

Capítulo 1 - Metabolismo do sistema digestivo

1.4 Metabolismo do intestino e sua regulação

Rosana Alves*, Cláudia Barata-Antunes*, Gabriel Talaia, Sandra Paiva

*Estes autores contribuíram igualmente para o trabalho

Resumo

As células epiteliais do intestino têm um elevado consumo energético devido, em parte, aos processos de renovação celular e de digestão e absorção. Estas células são responsáveis por cerca de um terço do consumo total de oxigénio do organismo, sendo que o elevado metabolismo oxidativo é suportado por nutrientes, que podem ter origem luminal e/ou vascular, com destaque para a glutamina. Por outro lado, o afluxo sanguíneo de glucose e ácidos gordos de cadeia longa é baixo em grande parte do intestino delgado. Contudo, na zona mais distal do intestino (cólon), os ácidos gordos de cadeia curta e, em particular o butirato, representam os principais substratos energéticos para as células epiteliais. Assim, a análise do metabolismo energético das células do intestino ao longo deste órgão evidencia as vias metabólicas que são utilizadas de forma muito localizada de modo a corresponder às suas especificidades e funções.

1. Estrutura anatómica do Intestino

O intestino é um segmento do trato digestivo com cerca de dez metros de comprimento e, nos seres humanos e em outros mamíferos, é constituído pelo intestino delgado e pelo intestino grosso (Figura 1A). O intestino delgado corresponde à parte mais extensa do tubo digestivo e é subdividido em três partes: duodeno, jejuno e íleo (Figura 1B). A digestão do quimo, a primeira transformação dos alimentos ocorrida no estômago, inicia-se no duodeno. O jejuno e o íleo são revestidos por uma camada mucosa que apresenta várias invaginações, as vilosidades e criptas intestinais, através das quais são absorvidas todas as substâncias digeridas (Figura 1B).

Nestes segmentos, o epitélio intestinal é composto maioritariamente por cinco tipos de células: os enterócitos, as células caliciformes, as células enteroendócrinas, as células de Paneth e as células estaminais (Figura 1B). Os enterócitos são responsáveis pela absorção dos nutrientes e contêm microvilosidades que aumentam a sua área de superfície. As células caliciformes sintetizam um muco protetor, composto por proteínas e polissacarídeos, que cobre a superfície epitelial. As células enteroendócrinas encontram-se nas criptas intestinais e produzem pequenos péptidos bioativos em resposta a sinais provenientes de nutrientes e bactérias. As células de Paneth encontram-se na base das criptas intestinais e secretam péptidos com função antibacteriana, antifúngica e antiviral. Estas células têm também um papel protetor relativamente às células estaminais, que permitem a renovação constante do epitélio intestinal a cada 3-5 dias.

Por fim, o intestino grosso corresponde à parte final do tubo digestivo e é subdividido em três partes: ceco, cólon e reto (Figura 1B). O ceco recebe o conteúdo do intestino delgado e é onde se inicia a absorção de água e de alguns nutrientes. O cólon é responsável por grande parte da absorção de água e sais minerais e possui uma flora intestinal rica, composta maioritariamente por bactérias, que ajuda na fermentação dos nutrientes não absorvidos no intestino delgado. O reto encontra-se na parte final do tubo digestivo e permite a comunicação do cólon com o exterior através do ânus.

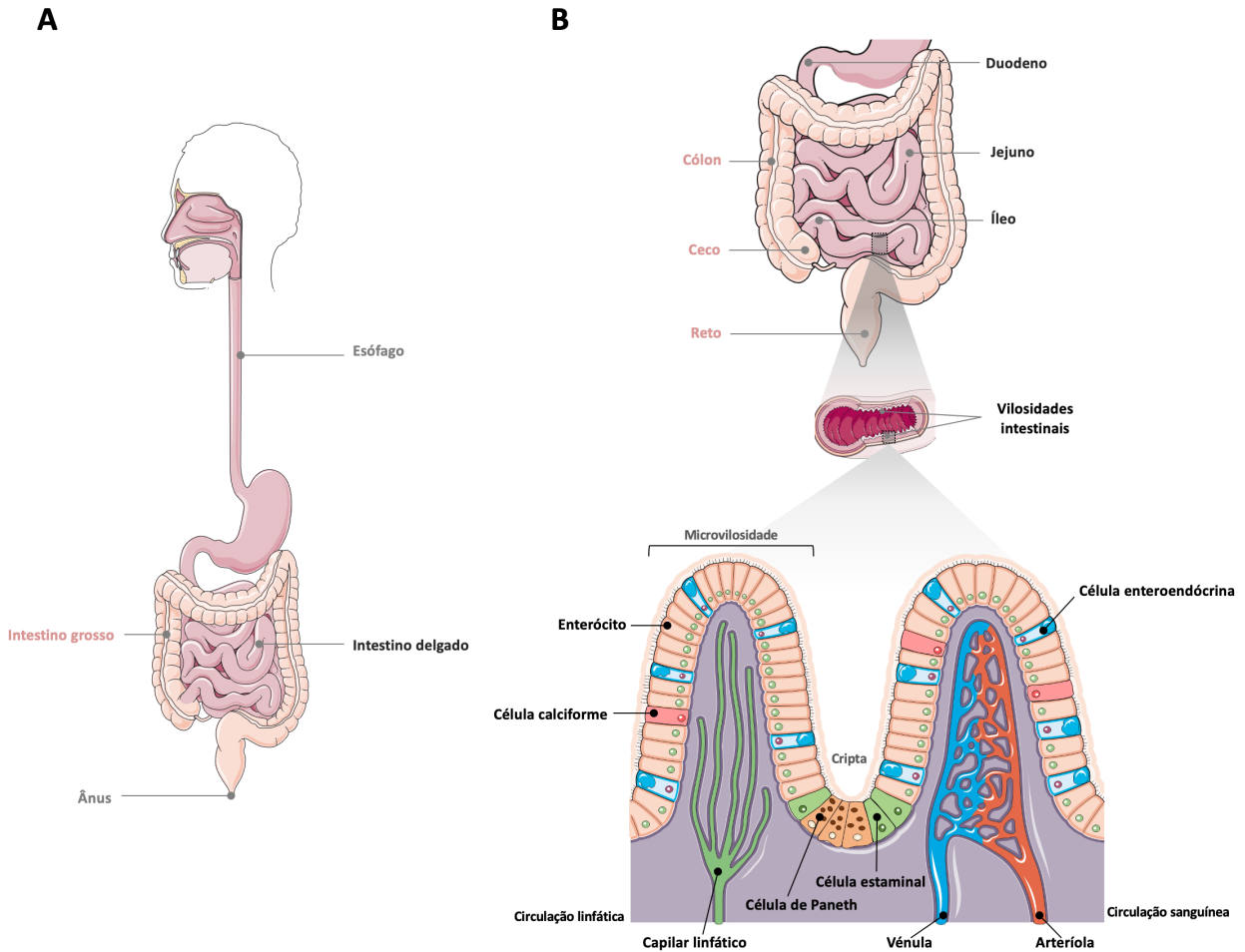


Figura 1 Representação esquemática do trato digestivo. **(A)** Constituição do intestino. **(B)** Organização geral do intestino delgado e intestino grosso, com projeção detalhada da constituição do epitélio intestinal e principais unidades funcionais.

2. Metabolismo das células do epitélio intestinal

A principal função do intestino delgado é absorver nutrientes através de um processo altamente dependente de energia. De facto, os intestinos, juntamente com o pâncreas, o baço e o estômago contribuem com menos de 10% para o peso corporal, mas são responsáveis por cerca de 35% do gasto energético.

O metabolismo energético do epitélio intestinal é complexo, porque a fonte de energia para as células intestinais é uma mistura de substratos provenientes da circulação arterial e do lúmen

intestinal (Figura 2), sendo que o padrão de oxidação dos substratos das células do intestino pode ser alterado pela composição da dieta. A intermitência da ingestão de alimentos requer um suprimento adequado de substratos energéticos provenientes da circulação, especialmente entre refeições.

A maior parte da energia requerida pelos enterócitos é fornecida pela oxidação da glucose e da glutamina após uma refeição e pela glutamina entre refeições. Assim, os combustíveis energéticos dos enterócitos humanos incluem a glutamina, a glucose e, em menor grau, os corpos cetónicos. De um modo semelhante ao que corre nas células em divisão rápida, os enterócitos são caracterizados por uma elevada taxa de metabolização da glutamina tanto no estado alimentado como no estado de jejum.

2.1. Metabolismo dos hidratos de carbono

Após a conversão dos polissacarídeos em monossacarídeos (maioritariamente glucose, galactose e frutose), estes são transportados para a corrente sanguínea por um processo mediado pelos enterócitos.

Ao contrário do que ocorre noutros tecidos, a glucose não é um combustível essencial para a produção de energia nas células do epitélio intestinal. Ainda assim, o facto de tanto os enterócitos isolados ou o intestino ex vivo poderem absorver e utilizar a glucose a taxas elevadas sugere que, em condições específicas, esta hexose pode tornar-se num combustível energético importante para as células intestinais. Desta forma, a maioria da glucose presente no lúmen intestinal é translocada em grande parte inalterada para a circulação vascular (Figura 2).

O catabolismo da glucose nos enterócitos encontra-se bem caracterizado e, como ocorre em células em rápida divisão ou células com elevado potencial de divisão, os enterócitos humanos são caracterizados por uma alta taxa de glicólise aeróbica. Aproximadamente metade da glucose catabolizada é transformada em lactato. Além disso, o catabolismo da glucose através do ciclo de

Krebs, que é mais relevante nas células intestinais das extremidades das vilosidades do que nas células das criptas, é desfavorecido em condições de homeostasia.

Assumindo que a atividade máxima de enzimas de uma via metabólica específica representa a capacidade máxima dessa via, foi sugerido que a taxa do ciclo de Krebs nos enterócitos possa ser acentuadamente aumentada sob condições específicas. Avaliando as atividades máximas de enzimas do ciclo de Krebs, como a α -cetoglutarato desidrogenase e a citrato sintase, foi postulado que o Ciclo de Krebs funciona a, aproximadamente, um terço da sua atividade máxima nos enterócitos humanos. Esta estimativa foi calculada a partir da taxa de consumo de oxigénio por enterócitos isolados numa condição em que a glucose é um dos substratos energéticos disponíveis. Tal restrição não parece dever-se à regulação do catabolismo da glucose pelo ciclo de Randle (ciclo glucose-ácidos gordos-corpos cetónicos), porque a taxa de utilização da glucose pelo intestino não é alterada pela presença de corpos cetónicos. Sabe-se que esse mecanismo regulador central, ao aumentar a concentração intracelular de citrato e de acetil-CoA devido à oxidação de ácidos gordos ou corpos cetónicos (ou de ambos), inibe a fosfofrutocinase e a piruvato desidrogenase, respectivamente, não ocorre nos enterócitos, ao contrário do que se observa na generalidade das células de outros órgãos e do intestino. O mecanismo de regulação do catabolismo da glucose nos enterócitos é ainda desconhecido.

Para além disso, estima-se que 10-30 % da frutose que é absorvida no enterócito sofra catabolismo, sendo rapidamente convertida a frutose-1-fosfato pela ação da frutocinase e, subsequentemente, metabolizada a di-hidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído, pela ação da aldolase B. Estes intermediários podem entrar na via glicolítica, quando convertidos a gliceraldeído-3-fosfato pela ação da triose fosfato isomerase e da triose cinase, respectivamente. O piruvato que é posteriormente formado poderá seguir a via da gluconeogénese (via lactato) ou, alternativamente, ser direcionado para o Ciclo de Krebs ou biossíntese de ácidos gordos, via malonil-CoA.

2.2. Metabolismo de aminoácidos

Além da glucose, os aminoácidos, e principalmente a glutamina, desempenham papéis importantes no fornecimento de energia às células epiteliais do intestino. Estudos em indivíduos adultos demonstraram que dois terços da glutamina fornecida por via enteral é absorvida nos tecidos esplâncnicos e a maioria da glutamina absorvida é metabolizada no intestino. De facto, apenas um terço da glutamina absorvida a partir do lúmen intestinal passa inalterada para o circuito vascular, sendo a restante fração metabolizada pelas células epiteliais. A glutamina absorvida pelas células intestinais pode ser metabolizada a CO_2 , citrato, lactato, outros aminoácidos (nomeadamente glutamato, alanina e aspartato), em proporções variadas. O CO_2 formado a partir do metabolismo da glutamina nos enterócitos pode ser responsável por até dois terços da produção total de CO_2 pelo intestino de um individuo no estado alimentado, salientando o papel da glutamina como um importante combustível oxidativo para o intestino.

O glutamato, um dos aminoácidos mais abundantes nas proteínas da dieta, é metabolizado nos enterócitos, através de várias vias metabólicas incluindo as que produzem energia para o enterócito. A transaminação parece ser a principal via através da qual o glutamato é convertido a α -cetogluturato em enterócitos, uma vez que estas células possuem uma baixa capacidade de conversão do L-glutamato a α -cetogluturato (e amónia) pela glutamato desidrogenase. O L-glutamato pode ser transaminado na presença de oxaloacetato para produzir α -cetogluturato e aspartato ou na presença do piruvato originando α -cetogluturato e L-alanina. O α -cetogluturato e o L-aspartato produzidos por transaminação podem entrar na mitocôndria podendo ser oxidados através do ciclo de Krebs.

A glutamina, ao contrário do glutamato, pode ainda ser utilizada na síntese de purinas e pirimidinas e pode servir de precursor na síntese de *N*-acetilglucosamina e *N*-acetilgalactosamina, que está envolvida na síntese da mucina intestinal. A capacidade para a síntese de novo de L-

glutamina a partir de L-glutamato é muito limitada, devido à atividade muito baixa da glutamina sintetase na mucosa do intestino delgado. No entanto, a glutamina pode também ser produzida em células da mucosa intestinal e transportada para os enterócitos. A glutamina pode ser sintetizada por duas vias distintas: (i) a partir do α -cetoglutarato, sintetizado endogenamente, pela glutamato desidrogenase ou por aminotransferases; ou (ii) a partir de outros aminoácidos, como arginina, prolina e histidina.

No cólon, os colonócitos podem usar a glutamina da circulação como substrato energético, de um modo idêntico ao observado em enterócitos. Aparentemente, a produção de energia nos colonócitos depende de uma complexa interação metabólica entre substratos quer de origem bacteriana quer de origem vascular (mais detalhado na secção 3).

2.2. Metabolismo dos lípidos

A maioria da gordura na dieta está na forma de triacilglicerol, que durante o processo digestivo, é hidrolisado no lúmen intestinal pela lípase pancreática, produzindo 2-monoacilglicerol e dois ácidos gordos livres. Estes são transportados do lúmen para o interior dos enterócitos por difusão ou através de transportadores presentes na membrana dos enterócitos. No lúmen do retículo endoplasmático, os triacilgliceróis são sintetizados *de novo*, tendo dois destinos possíveis: (i) a incorporação em quilomicrons, posteriormente secretados na linfa; (ii) incorporação e armazenamento temporário em gotas lipídicas citoplasmáticas. A síntese *de novo* de triacilgliceróis ocorre maioritariamente através da via do monoacilglicerol. O primeiro passo é catalisado pela enzima acil-CoA: monoacilglicerol aciltransferase e consiste na adição de um ácido gordo a 2-monoacilglicerol originando 1,2-diacilglicerol. A posterior adição de um ácido gordo ao 1,2-diacilglicerol pela diacilglicerol aciltransferase resulta na formação de triacilglicerol.

Os lípidos armazenados nas gotas lipídicas citoplasmáticas podem ser mobilizados por duas vias de lipólise. A primeira é a lipólise citoplasmática, onde lipases presentes no citoplasma dos enterócitos se associam às gotas lipídicas e removem sequencialmente os ácidos gordos dos triacilgliceróis, produzindo glicerol e ácidos gordos livres. Esta via está bem caracterizada em adipócitos, mas as enzimas desta via também são expressas em enterócitos. A segunda via é a lipofagia, mais recentemente descrita, através da qual as gotas lipídicas são degradadas via autofagia. Os ácidos gordos libertados por qualquer uma das vias podem ser precursores da síntese de lípidos mais complexos, incorporados em quilomicrons ou sofrer β -oxidação. De facto, embora a função principal do intestino delgado no metabolismo lipídico seja a síntese de triacilgliceróis e a secreção dos mesmos nas quilomicrons, as enzimas associadas à β -oxidação estão também presentes nas células do intestino delgado e sua expressão pode ser regulada pelo estado alimentar do indivíduo, sugerindo que o intestino possa estar envolvido no catabolismo dos ácidos gordos e que estes podem ser fontes de energia para as células do intestino.

3. A importância da flora microbiana no metabolismo intestinal

A flora intestinal, também designada por microbiota intestinal, representa o conjunto de microrganismos que habitam o intestino humano. Este órgão possui características que o tornam num excelente ecossistema para os microrganismos. Por um lado, o hospedeiro fornece um conjunto de nutrientes que são utilizados pela flora intestinal como fonte de alimento; por outro, estes microrganismos produzem diversos metabolitos que influenciam a saúde, nutrição e metabolismo do hospedeiro.

O lúmen do trato gastrointestinal contém uma quantidade muito elevada de bactérias comensais (mais de 1000 espécies), sendo estas na sua maioria anaeróbias obrigatórias ou

facultativas. A flora intestinal pode ser classificada em três grupos distintos denominados enterotipos: *Bacteroides* (enterotipo I), *Prevotella* (enterotipo II), ou *Ruminococcus* (enterotipo III). Contudo, o intestino pode também ser colonizado por outros microorganismos, como por exemplo, fungos, protozoários, vírus, embora em menor quantidade. A sua composição varia de indivíduo para indivíduo, sendo maioritariamente influenciada pelo tipo de alimentação e por fatores genéticos.

A interação entre o trato gastrointestinal e a flora é fortemente regulada a nível físico (anatômico), bioquímico e imunológico. As células epiteliais e a camada mucosa interior representam uma barreira física e bioquímica. Por um lado, o muco impede a penetração ou invasão das bactérias, limitando o seu acesso às células epiteliais. Por outro lado, as células epiteliais também produzem péptidos antimicrobianos capazes de eliminar as bactérias diretamente, através da disrupção da sua membrana celular.

Muitos dos nutrientes ingeridos pelo Homem escapam à digestão, tendo a flora intestinal um papel fundamental na metabolização dos mesmos. As proteínas que não são digeridas e entram no intestino grosso são hidrolisadas por proteases e peptidases do microbioma. O L-glutamato libertado destes processos, bem como fibras e amido resistentes ao processo de digestão, são os precursores do acetato e butirato e de outros ácidos orgânicos produzidos por fermentação, por bactérias anaeróbicas obrigatórias presentes no cólon. O butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos embora seja o ácido gordo de cadeia curta produzido em menor abundância (aproximadamente 60 % de acetato, 25 % de propionato e 15 % de butirato). O butirato é produzido a partir de fibras alimentares por fermentação bacteriana por 2 vias metabólicas. Na primeira via, o butiril-CoA é fosforilado para formar butiril-fosfato e transformado em butirato via butirato cinase. Na segunda via, a porção CoA de butiril-CoA é transferida para o acetato via butiril-CoA: acetato CoA-transferase, levando à formação de butirato e acetyl-CoA. Ao passar para a mitocôndria dos

colonócitos, o butirato é oxidado a acetil-CoA, que entra no ciclo de Krebs, com consequente formação de NADH. O metabolismo dos colonócitos maduros é muito dependente da fosforilação oxidativa para obtenção de ATP, resultando num alto consumo epitelial de oxigénio e originando CO₂ como subproduto. Isto origina numa pressão parcial de oxigénio inferior a 7,6 mm Hg, uma condição conhecida como hipóxia epitelial. Como o oxigénio se difunde livremente através das membranas biológicas, a hipóxia epitelial limita a quantidade de oxigénio que emana da superfície da mucosa, o que ajuda a manter a anaerobiose no lúmen intestinal. Por sua vez, a anaerobiose garante que a microbiota colónica seja dominada por bactérias anaeróbicas obrigatórias, que proporcionam benefícios ao hospedeiro ao converter fibras em produtos de fermentação, absorvidos pelo hospedeiro. Através desse mecanismo, o epitélio do cólon molda a microbiota para ser benéfica, mantendo assim a homeostasia intestinal

A flora intestinal possui também a capacidade de modular a composição, digestão e absorção dos lípidos ingeridos, pela sua ação direta. Uma pequena porção dos sais biliares escapa da circulação entero-hepática, e dessa porção, uma parte é excretada nas fezes e outra parte atinge a circulação sistémica. Algumas bactérias facultativas anaeróbias sintetizam sais biliares secundários a partir dos sais biliares primários, produzidos a partir do metabolismo hepático do colesterol. Uma vez na circulação sanguínea, estes sais biliares secundários atuam como mensageiros primários modulando assim o seu metabolismo energético.

Conclusão

As células epiteliais intestinais têm elevadas necessidades energéticas. Parte desta energia é usada para manterem a sua alta taxa de renovação celular, que decorre a cada 4-5 dias. Estas células

recebem os metabolitos de duas fontes distintas: da dieta (membrana apical) e da circulação sistémica (membrana basolateral). O padrão de oxidação de substratos depende da composição em nutrientes da dieta.

Enquanto que o papel do intestino nos processos de digestão e absorção, se encontra bem documentado, o metabolismo das células que constituem o intestino *per se* e o seu efeito no metabolismo sistémico ainda está pouco explorado. Os vários processos metabólicos que decorrem nestas células são complexos e resultam da combinação de vários fatores reguladores. Esta complexidade envolve outros órgãos e organismos simbiotes, sendo de salientar os eixos intestino-cérebro e intestino-microbiota-sistema imune.

Bibliografia

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Batto J, Bertalan M, et al. Europe PMC Funders Group Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80.

Ashy AA, Ardawi MSM. Glucose, glutamine, and ketone-body metabolism in human enterocytes. *Metabolism*. 1988, 37(6):602-9.

Den Besten, G. , Eunen K Van, Groen AK, Venema K, Reijngoud D, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet , gut microbiota , and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:2325–40.

Duée PH, Darcy-Vrillon, Blachier F, Morel MT. Fuel selection in intestinal cells. *Proceedings of the Nutrition Society*. 54 (1):83-94.

Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014; 21: 319-29.

Cani PD. Gut cell metabolism shapes the microbiome. *Science*. 2017;357(6351):548–9.

Carreiro AL, Buhman KK. Absorption of Dietary Fat and Its Metabolism in Enterocytes. *The*

Molecular Nutrition of Fats. Elsevier Inc. 2019; 36: 33-48.

Chen C, Yin Y, Tu Q, Yang H. Glucose and amino acid in enterocyte: absorption, metabolism and maturation. *Frontiers in Biosciences*. 2018, 23:1721-1739.

Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221–1238.

Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10):701-12.

De Barboza GD, Guizzardi S, Tolosa De Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7142–54.

Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab*. 2018;27(2):351–361.

Latorre E, Layunta E, Grasa L, Castro M, Alcalde AI, Mesonero E. Intestinal Serotonin Transporter Inhibition by Toll-Like Receptor 2 Activation. A Feedback Modulation. *PLoS One*. 2016;11(12):1–20.

Lee W, Hase K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat Chem Biol*. 2014;10(6):416–424.

Lieberman M, D. Marks A, Peet A. Marks' Basic Medical Biochemistry: a clinical approach. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013.

Louis P, Flint HJ. Minireview Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ*. 2017;19(1):29–41.

Ma N, Tian Y, Wu Y, Ma X. Contributions of the Interaction Between Dietary Protein and Gut Microbiota to Intestinal Health. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18:795–808.

Mirzaei MK, Maurice CF. M^{énage à trois} in the human gut: interactions between host, bacteria and phages. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(7):397–408.

Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. Taylor & Francis; 2016;7(3):189–200.

Newsholme EA, Carrie AL. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut*. 1994, 35:S13-S17.

Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–7.

Payne D. Biochemical and Physiological aspects of human nutrition. *Journal of the Academy of nutrition and dietetics*. 2001, 101 (5):598.

Portune KJ, Beaumont M, Davila A, Tom D, Blachier F, Sanz Y. Trends in Food Science & Technology Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes : The two sides of the coin. *Trends Food Sci Technol*. 2016;57:213–32.

Porteous JW. Intestinal metabolism, environmental health perspectives. 1979, 33:25-35.

Van der Schoor SR, Reeds PJ, Stoll B, Henry JF, Rosenberger JR, Burrin DG, van Goudoever JB. The high metabolic cost of a functional gut. *Gastroenterology*. 2002, 123(6):1931-40.