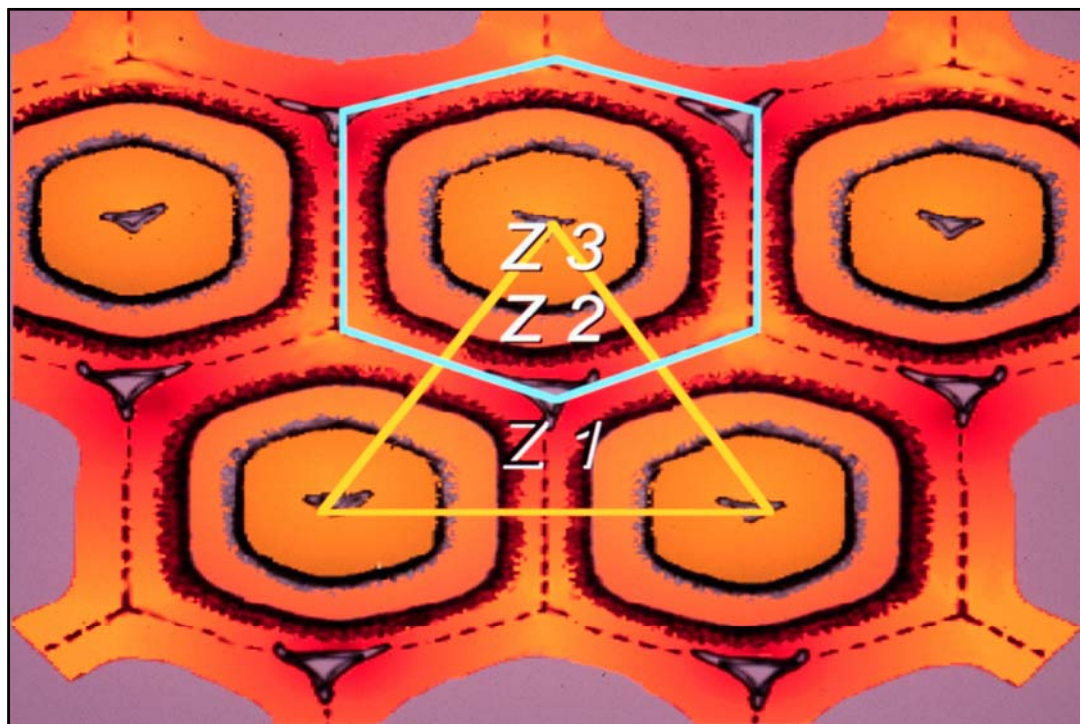
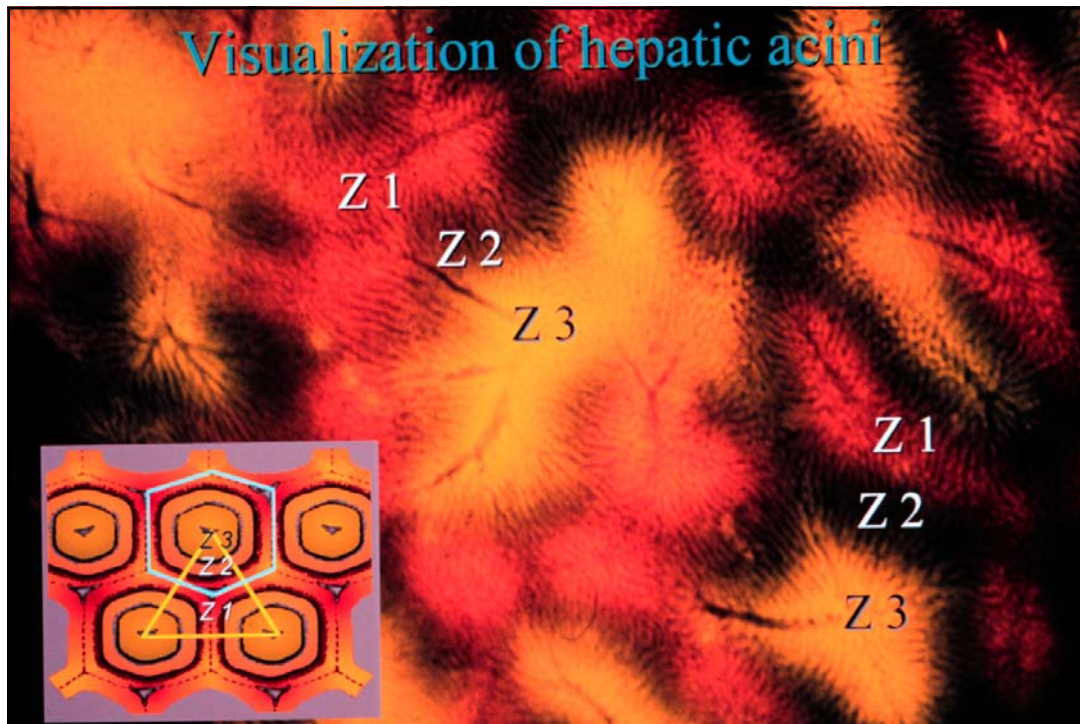
Estructura idealizada del lobulillo hepático



Vena centrolobulillar

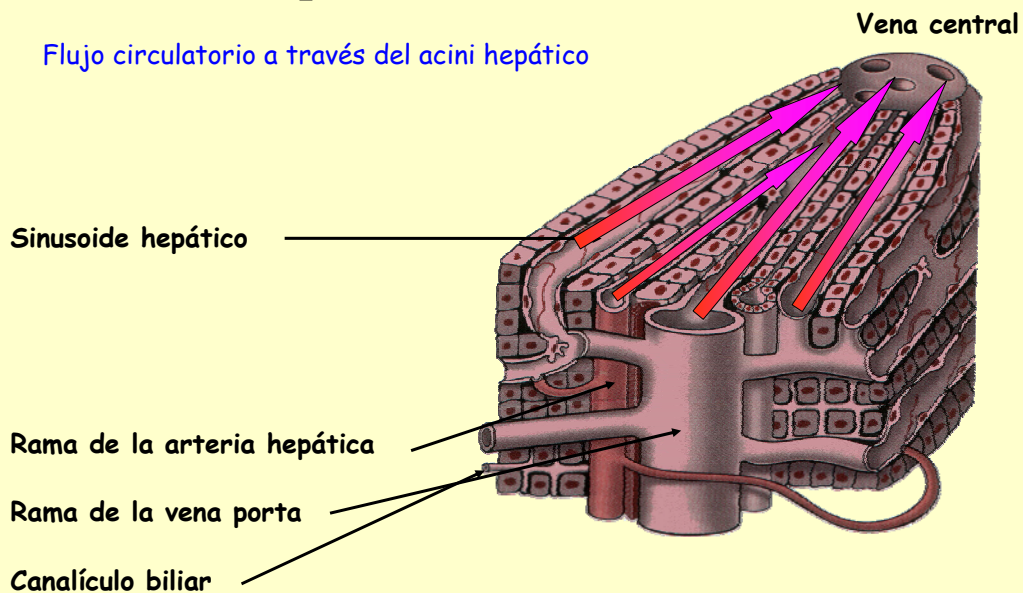
Triada portal
(arteriola hepática + vena porta + canalículo biliar)



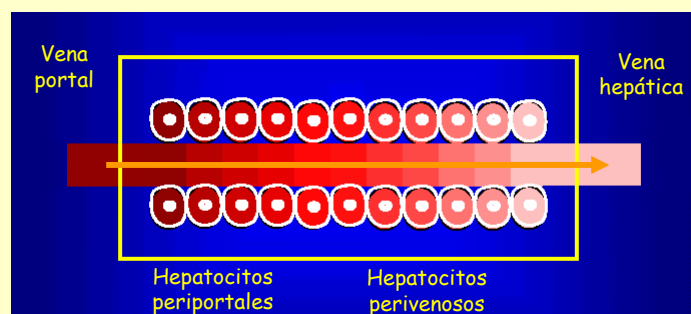


Zonación hepática

Flujo circulatorio a través del acini hepático

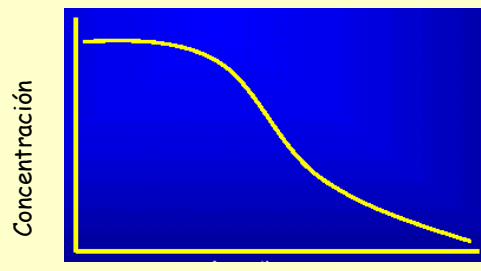
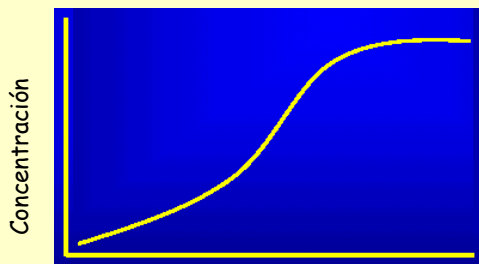
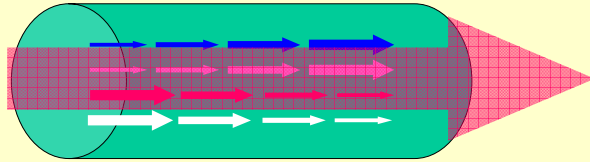


La localización de las células a lo largo del sinusoides y el flujo de sangre a través de él, desde la zona periportal a la perivenosa, permite que los hepatocitos puedan captar o liberar metabolitos, modificando su concentración en la sangre

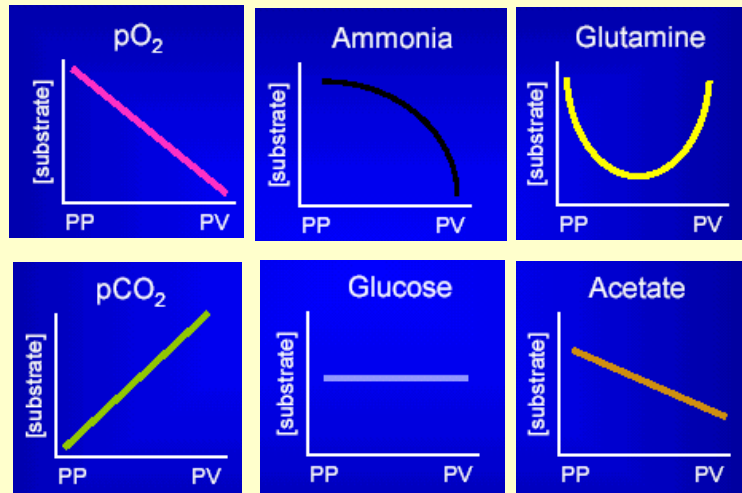


Variación de la concentración de sustratos a lo largo del sinusoides

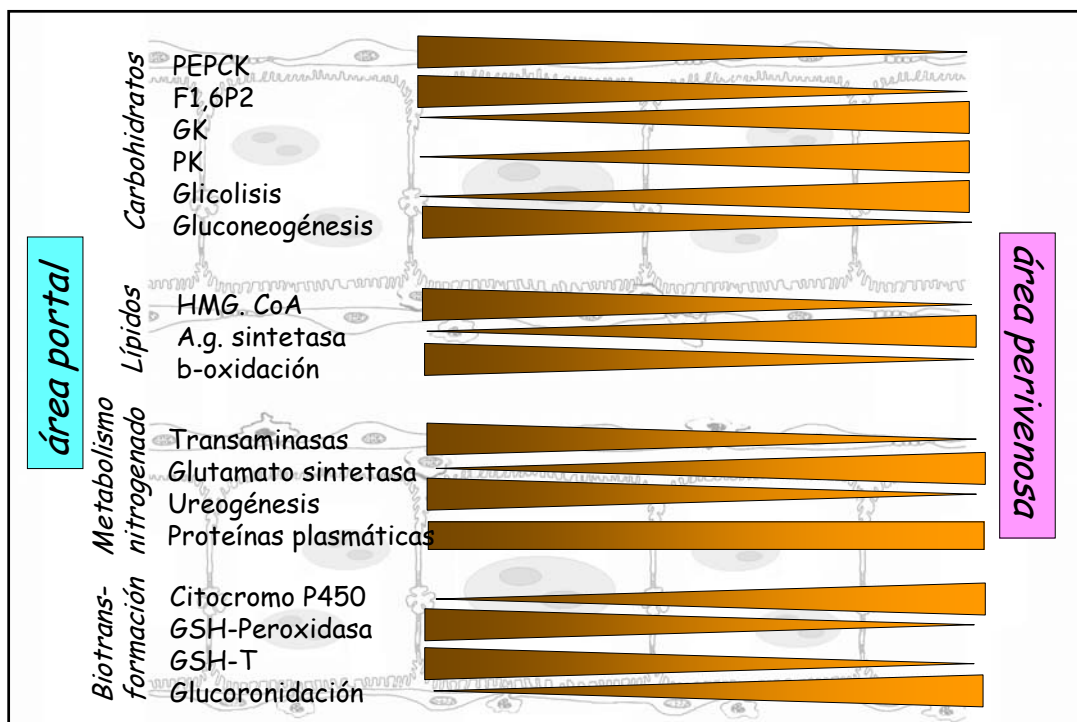
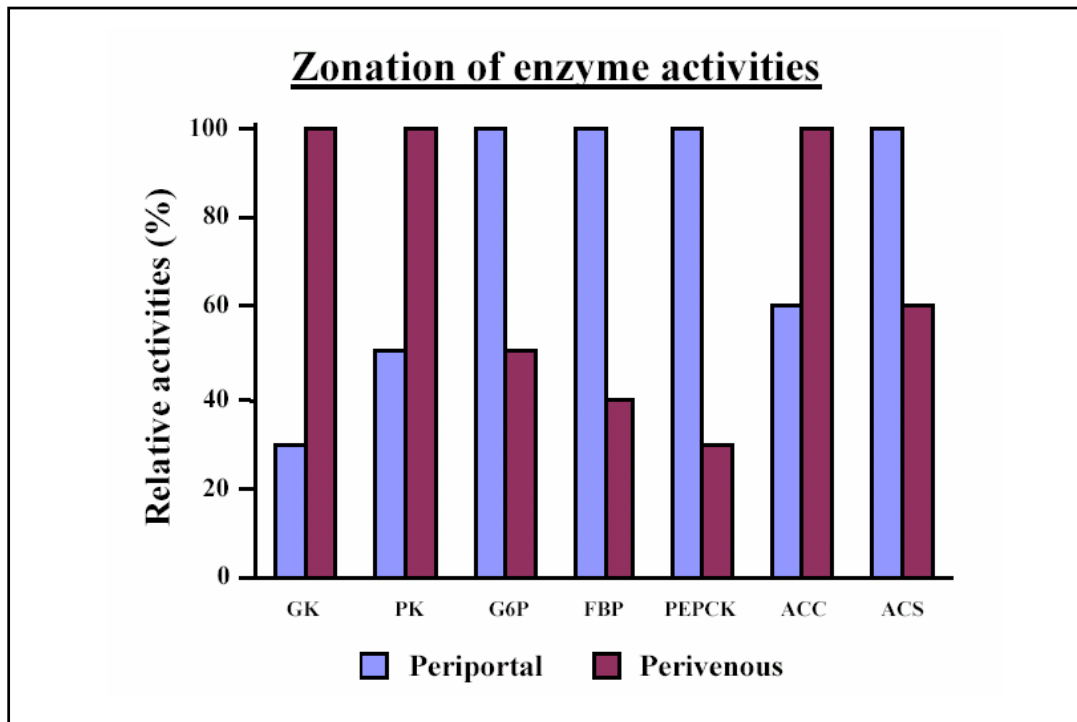
Como consecuencia de la capacidad de las células de captar o liberar metabolitos, existe un gradiente diferencial en las concentraciones de distintos metabolitos a lo largo del sinusoides hepáticos.



Distribución de metabolitos en el sinusoides hepáticos



Las diferencias en el microambiente existente en el sinusoides (PP: periportal; PV: perivenoso), conlleva diferencias en la expresión de genes y con ello de las actividades enzimáticas y funciones metabólicas



Distribución zonal funciones metabólicas

Periportales

- **Metabolismo oxidativo**
 - Ciclo de Krebs
 - Fosforilización oxidativa
- **Salida de glucosa**
 - Gluconeogénesis
 - Síntesis de glucógeno desde lactato y aminoácidos (vía indirecta)
 - Glucogenolisis a glucosa
- **Metabolismo aminoácidos**
 - Captación aminoácidos
 - Aminoácido oxidasa
 - Ureogénesis de amonio intestinal
 - Ureogénesis de aminoácidos
- **Metabolismo lípidos**
 - Oxidación de ácidos grasos
 - Síntesis de colesterol
 - Formación de ácidos biliares
 - Conversión de acetato a acetil-CoA

Perivenosos

- **Captación de glucosa**
 - Glicolisis
 - Síntesis de glucógeno de glucosa (vía directa)
 - Glucogenolisis a lactato y vía pentosa fosfato
- **Metabolismo aminoácidos**
 - Formación de glutamina
- **Metabolismo de lípidos**
 - Lipogénesis de novo
 - Formación y secreción de VLDL
 - Formación de acetato de Acetil-CoA