

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

NUTRICION ANIMAL

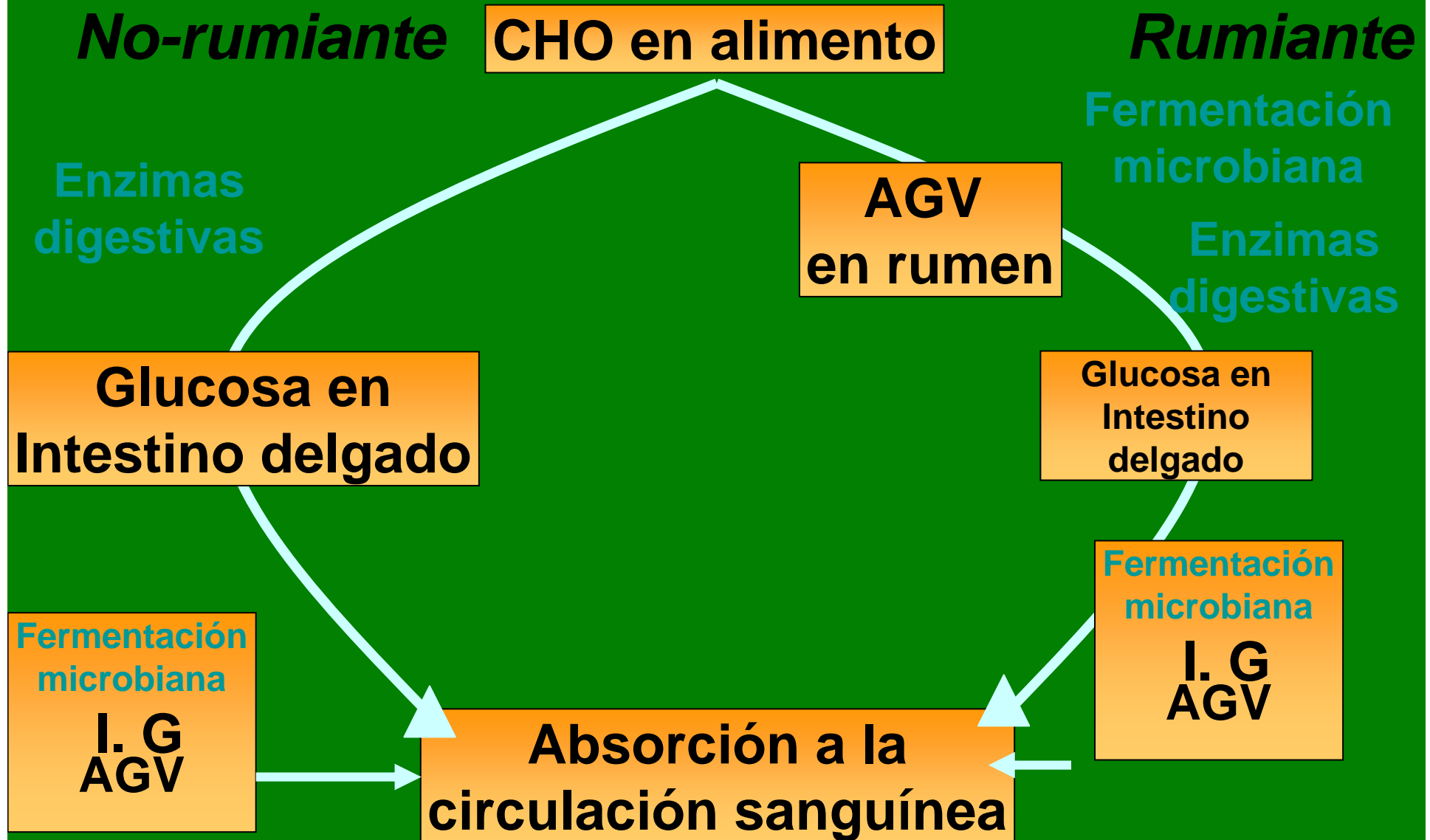
Ana Inés Trujillo

Mayo 2009

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

- Definición
- Metabolismo de CHO en monogástricos:
 - Utilización de la glucosa
 - Regulación de la glucosa en sangre
- Metabolismo de CHO en rumiantes
 - Utilización de la glucosa
 - Regulación de la glucosa en sangre
- Ejemplos

Digestión y absorción... Resumen

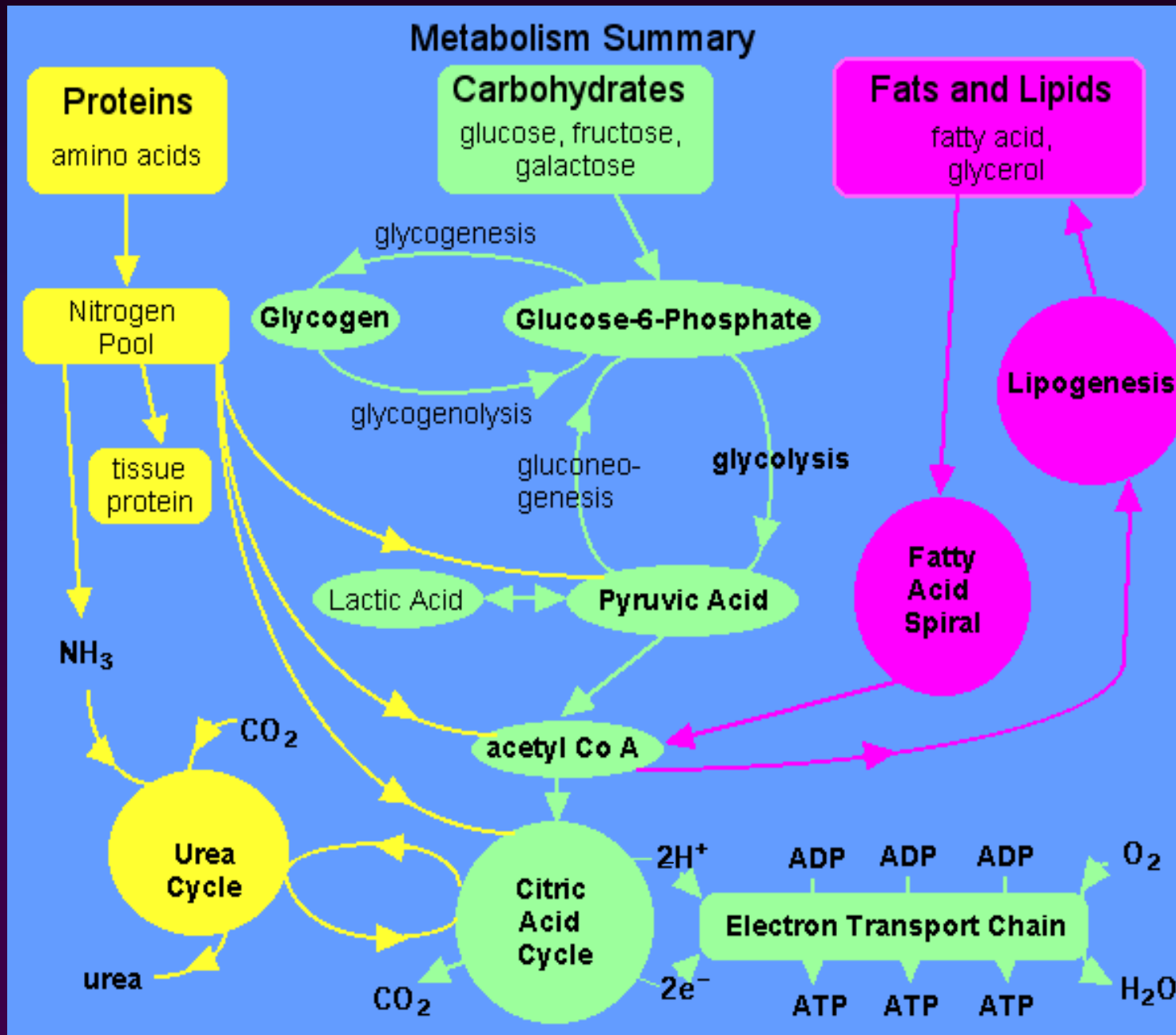


Metabolismo de carbohidratos

Recordamos definición

Son los procesos bioquímicos responsables de la formación (anabolismo), degradación (catabolismo) e interconversión de los CHO que ocurren en los organismos

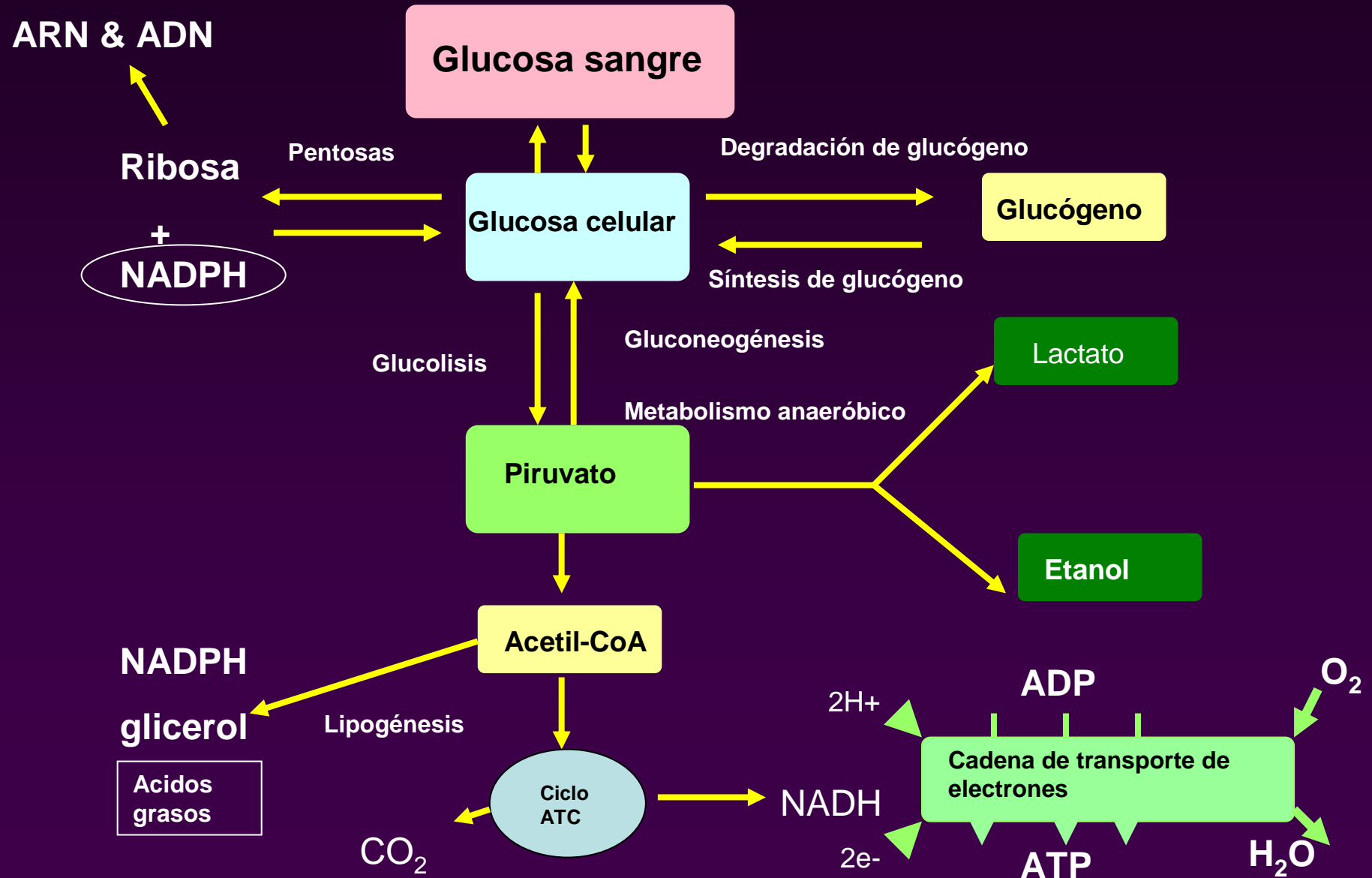
Metabolismo de CHO eje central del metabolismo



Metabolismo en monogástricos

Utilización de la glucosa

Metabolismo de la glucosa

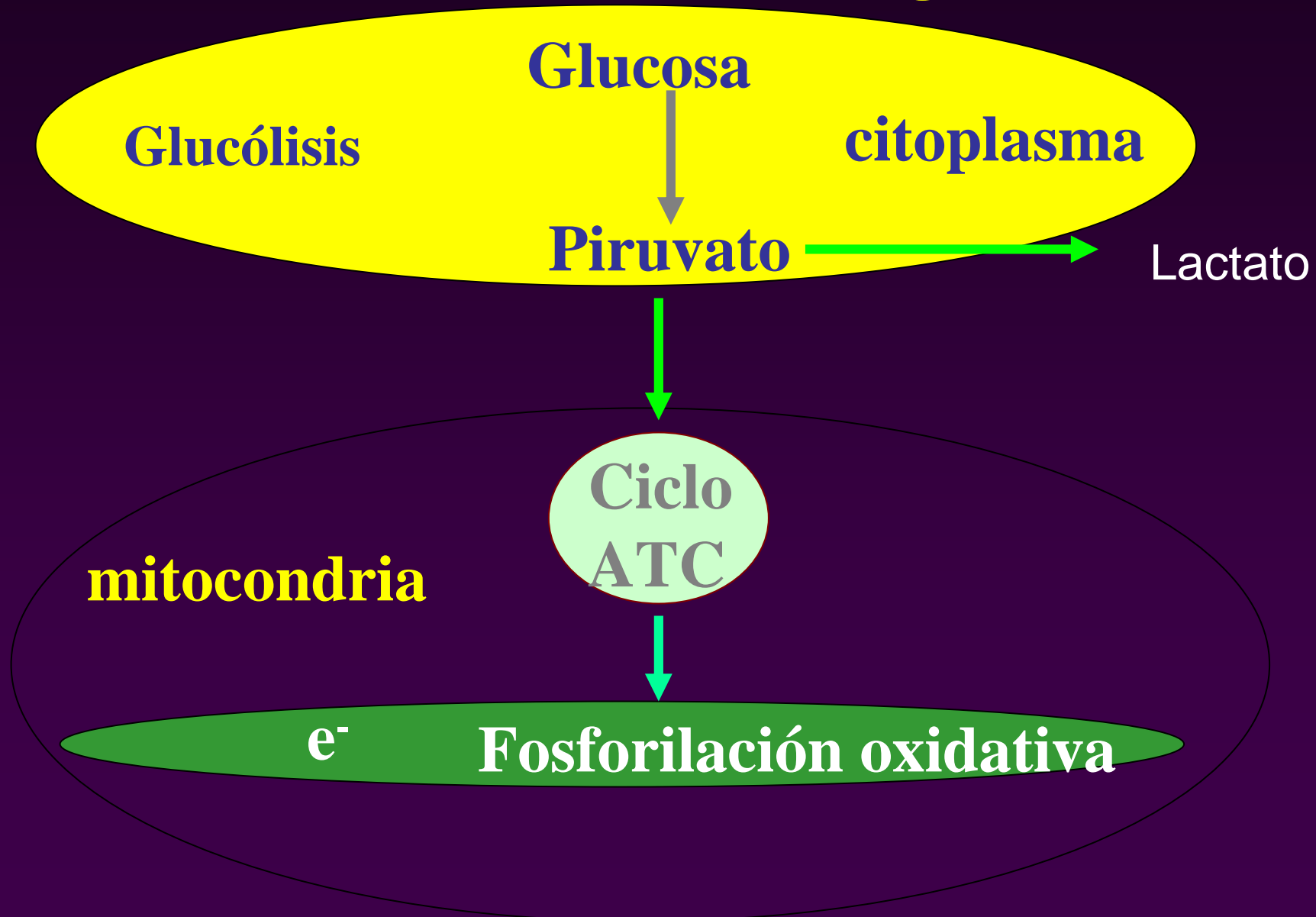


Metabolismo de los CHO - glucosa

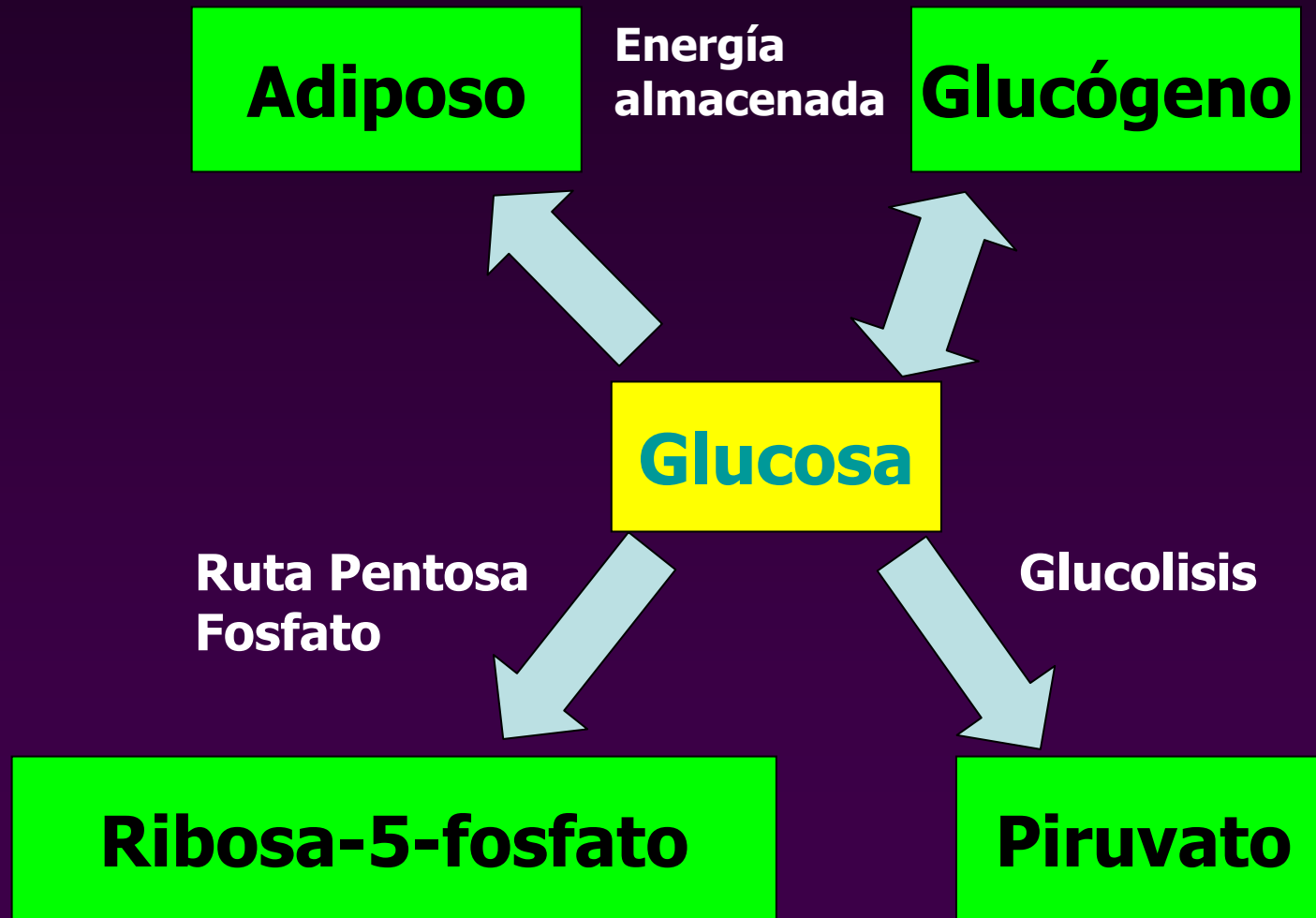
- Todas las células utilizan glucosa para producir energía (además de otros combustibles)
- Hígado es el sitio central del metabolismo de los carbohidratos

Repasando.....

Glucosa, fuente de energía celular



Utilización de la Glucosa



Destinos de la glucosa

- Estado: Animal alimentado
 - Almacenaje como glucogeno
 - Hígado
 - Músculo esquelético
 - Almacenaje como lipidos
 - Tejido adiposo
- Estado: Animal ayunado
 - Metabolizada para proveer energía
 - Nueva glucosa sintetizada

La síntesis y la degradación ocurren en todo momento a pesar de los estados

Las *tasas relativas* de síntesis y degradación cambian y están reguladas.

Destinos de la glucosa absorbida

- 1ª Prioridad: tejidos que la requieren como única fuente de combustible
- 2ª Prioridad: almacenaje glucógeno
 - Hígado y músculo
- 3ª Prioridad: proveer energía
 - Oxidada hasta ATP
- 4ª Prioridad: almacenada como grasa
 - Solo exceso de glucosa
 - TAG en tejido adiposo

Destinos de la glucosa absorbida

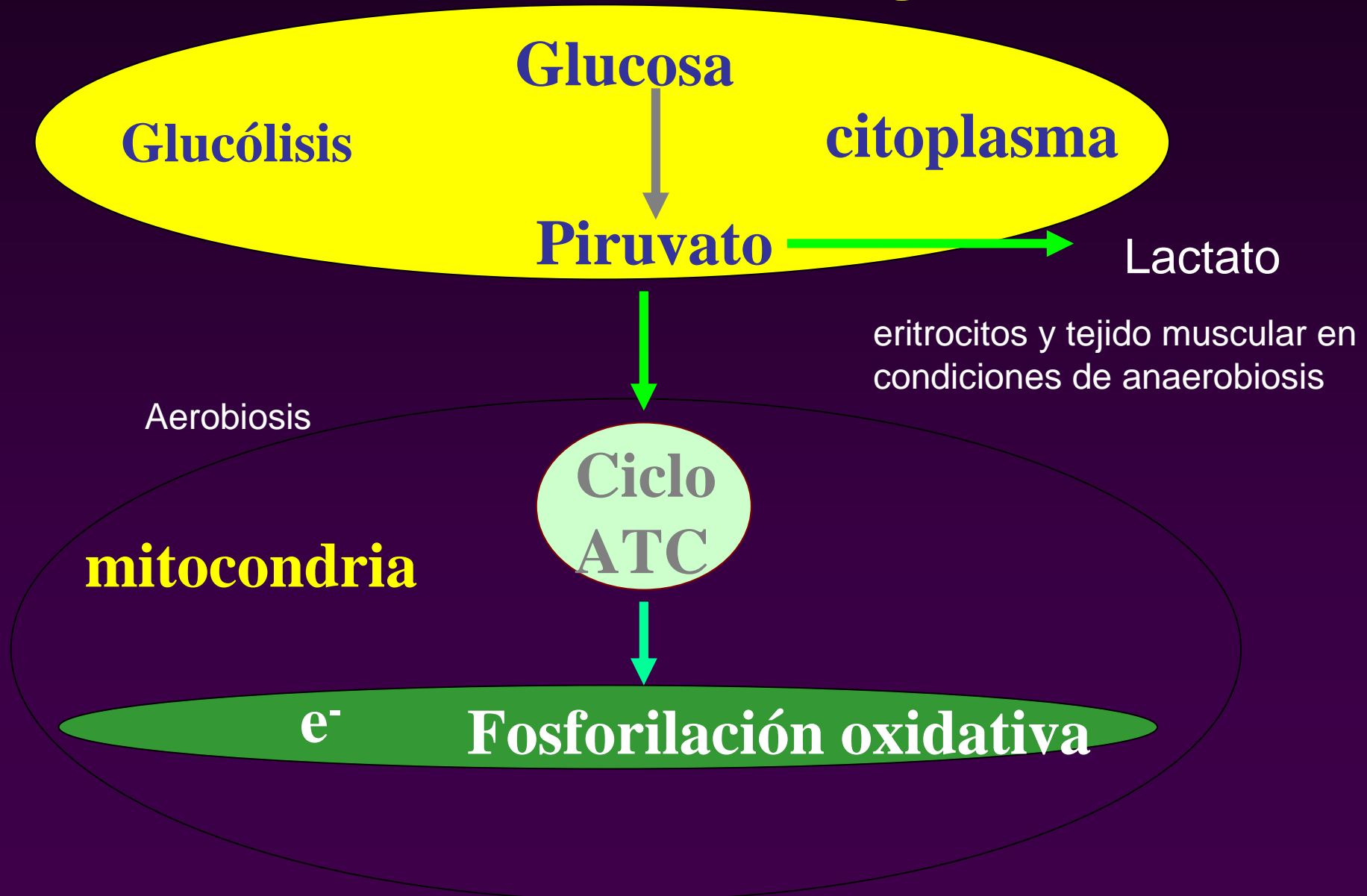
- **1ª Prioridad:** tejidos que la requieren como única fuente de combustible
- **2ª Prioridad:** almacenaje glucógeno
 - Hígado y músculo
- **3ª Prioridad:** proveer energía
 - Oxidada hasta ATP
- **4ª Prioridad:** almacenada como grasa
 - Solo exceso de glucosa
 - TAG en tejido adiposo

Requerimientos de glucosa obligados

- **Sistema Nervioso:** cerebro y células nerviosas
Su principal fuente de ATP proviene de la oxidación de la glucosa excepto durante ayunos extremos (oxidación de c.cetónicos)
- **Glóbulos rojos**
La producción de ATP proviene de la glucólisis, se oxida glucosa a lactato (no poseen mitocondrias) y lactato retorna al hígado para Gluconeogenesis
- **Tracto reproductivo /glándula mamaria**
Glucosa requerida por el feto y para la formación de lactosa

Repasando.....

Glucosa, fuente de energía celular



Destinos de la glucosa absorbida

- 1ª Prioridad: tejidos que la requieren como única fuente de combustible
- **2ª Prioridad:** almacenaje glucógeno
 - Hígado y músculo
- 3ª Prioridad: proveer energía
 - Oxidada hasta ATP
- 4ª Prioridad: almacenada como grasa
 - Solo exceso de glucosa
 - TAG en tejido adiposo

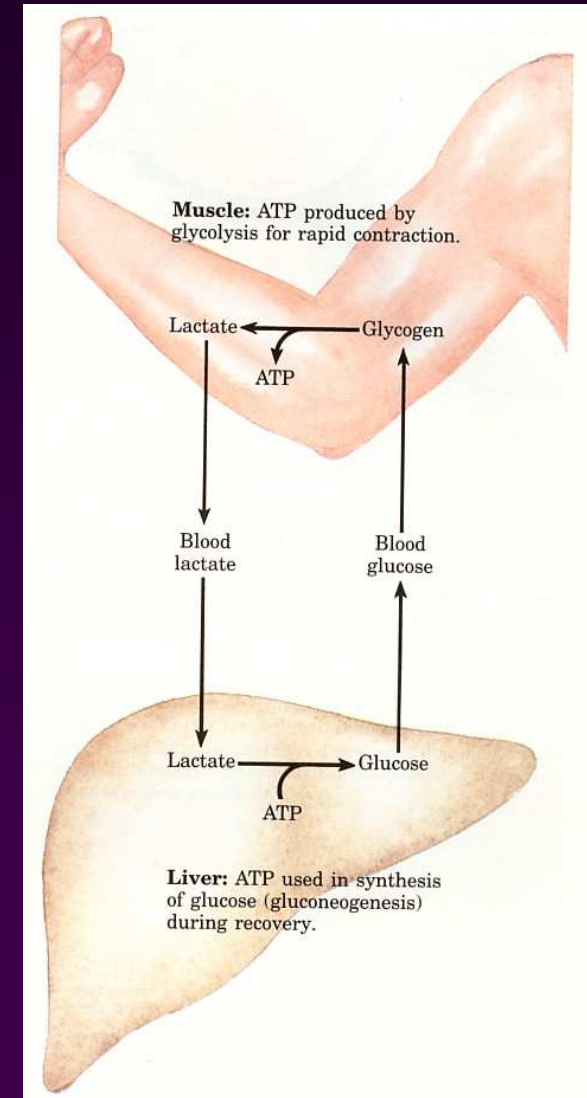
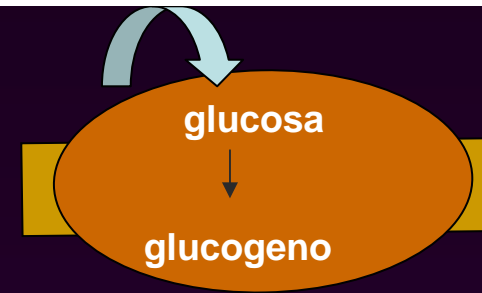
Hígado:

- Almacenaje de glucosa como glucógeno
- Usa el glucógeno para exportar glucosa a la sangre cuando la glucosa en sangre está baja
- Una vez establecidas las reservas de glucógeno, el exceso de glucosa es convertida a Acetil Co-A. Acetil Co- A precursor de Ac.grasos. Los Ac. grasos son convertidos a TAG, empaquetados en lipoproteinas de baja densidad y secretados a la circulación

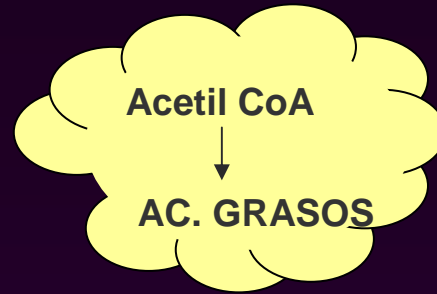


- **Músculo esquelético**

- La glucosa se destina a restablecer la reserva de glucógeno. Insulino-dependiente
- Fuente de energía que será usada exclusivamente por el músculo. No se exporta a la sangre.
- Ciclo de Cori: condiciones de ejercicio intenso
- **Músculo cardíaco**
Alta capacidad de oxidación de glucosa, piruvato, lactato, á grasos y cc



Tejido adiposo



- Acetil-CoA (ciclo ATC) usada para síntesis de ácidos grasos en momentos en que la energía está en exceso
 - Determinado por relación ATP:ADP
 - Alto ATP, Acetil-CoA va a síntesis de ácidos grasos
 - Bajo ATP, Acetil CoA entra al ciclo del ATC para generar más ATP

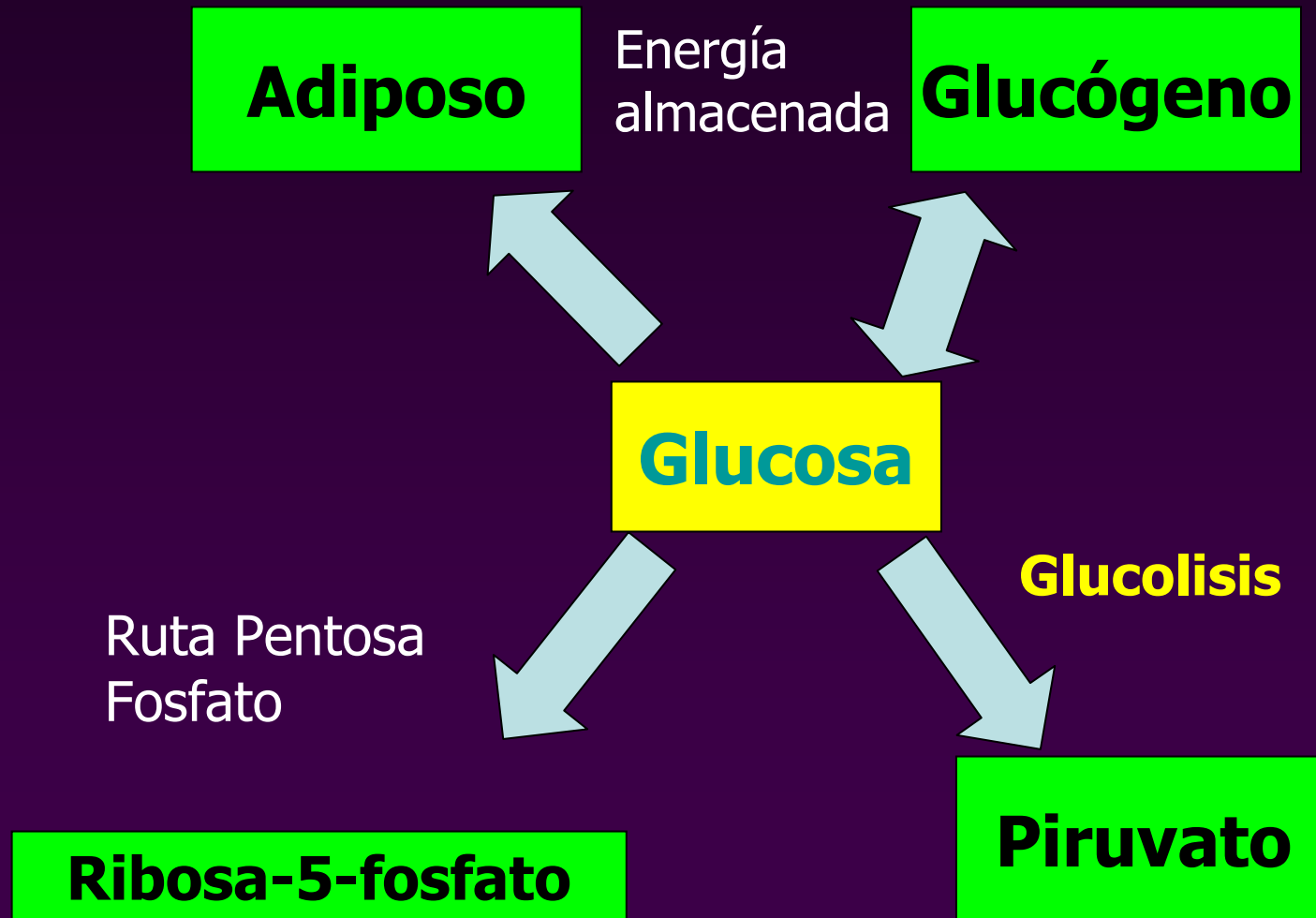
Destinos de la glucosa

- Estado: Animal alimentado
 - Almacenaje como glucogeno
 - Hígado
 - Músculo esquelético
 - Almacenaje como lipidos
 - Tejido adiposo
- Estado: Animal ayunado
 - Metabolizada para proveer energía
 - Nueva glucosa sintetizada

La síntesis y la degradación ocurren en todo momento a pesar de los estados

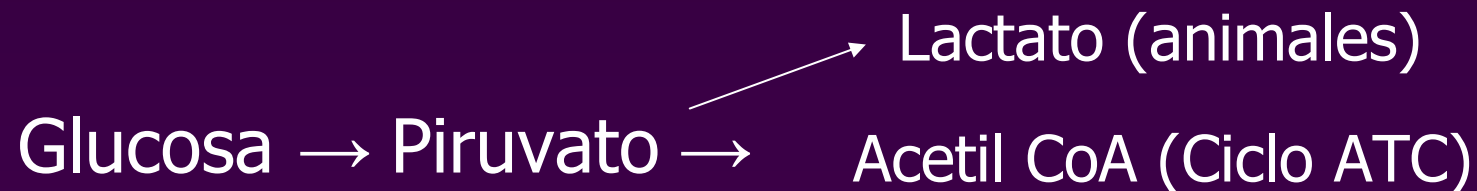
Las *tasas relativas* de síntesis y degradación cambian y están reguladas.

Utilización de la Glucosa

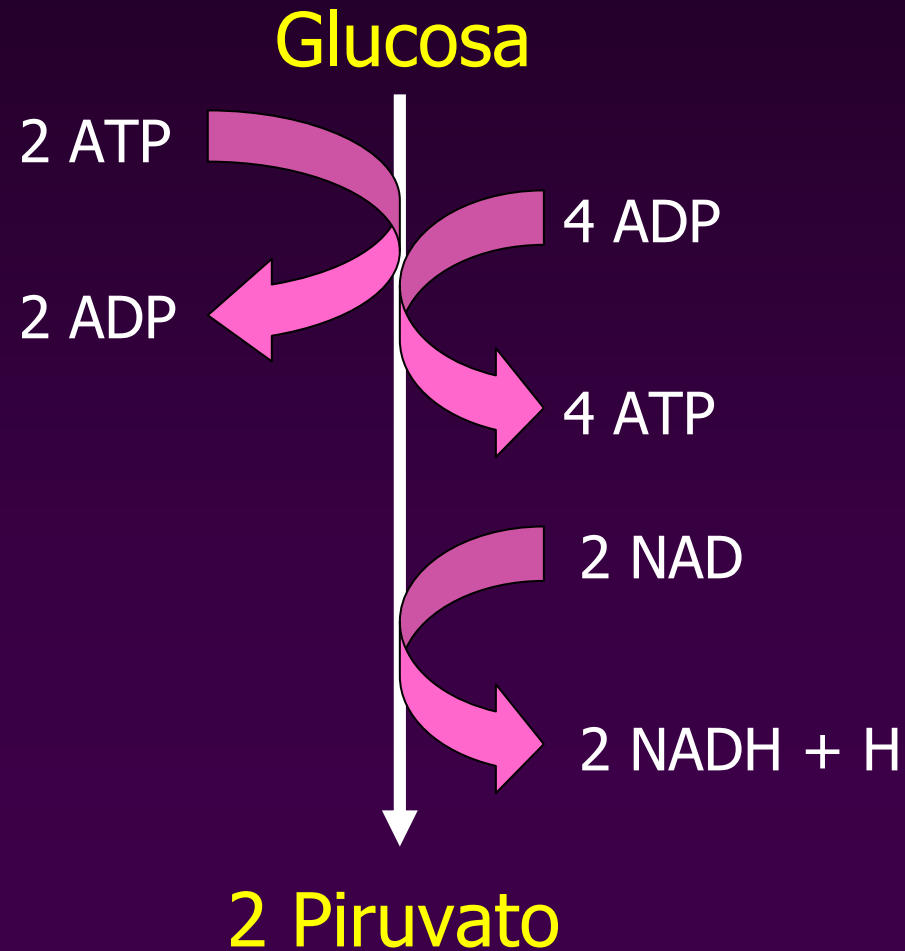


Glucolisis

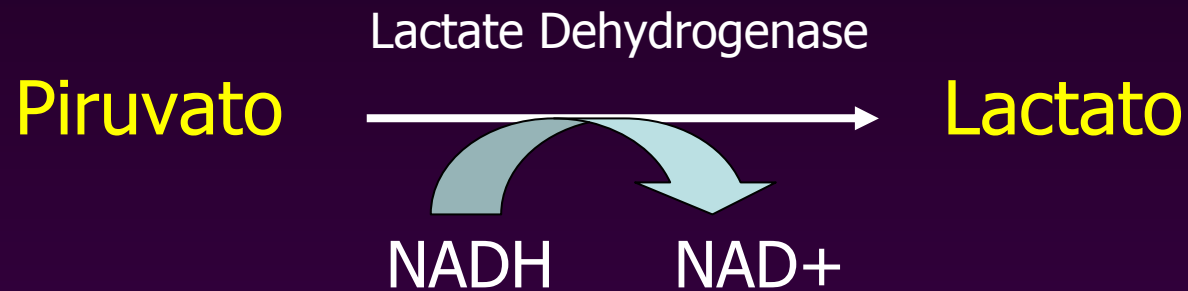
- Secuencia de reacciones que convierten glucosa a piruvato
 - Se produce pequeñas cantidades de E
 - Las reacciones ocurren en el citoplasma



Glucolisis - Resumen



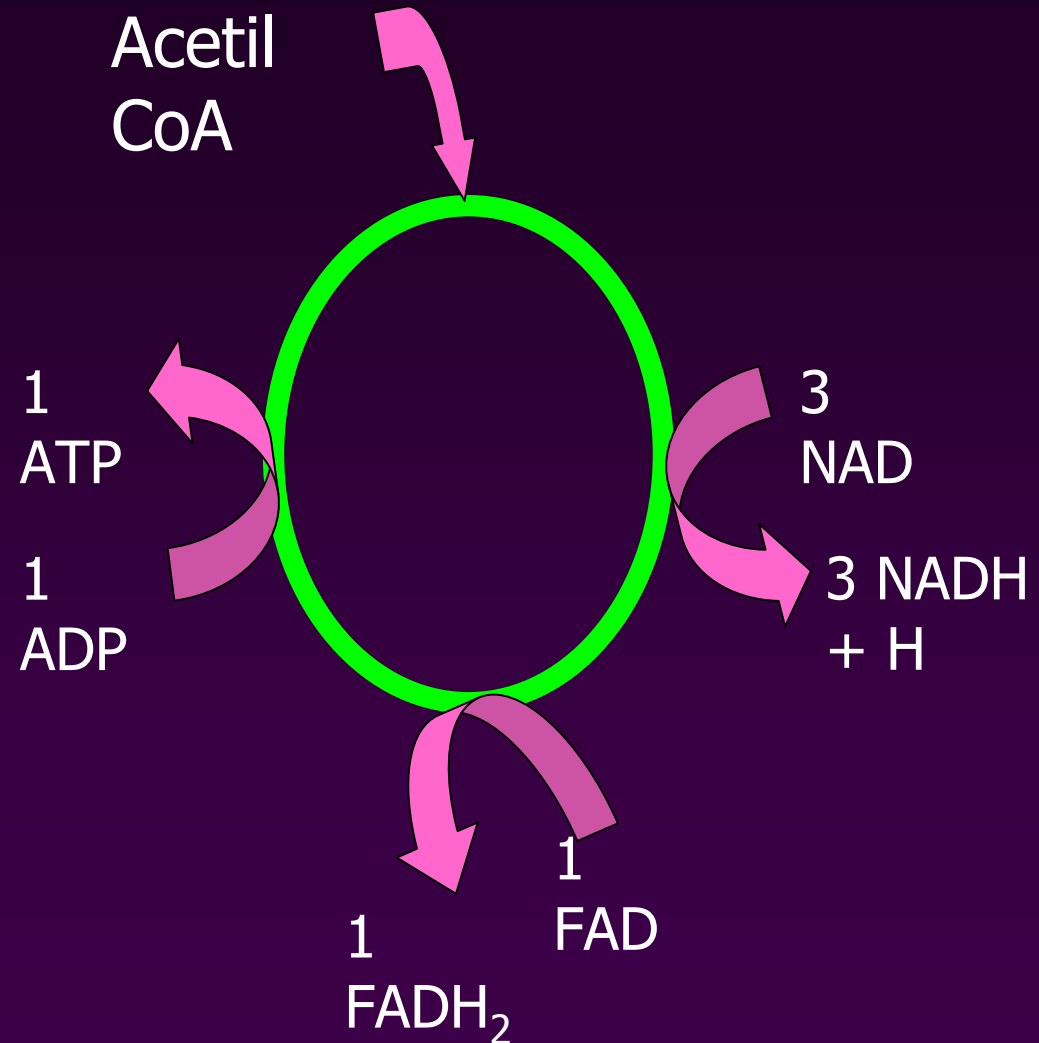
Metabolismo anaérobico del piruvato



- Lactato puede ser transportado por la sangre al hígado y usado en la gluconeogénesis

Ciclo del ATC

- En condiciones aeróbicas el ciclo ATC une el piruvato con la fosforilación oxidativa
- Occure en la mitocondria
- Genera 90% de la energía liberada a partir del alimento
- Estrategia es oxidar a Acetil-CoA a CO_2 y capturar energía como NADH(FADH₂) y ATP

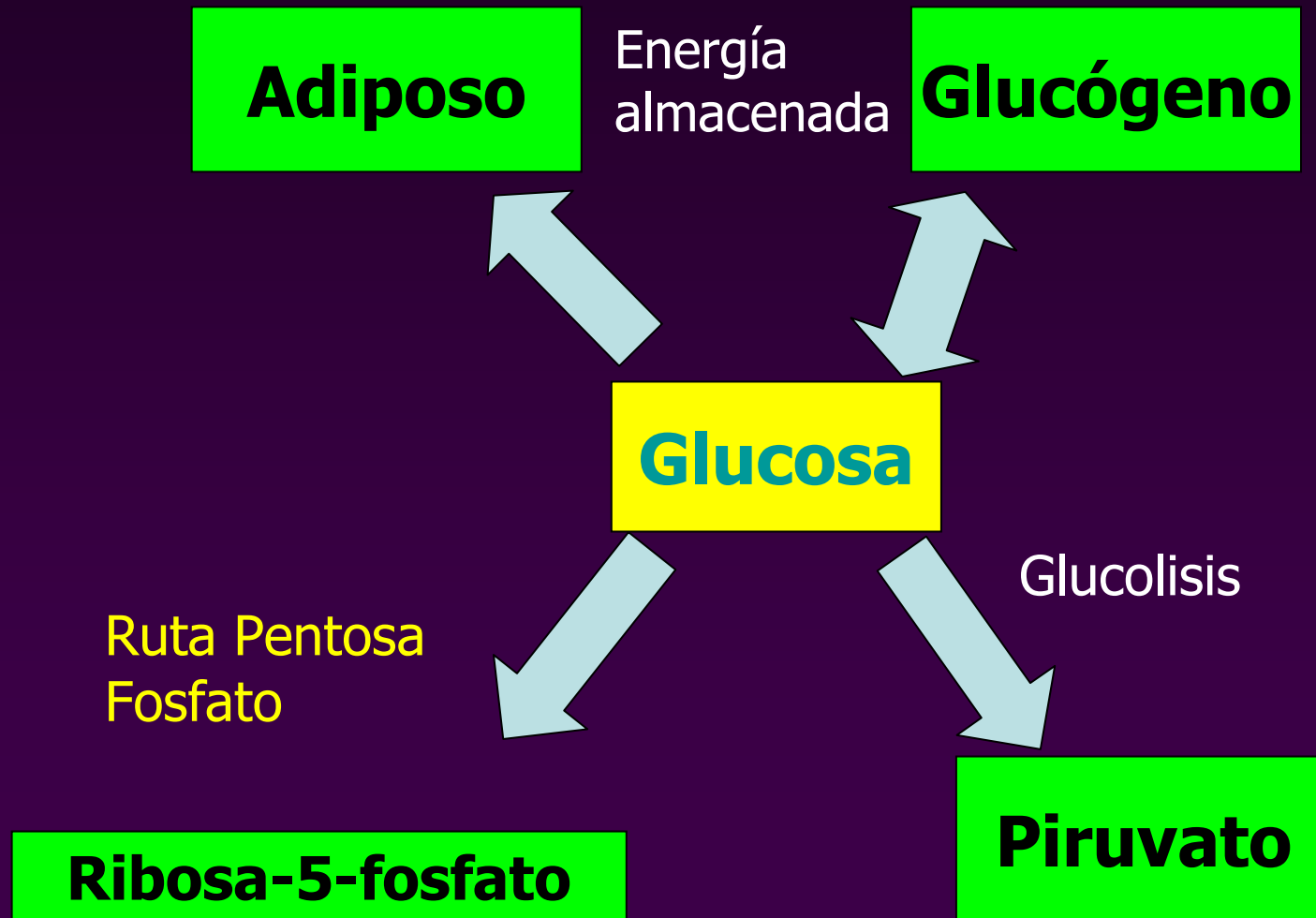


Total ATP formados a partir de la Glucosa

- Glucólisis anaeróbica – 2 ATP + 2 NADH
- Metabolismo aeróbico – glucolisis + TCA

31 ATP a partir de 1 molécula de glucosa

Utilización de la Glucosa



Ruta Pentosa Fosfato

- Metabolismo secundario de la glucosa
- Produce NADPH
 - Similar a NADH
 - Requerida para la síntesis de ácidos grasos
 - Genera las pentosas esenciales
 - Ribosa
 - Usada para síntesis de ácidos nucleicos

Resumiendo:

Glucosa:

Combustible obligado para sistema nervioso, glóbulos rojos y tejidos fetales.

Glucosa:

Combustible principal pero no obligado para otros tejidos y órganos

Glucosa:

Glándula mamaria la requiere para formación de lactosa

Destinos de la glucosa

- Estado: Animal alimentado
 - Almacenaje como glucogeno
 - Hígado
 - Músculo esquelético
 - Almacenaje como lipidos
 - Tejido adiposo
- Estado: Animal ayunado
 - Metabolizada para proveer energía
 - Nueva glucosa sintetizada

La síntesis y la degradación ocurren en todo momento a pesar de los estados

Las *tasas relativas* de síntesis y degradación cambian y están reguladas.

Estado: Animal ayunado

- ¿De donde proviene la glucosa requerida?
 - **Glucogenolisis**
 - degradación o movilización de glucógeno almacenado.
 - **Lipolisis**
 - Movilización de grasa almacenada
 - Triglicéridos = glicerol + 3 ácidos grasos
 - Glicerol puede ser usado como precursor de glucosa
 - **Proteolisis**
 - La degradación de la proteína muscular con liberación de áa
 - Alanina puede ser usada como precursor de glucógeno

Gluconeogenesis

- Síntesis de glucosa a partir de precursores no-carbohidratos durante condiciones de ayuno en monogástricos

- Glicerol
- Amino ácidos
- Lactato
- Piruvato

Aporta los esqueletos carbonados

- Ocorre principalmente en hígado, pero también ocurre en riñón

Homeostasis de la glucosa sanguínea

- 80-100 mg/dl es el rango normal de glucosa en sangre en no-rumiantes

¿Como se mantiene?

Metabolismo en monogástricos

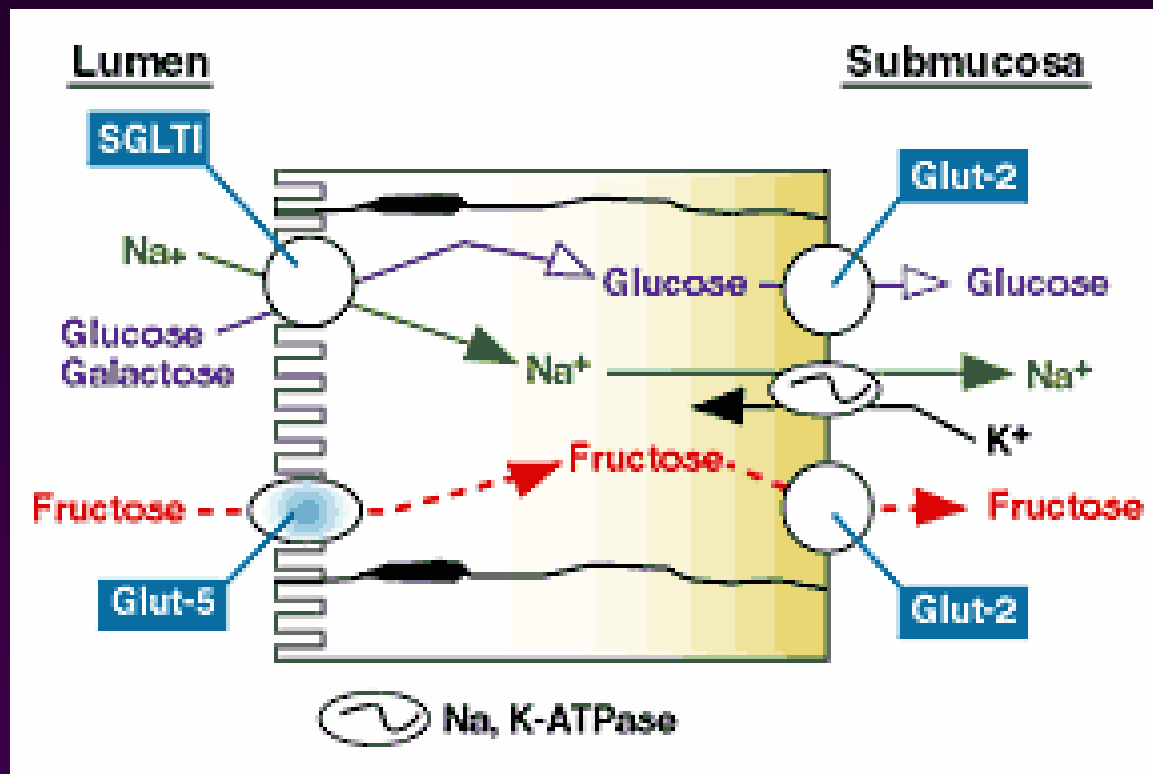
**Regulación de la glucosa
sanguínea**

Regulación coordinada

- **Entrada de glucosa a las células**
- **Regulación coordinada entre glucólisis y gluconeogénesis**

Entrada de glucosa a las células

Recordamos...



(Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, NY, 1994. pp. 1751-1772)

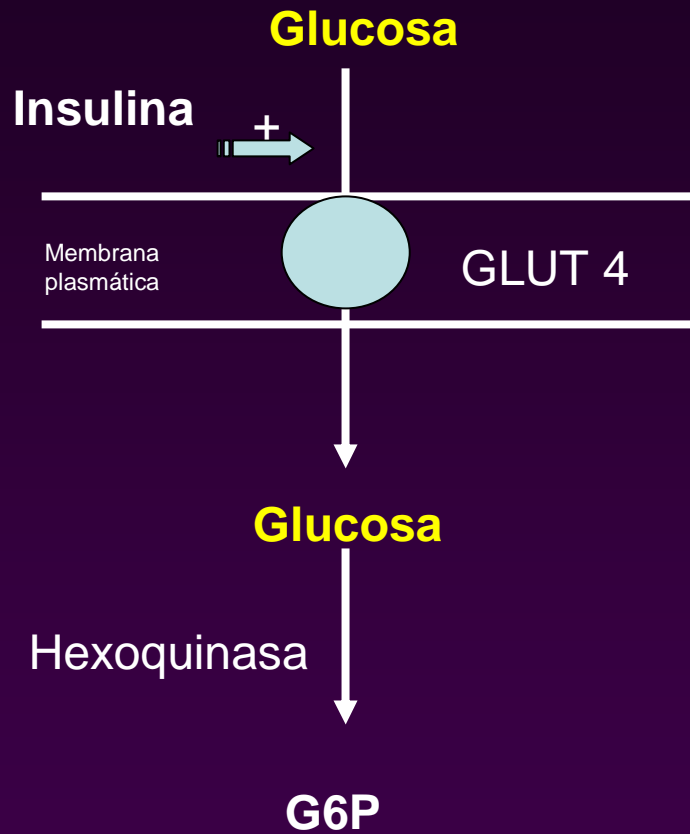
Entrada de glucosa a las células

Cada transportador de glucosa -familia de GLUT- tiene un rol específico en el metabolismo de la glucosa que está determinado por su nivel de expresión en cada tejido, por la especificidad de sustrato y por sus K_m .

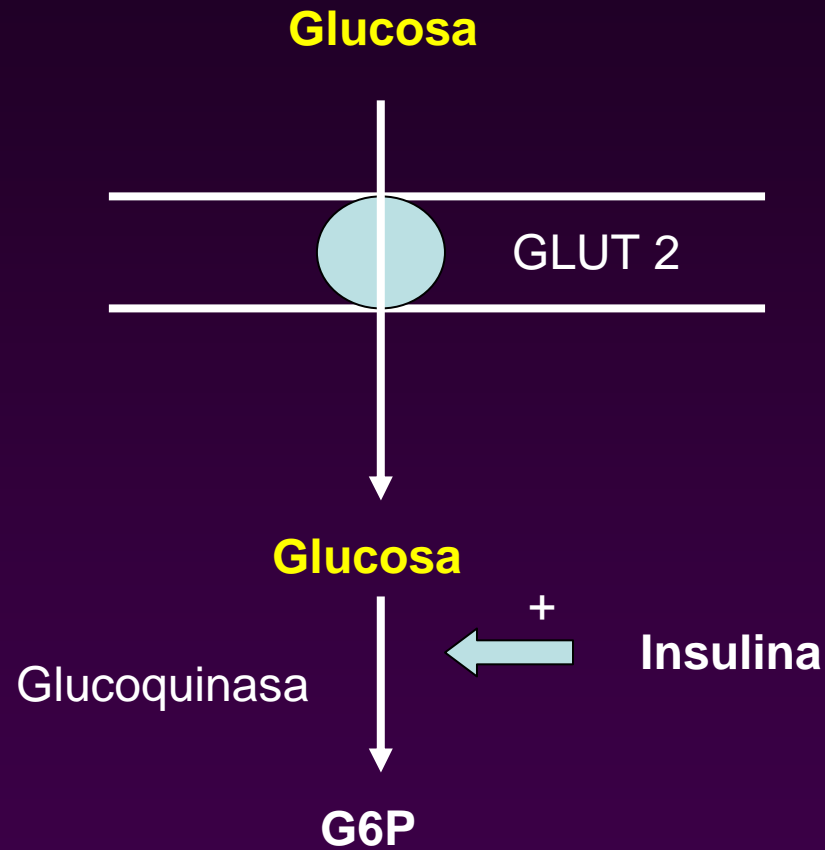
Cada transportador de glucosa -familia de GLUT- tiene un rol específico en el metabolismo de la glucosa que está determinado por su nivel de expresión en cada tejido, por la especificidad de sustrato y por sus km.

Propiedades de las proteínas transportadoras de glucosa		
Transportador	Tejidos	Funciones
GLUT 1	Mayoría de las células, abundante en eritrocitos	Transportadores basales de G
GLUT 2	Hígado, células beta del páncreas, hipotálamo, membrana basolateral del intestino delgado y células renales	Alta capacidad de transporte
GLUT 3	Neuronas, placenta, testículos	Alta afinidad por glucosa
GLUT 4	Músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo	El nivel de expresión es regulado por insulina.
GLUT 5	Mucosa de intestino delgado.	Fructosa

MUSCULO/TEJIDO ADIPOSO



HIGADO / CEL BETA PANCREAS

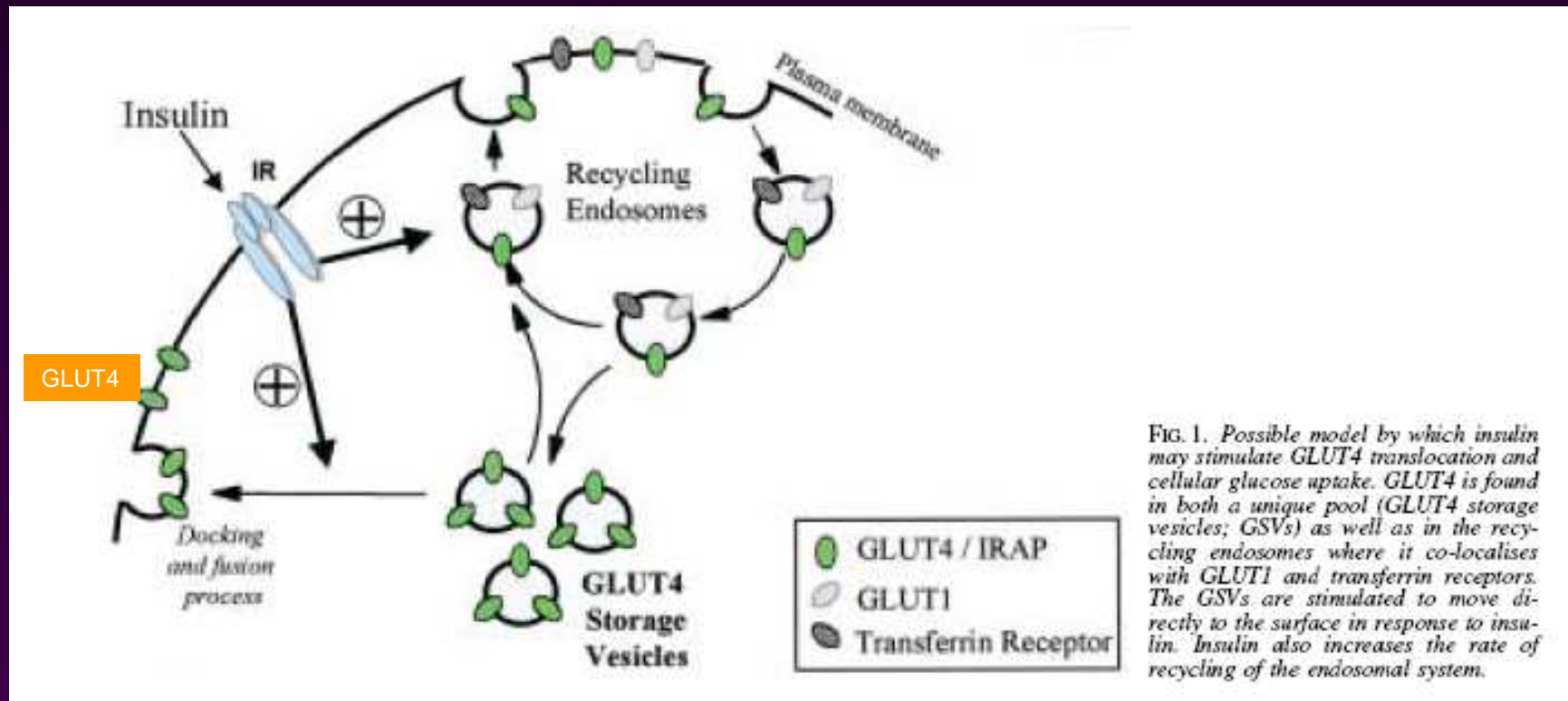


Una vez que la glucosa entra a la célula es rápidamente fosforilada a G6P. La fosforilación de la glucosa es catalizada por la glucoquinasa en hígado y por la hexoquinasa en músculo y en otros tejidos.

El transporte neto de la glucosa es inducido por la insulina

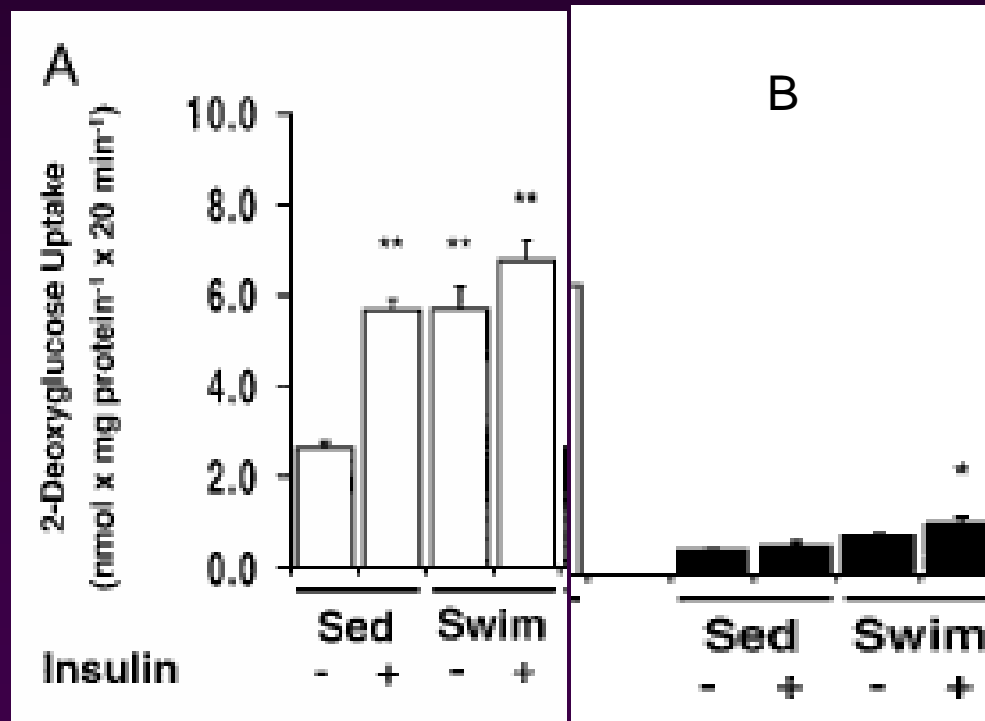
GLUT 4 Transportador de Glucosa sensible a la insulina

Estimulación de la insulina en la traslocación del GLUT4



El transporte de G se considera un paso limitante en la entrada celular y en el metabolismo de los tejidos insulino-dependientes como el músculo esquelético.

Efecto del ejercicio y la insulina en la entrada de G en tejido muscular en ratones salvajes y deficientes en GLUT4



La insulina y la contracción muscular son potentes estimuladores del transporte de G en el músculo esquelético

Hormonas en metabolismo de CHO

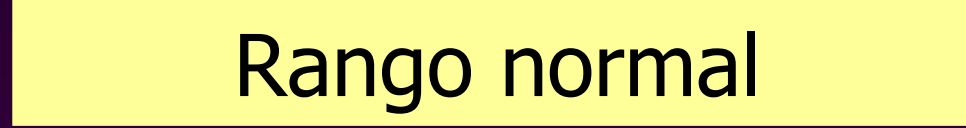
Rango de
concentración
de glucosa en
sangre



Insulina



Rango normal



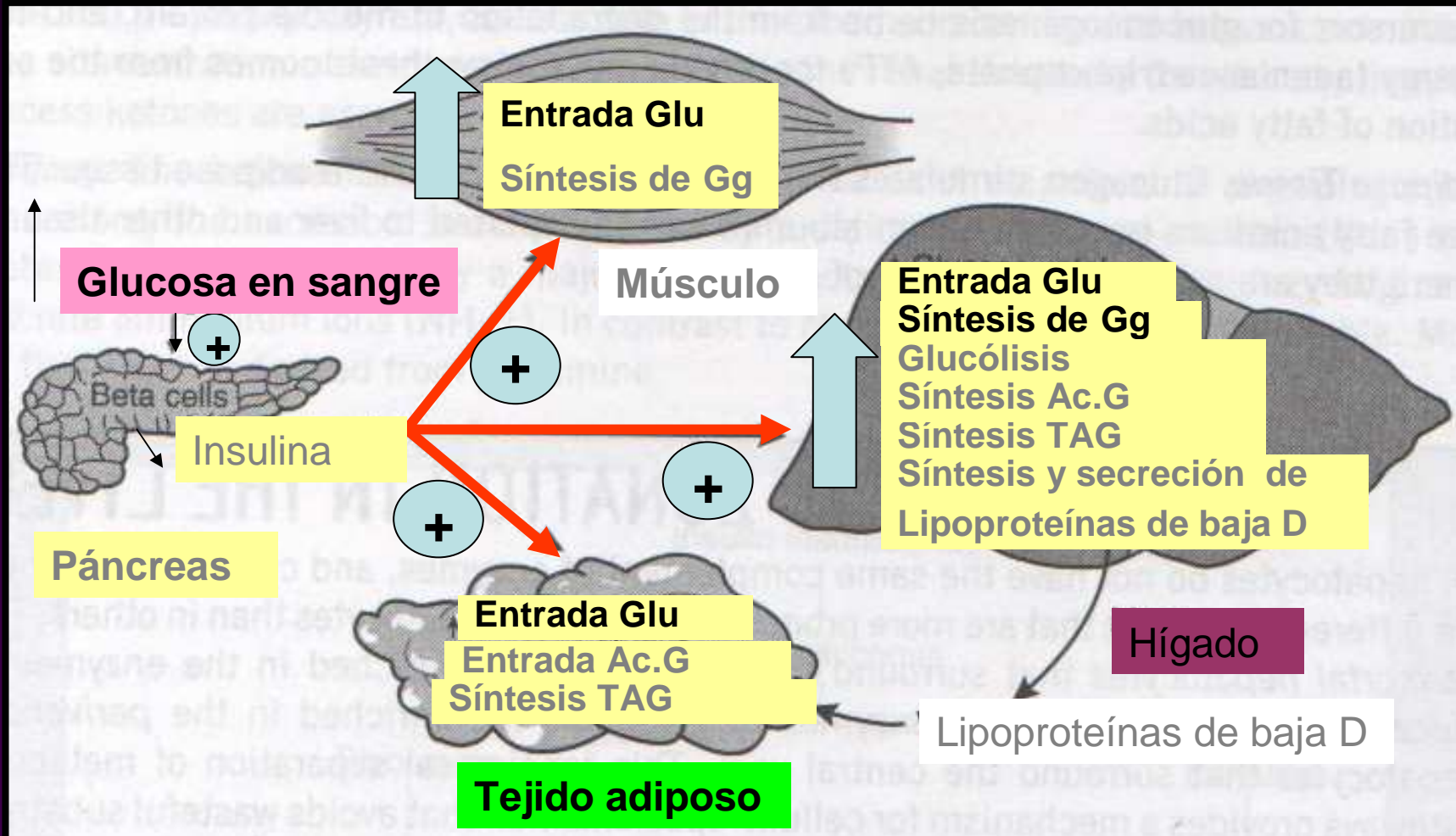
Glucagon



OTRAS HORMONAS INVOLUCRADAS QUE INCREMENTAN LOS NIVELES DE GLUCOSA:

- GLUCOCORTICOIDES, EPINEFRINA,,GH Y ACTH

Señal: elevada glucosa en sangre: liberación de insulina



Insulina

Hígado:

- Estimula al hígado al almacenaje de la glucosa en glucógeno
- Activa varias enzimas que están directamente involucradas en la síntesis de glucógeno



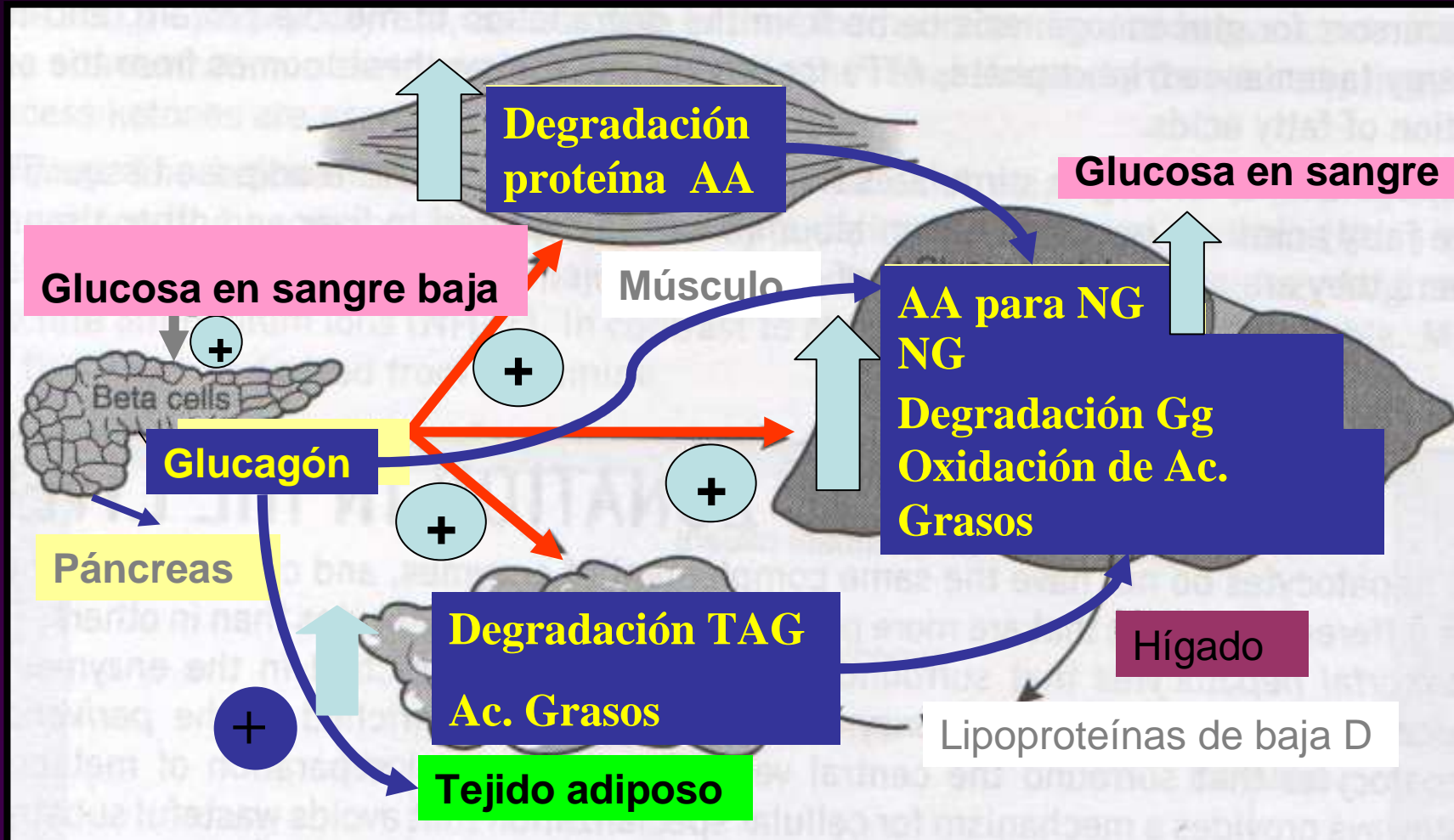
Insulina promueve la entrada de glucosa al músculo y tejido adiposo

- GLUT4 dependiente de la insulina-

- **Músculo:** Insulina estimula el transporte de glucosa hacia el músculo (GLUT4) donde se restablece la reserva de glucógeno la cual será usada exclusivamente por el músculo como fuente de energía

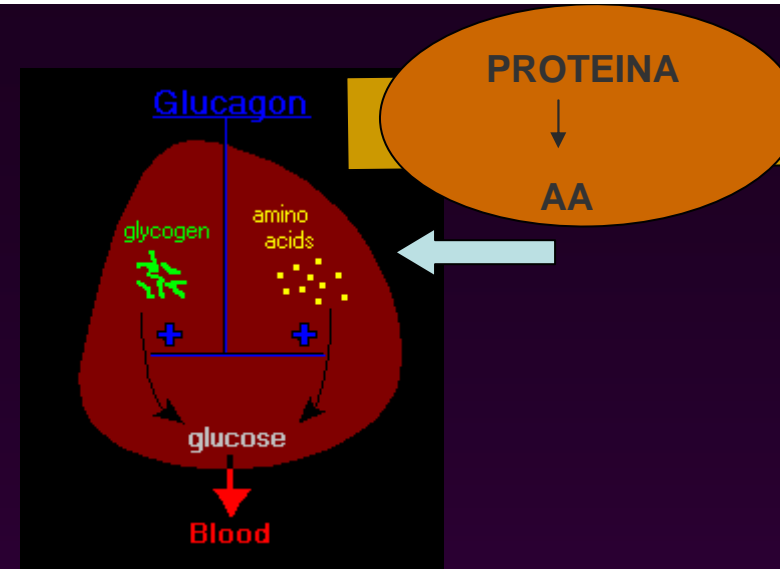
- **Tejido Adiposo:** La insulina estimula el transporte de glucosa hacia el tejido adiposo (GLUT4) donde es usada para la síntesis de α glicerol fosfato, precursor de TAG.
- En red capilar del tejido adiposo la insulina estimula la liberación de ácidos grasos a partir de las lipoproteínas y quilomicrones permitiendo así la entrada de ácidos grasos. Inhibe la lipasa intracelular que hidroliza los TAG para la liberación de ácidos grasos. Indirectamente estimula la acumulación de grasa.

Señal: baja glucosa en sangre: liberación de glucagón



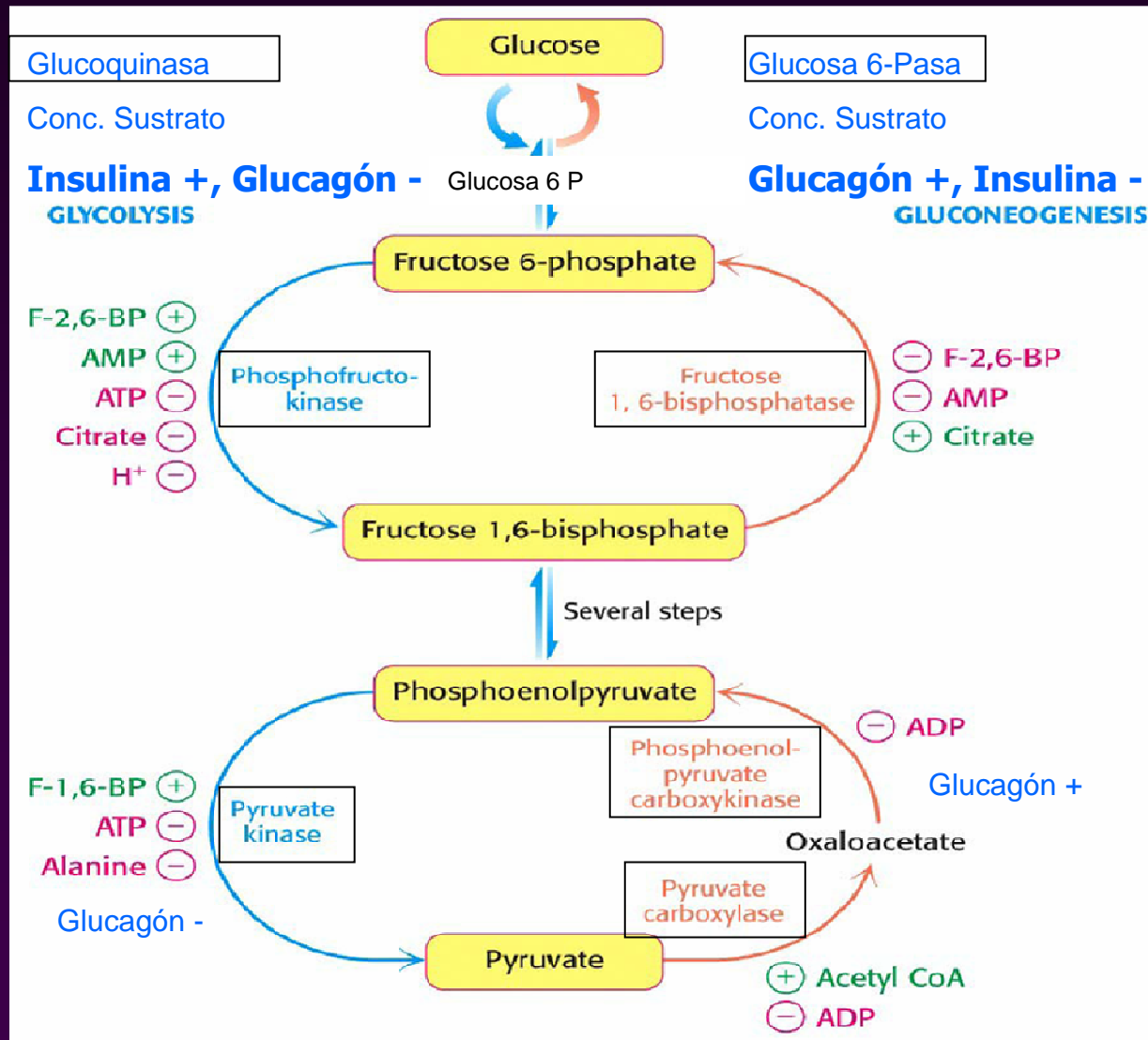
Glucagón

Hígado: Estimula la degradación de glucógeno



- Es la manera más rápida de incrementar glucosa en sangre.
- Estimula la gluconeogénesis a través de activación de enzimas clave

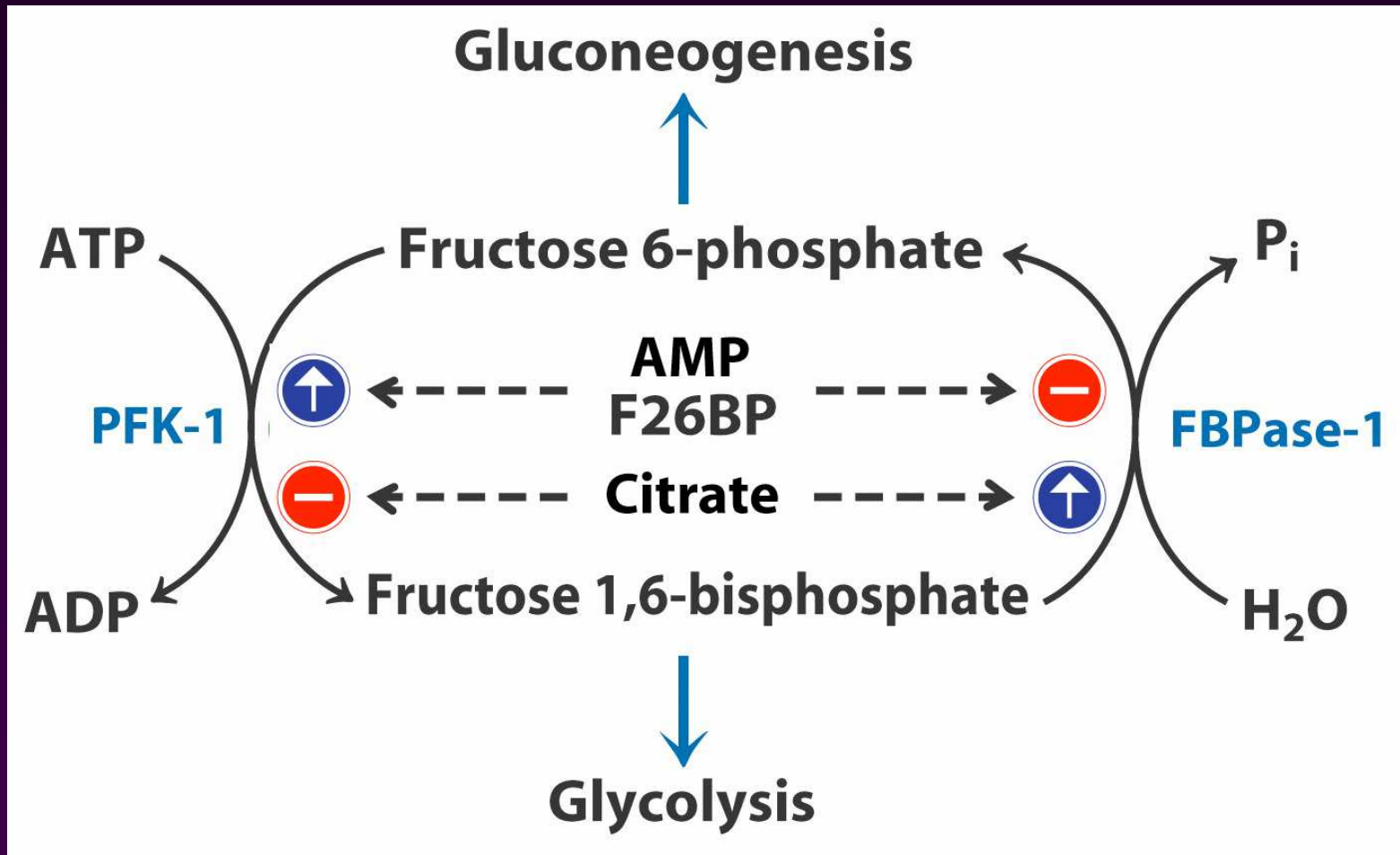
Regulación coordinada entre glucólisis y gluconeogénesis



Están reguladas por similares moléculas efectoras pero en direcciones opuestas

- GK vs G6P'tasa
- PFK-1 vs FBP'tasa
- PK vs PC&PEPCK

Las tasas relativas de síntesis y degradación de glucosa cambian y son reguladas por las enzimas claves



Metabolismo en rumiantes

Utilización de la glucosa

AGV- DESTINOS METABOLICOS

Acético:

- Oxidado vía Ciclo ATC para dar energía
- Síntesis de ácidos grasos en tejido adiposo y en leche

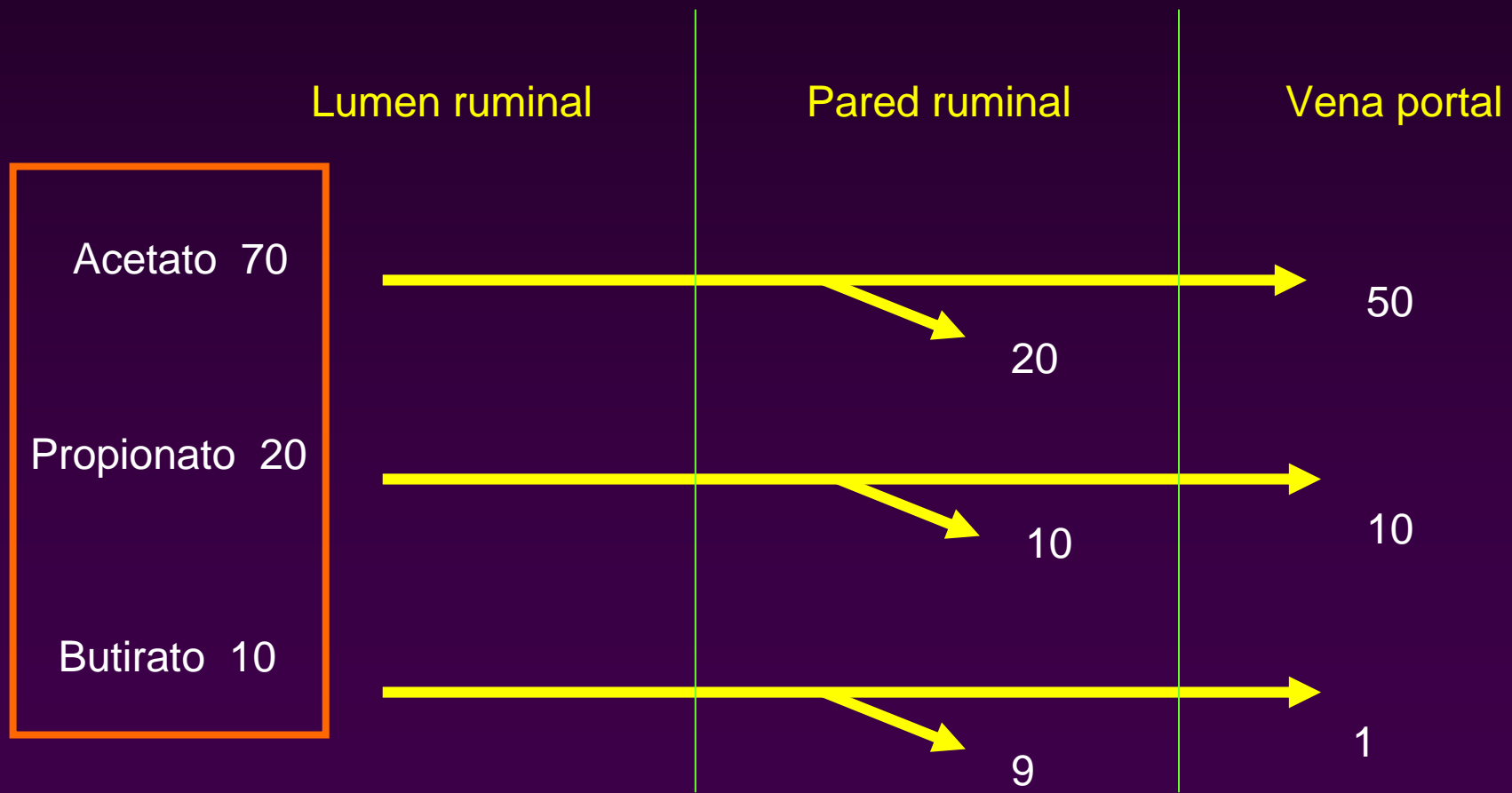
Propiónico:

- Oxidado para dar E
- Convertido a glucosa por NG

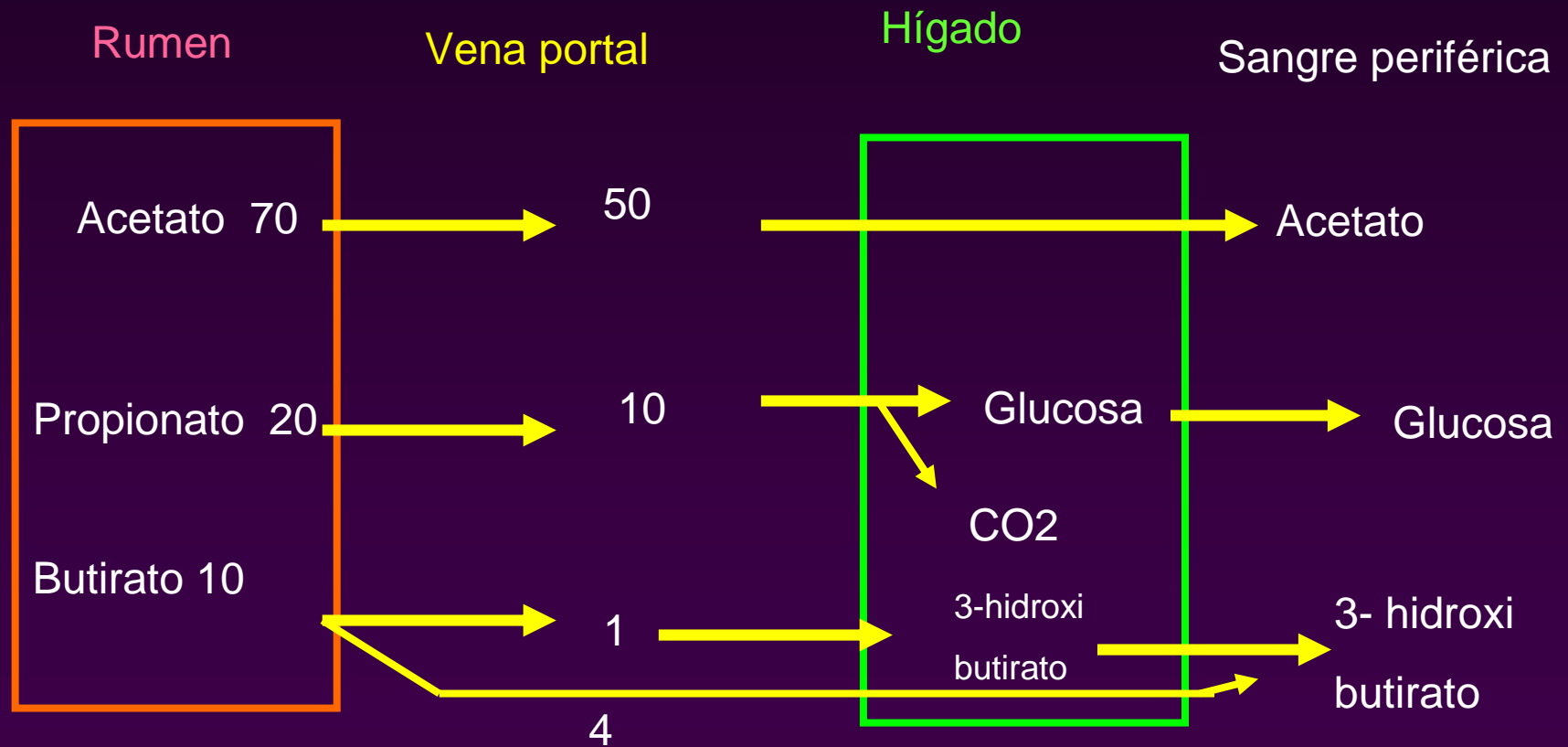
Butírico:

- Oxidado en tejidos cardiaco y muscular esquelético para dar E
- Síntesis de ácidos grasos en tejido adiposo y mamario

Repasando absorción de AGV



Metabolismo hepático de los AGV



Requirimientos de Glucosa de los rumiantes

1. Sistema nervioso
Fuente de energía y de carbono
2. Síntesis de TAG
NADPH
Glicerol
3. Tejidos viscerales
4. Preñez
Requerimientos fetales de energía
5. Lactación
Azúcar de la leche: lactosa

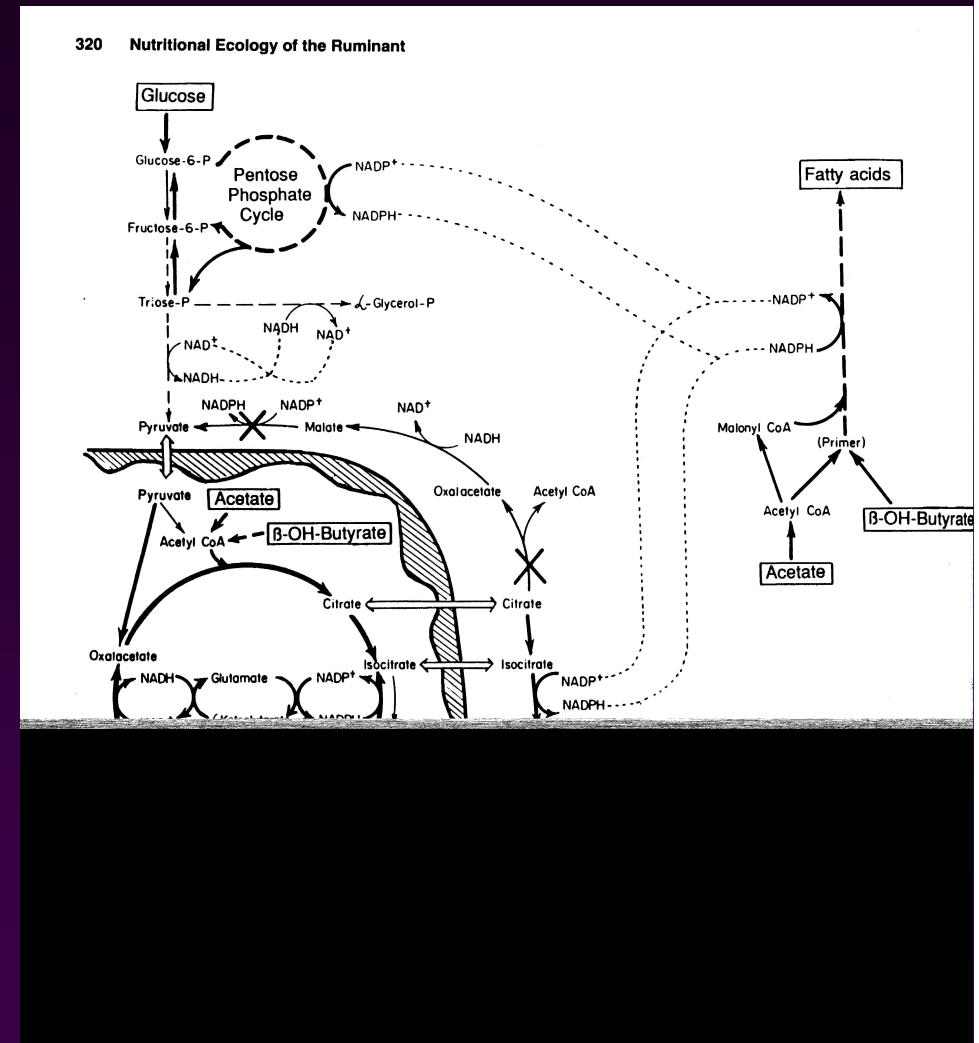
Los requerimientos son similares a las de los monogástricos, pero el aporte de G a través de la absorción en ID es mucho menor (hasta un 25% de la G requerida puede provenir de absorción intestinal-Hungtinton 1997)

Estrategias en la conservación de Glucosa en Rumiantes

1. Obtiene la mayor parte de la G requerida a través de la gluconeogenesis
2. Baja actividad hexokinasa en el hígado (órgano fabricante o proveedor de G, no está adaptado para captar G)
3. Glucosa no es usada como fuente de C para la síntesis de Ac. Grasos (enzimas limitantes: citrato liasa y malato deshidrogenasa).
 - Glicerol es requerido para la síntesis de TAG y proviene de la glucosa
 - Acetato aporta los carbonos para la síntesis de ácidos grasos- produce Acetil CoA citosólico precursor de los AG y Acetil CoA intramitocondrial que será utilizado con fines energéticos

- **Porqué la glucosa no es fuente de C para la síntesis de ácidos grasos en rumiantes?**

- **Enzimas limitantes**
 - **Bauman**
 - Citrato liasa**
 - Malato deshidrogenasa**
 - **Baldwin**
 - Piruvato kinasa**
 - Piruvato deshidrogenasa**
- **Uso de glucosa para la síntesis de ácidos grasos**
 - **Aporte de NADPH**
 - **Síntesis de glicerol**



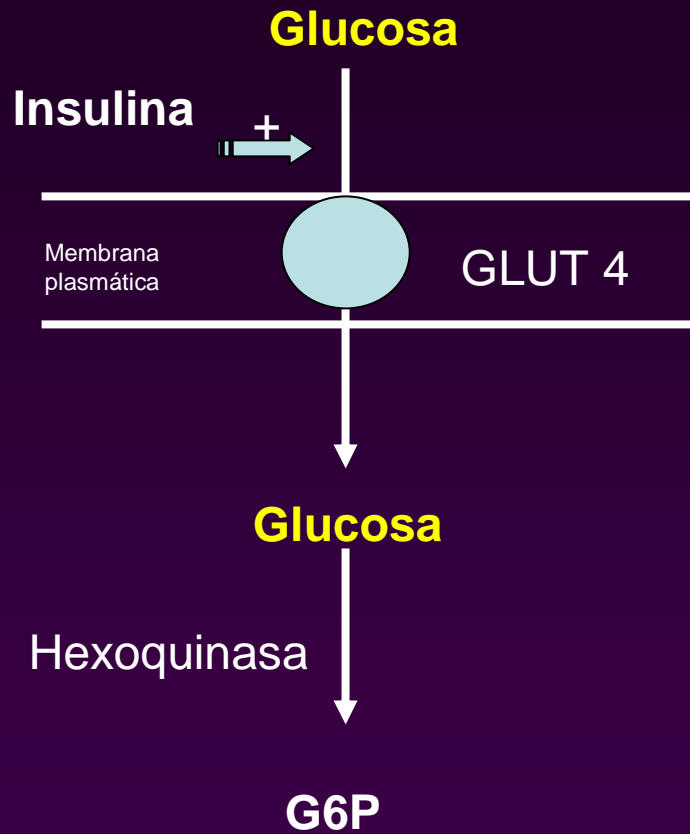
4. Baja concentración de G en sangre (45-65 mg/dl) y menor fluctuación diaria

- Bajas concentraciones de G en los eritrocitos

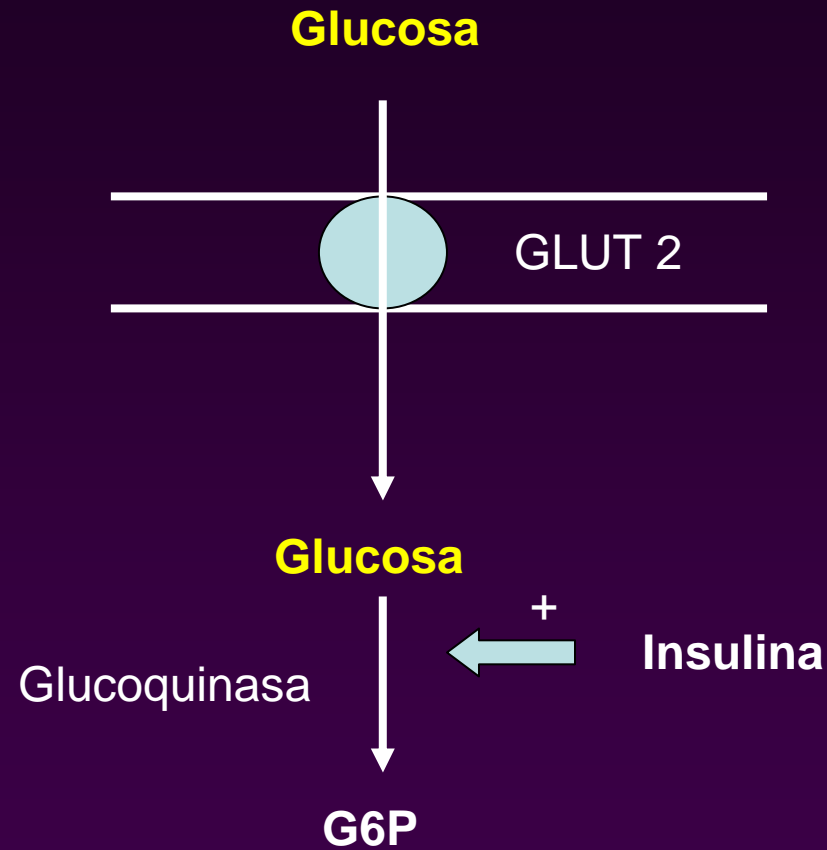
Menor fluctuación es debido a:

- Consumen en un régimen más continuo que los monogástricos
- Continua producción de AGV
- Continua gluconeogenesis

MUSCULO/TEJIDO ADIPOSO



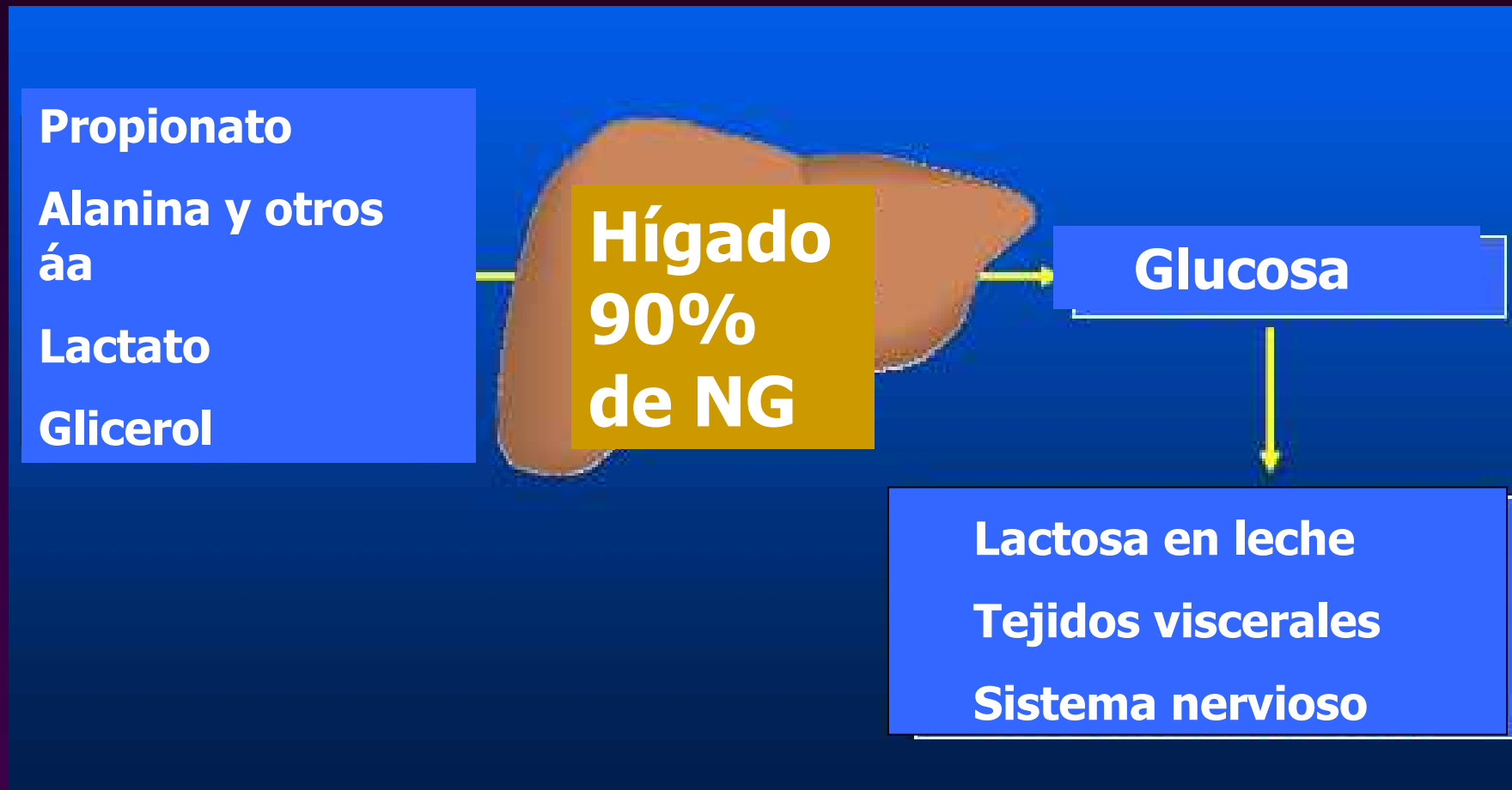
HIGADO / CEL BETA PANCREAS



Una vez que la glucosa entra a la célula es rápidamente fosforilada a G6P. La fosforilación de la glucosa es catalizada por la glucoquinasa en hígado y por la hexoquinasa en músculo y en otros tejidos.

El transporte neto de la glucosa es inducido por la insulina

Los rumiantes se apoyan en la glucogénesis hepática



Estimación de la utilización metabólica de glucosa en una vaca lechera que produce 30 kg de leche (Adaptado de Sauvant y Chilliard, 1980)



Precursores de la NG en animal bien alimentado

- 1. Propionato:** proviene de la fermentación ruminal
- 2. Lactato:** proviene de la digestión bacteriana en rumen si la alimentación es rica en grano. También se produce lactato por transformación parcial del C3 en la pared ruminal, durante la absorción de este AGV
- 3. Aminoácidos:** alanina y glutamina principalmente provienen de la alimentación y del metabolismo
- 4. Glicerol:** proveniente de la lipólisis que ocurre en el adipocito, es vertido a la sangre y captado por el hígado

Los precursores entran a la vía NG a diferentes niveles

- El propionato entra a nivel del ác. Succínico intramitocondrial, pasa a OAA y continúa vía NG
- El lactato entra a nivel del piruvato con el que está en equilibrio
- Los aminoácidos sufren transaminaciones y desaminaciones en el hígado, la alanina pasa a piruvato y otros áa pueden incorporarse a la NG por el piruvato o por otros metabolitos
- El glicerol entra a nivel de las triosafosfatos

Regulación de la gluconeogénesis

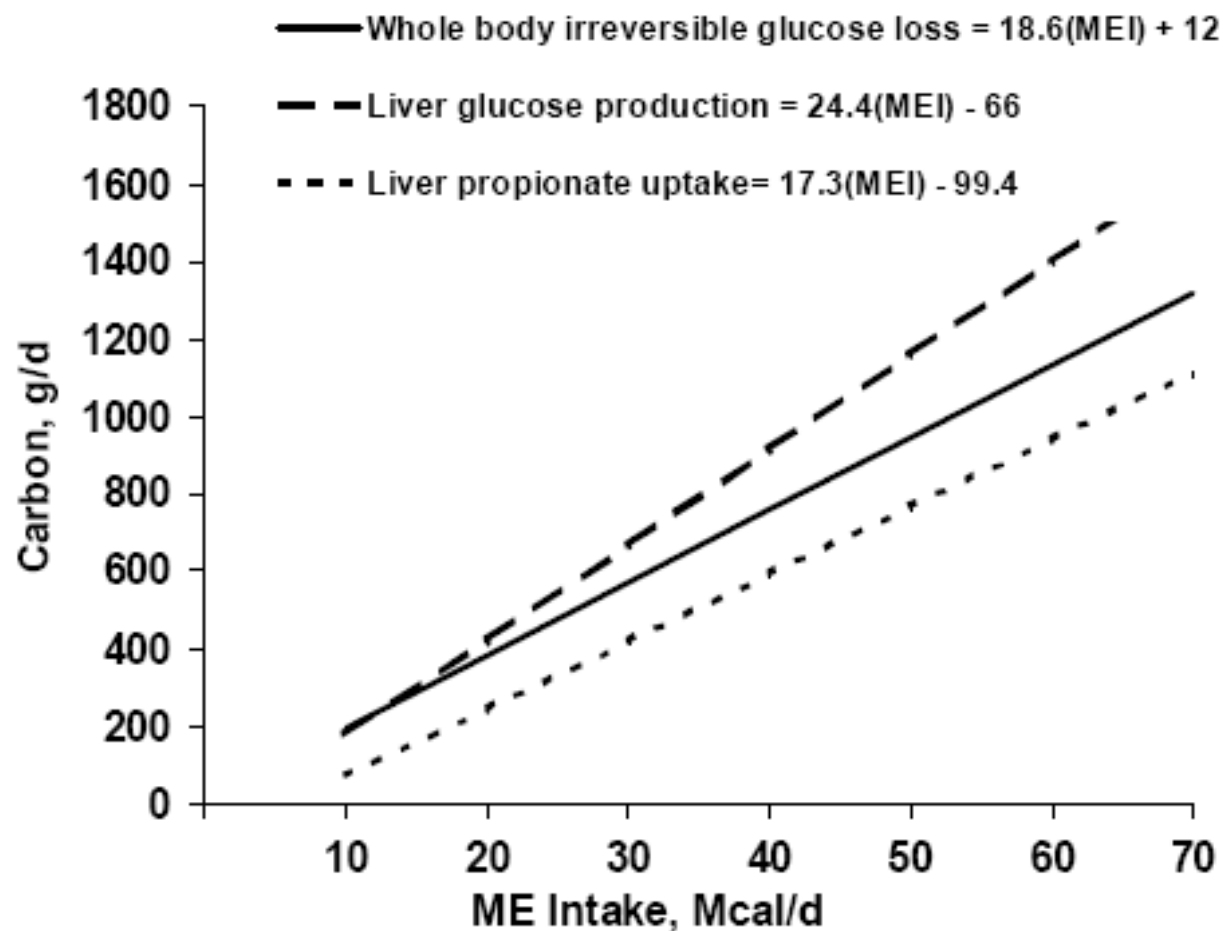
Regulación coordinada entre glucólisis y gluconeogénesis.

La intensidad de la gluconeogénesis depende del **nivel de alimentación**. En el rumiante la enzimas NG están siempre muy activas en el animal alimentado. Reflejo de los hábitos alimenticios, no tienen que hacer frente a elevaciones bruscas de glucosa

Regulación hormonal: glucagón, GH, glucocorticoides y las catecolaminas **estimulan la NG**

Insulina **frena la NG** hepática, sin embargo la NG propionato dependiente no es afectada por la insulina, privilegiándose así la utilización de este sustrato en detrimento de los demás cuando la insulinemia es alta (postprandial).

Gluconeogénesis- relación con el consumo de energía



Regresión entre las pérdidas irreversibles de glucosa en todo el organismo (—), la producción de glucosa por el hígado (---) y la entrada de propionato al hígado (.....) y el consumo de EM. Revisión de trabajos de la literatura

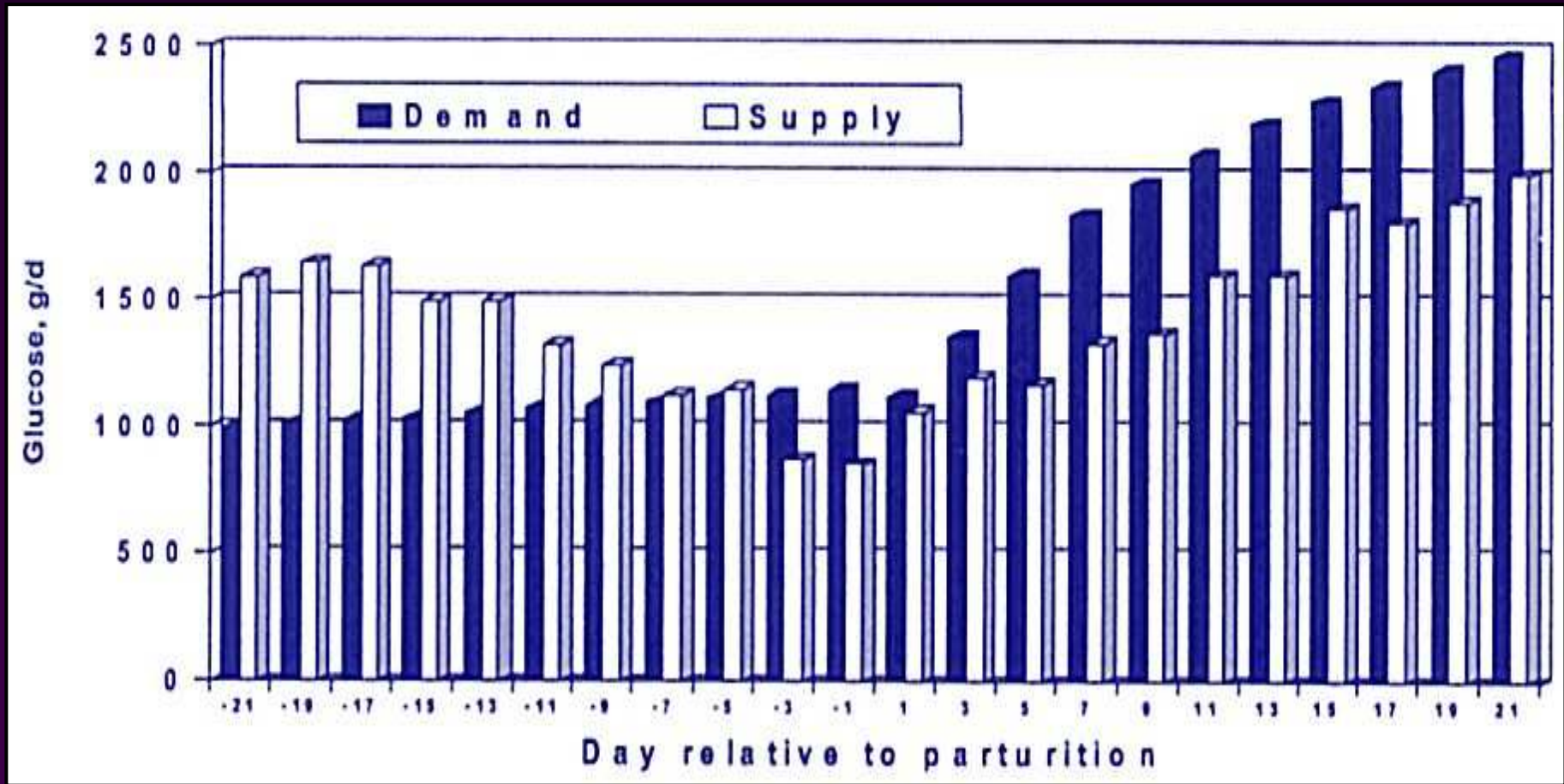
Que ocurre en los períodos de déficit energético ?

Ejemplo típico: período de transición – periparto- en la vaca lechera. Altos requerimientos del feto y altos requerimientos para producción de calostro

La utilización periférica de la glucosa se hace mínima en los tejidos y órganos no involucrados en la producción (insensibilidad de los tejidos a la insulina) y la NG es máxima a partir de precursores distintos del propionato (aminoácidos, lactato y glicerol)

Disminuye la relación I/G indicando un aumento del glucagón promoviendo la NG

Demanda de glucosa vs aporte de glucosa en vaca lechera



Overton 1998 & Douglas 1998

Principal adaptación de los rumiantes ante la demanda repentina de incrementos en las necesidades de glucosa:

Hipótesis

Incremento en el uso de aminoácidos para síntesis de G en el hígado

Además de la movilización de tejido adiposo en la lactación temprana, vacas lecheras movilizarían proteína por degradación del músculo esquelético

Implicancias prácticas: necesidades de proteína en la dieta en el período de transición.

T R. Overton et al. 1999 3 experimentos seriados

1er experimento – modelo ovino para incrementar las demandas de G y estudiar el metabolismo de la G en el hígado

Inyección de florizina (potente inhibidor del transporte de la glucosa en los túbulos renales que bloquea la reabsorción tubular proximal de la glucosa), por lo tanto, se excreta G en orina y se simula incrementos en la demanda de G

Dosis incrementales: 0, 0.5, 1 y 2 g/día cada intervalos de 8 h

Concentración de metabolitos:

Hormonas: Glucagón – Incrementó

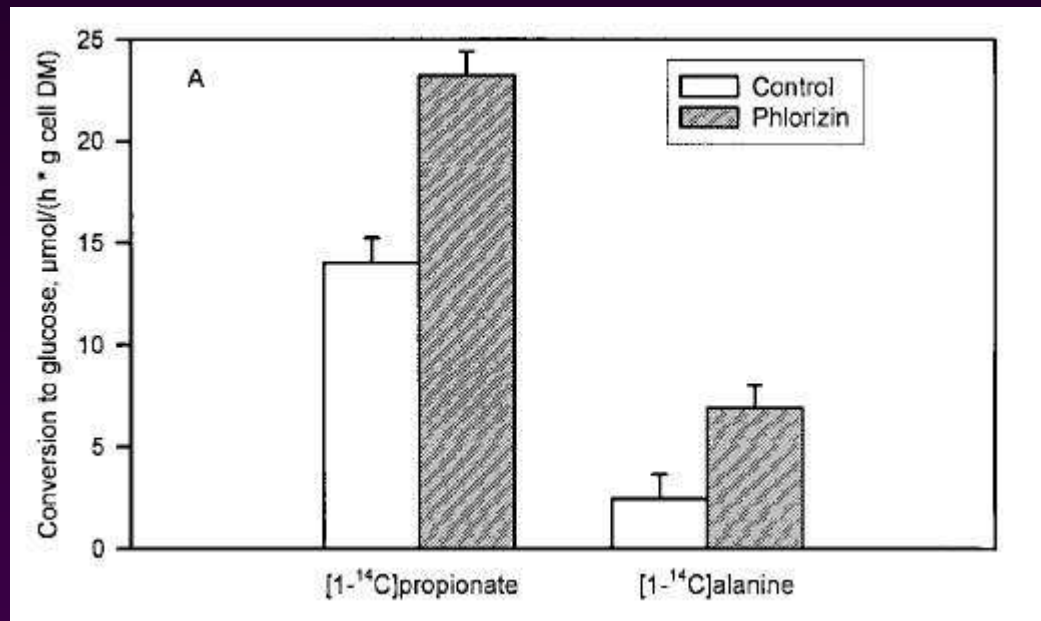
I/G- disminuyó

Urea en plasma - incrementó

Aumento de la NG a partir de aminoácidos

T R. Overton et al. 1999 3 experimentos seriados

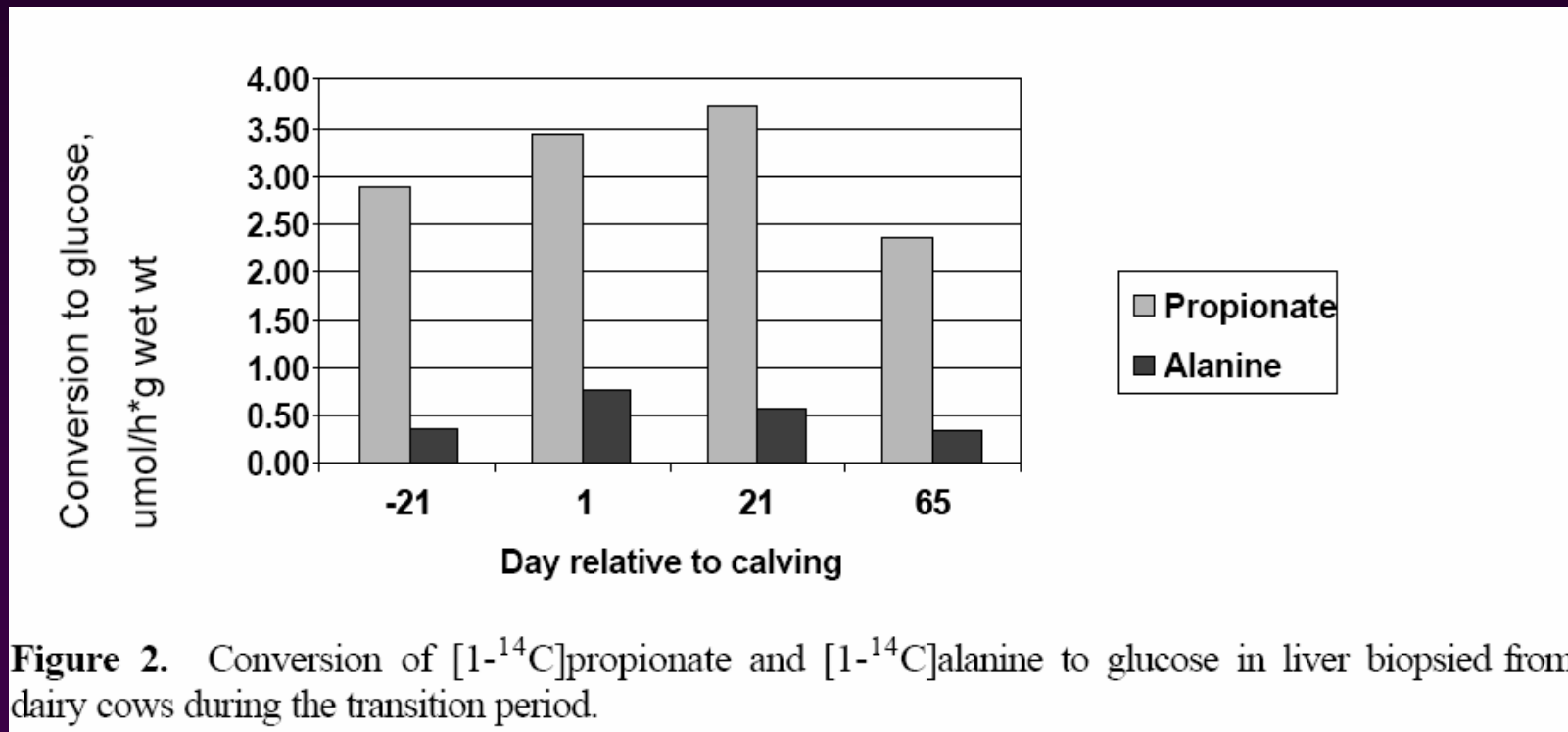
Continuación del exp 1 – modelo ovino - estudio de los hepatocitos de los animales tratados con florizina



Se incrementa la habilidad de uso de alanina para síntesis de G cuando la demanda se incrementa sustancialmente

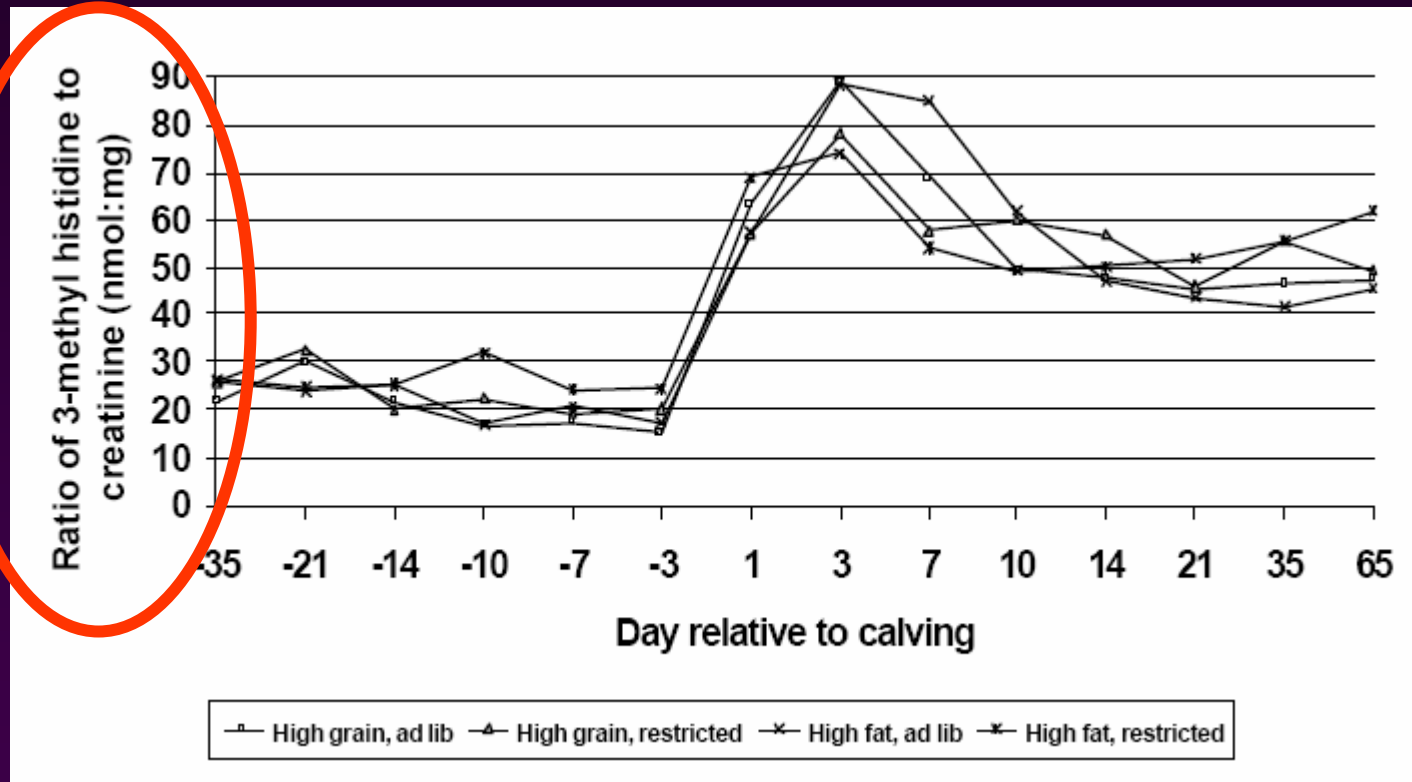
T R. Overton et al. 1999 3 experimentos seriados

2do experimento- Biopsias de hígado de vacas lecheras



Se incrementa la habilidad de uso de alanina para síntesis de G cuando la demanda se incrementa sustancialmente

3er. experimento – vacas lecheras – alimentadas con distintas dietas ad libitum o al 80% de los requerimientos



Medida de catabolismo proteico – Implicancias en la formulación de dietas – proteínas y aminoácidos

Ejemplo

Ejemplo

Control metabólico de la producción de calostro en ovejas. Banchero y Quintans 2004

Hipótesis: suplementación con grano de maíz partido durante la última semana de preñez incrementará la síntesis de lactosa y consecuentemente la producción de calostro

Materiales y métodos: - 30 ovejas preñadas con únicos U
- 30 ovejas preñadas con mellizos M

Control: U - consumían dieta basal 1 Kg de heno alfalfa/día

M- consumían dieta basal 1.4 Kg de heno alfalfa/día

Suplementadas: 14 días antes del parto se les ofreció maíz partido cantidades graduales: 0.2, 0.3,0.7 kg/día y 7 días antes 0.75 kg/d

Algunos resultados:

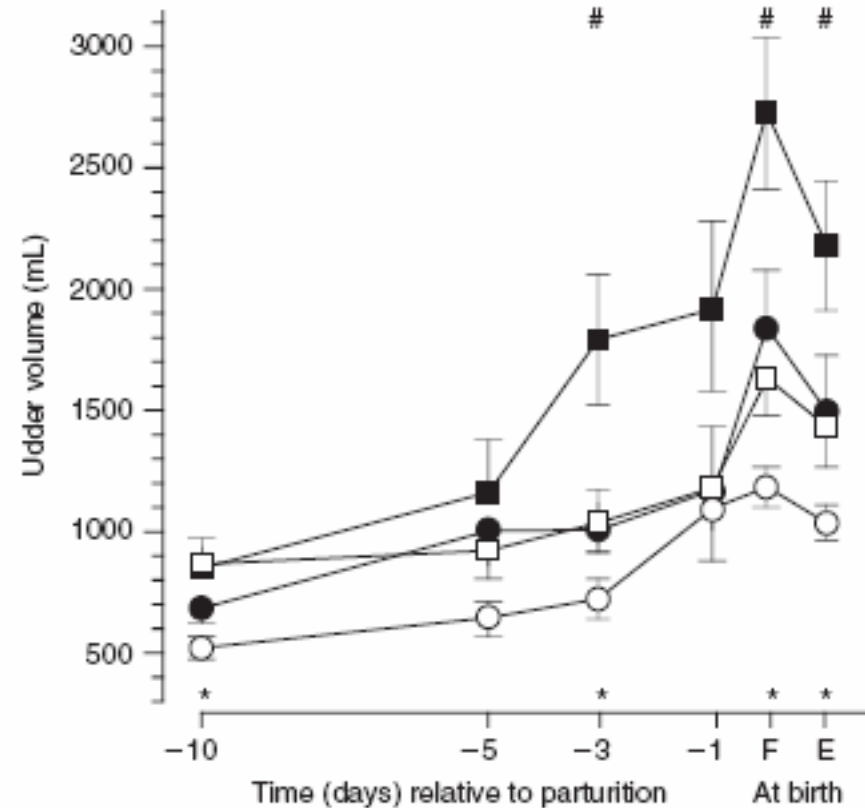
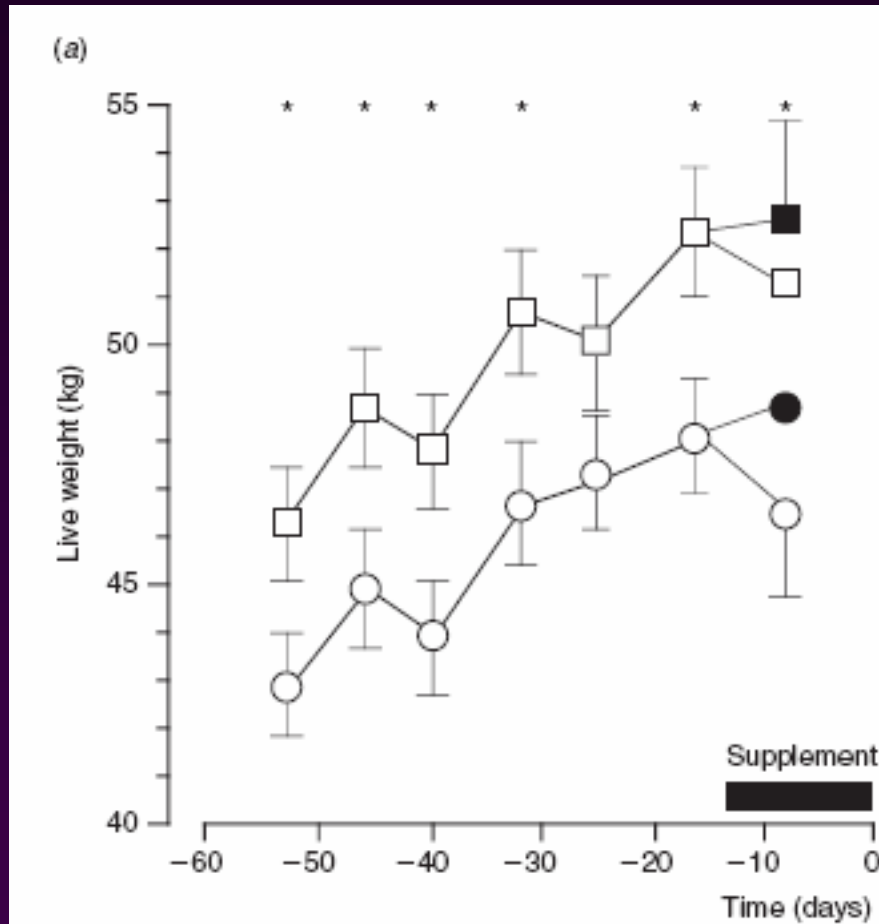


Fig. 2. Udder volume during the last 10 days of gestation in Corriedale ewes bearing single fetuses fed a supplement of cracked maize (●) or no supplement (○) and in ewes bearing twin fetuses supplemented (■) or unsupplemented (□). * $P < 0.05$ for birth type; # $P < 0.05$ for treatment; F = full udder volume; E = empty udder volume.

Table 5. Amount of metabolisable energy (from fat, lactose and protein) and protein secreted in the colostrum accumulated at parturition and produced from parturition up to 10 h after birth in single- and twin-bearing Corriedale ewes supplemented with maize or unsupplemented in the week before lambing

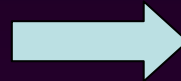
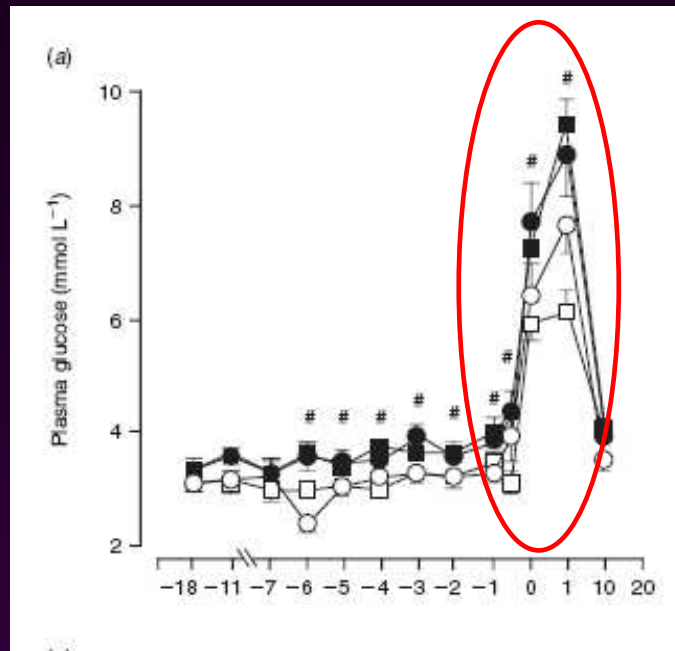
	Single		Twin		Significance	
	Control	Supplemented	Control	Supplemented	BT	Treat
ME secreted (MJ)						
At parturition	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.8 ± 0.2	2.1 ± 0.9	NS	*
Parturition to 10 h	1.4 ± 0.2	1.8 ± 0.3	2.0 ± 0.3	3.3 ± 0.5	**	*
Total ME	1.9 ± 0.3	2.9 ± 0.4	2.8 ± 0.5	5.4 ± 1.0	**	**
Protein secreted (g)						
At parturition	24.8 ± 4.5	47.3 ± 6.5	37.8 ± 7.8	74.9 ± 14.2	*	**
Parturition to 10 h	35.2 ± 4.7	38.4 ± 6.9	53.5 ± 8.4	73.8 ± 10.5	***	NS
Total protein	60 ± 8.5	85.7 ± 11.4	91.3 ± 14.5	148.7 ± 17.0	***	***

Data are the mean ± s.e.m.

BT, birth type (single or twin); Treat, treatment (control or supplemented); ME, metabolisable energy.

Significant differences for values within rows: * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$. NS, values within rows are not significantly different.

Incremento del calostro acumulado al nacer y su síntesis a las 10 h siguientes

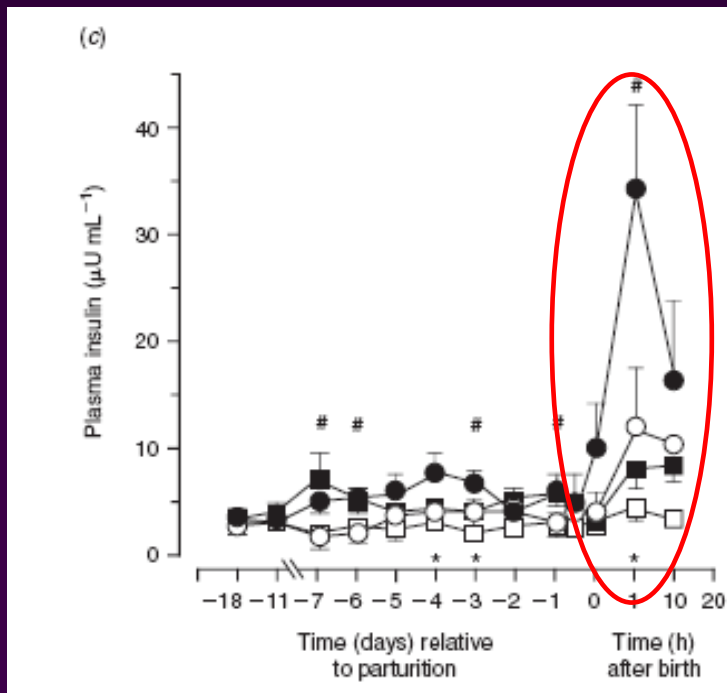


Mayor glucosa en sangre
 Mayor entrada de glucosa a mama
 > propionato?
 > almidón en ID?

Teorías:

-La absorción por ID se destina a cubrir necesidades de tejidos viscerales y de esta manera se ahorra la Glucosa neoformada que va directamente a glándula mamaria

-Mayor Glucosa neoformada por > precursores



Insulina > en animales suplementados

Glucagón? Alta

I/G ?

Consecuencias de un metabolismo inadecuado de la glucosa

1. Diabetes

Tipo 1. Insuficiencia de insulina

Tipo 2. Insensibilidad de los tejidos a la insulina

1. Baja glucosa en sangre

2. Alta cetonas en sangre

3. Alta concentración de NEFA en sangre

Causan: hígado graso y/o cetosis en vacas en producción de leche y en ovejas preñadas

Dudas y preguntas?

FIN