

Digestão e absorção de lipídeos e proteínas

- 1- Tal como os glicídeos, também as proteínas e os lipídeos da dieta são hidrolisados durante o processo digestivo por acção catalítica de enzimas. O ambiente em que estas enzimas actuam também é importante e, neste contexto, tem importância a secreção de **ácido clorídrico** pelas células parietais do estômago, a neutralização deste ácido pelo **bicarbonato** presente no suco pancreático e na bÍlis e a **emulsificação** das gorduras (dispersão em gotÍculas) por acção dos **sais biliares**, dos **fosfolipídeos**, da temperatura e dos movimentos peristálticos do estômago e intestino.
- 2- **O ácido clorídrico é segregado nas células parietais do estômago** podendo o pH do estômago ser da ordem de 1-2. O processo envolve a conversão do CO₂ em ácido carbónico por acção catalítica da anÍdrase carbónica (ver equação 1) e a subsequente dissociação do ácido carbónico em HCO₃⁻ + H⁺ no citoplasma das células parietais. No pólo apical destas células a ATPase do H⁺/K⁺ catalisa a troca de H⁺ que sai (contra gradiente) por K⁺ que entra (também contra gradiente); a componente exergónica do processo é a hidrólise do ATP. No transporte de Cl⁻ do sangue para o lúmen estão envolvidos transportadores: no pólo basal existe um antiporter que troca Cl⁻ (que entra) por HCO₃⁻ (que sai); no pólo apical existe um canal iónico que permite a saída do Cl⁻ para o lúmen. Assim quando as células parietais são estimuladas a segregar ácido clorídrico o bicarbonato que resultou da dissociação do ácido carbónico vai alcalinizar o plasma sanguíneo. As células que forram o estômago não são normalmente agredidas pelo ácido porque estão protegidas pelo muco. O pH ácido do estômago tem importância porque é o pH adequado para a acção das enzimas digestivas que aqui actuam (**lÍpase gástrica e pepsina**) e para a desnaturação das proteínas da dieta que facilita a sua digestão. A estimulação da secreção ácida resulta de estÍmulos nervosos (via nervo vago), da acção parácrina da **histamina** (sintetizada por células da própria mucosa gástrica) e da hormona **gastrina**. A gastrina é sintetizada por células endócrinas localizadas na mucosa gástrica e, para além de estimular a secreção de ácido, também estimula a secreção das enzimas digestivas gástricas por células que são designadas de **principais**.

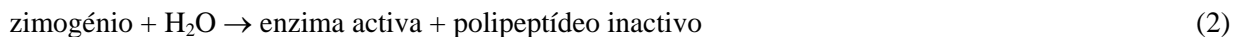


- 3- No duodeno o ácido do estômago é neutralizado pelo HCO₃⁻ dos sucos pancreático e biliar. **O pH 7-8 do lúmen intestinal é adequado para a acção das enzimas digestivas pancreáticas e intestinais**. No pâncreas, o bicarbonato é sintetizado e segregado num processo em que também participa a anÍdrase carbónica (ver equação 1) e que ocorre nas células dos canalÍculos pancreáticos. O estÍmulo para esta secreção tem origem na secretina, uma hormona sintetizada por células endócrinas situadas no epitélio intestinal. A **secretina** também tem acção estimuladora na secreção exócrina pancreática de enzimas digestivas mas, neste papel, tem maior relevância a colecistocinina. A **colecistocinina** é uma outra hormona sintetizada por outras células endócrinas situadas no mesmo epitélio intestinal e, para além de estimular a secreção de enzimas digestivas pancreáticas (nas células acÍnares), também estimula a contracção da vesÍcula biliar e a consequente descarga de bÍlis no lúmen duodenal.
- 4- As proteínas são importantes componentes da dieta. As proteínas são formadas por aminoácidos ligados entre si (numa cadeia linear) por ligações covalentes que os químicos designam como **amida**. No caso particular das proteínas e dos peptÍdeos essas ligações também se costumam designar por ligações **peptÍdicas**. A hidrólise destas ligações leva à separação de grupos carboxÍlicos e amina. A hidrólise completa de uma proteína leva à separação dos resÍduos dos aminoácidos componentes dessa proteína. O aminoácido mais simples é a glicina (CH₂NH₂COOH) que contém apenas dois carbonos, nenhum deles assimétrico. Os aminoácidos que fazem parte das proteínas são todos **α-aminoácidos** e, com excepção da glicina (que não tem enantiómeros), são todos de tipo L: quando os carbonos 1, 2 e 3 estão alinhados na vertical, o carbono 2 (ou α) está no plano do papel e os carbonos 1 e 3 estão atrás do plano, o grupo NH₂ ligado no carbono 2 está voltado para a esquerda. Também ligado ao carbono 2 dos diferentes aminoácidos existe uma “cadeia lateral” (1) que pode ser simplesmente um hidrogénio (como no caso da **glicina**), (2) um grupo metilo (como no caso da **alanina**), (3) uma cadeia alifática ramificada (como nos casos da **valina**, **leucina** e **isoleucina**), (4) conter um grupo hidroxilo (como nos casos da **serina**, **treonina**, **tirosina**, **hidroxilisina** e **hidroxiprolina**), (5) conter um átomo de enxofre (como nos casos da **cisteína** e **metionina**), (6) conter grupos carboxÍlicos ou as respectivas amidas (como nos

casos do **aspartato, asparagina, glutamato e glutamina**), (7) conter grupos básicos (como nos casos da **arginina, lisina**, hidroxil-lisina e **histidina**), (8) conter anéis aromáticos (como nos casos da histidina, tirosina, **fenilalanina e triptofano**) ou (9) conter um amina secundária (como nos casos **prolina** e hidroxiprolina).

5- Na digestão das proteínas (quer as da dieta quer as endógenas que são vertidas no lúmen do tubo digestivo) participam proteases (hidrólases de proteínas) com origem nas células principais do estômago (**pepsina**), nas células acinares pancreáticas (**tripsina, quimiotripsina, elástase e carboxipeptidase A e B**) e nos enterócitos (**endopeptidases, aminopeptidases e dipeptidases**). Por acção destas enzimas ocorre rotura das ligações peptídicas das proteínas gerando-se peptídeos com tamanho cada vez menor e, no final do processo, aminoácidos. A pepsina, a tripsina, a quimiotripsina, a elástase e a endopeptidase intestinal dizem-se **endopeptidases** porque catalisam a rotura de ligações peptídicas situadas no “interior” da estrutura primária dos seus substratos. Pelo contrário, as carboxipeptidases (libertam o aminoácido da extremidade carboxílica), as aminopeptidases (libertam o aminoácido da extremidade amina) e as dipeptidases dizem-se **exopeptidases** porque actuam em ligações peptídicas das extremidades e da sua acção catalítica resulta a libertação de aminoácidos. Embora sejam muito inespecíficas cada uma das peptidases actua preferencialmente em ligações peptídicas que envolvam determinados aminoácidos; estas “preferências” são diferentes de enzima para enzima. As peptidases digestivas são capazes de catalisar a hidrólise das proteínas da dieta, das proteínas que fazem parte das células da mucosa que “descamam” (em constante renovação) assim como das próprias enzimas digestivas (também elas são proteínas). De facto, se admitirmos uma ingestão diária de cerca 60-80 g de proteínas na dieta, uma massa semelhante de proteínas endógenas é vertida no lúmen digestivo e apenas uma fracção menor (cerca de 10 g/dia) de produtos de origem proteica aparece nas fezes [1].

6- A pepsina é segregada no estômago como um **zimogénio** inactivo (**pepsinogénio**) que, em contacto com o pH ácido do estômago, se hidrolisa gerando a enzima activa (pepsina) e um polipeptídeo inactivo (ver equação 2). A separação do polipeptídeo torna o centro activo da enzima acessível aos seus substratos. A activação do pepsinogénio também ocorre por **autocatálise**: a própria pepsina tem actividade hidrolítica sobre o pepsinogénio promovendo a activação deste a pepsina.



7- As proteases de origem pancreática também são segregadas como zimogénios inactivos: **o tripsinogénio, o quimiotripsinogénio, a pró-elástase e as pró-carboxipeptidases A e B**. No duodeno, a **enteropeptidase** (também impropriamente designada de enteroquinase), que é uma protease situada no lado externo da membrana apical dos enterócitos, catalisa a hidrólise do tripsinogénio levando (de maneira semelhante ao caso do pepsinogénio; ver equação 2) à formação de **tripsina**. A tripsina formada, também por acção hidrolítica, activa o próprio tripsinogénio mas a sua actividade é maior quando actua no quimiotripsinogénio, na pró-elástase e nas pró-carboxipeptidases A e B; nestes casos formam-se, respectivamente, **a quimiotripsina, a elástase e as carboxipeptidases A e B**.

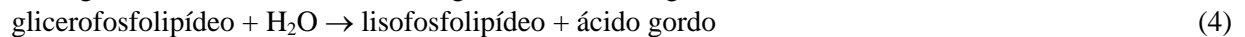
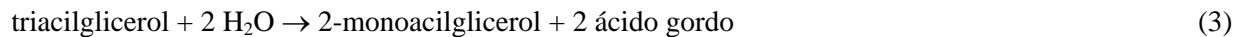
8- Da acção combinada das enzimas proteolíticas pancreáticas e da pepsina resultam alguns aminoácidos livres e polipeptídeos, mas a digestão destes últimos continua por acção de **ectoenzimas** (endopeptidases, aminopeptidases e dipeptidases) ancoradas na membrana apical dos enterócitos mas com o centro activo voltado para o lúmen. Estes processos podem levar à formação de aminoácidos livres no lúmen intestinal mas a absorção pode ocorrer em fases menos avançadas da digestão das proteínas [2].

9- **A absorção ocorre nos enterócitos**, cuja membrana apical tem múltiplas projecções em forma de “dedo” que se designam de microvilosidades: ao conjunto dá-se o nome de bordadura em escova. **A absorção das proteínas é um processo complexo** podendo fazer-se na forma de aminoácidos, de dipeptídeos, de tripeptídeos ou mesmo de proteínas inteiras. A absorção de proteínas inteiras ocorre por **pinocitose** sendo comum nos bebés mas menos frequente no adulto. No pólo apical dos enterócitos o transporte dos **aminoácidos envolve vários *simporters*** em que, na maioria dos casos, o Na^+ é co-transportado com os aminoácidos (transporte activo secundário em que o componente exergónico é o transporte de Na^+). No caso de aminoácidos com carga global positiva (como a arginina e a lisina) o

transporte também depende da acção da ATPase do Na^+/K^+ já que a energia envolvida no processo é o potencial eléctrico negativo no interior das células. No caso dos **di- e tripeptídeos** o único transportador conhecido é um **simporter peptídeo/ H^+** (PEPT1) altamente inespecífico relativamente aos aminoácidos constituintes do peptídeo transportado [2]. A energia envolvida neste transporte é a que resulta do gradiente electroquímico do protão. Os protões têm tendência a entrar nas células devido ao potencial eléctrico ser negativo no interior, acoplando (via PEPT1) a entrada de di- e tripeptídeos. Os protões presentes no lúmen resultaram da acção de um trocador Na^+/H^+ que catalisa a troca de um protão que sai por um ião Na^+ que entra a favor do gradiente electroquímico.

- 10- Os di- e tripeptídeos e outros peptídeos incompletamente digeridos são maioritariamente hidrolisados por **peptídates do citoplasma dos enterócitos**. No pólo basal dos enterócitos os múltiplos sistemas transportadores de aminoácidos são distintos dos que existem no pólo apical e, na maioria dos casos, são **uniporters**, não envolvendo co-transporte de iões inorgânicos. Na maioria dos casos os aminoácidos que entraram para os enterócitos ou foram aí libertados via hidrólise de peptídeos entram na corrente sanguínea através do sistema porta hepático. No entanto, alguns aminoácidos (com particular destaque para a glutamina) são, em grande parte, oxidados nos enterócitos sendo aqui importantes nutrientes do ponto de vista energético [3].
- 11- Os **lipídeos** são um grupo heterogéneo de compostos que, em geral, são praticamente insolúveis na água e solúveis em solventes orgânicos. As **gorduras** existem sobretudo no **tecido adiposo**, são os mais abundantes componentes lipídicos da dieta (mais de 90%) e são misturas de diferentes tipos de triacilgliceróis. **Os triacilgliceróis são ésteres de ácidos gordos e glicerol**. Os ácidos gordos podem ser **saturados** (sem duplas ligações) ou **insaturados** (contendo duplas ligações que, no caso dos lipídeos naturais, estão sempre na configuração *cis*). Os ácidos gordos denominam-se de acordo com o número de carbonos e, no caso de existirem, com o número e localização das duplas ligações. São exemplos de ácidos gordos saturados: o **butírico** (4C), o **palmítico** (16C), o **esteárico** (18C) e o **araquídico** (20C). São exemplos de ácidos gordos insaturados: o **palmitoleico** (16:1;9), o **oleico** (18:1;9), o **linoleico** (18:2;9,12), o **α -linolénico** (18:3;9,12,15) e o **araquidónico** (20:4;5,8,11,14). A esmagadora maioria dos ácidos gordos da dieta estão esterificados sendo componentes dos triacilgliceróis; os mais abundantes são o oleico, o palmítico e o linoleico.
- 12- Para além dos triacilgliceróis também fazem parte da dieta os componentes lipídicos das membranas de que destacamos os **glicerofosfolipídeos, o colesterol e os colesterídeos (ésteres de colesterol)**. Entre os glicerofosfolipídeos têm especial importância as **lecitinas**. As lecitinas (também designadas por **fosfatidil-colina**) são formadas por glicerol ligado nos carbonos 1 e 2 a dois resíduos de ácidos gordos e no carbono 3 a um resíduo de fosfato por sua vez ligado a um resíduo de **colina**. Para além de serem componentes da dieta, as lecitinas e o colesterol também são componentes da bília que é vertida no lúmen duodenal durante a digestão.
- 13- A **dispersão (emulsificação) das gorduras** é um passo importante na digestão dos lipídeos consistindo na diminuição do tamanho das gotículas de gordura. Esta diminuição faz com que aumente a superfície de contacto entre as fases gorda e aquosa (onde estão as enzimas) do lúmen intestinal. No processo de emulsificação participam, para além da temperatura corporal e dos movimentos peristálticos, substâncias que têm acção detergente. Os **detergentes** são substâncias com propriedades anfipáticas; na digestão são importantes os sais biliares, os fosfolipídeos da dieta e de secreção biliar assim como os próprios produtos da digestão dos lipídeos. As enzimas envolvidas na digestão dos lipídeos são todas **estérases** (porque catalisam a rotura hidrolítica de ligações éster) e em todos os casos um dos produtos é um **ácido gordo**.
- 14- Na hidrólise dos **triacilgliceróis** participam a **lípase gástrica** e a **lípase pancreática**. A lípase pancreática tem actividade óptima quando ligada a uma outra proteína de origem pancreática, a **colípase**. Por acção catalítica destas lípases formam-se como produtos maioritários os ácidos gordos e o **2-monoacilglicerol** (ver equação 3). Na hidrólise dos **fosfolipídeos** tem importância uma **fosfolípase de tipo A2** (ver equação 4); por acção desta enzima geram-se **lisofosfolipídeos** (glicerofosfolipídeo sem o ácido gordo do carbono 2) e ácidos gordos. Na hidrólise dos **colesterídeos** participa a **estérase dos ésteres de colesterol** que leva à formação de **colesterol** e ácidos gordos (ver equação 5). De facto, esta enzima é altamente inespecífica e pode catalisar a hidrólise de outros ésteres (como por exemplo o 2-

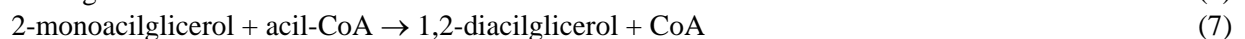
monoacil-glicerol) assim como as ligações amida de esfingolipídeos [4]. A lípase pancreática, a fosfolípase A2 e a estérase dos ésteres de colesterol são, tal como as outras enzimas digestivas pancreáticas, segregadas pelas células acinares.



15- Tal como as protéases de origem pancreática, também a fosfolípase A2 e a colípase são segregadas no pâncreas numa forma inactiva (a **pró-fosfolípase A2** e a **pró-colípase**) e, também neste caso, a sua activação é uma consequência da acção hidrolítica da tripsina.

16- Tal como na digestão, também na absorção dos produtos da digestão dos lipídeos tem um papel essencial os sais biliares que formam com estes produtos **micelas mistas**. Junto da bordadura em escova o ambiente é hidrofílico. O contacto entre os produtos da digestão dos lipídeos (também eles lipídeos) e a membrana apical dos enterócitos só é possível quando estes produtos estão complexados com os sais biliares formando as micelas mistas. Os produtos da digestão dos lipídeos são, junto do polo apical dos enterócitos, libertados das micelas mistas e absorvidos. Admite-se que uma parte dos produtos da digestão dos lipídeos seja absorvida **sem a intervenção de transportadores proteicos**. No entanto, também existem dados que apontam para a intervenção de transportadores nos casos dos ácidos gordos de cadeia longa (10-18C), do 2-monoacilglicerol [5] e do colesterol [6].

17- Os ácidos gordos de cadeia curta e cadeia média (<10C) são relativamente pouco abundantes e são absorvidos para a veia porta. Algum glicerol que se forma no processo digestivo também é absorvido da mesma forma. Os outros ácidos gordos sofrem, dentro dos enterócitos, re-esterificação. A formação dos triacilgliceróis a partir dos ácidos gordos e do 2-monoacilglicerol envolve a prévia “activação” dos ácidos gordos: numa reacção catalisada pela **shintétase de acil-CoA**, os **ácidos gordos** reagem com o **ATP** e a **coenzima A** (CoA) gerando-se como produtos acil-CoA, AMP e pirofosfato (ver equação 6). O resíduo acilo do acil-CoA é depois, por acção catalítica de **transférses de acilo**, transferido para as posições 1 e 3 do 2-monoacilglicerol com a consequente regeneração dos triacilgliceróis (ver equações 7 e 8). Por mecanismos enzimáticos semelhantes (que envolvem a “activação” prévia dos ácidos gordos) também os fosfolipídeos e os ésteres de colesterol são regenerados. Os lipídeos combinam-se com proteínas de síntese endógena em complexos lipoproteicos denominados **quilomicra**. Os **quilomicra**, vertidos no polo basal dos enterócitos, seguem primeiro nos linfáticos que confluem no **canal torácico** e são depois vertidos na corrente sanguínea numa veia central.



18- Ao contrário dos aminoácidos e dos glicídeos, que passam através do fígado antes de atingirem a circulação geral, os lipídeos, na sua esmagadora maioria, não são absorvidos via sistema porta hepático. Devido à lentidão dos processos que envolvem a digestão e a absorção dos lipídeos assim como a síntese e o transporte dos quilomicra via linfáticos para o sangue, a concentração de quilomicra no plasma sanguíneo só atinge um máximo 3 a 5 horas após as refeições.

1. Matthews, D. E. (2006) Proteins and aminoacids in *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E., ed) pp. 23-61, Lippincott, Phyladelphia.
2. Daniel, H. (2004) Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol.* 66, 361-84.
3. Wu, G. (1998) Intestinal mucosal amino acid catabolism, *J Nutr.* 128, 1249-52.
4. Lombardo, D. (2001) Bile salt-dependent lipase: its pathophysiological implications, *Biochim Biophys Acta.* 1533, 1-28.
5. Murota, K. & Storch, J. (2005) Uptake of micellar long-chain fatty acid and sn-2-monoacylglycerol into human intestinal Caco-2 cells exhibits characteristics of protein-mediated transport, *J Nutr.* 135, 1626-30.
6. Altmann, S. W., Davis, H. R., Jr., Zhu, L. J., Yao, X., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Iyer, S. P., Maguire, M., Golovko, A., Zeng, M., Wang, L., Murgolo, N. & Graziano, M. P. (2004) Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption, *Science.* 303, 1201-4.