



Cátedra Interuniversitaria
**NUTRICIÓN, SALUD Y
SECTOR AGROALIMENTARIO**

Fundación
Ortega-Marañón

Foro
Interalimentario

SAJA
Fundación

AMINOÁCIDOS Fundamentos y metabolismo

CUADERNOS DE LA CÁTEDRA DE NUTRICIÓN,
SALUD Y SECTOR AGROALIMENTARIO

Celia Chicharro Miguel



Dra. Celia Chicharro Miguel

Doctora en Nutrición por la Universidad Complutense de Madrid (UCM, 2024). Máster Oficial en Nuevos Alimentos por la Universidad Autónoma de Madrid (2020) y Dietista-Nutricionista por la UCM (2019).

Miembro del grupo de investigación del Centro de Estudios Gregorio Marañón–Fundación Ortega Marañón.

Actualmente, es investigadora en el marco del “Programa Investigo” (Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, estrategia europea *Next Generation*) en la Universidad de Valladolid (UVA), donde centra su investigación en biomarcadores metabólicos y nutricionales y Novel Food, con la publicación en revistas científicas y participación en proyectos de investigación.

Además, compagina esta labor con la docencia en el Máster de Atención Integral al Paciente Pluripatológico (Facultad de Ciencias Sociales, Campus Duques de Soria, Universidad de Valladolid).



Cátedra Interuniversitaria

**NUTRICIÓN, SALUD Y
SECTOR AGROALIMENTARIO**

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA CÁTEDRA

► **Bandrés Moya, Fernando**

Director del Centro de Estudios Gregorio Marañón de la Fundación Ortega-Marañón. Presidente de la Fundación Tecnología y Salud y miembro del Observatorio de Humanización de la Asistencia Sanitaria de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

► **Barato Triguero, Pedro**

Presidente de la Fundación ASAJA. Miembro del Comité Ejecutivo de CEOE y Vicepresidente del COPA-COGECA.

► **Escribano Zafra, Antonio**

Director de la Cátedra Interuniversitaria de Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario. Licenciado y doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Especialista en Endocrinología y Nutrición y Medicina de la Educación Física y el Deporte. Catedrático extraordinario de Nutrición Deportiva.

► **Matorras Díaz-Caneja, Ana**

Secretaria de la Comisión de Seguimiento de la Cátedra Interuniversitaria de Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario. Doctora en Derecho por la Universidad Pontificia Comillas y profesora de la Facultad de Derecho en la misma universidad.

► **Navas Ferrer, Rafael**

Director adjunto de la Cátedra Interuniversitaria de Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario. Secretario general de Asaja Córdoba.

► **Sala Silveira, Lucía**

Directora General de la Fundación Ortega-Marañón.

► **Yuste Jordán, Víctor**

Director general del Foro Interalimentario. Licenciado en Derecho por la Universidad de Navarra y experto en contratación pública por el Instituto Nacional de Administración Pública (INAP).

Prohibida la reproducción de esta publicación, ni en su totalidad ni en parte, por cualquier medio, sin autorización del centro editor.

© 2025

AMINOÁCIDOS: FUNDAMENTOS Y METABOLISMO

Cuadernos de la Cátedra de Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario

Autora: CELIA CHICHARRO MIGUEL

Primera edición: Mayo 2025

Edita: FUNDACIÓN ORTEGA-MARAÑÓN

Calle de Fortuny, 53 • 28010 Madrid

Diseño y maquetación: ADEMÁS Comunicación Gráfica

ISBN: 978-84-09-72672-1

Depósito legal: M-11501-2025



Cátedra Interuniversitaria

NUTRICIÓN, SALUD Y SECTOR AGROALIMENTARIO



Fundación
Ortega-Marañón



Foro
Interalimentario



ASAJA
Fundación

PRESENTACIÓN DEL PRIMER “CUADERNO DE LA CÁTEDRA” AMINOÁCIDOS: FUNDAMENTOS Y METABOLISMO

El 5 de diciembre de 2023 nació la Cátedra Interuniversitaria Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario. Una iniciativa que es una herramienta para poner en valor el papel fundamental que juegan los productores y distribuidores de alimentos en la nutrición y la salud de las personas. Es un proyecto que aúna cultura y diálogo intelectual con el enfoque de la nutrición y la salud como bandera de la gran función que desempeña el conjunto del sector agroalimentario para toda la sociedad.

Fruto de la visión compartida por la Fundación José Ortega y Gasset-Gregorio Marañón y la Fundación Asaja, y con la colaboración fundacional del Foro Interalimentario, La Cátedra Interuniversitaria de Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario tiene el propósito de crear un espacio de cooperación académica multidisciplinar que permita, a través de actividades de formación, investigación, divulgación y desarrollo, la transferencia de conocimiento y experiencias dentro de los ámbitos de la salud y la nutrición, para visibilizar, a través de diversas actividades de carácter científico, la labor diaria e imprescindible del conjunto del sector agroalimentario, especialmente nuestros agricultores y ganaderos, como artífices de los alimentos que llegan a nuestras mesas.

Quizá sería más gráfico decir que, entre esos alimentos que diariamente producen nuestros agricultores, ganaderos y pescadores, también se encuentran los aminoácidos que necesitamos para tener una correcta nutrición y, por tanto, una correcta salud. Como ya nos legó Hipócrates “*que tu alimento sea tu medicina*”.

Es por ello que, a las entidades fundadoras de esta Cátedra, nos complace enormemente presentar esta primera publicación de una serie que hemos denominado “Cuadernos de la Cátedra” y que aspira a ser un referente en la publicación de investigaciones científicas de vanguardia sobre Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario.

Esperamos que esta primera monografía, dedicada al crucial papel de los aminoácidos, inaugure un camino de valiosas contribuciones a la divulgación científica de la Cátedra. Nuestro más sincero agradecimiento a la Dra. Celia Chicharro y al Dr. Antonio Escribano Zafra por su dedicación y el conocimiento que comparten en las páginas que siguen.

Por último, quiero agradecer a todos los miembros de la Comisión de Seguimiento de la Cátedra: Dña. Lucía Sala Silveira, *Directora de la Fundación Ortega Marañón*; D. Pedro Barato Triguero, *Presidente de la Fundación Asaja*; D. Víctor Yuste Jordán, *Director General del Foro Interalimentario*; D. Juan José Álvarez Alcalde, *Director de la Fundación Asaja*; Dña. Ana Matorras Díaz-Caneja, *Secretaria de la Comisión de Seguimiento*; D. Antonio Escribano Zafra, *Director de la Cátedra*; D. Rafael Navas Ferrer, *Director Adjunto de la Cátedra*; y D. Antonio Fernández Ranchal, *Subdirector de la Cátedra*; su apoyo e implicación en este proyecto que pretende mostrar al conjunto de la población que el primer eslabón de la salud y la nutrición viene de los productos que comemos, y estos los tenemos gracias al buen hacer del conjunto del sector agroalimentario.

Un cordial saludo.

D. Fernando Bandrés Moya
*Presidente de la Comisión de
Seguimiento de la Cátedra*

Aminoácidos: fundamentos y metabolismo

PRÓLOGO

En los últimos años, los avances en las disciplinas “ómicas”, entre las que se cita la metabolómica, han aportado nuevas perspectivas sobre el metabolismo de los aminoácidos, cuyo estudio resulta fundamental debido a su papel crucial en la salud humana, especialmente en los ámbitos de la dietética, la nutrición y la medicina. Los aminoácidos son mucho más que los ladrillos estructurales de las proteínas; son actores fundamentales en la arquitectura molecular de la vida ya que no solo son esenciales para la síntesis de proteínas y neurotransmisores, sino que también actúan como moléculas de señalización que regulan diversas rutas metabólicas involucradas en la homeostasis y el crecimiento celular.

El presente trabajo titulado “**Aminoácidos: Fundamentos y Metabolismo**”, está dirigido a profesionales y académicos en endocrinología, nutrición, dietética, bioquímica y medicina, así como a investigadores interesados en el metabolismo de los aminoácidos y pretende ofrecer una visión integral, rigurosa y detallada de estas moléculas esenciales. Su estudio permite evaluar los efectos de ingestas excesivas de proteínas y aminoácidos, así como diagnosticar errores innatos del metabolismo, como por ejemplo la fenilcetonuria, caracterizada por niveles elevados de fenilalanina en sangre. Asimismo, ciertos aminoácidos y aminos emergen como biomarcadores clave en la comprensión de la fisiopatología y el diagnóstico de diversas enfermedades.

Durante el desarrollo del texto y a través de una exposición clara y progresiva, se abordan desde sus aspectos más básicos y estructurales hasta sus complejas rutas metabólicas y mecanismos de transporte, brindando así una herramienta de formación, consulta y reflexión imprescindible para estudiantes y profesionales de la ciencia biomédica.

El texto comienza con una contextualización histórica sobre el descubrimiento de los aminoácidos y su definición química, resaltando la singularidad de su estructura bifuncional (grupo amino y carboxilo) y su capacidad estereoisomérica, aspectos que condicionan sus propiedades funcionales y biológicas. Desde esta base, se avanza hacia la **clasificación de los aminoácidos** en función de su polaridad, capacidad de síntesis endógena y estructura química, estableciendo una diferenciación fundamental entre los aminoácidos esenciales y no esenciales, así como sus vías de obtención.

Uno de los ejes centrales del documento lo constituye la **digestión y absorción de proteínas** desde el estómago hasta el intestino delgado, haciendo hincapié en la secuencia de activación enzimática (pepsina, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasas, etc.) y en los distintos productos intermedios (dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos libres). Mas adelante se aborda la **absorción de aminoácidos**, detallando los transportadores implicados, su localización en los enterocitos, y su papel en el paso hacia la circulación portal.

En la sección dedicada a los **niveles plasmáticos de aminoácidos** se explican las dinámicas del pool plasmático e intracelular, el impacto del estado nutricional (ayuno vs. estado postprandial), la acción de hormonas como la insulina, el glucagón y el cortisol, así como el papel de la microbiota intestinal, una de las áreas emergentes de la ciencia nutricional. Más adelante el análisis del **transporte de aminoácidos** es uno de los apartados fundamentales de la obra ya que a través de una clasificación funcional (cargadores, armonizadores y controladores), se desarrolla el complejo sistema mediante el cual los aminoácidos son introducidos, intercambiados o liberados de las células en función de gradientes de concentración, necesidades metabólicas o condiciones osmóticas.

Importante apartado es el relacionado con el **metabolismo hepático** de los aminoácidos y la función del hígado como regulador clave, diferenciando su actividad en estado posprandial y postabsortivo. Previamente se muestran las correspondientes rutas de **catabolismo**, la separación del grupo amino y del esqueleto carbonado, y su posterior destino, desde la producción de urea y la gluconeogénesis hasta la generación de cuerpos cetónicos.

El texto finaliza con una visión integrada del papel de los aminoácidos en el organismo, su reabsorción, su disponibilidad sistémica, y la extraordinaria coordinación entre órganos (músculo, hígado, intestino, riñón, cerebro) para garantizar el equilibrio metabólico.

Esta obra es un excelente compendio de conocimientos sobre los aminoácidos y en ella confluyen la **bioquímica**, la **fisiología**, la **nutrición** y la **biología molecular**, y constituye también una invitación a reflexionar sobre la importancia de una **alimentación adecuada** y del cuidado del **aparato digestivo** como pilares esenciales de la homeostasis corporal.

Dr. Antonio Escribano Zafra

*Director de la Cátedra Nutrición, Salud y Sector Agroalimentario
Catedrático Extraordinario de Nutrición Deportiva (UCAM- Murcia)
Especialista en Endocrinología y Nutrición*

Índice

Prólogo	
1. Generalidades de los aminoácidos	9
2. Clasificación de aminoácidos	10
3. Digestión de proteínas y liberación de aminoácidos	12
4. Absorción de aminoácidos	14
5. Niveles plasmáticos de aminoácidos	16
5.1. <i>Influencia de las hormonas en los niveles plasmáticos de aminoácidos</i>	20
5.2. <i>Niveles plasmáticos de aminoácidos en estado postprandial vs estado postabsortivo (ayuno)</i>	21
5.3. <i>Influencia de la microbiota en los niveles plasmáticos de aminoácidos</i>	22
6. Transporte de aminoácidos	23
6.1. Cargadores, armonizadores y controladores	23
6.2. Transporte de aminoácidos en el intestino delgado	33
6.2.1. <i>Transporte de aminoácidos neutros en células epiteliales intestinales</i>	34
6.2.2. <i>Transporte de aminoácidos catiónicos y aniónicos en células epiteliales intestinales</i>	36
6.2.3. <i>Transporte de glicina y prolina en células epiteliales intestinales</i>	38
6.3. Transporte de aminoácidos en el intestino grueso	40
6.4. Transporte de péptidos en el intestino delgado	40
7. Metabolismo de aminoácidos en el hígado	40
7.1. Catabolismo de aminoácidos	41
7.1.1. <i>Degradación de aminoácidos: grupo amino</i>	43
7.1.2. <i>Degradación de aminoácidos: destino del esqueleto carbonado</i>	45
8. Reabsorción de aminoácidos	48
9. Bibliografía	49

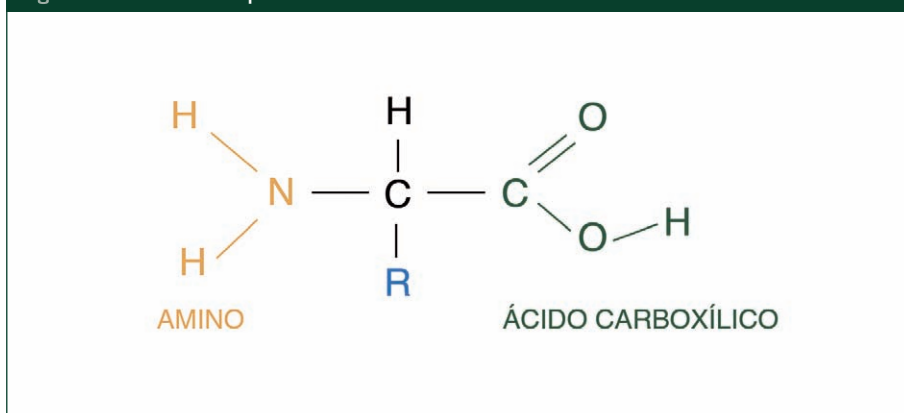
AMINOÁCIDOS: FUNDAMENTOS Y METABOLISMO

1. Generalidades de los aminoácidos

El descubrimiento de los aminoácidos data de principios del siglo XIX (1806) siendo el ácido aspártico el primer aminoácido aislado del jugo de espárragos en forma de amida (asparagina) por los químicos Vauquelin y Robiquet y bautizado por Plisson. Finalmente, en 1887, Piutti esclareció de manera definitiva su estructura química.

Los aminoácidos se definen como moléculas orgánicas que poseen un grupo amino ($-\text{NH}_2$) y un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$), además de presentar estereoisómeros, que se clasifican como forma D o L según la configuración química del gliceraldehído (Figura 1). Todos los aminoácidos que conforman las proteínas son estereoisómeros L y se encuentran en la configuración S del sistema R/S, a excepción de la cisteína que está en configuración R (por un átomo de azufre en la cadena lateral) (1). Se conoce que los L-aminoácidos se relacionan con parámetros metabólicos, mientras que los D-aminoácidos se asocian con parámetros de tipo renal.

Figura 1. Estructura química de un aminoácido



En cuanto a las funciones de los aminoácidos, estos compuestos son los bloques esenciales para la síntesis de proteínas. Sin embargo, su importancia va más allá de esta función, ya que también actúan como moléculas de señalización clave en diversos procesos biológicos. Participan en la regulación de la ingesta de alimentos, la digestión y el metabolismo de nutrientes, la expresión genética, las respuestas inmunitarias, y el mantenimiento del equilibrio ácido-base en el organismo (2,3).

Los polímeros de aminoácidos en los que cada residuo aminoácido se encuentra unido al siguiente a través de un tipo específico de enlace covalente constituyen las proteínas. Los aminoácidos obtenidos a partir de las proteínas de la dieta son la fuente de la mayor parte de grupos amino. Asimismo, la ingesta proteica aporta aminoácidos que se absorben en el intestino delgado y se incorporan a las proteínas humanas. Sin embargo, las necesidades del individuo no corresponden a la composición de las proteínas que se ingieren por lo que, muchos aminoácidos son sintetizados mediante otros constituyentes de la dieta (carbono, hidrógeno y oxígeno) que derivan de precursores glucídicos o lipídicos e incluso de otros aminoácidos. Aun así, el nitrógeno tiene como procedencia exclusiva los aminoácidos.

2. Clasificación de aminoácidos

Existen varias maneras de clasificar a los aminoácidos, según su polaridad (Tabla 1), según su capacidad de ser generados de manera endógena por el ser humano (Tabla 2), o según su estructura R (Tabla 3).

Tabla 1. Clasificación de aminoácidos según su polaridad

Aminoácidos neutros polares (hidrófilos)	Serina, Treonina, Glutamina, Asparagina, Tirosina y Cisteína
Aminoácidos neutros apolares (hidrófobos)	Alanina, Glicina, Valina, Leucina, Isoleucina, Metionina, Prolina, Fenilalanina y Triptófano
Aminoácidos con carga negativa o ácidos (aniónicos)	Ácido aspártico y ácido glutámico
Aminoácidos con carga positiva o básicos (catiónicos)	Lisina, Arginina e Histidina

Tabla 2. Clasificación de aminoácidos según su capacidad de ser generados de manera endógena por el ser humano

AMINOÁCIDOS ESENCIALES	AMINOÁCIDOS NO ESENCIALES
Histidina	Alanina
Isoleucina	Arginina
Leucina	Asparagina
Lisina	Aspartato ¹
Metionina ²	Cisteína
Fenilalanina ³	Citrulina ⁴
Treonina	Glicina
Triptófano	Glutamato
Valina	Glutamina
	Prolina
	Serina
	Tirosina

Tabla 3. Clasificación de aminoácidos según su estructura R

Aminoácidos alifáticos	Glicina, Alanina, Valina, Isoleucina y Leucina
Aminoácidos aromáticos	Fenilalanina, Tirosina y Triptófano
Aminoácidos azufrados	Cisteína y Metionina
Aminoácidos hidroxilados	Serina y Treonina
Aminas secundarias	Prolina

¹ La asparagina es un aminoácido no esencial que se sintetiza a partir del aspartato por la asparagina sintetasa.

² Para producir cisteína, es necesaria la metionina y ésta debe ser suministrada a través de la dieta.

³ Para producir tirosina, es necesaria la fenilalanina y ésta debe ser suministrada a través de la dieta.

⁴ La citrulina es un aminoácido no esencial en tanto que se produce en el ciclo de la urea.

Entre los aminoácidos que conforman parte de las proteínas se encuentran los aminoácidos no esenciales, sintetizados principalmente en el hígado y músculo, también denominados aminoácidos endógenos, mientras que los aminoácidos que provienen de la dieta se designan como aminoácidos exógenos o aminoácidos esenciales (4).

3. Digestión de proteínas y liberación de aminoácidos

Cuando la proteína procedente de la dieta alcanza el estómago, estimula la secreción de la hormona gastrina por la mucosa gástrica que, a su vez, activa:

- El ácido clorhídrico por las células parietales.
- El pepsinógeno por las células principales de las glándulas gástricas.

Merced al pH ácido del jugo gástrico la mayor parte de las bacterias mueren, pero, además, este es capaz de desplegar las proteínas globulares con el objetivo de hacer que los enlaces peptídicos internos sean más “asequibles” a la hidrólisis enzimática (1-2,5). Seguidamente, el pepsinógeno (precursor inactivo o zimógeno) es convertido en pepsina activa mediante ruptura autocatalítica (por el propio pepsinógeno). Esta conversión solo tiene lugar a pH bajo. Aún en el estómago, la pepsina puede hidrolizar las proteínas ingeridas a nivel de los enlaces peptídicos que se encuentran en el lado amino-terminal de los residuos aminoácidos aromáticos (como fenilalanina, triptófano y tirosina), cortando cadenas polipeptídicas largas y dando como resultado una mezcla de péptidos más pequeños (Figura 2).

A medida que el contenido ácido del estómago pasa al intestino delgado, el pH bajo desencadena la secreción de la hormona secretina a la sangre, que estimula el páncreas para producir y liberar bicarbonato al intestino delgado neutralizando el ácido clorhídrico del estómago e incrementando el pH hasta llegar a un pH neutro⁵. Ya en el intestino delgado, la entrada de aminoácidos por el duodeno produce la liberación a la sangre de la hormona colecistoquinina, que estimula la secreción de varios enzimas pancreáticos con actividad óptima a pH entre 7 y 8.

⁵ El conducto pancreático permite que todas las secreciones pancreáticas pasen al intestino delgado.

El tripsinógeno, quimotripsinógeno y las procarboxipeptidasas A y B⁶ se sintetizan y se excretan por las células exocrinas del páncreas. El tripsinógeno se convierte en tripsina (forma activa) por un enzima proteolítico secretado por las células intestinales, la enteropeptidasa. A continuación, la tripsina libre cataliza la conversión de más tripsinógeno en tripsina, pero, además, la tripsina también activa el quimotripsinógeno, las procarboxipeptidasas y la proelastasa⁷.

Las enzimas tripsina y la quimotripsina (que cuentan con especificidad de aminoácidos diferentes) se encargan de hidrolizar aún más los péptidos resultantes de la acción de la pepsina en el estómago. Luego, los péptidos cortos en el intestino se terminan de degradar con la ayuda de otras peptidasas intestinales, concretamente, las carboxipeptidasas (A y B), que rompen uniones peptídicas del aminoácido del carboxilo terminal, y una aminopeptidasa que es secretada en el borde en cepillo y rompe la unión peptídica del extremo amino terminal.

Los productos finales de la digestión de proteínas son: aminoácidos libres, dipéptidos y tripéptidos, los cuales pasan al enterocito por los sistemas transportadores de la cara luminal. Estos solo transportan aminoácidos ácidos, neutros, o básicos y no son los mismos que los transportadores de dipéptidos y tripéptidos (5). Los dipéptidos y tripéptidos son hidrolizados por las peptidasas citoplasmáticas liberando aminoácidos que alcanzan la membrana basolateral del enterocito y salen a circulación portal, estando disponibles para el metabolismo (6).

⁶ *El tripsinógeno, quimotripsinógeno y las procarboxipeptidasas A y B son los zimógenos de la tripsina, quimotripsina y las carboxipeptidasas A y B.*

⁷ *Este mecanismo para obtener enzimas digestivos activos en el TGI resulta muy complejo, pero es que la síntesis de los enzimas en forma de precursores inactivos protege a las células exocrinas de un ataque proteolítico destructor. Además, el páncreas se autoprotege contra la propia digestión produciendo el inhibidor pancreático de tripsina, que es una proteína inhibidora específica que evita de forma efectiva la producción prematura de enzimas proteolíticos activos dentro de las células pancreáticas.*

4. *Absorción de aminoácidos*

El principal sitio de absorción de aminoácidos y péptidos es el yeyuno (7). La absorción de aminoácidos se considera completa al final del íleon terminal (8).

Las células encargadas de la absorción de aminoácidos son los enterocitos, aunque una parte de dichos compuestos son empleados por la microbiota intestinal (Figura 2). Sin embargo, aunque la microbiota es capaz de catabolizar algunos aminoácidos procedentes de la dieta, no se conoce todavía la contribución de estos al enterocito, así como la capacidad de satisfacer los requisitos nutricionales del huésped (9).

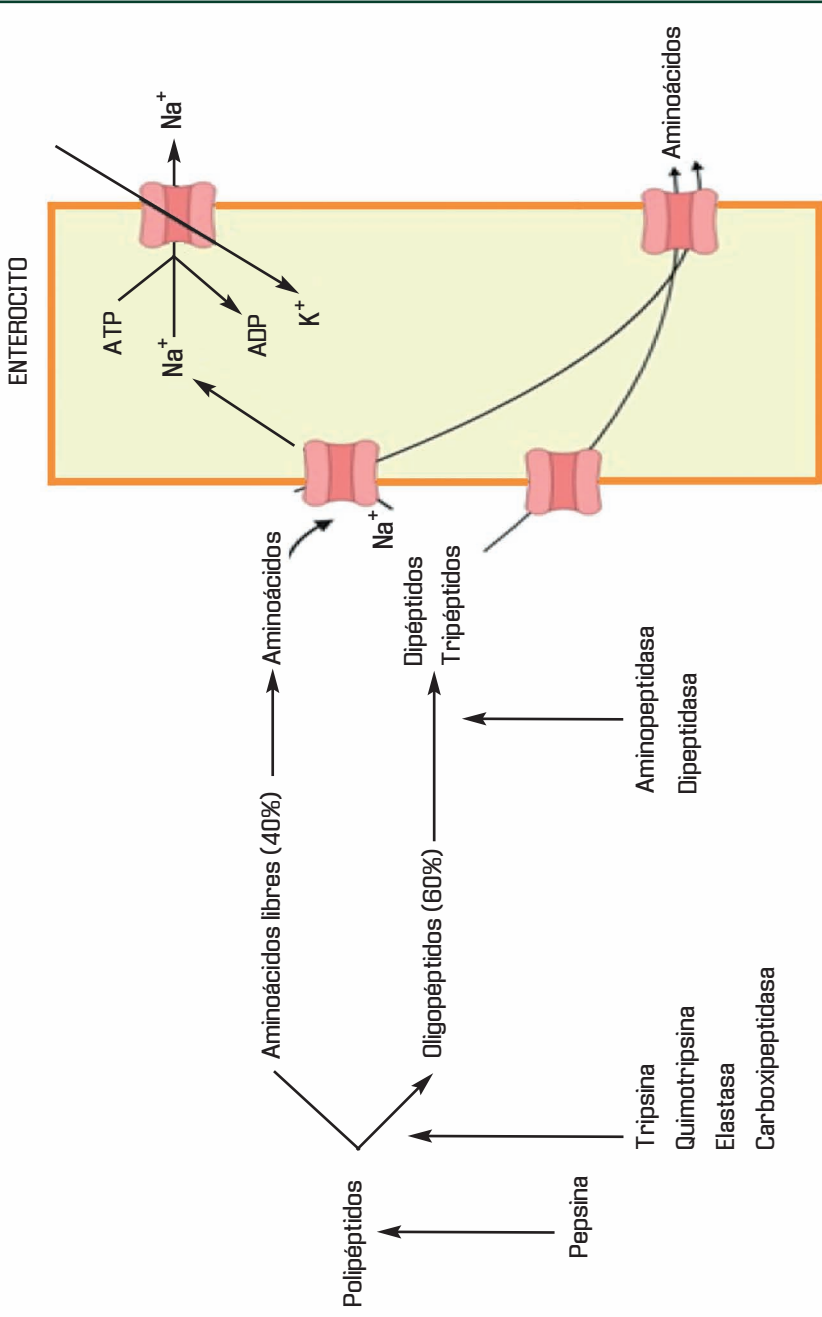
Los enterocitos poseen transportadores de solutos (SLC) situados en la membrana apical (orientada hacia la luz intestinal o lumen del intestino) y basolateral (en contacto con la lámina basal), por la que los aminoácidos pasan al torrente sanguíneo y a través de la vena porta alcanzan el hígado (10,12).

Un aspecto fundamental es que, aunque el intestino delgado es la única vía que permite la entrada de aminoácidos dietéticos al torrente sanguíneo para ser utilizados por los órganos internos, lo cierto es que en humanos, aproximadamente entre el 30 y el 70% de aminoácidos de cadena ramificada, glutamina, prolina, lisina, treonina, metionina y fenilalanina, casi todo el glutamato que proviene de la dieta y el aspartato son metabolizados en el intestino delgado, por lo que existen enzimas encargadas de degradar los aminoácidos en los enterocitos, provocando que estos no estén disponibles posteriormente en circulación periférica (9,11). De hecho, la glutamina resulta clave para el intestino delgado, siendo el único aminoácido que se absorbe y se degrada en este órgano en estado postabsortivo (9).

La principal fuente de energía del enterocito son los aminoácidos y el ingreso de estos al intestino resulta fundamental debido al nitrógeno (el grupo amino del aminoácido aporta nitrógeno) para la formación de bases nitrogenadas que constituyen los nucleótidos (constituyentes del ADN/ARN). Un aminoácido importante en este proceso es la glutamina, ya que al presentar dos grupos amino pasa en primer lugar a la sangre, que por vena porta alcanza el hígado (concretamente, los hepatocitos periportales). Ya en el hígado, los aminoácidos se emplean para sintetizar proteínas o catabolizarse, formando urea. Recordemos que prácticamente todas las proteínas plasmáticas (albúmina⁸, factores de coagulación) se forman en el hígado (la excepción la constituyen los anticuerpos).

⁸ Aproximadamente, el 60% de las proteínas plasmáticas son albúmina.

Figura 2. Liberación de aminoácidos y transporte a través del enterocito



5. Niveles plasmáticos de aminoácidos*

Una vez que tiene lugar la absorción de aminoácidos por el intestino delgado, pasan al torrente circulatorio, donde pueden dirigirse a distintos procesos:

- Síntesis de proteínas corporales.
- Síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos.
- Participación en la producción de energía (aunque esta no es la función principal de estos compuestos).
- Distribución a las células y tejidos donde se necesiten para distintas funciones.
- Algunos aminoácidos pueden almacenarse de manera temporal en el organismo, aunque esto sucede en pocas ocasiones ya que el organismo no cuenta con una reserva de aminoácidos como tal (11).

En el torrente circulatorio (sangre⁹), los aminoácidos se pueden encontrar de varias maneras (13):

- Combinados con otras proteínas mediante enlaces covalentes (por ejemplo, enlaces peptídicos).
- Combinados con proteínas u otras sustancias por fuerzas débiles.
- Presentes en el interior de los eritrocitos, leucocitos o plaquetas.
- Presentes en el plasma como moléculas individuales no unidas.

En el plasma, los aminoácidos están en el rango de 0,05-0,2 mM, aproximadamente, siendo la glutamina y la alanina los aminoácidos más abundantes; 0,33-0,63 mM y 0,23-0,42 mM, respectivamente, seguidos por los aminoácidos

* En el presente trabajo se emplean como sinónimos los términos “niveles plasmáticos” y “concentraciones plasmáticas” para simplificar la redacción y evitar redundancias sin comprometer la precisión científica.

⁹ La sangre transporta nutrientes desde el intestino delgado al hígado y desde el hígado y el tejido adiposo a otros órganos; además de productos de desecho desde los tejidos extrahepáticos al hígado para su transformación y hasta los riñones para su excreción. Mediante centrifugación, la sangre puede separarse en plasma sanguíneo y células. Aproximadamente, un 10% del plasma sanguíneo son solutos, de los que un 10% son sales inorgánicas, un 20% moléculas orgánicas pequeñas y un 70% proteínas plasmáticas. La sangre contiene otras sustancias, entre las que se citan enzimas, hormonas, vitaminas, metabolitos...

esenciales de cadena ramificada (de sus siglas en inglés BCAA, *Brain Chain Amino Acids*) (14). La metionina y el aspartato son los menos abundantes; 0,01-0,04 mM y <0,02 mM, respectivamente (15). En adultos, se estima que los niveles plasmáticos de aminoácidos reflejan aproximadamente el 1% del *pool* de aminoácidos a nivel sistémico y que el nivel de aminoácidos libres en el organismo suele ser inferior al 0,5% del peso corporal total (4).

Gracias a los transportadores, los aminoácidos atraviesan las membranas biológicas de las células, siendo los responsables de modular los niveles de aminoácidos intra y extracelulares (concentraciones celulares y circulantes). Los aminoácidos siguen un mecanismo de redistribución que depende de la síntesis y descomposición de las proteínas (*turnover*) (16). Por tanto, un elevado recambio de algunas proteínas asegura que los aminoácidos estarán siempre disponibles para formar estos componentes (17). A priori, las concentraciones de los aminoácidos libres en órganos, tejidos, células y plasma son constantes en sujetos sanos en estado post-absortivo gracias al equilibrio que existe entre el suministro (endógeno y exógeno) y el empleo de los aminoácidos (1). En comparación, el *pool* plasmático de aminoácidos (aminoácidos libres) es más pequeño que el *pool* intracelular. A su vez, el *pool* intracelular es más pequeño que el *pool* de aminoácidos unidos a proteínas (18).

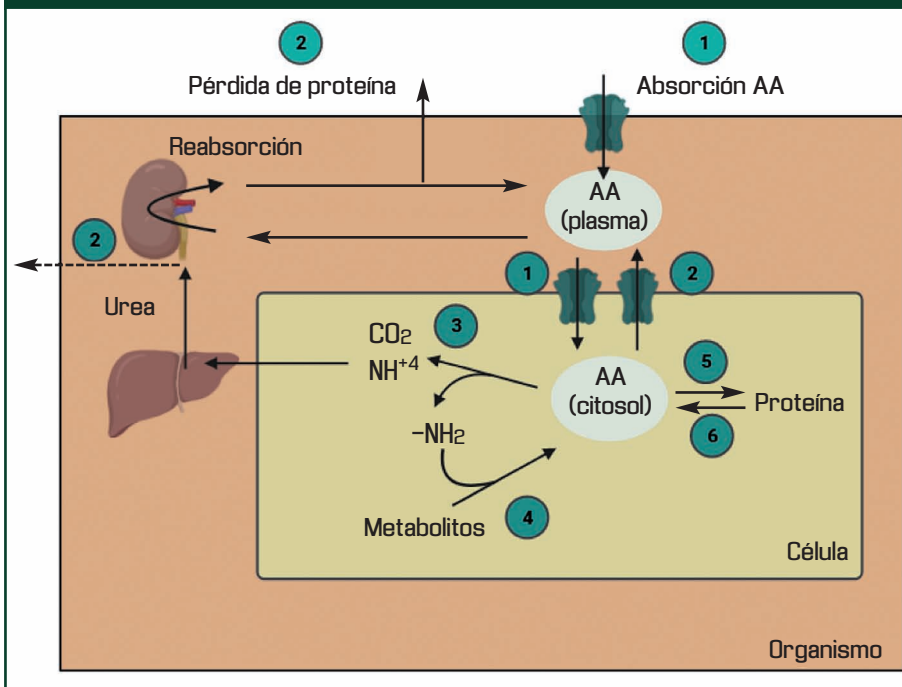
Aunque las concentraciones plasmáticas de aminoácidos pueden variar dentro de límites fijos, se encuentran estrechamente reguladas, esto es, sujetas a la homeostasis (*Figura 3*). De manera resumida se puede decir que son el resultado de la velocidad con la que aparecen y desaparecen los aminoácidos del plasma. No obstante, es importante remarcar que cada aminoácido presenta su propio metabolismo y se encuentra en distintas cantidades en las proteínas endógenas y en la dieta, por lo que la contribución que realiza al aporte plasmático es distinta (18).

La **velocidad de aparición** de aminoácidos depende de (18):

- **Ingesta de proteínas:** parece lógico pensar que la ingesta de proteínas transforma los niveles plasmáticos de aminoácidos, pero como bien se apuntó anteriormente, esta modificación es distinta según el aminoácido en cuestión. Por ejemplo, los BCAA (leucina, isoleucina y valina) no se metabolizan por el hígado prácticamente, por lo que después de una comida rica en proteínas el porcentaje de aumento de BCAA es mayor de lo esperado (más del 50%).

- **Producción de aminoácidos por parte de los tejidos:** los aminoácidos sintetizados por los tejidos proceden de la ruptura de proteínas (proteólisis) y de la síntesis *de novo*. Resulta bastante complejo determinar la cantidad de aminoácidos provenientes de la proteólisis que se suman al pool de aminoácidos plasmáticos, ya que múltiples factores complican este proceso.

Figura 3. Homeostasis de aminoácidos



1) Importe de AA; 2) Pérdida o salida; 3) Ruptura; 4) Síntesis; 5) Biosíntesis de proteínas; 6) Degradación de proteínas. Abreviaturas: AA, aminoácidos.

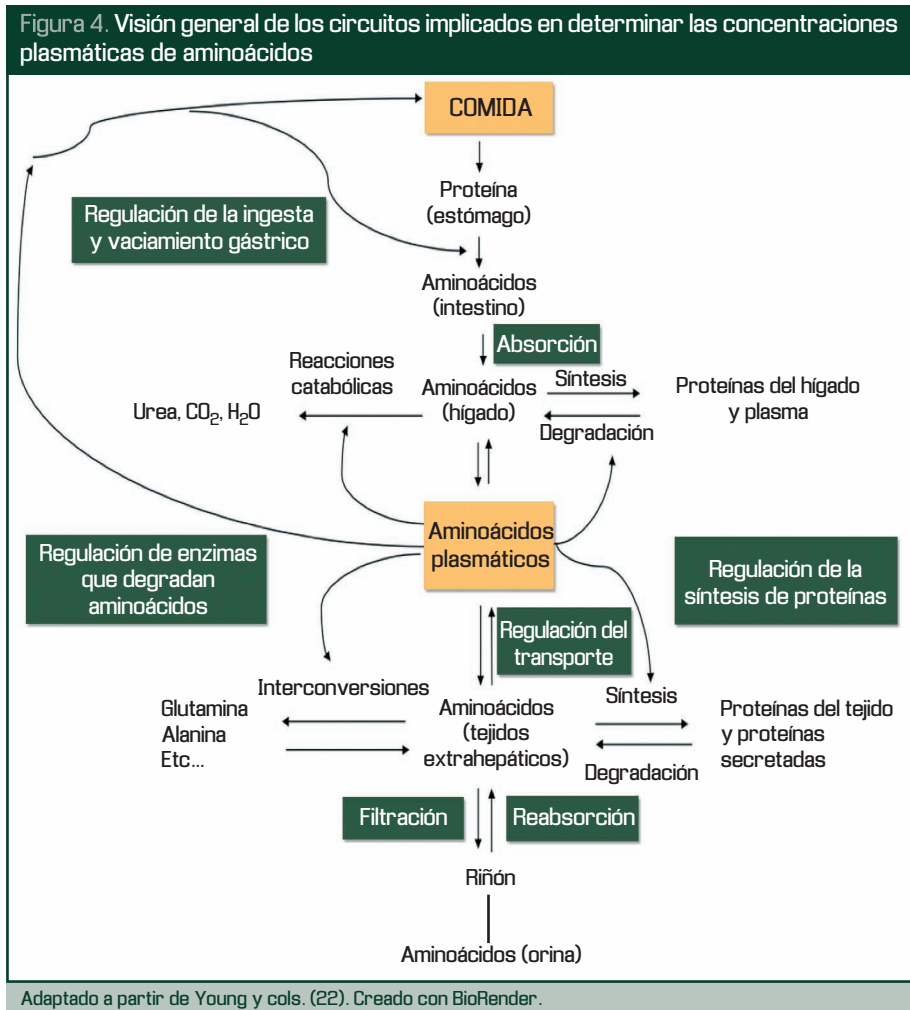
Adaptado a partir de Brüer y cols. (19). Creado con BioRender.

La **velocidad de desaparición** de aminoácidos depende de (18):

- **La captación de aminoácidos por parte de los tejidos** difiere según el estado posprandial o postabsortivo, esto es, mientras que en estado posprandial todos los tejidos (con especial influencia de los músculos), captan aminoácidos para sintetizar proteínas, en estado postabsortivo es el hígado el principal órgano que consume aminoácidos (con el objetivo de “respaldar” la gluconeogénesis).

- **Las pérdidas de aminoácidos** en el organismo en condiciones fisiológicas parecen ser mínimas ya que los riñones se encargan de reabsorberlos.

Por tanto, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos son el resultado del conjunto de la ingesta dietética, síntesis y degradación de proteínas o el anabolismo y catabolismo de aminoácidos en distintos tejidos, lo que pone de manifiesto la dificultad que existe para identificar la base metabólica de las variaciones en los niveles que pueden ser provocadas por distintos factores, como la ingesta o el ayuno (Figura 4) (15,20,21).



5.1. Influencia de las hormonas en los niveles plasmáticos de aminoácidos

La **insulina** presenta efectos sobre el metabolismo de las proteínas independientemente del transporte de glucosa o aminoácidos hacia la célula, así como de la síntesis de glucógeno. Aunque la síntesis de proteínas puede ocurrir sin la presencia de insulina, esta hormona potencia significativamente este proceso, ya que actúa a nivel intracelular en diversos tejidos (14,23).

Después de un ayuno nocturno, la insulina impide que se descompongan las proteínas endógenas (23). Esto es, detiene la liberación de aminoácidos desde los músculos hacia la sangre al frenar la descomposición de proteínas (proteólisis) y estimular la entrada de aminoácidos a las células (facilita el paso de los aminoácidos desde el torrente circulatorio hacia los tejidos periféricos, como el músculo esquelético). De hecho, se ha observado que las dietas con un consumo rico de proteínas mejoran el control glucémico y esto parece deberse a la supuesta actividad “insulínica” de los aminoácidos (18,24). Además, se ha visto que aquellos aminoácidos que exhiben variaciones diurnas más pronunciadas en el plasma tienden a ser aquellos cuyas concentraciones disminuyen significativamente en respuesta a la insulina (25).

Por otro lado, en aminoácidos marcados, se ha visto que la insulina es capaz de aumentar la incorporación de los aminoácidos en proteínas independientemente de cualquier efecto sobre su transporte hacia la célula (9,26). Finalmente, el descenso de las concentraciones de insulina contribuye a un menor transporte de aminoácidos al interior de las células, apareciendo la proteólisis o ruptura de proteínas, escapando a la circulación aminoácidos (alrededor de 70-80 g/día) (27).

Otras hormonas relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos son el **cortisol** y el **glucagón**. Mientras que el glucagón impulsa la captación hepática de aminoácidos para utilizarlos en la gluconeogénesis, el cortisol provoca la descomposición neta de proteínas y la generación de nuevos aminoácidos en los músculos, incrementando su liberación. En consecuencia, la hiperglucagonemia conduce a una marcada hipoamoniocidemia, especialmente para los aminoácidos involucrados en la gluconeogénesis, como la alanina, la glicina y la prolina, y la hipercortisolemia conduce a una hiperamoniocidemia (9,18).

Aunque las hormonas se encuentran relacionadas en la regulación de la aminoacidemia, la relación es bidireccional, lo que quiere decir que los aminoácidos también pueden estimular ciertas hormonas, como por ejemplo la leucina estimula la insulina. La normoaminoacidemia puede no ser “normal”, ya que la velocidad de aparición y desaparición de aminoácidos pueden aumentar o disminuir por igual. En situaciones de estrés, las dos tasas aumentan, mientras que, en estado intermedio de ayuno, las dos tasas disminuyen a la vez, pero en todos los casos existe la normoaminoacidemia (18).

5.2. Concentraciones plasmáticas de aminoácidos en estado postprandial vs estado postabsortivo (ayuno)

Existe una correspondencia entre la secuencia de aminoácidos liberados por los músculos esqueléticos en los seres humanos y aquellos que son tomados por los órganos internos en el transcurso del ayuno. Sin embargo, ciertos factores influyen en el flujo de estos aminoácidos, como la actividad del transportador, de la enzima, el suministro de sustrato y las hormonas que regulan diversos mecanismos de control (28). Además, es fundamental conocer el estado de ayuno o de “alimentación” para estudiar las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, ya que estas varían. Mientras que en el primer caso el flujo se da desde el músculo al hígado y al riñón, en el segundo caso; el flujo se dirige desde el intestino hacia los otros tejidos. Los aminoácidos que se liberan como resultado de la proteólisis muscular funcionan como sustratos para este proceso (18).

Por un lado, en el ayuno prolongado, así como en la ingesta excesiva de aminoácidos (consumo de aminoácidos en cantidades superiores a las requeridas), los aminoácidos se catabolizan empleándose para la producción de energía. Pierden sus grupos amino y los esqueletos carbonados se dirigen hacia la gluconeogénesis para producir glucosa o se oxidan para sintetizar ATP (29). En este sentido, se requiere un equilibrio entre síntesis y degradación proteica para poder garantizar un correcto funcionamiento de las proteínas del organismo (11). Hay que recalcar que después de 12 h de ayuno, el 65-75% de la glucosa sintetizada deriva del glucógeno (glucogenólisis) y el resto de la gluconeogénesis. La cantidad de glucosa de la gluconeogénesis que proviene de cada sustrato se estima que es 20 g desde el glicerol, 75 g desde los aminoácidos y el resto pertenece al lactato liberado desde el músculo por la glucólisis anaerobia (29).

Cuando el ayuno persiste en el tiempo, se frena el catabolismo proteico y se incrementa la lipólisis mediante la liberación de glicerol, precursor de la gluconeogénesis, requiriéndose menos cantidad de aminoácidos para este proceso, de tal manera que la proteólisis disminuye, ya que la pérdida proteínica supondría efectos negativos para el ser humano (29). Al contrario que la insulina, el glucagón aumenta la formación de urea y la síntesis de glucógeno mediante la glucogenólisis (27).

Por otro lado, en estado posprandial, una parte de la proteína muscular se degrada a aminoácidos, que ceden sus grupos amino al piruvato (mediante transaminación), el producto de la glucólisis, para dar alanina, que se transporta al hígado y se desamina (ciclo de la glucosa-alanina). En el hígado, los hepatocitos convierten, por gluconeogénesis, el piruvato en glucosa sanguínea y el amoníaco se transforma en urea para excretarse. Gracias a este ciclo, se suavizan las fluctuaciones de la glucosa sanguínea entre comidas. En el ayuno, los aminoácidos no están ingresando en el enterocito, por lo que la principal fuente de estos compuestos en el organismo procede del músculo y de aquellos que se encuentran circulantes. Entonces la glutamina sintetasa produce glutamina que da nitrógeno al cerebro, al hígado, al enterocito y al riñón. Además, va a sintetizar alanina, que pasa también a sangre, de sangre viaja al hígado y cuando llega al hígado se transamina, dando como resultado piruvato que por gluconeogénesis genera glucosa.

5.3. *Influencia de la microbiota en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos*

Los microorganismos del intestino utilizan como fuente principal de aminoácidos las proteínas de la dieta, produciendo varios metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (de sus siglas en inglés SCFAs, *Short Chain Fatty Acids*), amoníaco y aminas (8,30). El 10% de la proteína llega al intestino delgado sin digerirse, por lo que se dirige al intestino grueso para la proteólisis por las bacterias intestinales (31). Algunos ejemplos de especies bacterianas que presentan actividad proteolítica son *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Clostridium* y *Lactobacillus* (11).

Concretamente, las enzimas de la microbiota pueden hidrolizar las proteínas no digeridas, dando como resultado aminoácidos libres, que se absorben o

degradan aún más, produciendo esqueletos de carbono y amoníaco. Dichos esqueletos carbonados se emplean para sintetizar proteínas bacterianas de novo (8,32).

No obstante, existe controversia acerca de si los aminoácidos que se producen como consecuencia del metabolismo bacteriano de proteínas y péptidos en el intestino grueso pueden absorberse o no, ya que se estima que entre el 2% y el 20% de la lisina (un aminoácido que no experimenta transaminación) presente en el organismo proviene de fuentes microbianas en el intestino (tanto intestino delgado como intestino grueso). Asimismo, en cuanto a la leucina, se calcula que aproximadamente el 20% de la entrada total de leucina en el cuerpo proviene de la síntesis microbiana en el intestino (8,30).

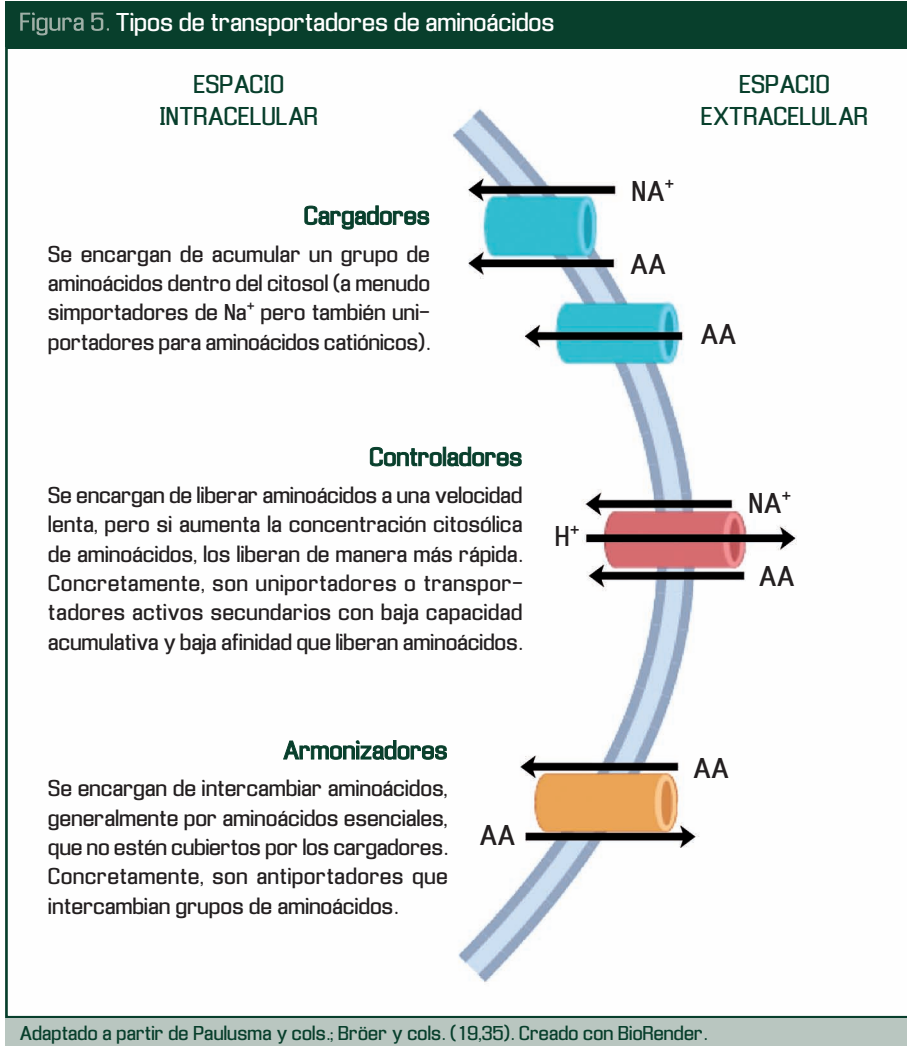
6. *Transporte de aminoácidos*

6.1. *Cargadores, armonizadores y controladores*

Después de la digestión de proteínas, los aminoácidos se absorben en el intestino delgado, lo que aumenta su concentración en el plasma, que a su vez contribuye a elevar las reservas de aminoácidos en las células. Este proceso debe contar con la acción coordinada de transportadores secundarios activos (que funcionan como cotransportadores de Na^+ , antiportadores y uniportadores) con el objetivo de facilitar el movimiento de aminoácidos a través de la membrana celular, manteniendo una armonía en la entrada y salida de sustancias de la célula. Aunque comúnmente el transporte activo secundario se divide a su vez en simportadores, antiportadores y uniportadores¹⁰, algunos autores (15,34,35) emplean los términos de cargadores, controladores y armonizadores (Figura 5).

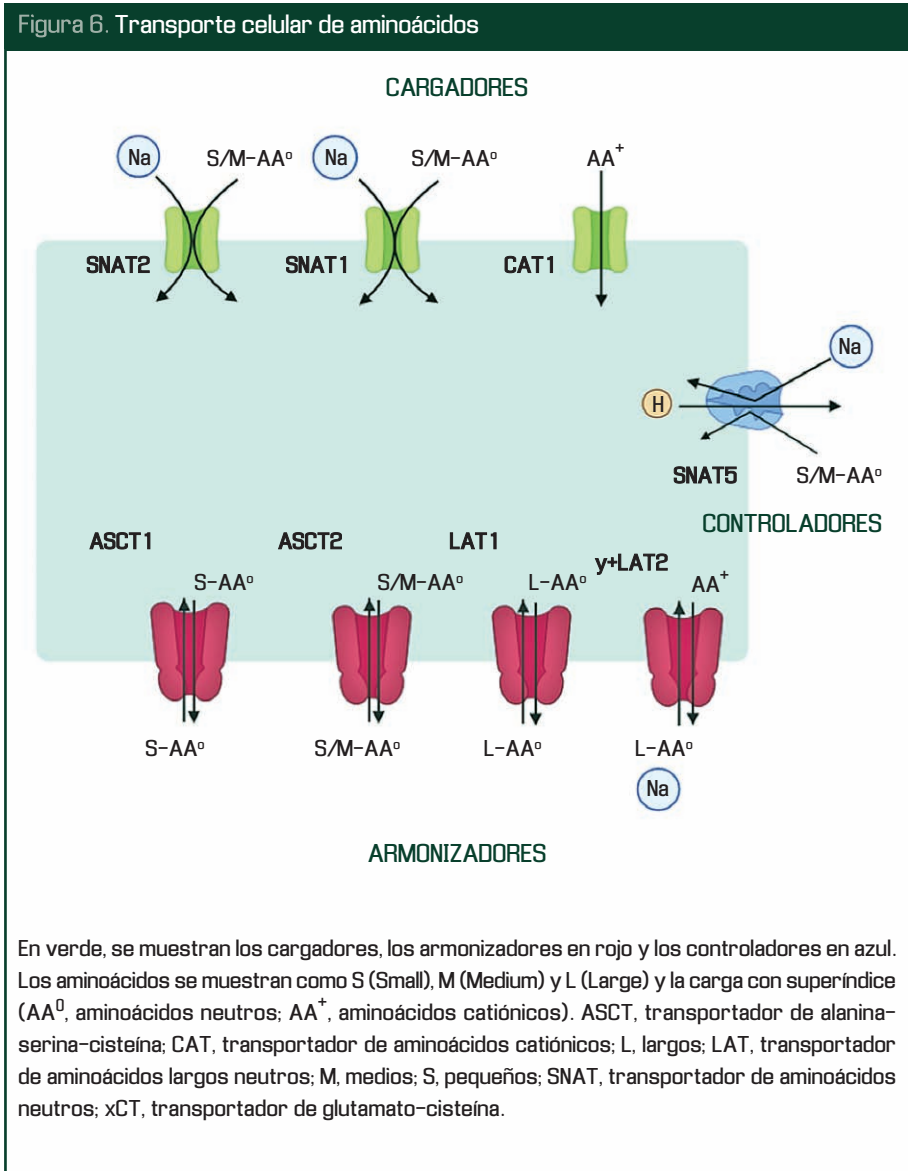
¹⁰ El **simporte** es el transporte de dos moléculas en la misma dirección a través de una membrana, mientras que el **antiporte** es el transporte de dos moléculas en direcciones opuestas a través de la membrana. Por último, el **uniporte** es el transporte de una única molécula a través de una membrana.

Figura 5. Tipos de transportadores de aminoácidos



Los transportadores que cargan aminoácidos a la célula (utilizando Na^+ en contra de un gradiente de concentración) se denominan **cargadores** y ejemplos de estos son SNAT1 y SNAT2 (transportadores de aminoácidos neutros con sodio) (Figura 6). Particularmente, estos transportadores acumulan aminoácidos neutros pequeños y/o polares (glutamina, alanina, serina, asparagina y cisteína),

Figura 6. Transporte celular de aminoácidos



En verde, se muestran los cargadores, los armonizadores en rojo y los controladores en azul. Los aminoácidos se muestran como S (Small), M (Medium) y L (Large) y la carga con superíndice (AA⁰, aminoácidos neutros; AA⁺, aminoácidos catiónicos). ASCT, transportador de alanina-serina-cisteína; CAT, transportador de aminoácidos catiónicos; L, largos; LAT, transportador de aminoácidos largos neutros; M, medios; S, pequeños; SNAT, transportador de aminoácidos neutros; xCT, transportador de glutamato-cisteína.

Adaptado a partir de Bröer (19). Creado con BioRender.

que, al alcanzar el espacio intracelular, funcionan como sustratos de intercambio para importar otros aminoácidos que no presentan un cargador (transporte activo terciario), como es el caso de los aminoácidos esenciales, aminoácidos aromáticos y los BCAA. En resumen, SNAT 1 y SNAT 2 importan glutamina, que se emplea como sustrato de intercambio para transportar BCAA mediante antiportadores (**armonizadores**). Los armonizadores, como ASCT1 y ASCT2 (transportadores de alanina-serina-cisteína) se encargan de intercambiar aminoácidos neutros pequeños y medianos, mientras que LAT1 intercambia aminoácidos neutros grandes. El objetivo de estos armonizadores consiste en igualar las concentraciones de todos los aminoácidos, esto es, el aminoácido que se encuentre “agotado” pasará a la célula para acumularse, a cambio de un aminoácido que se encuentre en concentraciones abundantes.

En definitiva, los cargadores aprovechan el potencial de membrana para acumular cationes e ingresan en las células aminoácidos catiónicos. Además, trabajan junto a armonizadores, como y^+LAT2 , cuya función es intercambiar aminoácidos neutros grandes por aminoácidos catiónicos. Estos últimos, son los que menos se acumulan en la célula, debido al transporte vectorial opuesto por el cargador CAT1 y el armonizador y^+LAT2 . Concretamente, los aminoácidos que más se acumulan son aquellos generados metabólicamente, en segundo lugar, los sustratos de los cargadores y, en tercer lugar, los sustratos de los armonizadores.

Por último, los **controladores** presentan la función de contrarrestar el poder acumulativo de los cargadores. Ejemplos de controladores son SNAT3 y SNAT5, que utilizan un mecanismo que combina el simporte de Na^+ -aminoácidos con el antiporte de protones, eliminando el componente eléctrico del gradiente electroquímico de Na^+ y reduciendo la acumulación a una combinación de los gradientes de concentración de Na^+ y H^+ , lo que da como resultado una acumulación de aproximadamente 15 veces, más allá de la cual el transporte neto a través de SNAT3 se invierte.

Tal y como se ha señalado previamente, los armonizadores se encuentran vinculados a los cargadores mediante transporte activo terciario. Se conoce que el gradiente electroquímico de sodio permite una acumulación de sustratos de aproximadamente 100 veces por SNAT1/2. En ese sentido, todos los aminoácidos alcanzarían una acumulación de 100 veces, pero la concentración combinada de todos los aminoácidos en el plasma es de aproximadamente 3 mM, lo

que generaría una carga osmótica de 300 mM, duplicando la osmolaridad normal y provocando la hinchazón celular. Por este motivo, los cargadores se encuentran regulados por la osmolaridad, además de que presentan una baja afinidad por sus sustratos, aunque al aumentar las concentraciones intracelulares de aminoácidos se vuelven funcionalmente relevantes. En consecuencia, las concentraciones de aminoácidos en el citosol son de 2 a 30 veces superiores a los valores plasmáticos (por la acción combinada de los transportadores secundarios activos) (19).

Finalmente, es importante anotar que no se necesitan cargadores específicos para glutamato y aspartato, ya que la mayoría de las células generan glutamato a partir de glutamina y aspartato a partir de oxalacetato, con la excepción del cerebro. El glutamato se elimina de la sinapsis mediante EAAT1–4 (transportadores de aminoácidos excitatorios), los cuales prácticamente no se encuentran fuera del sistema nervioso (19).

En líneas generales, el transporte de aminoácidos entre órganos constituye un proceso metabólico mediante el cual los aminoácidos difunden a los distintos tejidos para llevar a cabo sus funciones (28). Los transportadores de aminoácidos resultan clave en el metabolismo oxidativo de los aminoácidos (dentro de las mitocondrias), la comunicación entre lisosomas y citosol, así como para la distribución subcelular de los aminoácidos (15). Se pueden encontrar en hígado, intestino delgado y grueso y en el riñón (*Tabla 4*) (28). Particularmente, pueden localizarse en la membrana plasmática o en compartimentos intracelulares como el aparato de Golgi, lisosomas y mitocondrias, lo que facilita la captación, salida o intercambio de aminoácidos a través de las membranas (33).

Tabla 4. Transportadores de aminoácidos

Transportador específico (Proteína)	Transportador de soluto (sistema SLC)	Gen	Sustratos	Mecanismo de transporte	Expresión	Indicaciones
EAAT3	SLC1A1		Glutamato, Aspartato y Cisteína	S	R, ID, C, H, P	Transporte dependiente de Na ⁺ y H ⁺ de aminoácidos aniónicos como el aspartato y el glutamato, impulsado por la salida de K ⁺ .
GLT-1	SLC1A2		Aspartato y Glutamato	S	H	
ASCT1	SLC1A4		Alanina, Serina y Cisteína	A	H	
ASCT2	SLC1A5		Alanina, Serina, Cisteína, Treonina, Glutamina y Asparagina	A	Ub	Transportador de aminoácidos neutros L dependiente de Na ⁺ , similar a B0, con preferencia por alanina, serina y cisteína.
GLYT1	SLC6A9		Glicina	S	Ub	Transporte (bidireccional) acoplado de Na ⁺ y Cl ⁻ de glicina. GLYT1 transporta principalmente glicina hacia el enterocito (por ejemplo, para la síntesis de glutatión).
B ⁰ AT1	SLC6A19		AA ⁰	S	R, ID	Transporte dependiente de Na ⁺ de aminoácidos neutros L (con el grupo amino en la posición α).
SIT1	SLC6A20		Prolina e hidroxiprolina (aa imino)	S	R, ID, C	Transporte dependiente de Na ⁺ y Cl ⁻ de aminoácidos imino, como prolina, hidroxiprolina y ácido piperídico.

Abreviaturas: A, antiporte; AA, aminoácidos; AA⁰, aminoácidos neutros; AA⁺, aminoácidos catiónicos; C, Cerebro; H, Hígado; M, Musculo; Ub, Ubicuo; ID, Intestino Delgado; C, Cerebro; H, Hígado; M, Musculo; Ub, Ubicuo; IG, Intestino Grueso; P, Páncreas.

Aminoácidos neutros (Serina, treonina, glutamina, asparagina, tirosina, cisteína, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina y triptófano), Aminoácidos catiónicos (histidina, lisina y arginina).

Tabla 4. Transportadores de aminoácidos (*continuación*)

Transportador específico (Proteína)	Transportador de soluto (sistema SLC) Gen	Sustratos	Mecanismo de transporte	Expresión	Indicaciones
CAT1	SLC7A1	Arginina, Lisina e Histidina (aminoácidos catiónicos)	–	ID	Transporte independiente de Na ⁺ de aminoácidos catiónicos.
CAT2	SLC7A2	Lisina y Arginina	U	H	
LAT1	SLC7A5	Histidina, Leucina, Metionina, Isoleucina, Valina, Fenilalanina, Tirosina y	A	H	
⁺ LAT1 y ⁺ LAT2	SLC7A7	Lisina, Arginina, Glutamina, Histidina, Metionina, Leucina e Isoleucina	A	R, ID, P	No es directamente dependiente de Na ⁺ , pero forma un sistema de intercambio obligatorio donde el aminoácido catiónico celular se intercambia por la entrada de Na ⁺ de un aminoácido neutro desde la sangre.
⁺ LAT2	SLC7A6 y ⁺ LAT2 forma un heterodímero con 4F2hc	Lisina, Arginina, Glutamina, Histidina, Metionina, Leucina, Isoleucina y Cisteína	–	Ub	No es directamente dependiente de Na ⁺ , pero forma un sistema de intercambio obligatorio donde el aminoácido catiónico celular se intercambia por la entrada de Na ⁺ de un aminoácido neutro desde la sangre.
LAT2	SLC7A8 y LAT2 forma un heterodímero con 4F2hc	AA ⁰ (excepto Prolina)	A	Ub (excepto H)	Principal sistema de transporte independiente de Na ⁺ para aminoácidos neutros (excluyendo aminoácidos imino).
rBAT/b ^{0,+} AT	SLC3A1/SLC7A9	Arginina, Lisina y Cistina	A	R, ID	Transporte independiente de Na ⁺ de aminoácidos neutros y catiónicos L, y Cistina.

Tabla 4. Transportadores de aminoácidos (continuación)

Transportador específico (Proteína)	Transportador de soluto (sistema SLC) Gen	Sustratos	Mecanismo de transporte	Expresión	Indicaciones
ASC-1	SLC7A10	ASC-1 forma un heterodímero con 4F2hc, que también funciona como un intercambiador de aminoácidos basolateral	–	ID	Transporte independiente de Na ⁺ de aminoácidos de cadena corta.
xCT	SLC7A11	Aspartato y Glutamato	A	H	
PEPT1	SLC15A1	Dipéptidos y tri péptidos	–	ID	
TAT1	SLC16A10	Fenilalanina, Triptófano y Tirosina	U	M, P, ID, R	
ATB ^{0,+}	SLC16A14	AA ⁰ , AA ⁺ , β-Ala	S	IG, P	Transporte dependiente de Na ⁺ y Cl ⁻ de aminoácidos neutros y catiónicos L, y ciertos aminoácidos neutros D
AGC1	SLC25A12	Aspartato y Glutamato	A	H	
AGC2	SLC25A13	Aspartato y Glutamato	A	H	
GC2	SLC25A18	Lisina, Arginina, Histidina, Ornitina y Citrulina	A	H	
GC1	SLC25A22	Glutamato	A	H	
BCAA	SLC25A44	Glutamato	A	H	

Tabla 4. Transportadores de aminoácidos (continuación)

Transportador específico (Proteína)	Transportador de soluto (sistema SLC) Gen	Sustratos	Mecanismo de transporte	Expresión	Indicaciones
PAT1	SLC36A1	Prolina, Glicina, Alanina, GABA y β-Ala	S	ID, IG, C	Transporte electrogénico acoplado a H ⁺ de aminoácidos de cadena corta como glicina, alanina y prolina
PAT4	SLC36A4	Prolina y Triptófano	—	H	
SNAT1	SLC38A1	Glicina, Alanina, Asparagina, Cisteína, Glutamina, Histidina y Metionina	S	H	
SNAT2	SLC38A2	Glicina, Prolina, Alanina, Serina, Cisteína, Leucina, Glutamina, Asparagina, Histidina y Metionina	S	Ub	Transporte dependiente de Na ⁺ de todos los aminoácidos neutros y aminoácidos imino
SNAT3	SLC38A3	Glutamina, Asparagina e Histidina	S	R, H	Transporte acoplado a Na ⁺ de glutamina, asparagina e histidina a cambio de H ⁺ intracelular. Presente predominantemente en criptas intestinales.
SNAT4	SLC38A4	Glicina, Alanina, Serina, Cisteína, Glutamina, Asparagina y Metionina	S	H	Transporte acoplado a Na ⁺ de glutamina, asparagina e histidina a cambio de H ⁺ intracelular. Presente predominantemente en criptas intestinales.

Tabla 4. Transportadores de aminoácidos (continuación)

Transportador específico (Proteína)	Transportador de soluto (sistema SLC) Gen	Sustratos	Mecanismo de transporte	Expresión	Indicaciones
SMAT5	SLC38A5	Glutamina, Asparagina, Histidina, Serina y Glicina	S	Ub	Transporte acoplado a Na ⁺ de glutamina, asparagina e histidina a cambio de H ⁺ intracelular. Presente predominantemente en criptas intestinales. Es predominantemente responsable de la captación de glutamina a través de la membrana del borde en cepillo de las células cripticas intestinales.
SMAT6	SLC38A6	Glutamato y Glutamina	S	H	
SMAT7	SLC38A7	Glutamina, Asparagina, Histidina, Alanina, Serina y Aspartato	S	H	
SMAT9	SLC38A9	Arginina, Fenilalanina, Triptófano y Tirosina	S	H	
TauT	SLC6A6	Tau y β-Ala	S	Ub	Transporte dependiente de Na ⁺ y Cl ⁻ de tau- rina y β-alanina.
LAT3	SLC43A1	Leucina, Isoleucina, Metionina, Fenilalanina y Valina	U	H	
LAT4	SLC43A2	Leucina, Isoleucina, Metionina y Fenilalanina	U	R, H, M	

Modificado de Bröer, Chen, Kiela y Paulusma (6,34,35,39)

6.2. Transporte de aminoácidos en el intestino delgado

El intestino delgado permite la captación de aminoácidos mediante transportadores que engloban conjuntos de aminoácidos relacionados. En las células epiteliales intestinales, los procedimientos de transporte siguen una dirección específica, por lo que existe una fuerza electroquímica disponible para el traslado de aminoácidos a través de la membrana apical, seguido por un proceso de transporte pasivo a través de la membrana basolateral (6,34).

Los sistemas de transportadores de aminoácidos situados en la membrana en cepillo del enterocito varían según su especificidad de soluto; su dependencia de Na^+ , Cl^- , H^+ o K^+ , y según si el proceso de transporte es electroneutro o electrogénico¹¹.

Aunque los transportadores de la membrana apical presentan una destacable actividad vectorial que aseguran la casi completa eliminación de los aminoácidos del lumen intestinal, existen pequeñas cantidades de aminoácidos en un intestino “vacío” como consecuencia de los desprendimientos de células, digestión bacteriana y enzimática de mucinas. En humanos, las pérdidas de aminoácidos son aproximadamente de 10 g/día y entre sus causas principales se citan las pérdidas de proteínas en heces y el metabolismo microbiano (19). Además, dependiendo de la concentración luminal de aminoácidos, de la demanda celular y de las fuerzas electrogénicas, los transportadores que se encuentran en la membrana basolateral pueden trabajar en ambas direcciones (6).

¹¹ El término transporte electroneutro y transporte electrogénico se refiere a cómo se transportan las cargas eléctricas durante el proceso de transporte a través de una membrana celular o una bicapa lipídica. En el **transporte electroneutro**, la entrada y salida de cargas positivas (cationes) se equilibran eléctricamente. Esto significa que, en cualquier momento dado, la cantidad de carga positiva que entra es igual a la cantidad que sale, manteniendo la neutralidad eléctrica. Puede ocurrir mediante la cotransportación o intercambio simultáneo de cationes y aniones en la misma dirección, o mediante la cotransportación de cationes y aniones en direcciones opuestas, de manera que se compense eléctricamente. En el **transporte electrogénico**, se produce un desequilibrio neto de carga eléctrica a través de la membrana. Esto significa que la entrada y salida de cargas positivas (cationes) no se equilibran eléctricamente, lo que resulta en un cambio neto en la carga eléctrica a través de la membrana. Puede ocurrir mediante la entrada o salida selectiva de iones, como en el caso de canales iónicos específicos que permiten la entrada preferencial de cationes o aniones, generando un cambio neto en la carga eléctrica.

6.2.1. Transporte de aminoácidos neutros en células epiteliales intestinales

► *Transportadores situados en la membrana apical*

Sistema B^oAT1 (transportador de aminoácidos amplios y neutros, codificado por el gen SLC6A19). Se asocia a la proteína ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II) para su expresión en la superficie del intestino y la actividad catalítica. El conjunto de ACE2 y B^oAT1 permite el transporte de todos los aminoácidos neutros (con iones Na⁺), aunque prefiere los BCAA y la metionina. Asumiendo que el modelo no es el mismo que en humanos, se ha estudiado la expresión de proteínas de B^oAT1 en ratas, observándose un aumento significativo durante el período de alimentación con una dieta normal en proteínas, acompañada por un aumento en la actividad de captación de aminoácidos en el yeyuno proximal, donde se ha sugerido que la absorción es prácticamente completa, ya que la expresión B^oAT1 y ACE2 aumentan a lo largo del eje cripta-villa.

► *Transportadores situados en la membrana basolateral*

LAT2 (transportador grande de aminoácidos neutros 2, codificado por el gen SLC7A8). La mayor expresión se observa en yeyuno, capta glutamina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y valina para permitir el eflujo de aminoácidos más pequeños y polares como alanina, asparagina, cisteína, glicina, histidina, serina y treonina. Transporta aminoácidos neutros excepto prolina.

LAT4 (transportador grande de aminoácidos neutros 4, codificado por el gen SLC43A2). Sirve para equilibrar las concentraciones de aminoácidos entre el plasma y el citosol y funciona como uniportador. Sus sustratos son leucina, isoleucina, valina, fenilalanina y metionina.

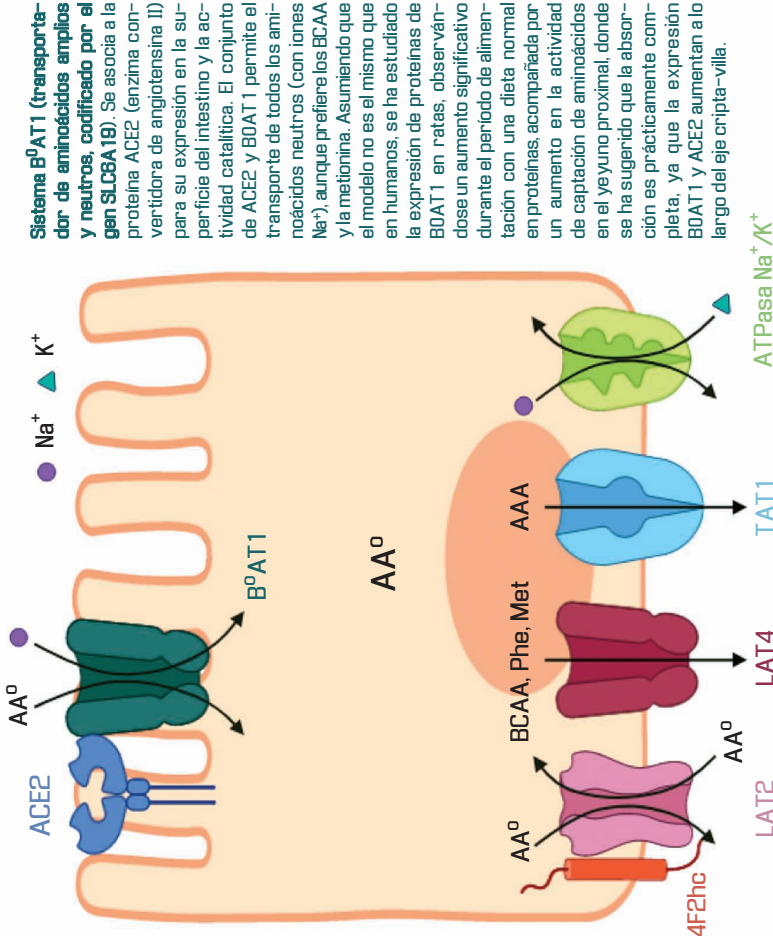
TAT1 (transportador de aminoácidos tipo T 1, codificado por el gen SLC16A10). Al igual que LAT4, actúa como uniportador, permitiendo la difusión facilitada de sus sustratos, un eflujo neto de aminoácidos neutros a través de la membrana plasmática.

Figura 7. Transporte vectorial de aminoácidos neutros

LAT2 (transportador grande de aminoácidos neutros 2, codificado por el gen SLC7A8). La mayor expresión se observa en yeyuno, capta glutamina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y valina para permitir el flujo de aminoácidos más pequeños y polares como alanina, asparagina, cisteína, glicina, histidina, serina y treonina. Transporta aminoácidos neutros excepto prolina.

LAT4 (transportador grande de aminoácidos neutros 4, codificado por el gen SLC43A2). Sirve para equilibrar las concentraciones de aminoácidos entre el plasma y el citosol y funciona como uniprotador. Sus sustratos son leucina, isoleucina, valina, fenilalanina y metionina.

TAT1 (transportador de aminoácidos tipo T 1, codificado por el gen SLC16A10). Al igual que LAT4, actúa como uniprotador, permitiendo la difusión facilitada de sus sustratos, un flujo neto de aminoácidos neutros a través de la membrana plasmática.



Sistema B⁰AT1 (transportador de aminoácidos amplos y neutros, codificado por el gen SLC6A19). Se asocia a la proteína ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II) para su expresión en la superficie del intestino y la actividad catalítica. El conjunto de ACE2 y B⁰AT1 permite el transporte de todos los aminoácidos neutros (con iones Na⁺), aunque prefiere los BCAA y la metionina. Asumiendo que el modelo no es el mismo que en humanos, se ha estudiado la expresión de proteínas de B⁰AT1 en ratas, observándose un aumento significativo durante el periodo de alimentación con una dieta normal en proteínas, acompañada por un aumento en la actividad de captación de aminoácidos en el yeyuno proximal, donde se ha sugerido que la absorción es prácticamente completa, ya que la expresión de B⁰AT1 y ACE2 aumentan a lo largo del eje cripta-villa.

B⁰AT1, transportador de aminoácidos amplos y neutros 1; ACE2, enzima convertidora de angiotensina II; AA⁰, aminoácidos neutros; LAT2, transportador grande de aminoácidos neutros 2; LAT4, transportador grande de aminoácidos neutros 4; TAT 1, transportador de aminoácidos tipo T 1; BCAA, Branched-Chain Amino Acids, aminoácidos esenciales de cadena ramificada; AAA, aminoácidos aromáticos. Adaptado a partir de Bröer (34) Creado con BioRender.

6.2.2. Transporte de aminoácidos catiónicos y aniónicos en células epiteliales intestinales

► Transportadores situados en la membrana apical

Sistema $b^{0,+}$ AT (transportador de aminoácidos neutros y catiónicos en blastocistos, codificado por el gen SLC7A9). Los aminoácidos catiónicos emplean antiportadores en la membrana apical y basolateral, con una difusión facilitada en esta última (Figura 8).

Aunque los sustratos preferidos de $b^{0,+}$ AT son arginina, lisina, alanina, cisteína, leucina, metionina, fenilalanina y tirosina, acepta la mayoría de los aminoácidos neutros y todos los aminoácidos catiónicos. Como la cisteína es parcialmente aniónica a pH neutro y en gran medida neutra a pH ácido cercano a la membrana apical, se cree que es transportada por rBAT/ $b^{0,+}$ AT como un aminoácido neutro.

EAAT3 (transportador de aminoácidos excitatorios 3, gen SLC1A1).

Es el transportador implicado en la absorción de aminoácidos aniónicos en el intestino, cuyo mecanismo implica el cotransporte de aspartato o glutamato con $3Na^+$ y $1H^+$, seguido por el retorno del transportador con K^+ unido a él. EAAT3 también puede transportar cisteína a diferencia de otros transportadores de glutamato de la familia EAAT.

► Transportadores situados en la membrana basolateral

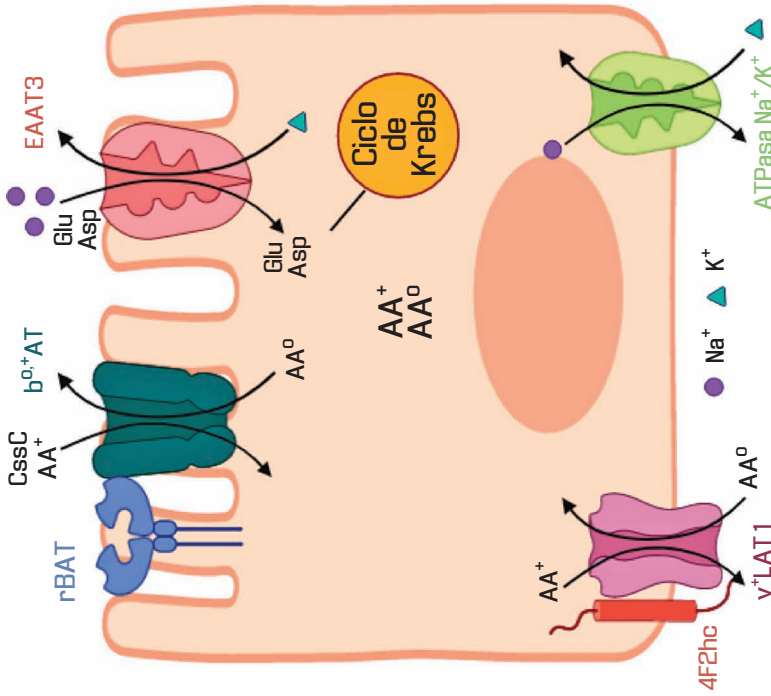
y^+ LAT1 (transportador de aminoácidos catiónicos y neutros grandes 1, codificado por el gen SLC3A2/SLC7A7). Facilita la salida de aminoácidos catiónicos a cambio de aminoácidos neutros (más Na^+). Por tanto, la salida de aminoácidos catiónicos está mediada por un intercambio contra aminoácidos neutros más un ion Na^+ , aumentando la afinidad por los aminoácidos neutros. Cuando falta Na^+ , los protones pueden mantener la actividad de transporte.

* En la membrana basolateral del enterocito aún **no se ha identificado una vía de salida para aminoácidos aniónicos**. Sin embargo, los enterocitos metabolizan la mayor parte del glutamato a CO_2 y lactato, mientras que el nitrógeno se transfiere en gran medida a la alanina.

Figura 8. Transporte vectorial de aminoácidos catiónicos y aniónicos

EAAAT3 (transportador de aminoácidos excitatorios 3, gen SLC7A1). Es el transportador implicado en la absorción de aminoácidos aniónicos en el intestino, cuyo mecanismo implica el transporte de aspartato o glutamato con 3Na^+ y 1H^+ , seguido por el retorno del transportador con K^+ unido a él. EAAAT3 también puede transportar cisteína a diferencia de otros transportadores de glutamato de la familia EAAT.

γ -LAT1 (transportador de aminoácidos catiónicos y neutros grandes 1, codificado por el gen SLC3A2/SLC7A7). Facilita la salida de aminoácidos catiónicos a cambio de aminoácidos neutros (más Na^+). Por tanto, la salida de aminoácidos catiónicos está mediada por un intercambio contra aminoácidos neutros más ion Na^+ , aumentando la afinidad por los aminoácidos neutros. Cuando falta Na^+ , los protones pueden mantener la actividad de transporte.



Sistema $b^{0,+}AT$ (transportador de aminoácidos neutros y catiónicos en blastocistos, codificado por el gen SLC7A8).

Los aminoácidos catiónicos emplean antiportadores en la membrana apical y basolateral, con una difusión facilitada en esta última.

Aunque los sustratos preferidos de $b^{0,+}AT$ son arginina, lisina, alanina, cisteína, leucina, metionina, fenilalanina y tirosina, acepta la mayoría de los aminoácidos neutros y todos los aminoácidos catiónicos. Como la cisteína es parcialmente aniónica a pH neutro y en gran medida neutra a pH ácido cercano a la membrana apical, se cree que es transportada por rBAT/ $b^{0,+}AT$ como un aminoácido neutro.

$b^{0,+}AT$, transportador de aminoácidos neutros y catiónicos en blastocistos; rBAT; relacionado con el transportador de aminoácidos $b^{0,+}$; EAAAT3, transportador de aminoácidos excitatorios 3; AA^0 , aminoácidos neutros; AA^+ , aminoácidos catiónicos; Cssc, Cistina; γ -LAT1, transportador de aminoácidos catiónicos y neutros grandes 1 (forma un complejo con 4F2hc). Adaptado a partir de Bröer (34). Creado con BioRender.

6.2.3. Transporte de glicina y prolina en células epiteliales intestinales

► *Transportadores situados en la membrana apical*

B⁰AT1 (transportador de aminoácidos neutros). La glicina y la prolina muestran una afinidad reducida por dicho transportador.

SIT1 (sistema transportador de imino, codificado por el gen SLC6A20). Es un transportador que se expresa en todas las secciones del intestino delgado y que media el cotransporte de prolina con 2Na^+ y Cl^- .

PAT1 (transportador de aminoácidos de protones 1, codificado por el gen SLC36A1). Facilita el cotransporte de H^+ con glicina y prolina a través de la membrana apical.

► *Transportadores situados en la membrana basolateral*

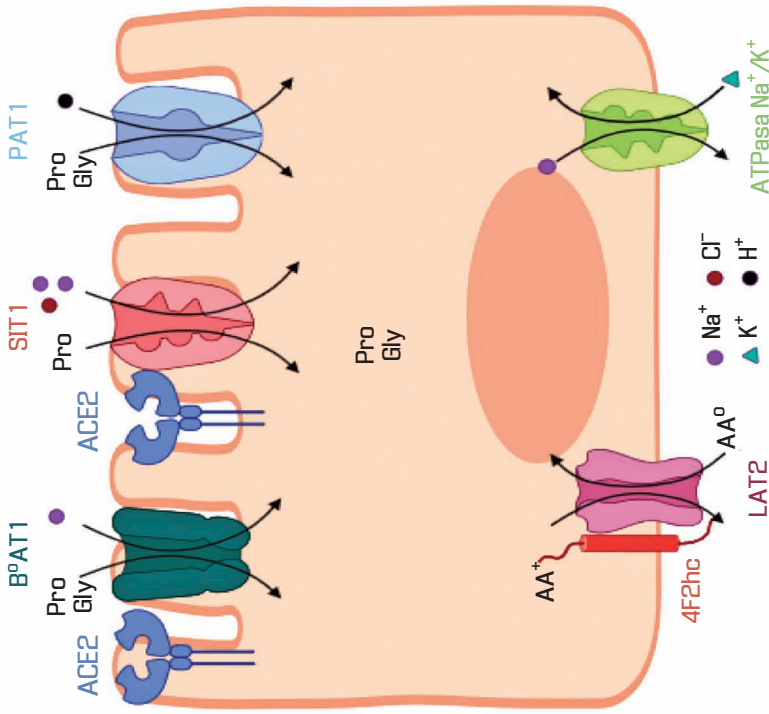
LAT2 (transportador grande de aminoácidos neutros 2, codificado por el gen SLC7A8). Facilita el transporte de glicina a cambio de otros aminoácidos neutros. No obstante, en situaciones de limitación de nutrientes el transporte de glicina a través de la membrana basolateral es llevado a cabo por el transportador GlyT1A. Respecto a la prolina, hoy en día no existe vía identificada para su salida del enterocito.

Figura 9. Transporte de prolina y glicina

B⁰AT1 (transportador de aminoácidos neutros). La glicina y la prolina muestran una afinidad reducida por dicho transportador.

SIT1 (sistema transportador de imino, codificado por el gen SLC6A20). Es un transportador que se expresa en todas las secciones del intestino delgado y que media el cotransporte de prolina con 2Na⁺ y Cl⁻.

PAT1 (transportador de aminoácidos de protones 1, codificado por el gen SLC38A1). Facilita el cotransporte de H⁺ con glicina y prolina a través de la membrana apical.



LAT2 (transportador grande de aminoácidos neutros 2, codificado por el gen SLC7A8). Facilita el transporte de glicina a cambio de otros aminoácidos neutros. No obstante, en situaciones de limitación de nutrientes el transporte de glicina a través de la membrana basolateral es llevado a cabo por el transportador GlyT1A. Respecto a la prolina, hoy en día no existe vía identificada para su salida del enterocito.

B⁰AT1, transportador de aminoácidos básicos y neutros 1; ACE2, enzima convertidora de angiotensina II; SIT1, sistema transportador de imino; PAT1, transportador de aminoácidos de protones 1; LAT2, transportador grande de aminoácidos neutros 2 (forma un complejo con 4F2hc); AA⁰, aminoácidos neutros. Adaptado a partir de Bröer (34). Creado con BioRender.

6.3. Transporte de aminoácidos en el intestino grueso

Aunque la absorción de proteínas dietéticas se completa en el intestino delgado, el intestino grueso es un sitio importante para la absorción de aminoácidos derivados de secreciones endógenas como moco, células epiteliales desprendidas y aminoácidos microbianos.

Los transportadores de aminoácidos que se expresan en el intestino grueso son ATB^{0,+} (acepta todos los aminoácidos neutros y catiónicos, pero acumula principalmente glicina y aminoácidos de cadena ramificada) y ASCT2 (intercambia pequeños aminoácidos neutros, incluyendo glutamina y asparagina, con alta afinidad) (34).

6.4. Transporte de péptidos en el intestino delgado

Se conoce que aproximadamente el 90% de las proteínas dietéticas absorbidas se representan en la circulación como aminoácidos y el 10% como di péptidos, los cuales son captados por el transportador responsable de la absorción intestinal de péptidos (PEPT1, codificado por el gen SLC15A1). Acepta di y tripéptidos que son impulsados a través de la membrana apical empleando el gradiente de protones en un proceso indirectamente dependiente de Na⁺. PEPT1 también se expresa en las células renales, aunque en menor medida que en las células epiteliales intestinales (6,34).

7. Metabolismo de aminoácidos en el hígado

Exceptuando los BCAA, aproximadamente el 60% de los aminoácidos que se absorben en el intestino delgado, son metabolizados en el hígado (9). De este proceso, se genera amoníaco que se recicla y se utiliza en diversas rutas biosintéticas; el exceso se excreta directamente o se convierte en urea (36). Una vez en el hígado, los aminoácidos pueden:

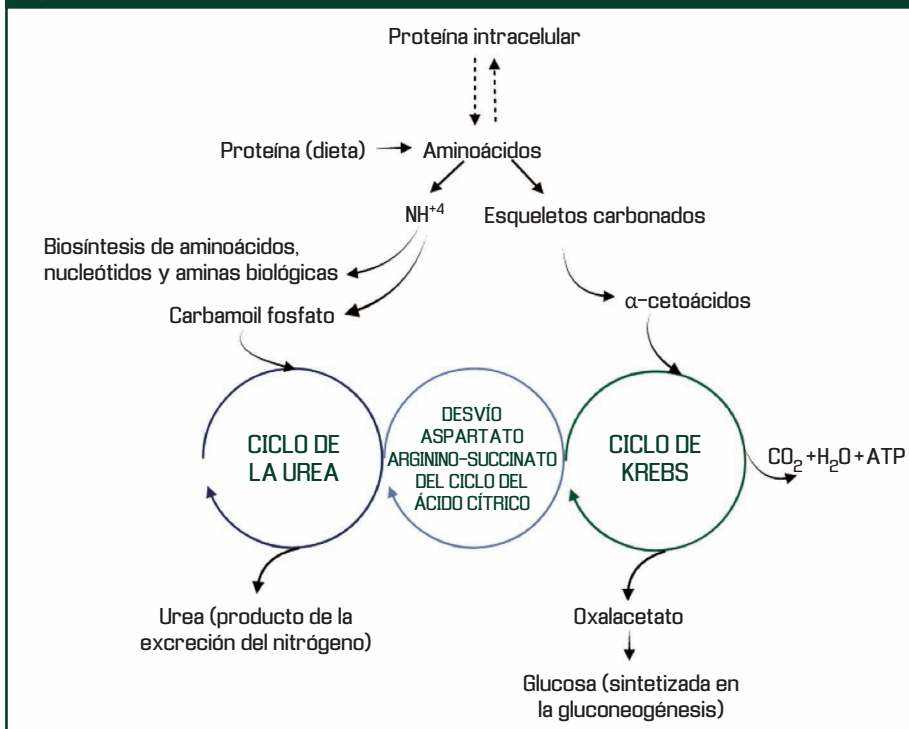
- a. Distribuirse a otros órganos para emplearse como precursores en la síntesis de proteínas tisulares mediante su transporte por la sangre.
- b. Emplearse como precursores en la síntesis de hormonas, nucleótidos y distintos compuestos nitrogenados, dentro del hígado y en otros órganos.

- c. Dirigirse a la producción de energía, aunque esta opción no es la prioritaria de los aminoácidos. Se trata de la generación de NH_3 (y, en adelante, urea) y de α -cetoácidos que pueden ser utilizados para la síntesis de glucosa (aminoácidos glucogénicos en la gluconeogénesis) o cuerpos cetónicos (aminoácidos cetogénicos en la cetogénesis).

7.1. Catabolismo de aminoácidos

El hígado desempeña un papel crucial en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre, obteniendo energía de diversas fuentes para conservar la glucosa y asegurar su disponibilidad para otros órganos del cuerpo. De hecho, se estima que, mediante la catabolización de aminoácidos, se satisfacen hasta el 50% de los requerimientos de ATP del hígado (Figura 10) (9).

Figura 10. Resumen del catabolismo de los aminoácidos



Adaptado a partir de Nelson y Cox. (36). Creado con BioRender.

La degradación oxidativa de aminoácidos puede ocurrir en tres situaciones claramente diferenciadas:

1. Durante el recambio proteico de las proteínas celulares, algunos de los aminoácidos liberados durante el catabolismo de las proteínas se degradan oxidativamente si no se necesitan para la síntesis de nuevas proteínas.
2. Cuando una dieta es rica en proteínas y los aminoácidos ingeridos exceden las necesidades corporales para la síntesis de proteínas, se cataboliza el excedente; los aminoácidos no se pueden almacenar.
3. Durante la inanición o en la diabetes mellitus incontrolada, en las que no hay glúcidos disponibles o estos no son utilizados adecuadamente, se recurre a las proteínas celulares como combustible.

En las tres situaciones metabólicas anteriormente expuestas, los aminoácidos pierden sus grupos amino para formar α -cetoácidos¹², los denominados “esqueletos carbonados” de los aminoácidos. De manera general, estos compuestos pueden transformarse mediante la gluconeogénesis en glucosa, el principal combustible para músculo esquelético, cerebro y otros tejidos. Estos esqueletos carbonados se dirigen al ciclo del ácido tricarbóxico (CAT), también denominado Ciclo de Krebs. En definitiva, las rutas de degradación de los aminoácidos incluyen un paso clave en el que el grupo α -amino se separa del esqueleto carbonado y aunque sigan rutas separadas, estas están interconectadas. Esta separación tiene lugar en el hígado, mediante las enzimas aminotransferasas o transaminasas en las reacciones de transaminación.

El nitrógeno se encuentra en forma de aminoácidos libres u otros compuestos que pueden utilizarse para la síntesis de aminoácidos, pero no existe ninguna forma de almacén de nitrógeno. Por tanto, los aminoácidos deben ingerirse en cantidades adecuadas y de manera frecuente. De esta manera, sabemos que las dietas actuales presentan un exceso de aminoácidos respecto a las necesidades de síntesis proteica o de otros constituyentes celulares. Por ello, la mayor parte de dicho exceso debe degradarse a productos que:

- Se oxidan para obtener energía.
- Se almacenan en forma de grasa o glucógeno.

¹² *Los cetoácidos pueden terminar quemándose en la glucólisis (porque son cetoácidos, productos de la ruta de los hidratos de carbono). En este sentido, existe un punto de convergencia entre los hidratos de carbono y aminoácidos. Un producto que es un cetoácido (fruto del catabolismo) puede servir para el anabolismo de ácidos grasos, ácidos nucleicos u otros aminoácidos. Aquí vemos una unión entre catabolismo y anabolismo.*

Tal y como sea, el nitrógeno debe liberarse en forma de amoníaco, que puede:

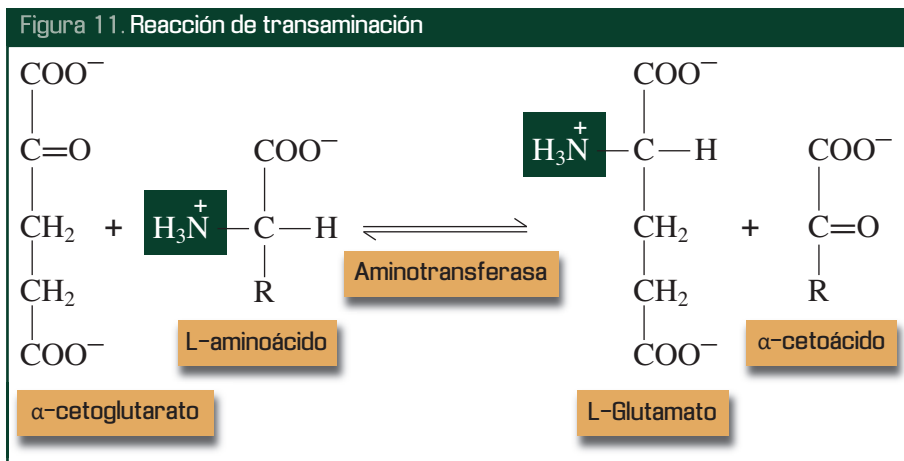
- Reutilizarse en la síntesis de aminoácidos, nucleótidos o aminas biológicas.
- Convertirse en urea, que se excreta por los riñones (la mayor parte de amoníaco sigue esta ruta).

La urea se sintetiza en el hígado mediante el denominado ciclo de la urea. En este tejido, también tiene lugar la mayor parte de la biosíntesis de los aminoácidos no esenciales y una gran parte de la degradación de todos los aminoácidos.

7.1.1. Degradación de aminoácidos: grupo amino

▪ Reacciones que intervienen en la degradación oxidativa de los aminoácidos:

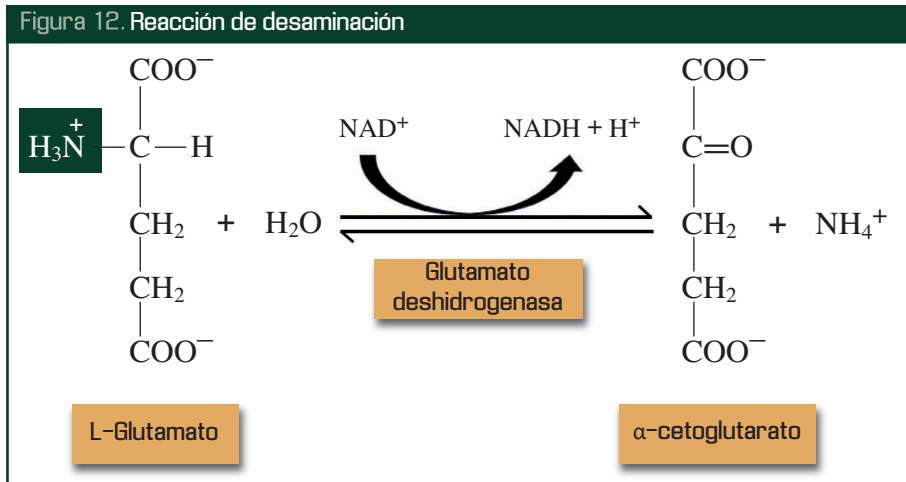
El primer paso en la degradación de los L-aminoácidos es la **reacción de transaminación**, donde el grupo α -amino es eliminado para formar el correspondiente α -cetoácido, un proceso catalizado por las enzimas aminotransferasas o transaminasas (Figura 11). Concretamente, la reacción de transaminación implica la transferencia del grupo α -amino de un aminoácido al átomo de carbono α del α -cetoglutarato (reacción reversible). Las reacciones de transaminación pretenden recoger los grupos aminos de distintos aminoácidos en forma de uno solo, el glutamato, el cual los lleva hacia rutas de biosíntesis o hacia vías que generan productos nitrogenados de excreción.



Existen muchos tipos de aminotransferasas y la gran mayoría son específicas para el α -cetoglutarato como aceptor de grupos aminos. No obstante, destacan dos transaminasas: la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa.

Seguidamente, en el citosol de los hepatocitos, el glutamato es generado mediante las reacciones de transaminación y transportado a la matriz mitocondrial. Aquí, tiene lugar la reacción de **desaminación oxidativa** (catalizada por la glutamato deshidrogenasa que únicamente se encuentra en la matriz mitocondrial) en la que se liberan los iones amonio (Figura 12). De esta manera:

- Si las células hepáticas requieren combustible para generar energía mediante el CAT, solo hace falta incrementar la actividad de esta enzima para aportar α -cetoglutarato al CAT y liberar NH_4^+ para la excreción.
- Si existe una actividad elevada del CAT, la glutamato deshidrogenasa se inhibe (debido a la acumulación de GTP). En este sentido, al disminuir la carga energética se acelera la degradación oxidativa de aminoácidos.



▪ Excreción del NH_4^+ mediante el ciclo de la urea:

Una vez generados los iones amonio, deben canalizarse hacia el ciclo de la urea para su excreción¹³, ya que una acumulación de amonio tendría consecuencias tóxicas para el ser humano.

¹³ En los seres humanos, el 80% del nitrógeno se excreta en forma de urea.

La producción de urea tiene lugar en el hígado en el denominado **ciclo de la urea**. Particularmente, la producción de urea a partir de NH_4^+ conlleva la intervención de cinco enzimas en cinco reacciones, de las cuales dos tienen lugar en la matriz mitocondrial y tres en el citosol.

7.1.2. Degradación de aminoácidos: destino del esqueleto carbonado

Cuando los grupos amino se separan de los esqueletos carbonados de los aminoácidos, estos pueden dirigirse hacia la gluconeogénesis, la cetogénesis u oxidarse completamente a CO_2 y H_2O . Tras la degradación del esqueleto carbonado, se generan compuestos que pueden ingresar al ciclo del ácido cítrico (CAT). Dependiendo del tipo de molécula, los aminoácidos se clasifican en (Figura 13):

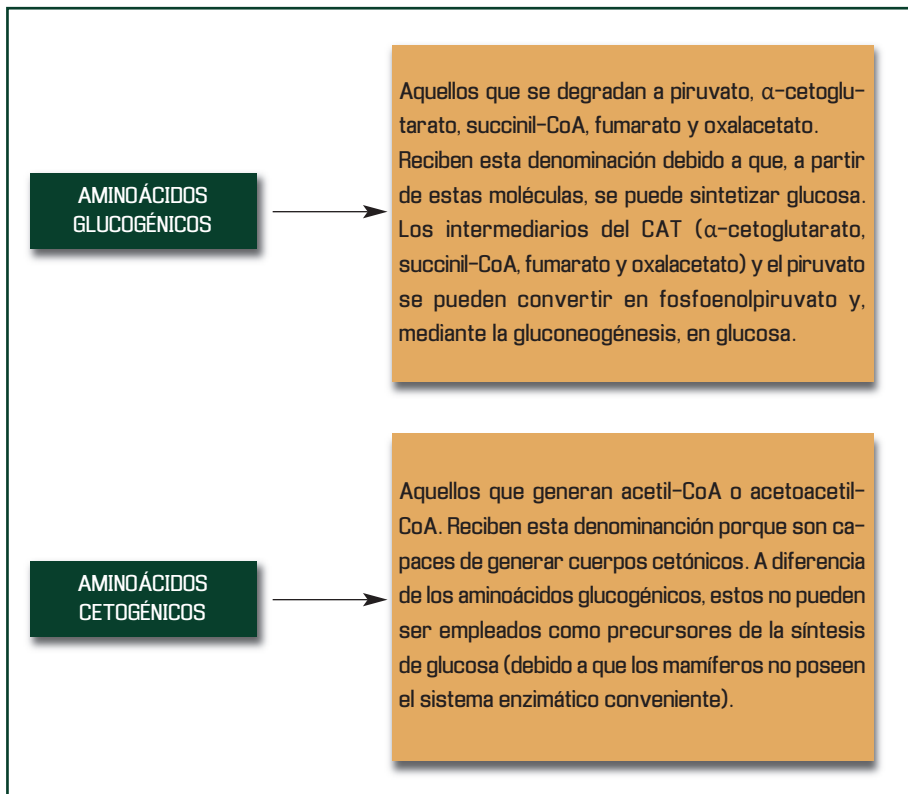
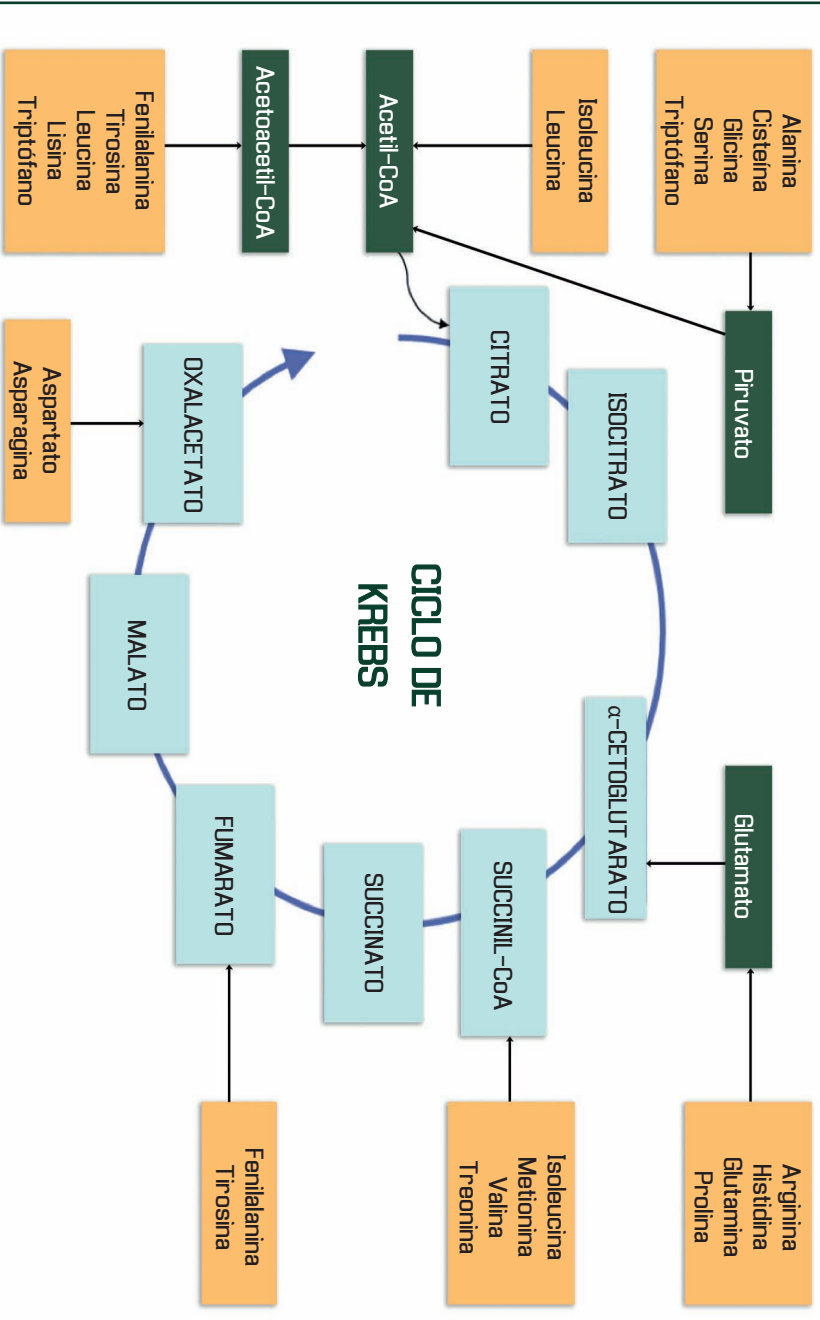
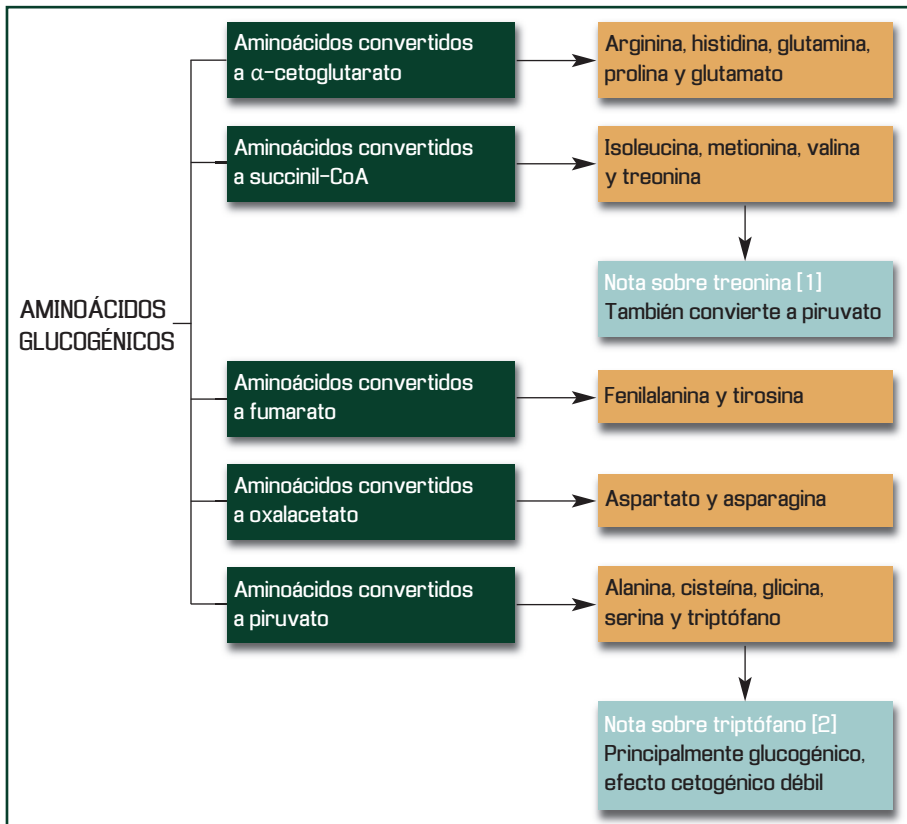


Figura 13. Introducción de los esqueletos carbonados de los aminoácidos en el CAT



Adaptado a partir de Malinovsky (37). Creado con BioRender.

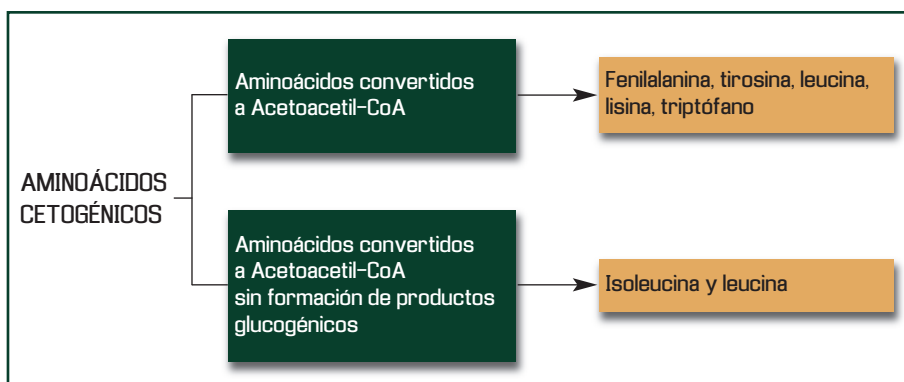
De los veinte aminoácidos, algunos son exclusivamente cetogénicos, otros únicamente glucogénicos, y algunos tienen la capacidad de ser tanto glucogénicos como cetogénicos.



[1] Aunque la **treonina** se estableció como aminoácido cetogénico, realmente la oxidación de este aminoácido por la treonina deshidrogenasa conlleva la formación de ácido α -aminoacetoacético (36). En este ciclo, denominado el ciclo de la aminoacetona, la treonina se convierte en ácidos lácticos y pirúvicos, por lo que presenta un efecto glucogénico (y por eso se debería introducir dentro del grupo de la alanina, cisteína, glicina y serina) (37).

[2] Los efectos del **triptófano** son principalmente de tipo glucogénico (junto a la alanina, cisteína, glicina y serina) en tanto que la principal vía de degradación del triptófano conduce a la formación 3-hidroxiquinurenina (3-OH),

que es hidrolizada a alanina y ácido 3-hidroxiantranílico. Además, este último metabolito, sintetiza coenzimas NAD y NADP, mientras que una pequeña parte se oxida a acetoacetil-CoA (lo que se conoce como efecto cetogénico “débil” del triptófano). Por ello, es correcto clasificar también al triptófano junto a la fenilalanina, tirosina, leucina y lisina, pero no junto a la leucina e isoleucina (37).



8. Reabsorción de aminoácidos

El riñón es un órgano implicado en la osmorregulación, la regulación del equilibrio ácido-base, la reabsorción de nutrientes y la excreción de metabolitos (38). El proceso de filtración/reabsorción glomerular que ocurre en la corteza renal genera un ultrafiltrado del plasma sanguíneo el cual se limpia de todos los aminoácidos y proteínas pequeñas (19). La tasa de excreción de aminoácidos (tanto sintetizados endógenamente como los aportados de manera exógena) es inferior al 1%, lo que significa que aproximadamente el 99% de los aminoácidos se reabsorben en el riñón (4).

Aproximadamente, al día se pierden 17 g de equivalentes de aminoácidos en forma de urea, creatinina y amoníaco. La cantidad de urea aumenta a medida que el componente proteico supera la reposición esencial o cuando los aminoácidos se utilizan para la gluconeogénesis. Esto, junto con las pérdidas fecales (aproximadamente 10 g/día) y desprendimiento de piel y cabello, resulta en el requisito mínimo de aproximadamente 30 g de proteína/día (19).

9. Bibliografía

- (1) WU G. “Amino acids in nutrition, health, and disease”. *Frontiers in Bio-science - Landmark*. 2021;26(12):1386–1392. DOI: 10.52586/5032.
- (2) LI P, YIN YL, LI D, KIM WS, WU G. “Amino acids and immune function”. *British Journal of Nutrition*. 2007;98(2):237–252. DOI: 10.1017/S000711450769936X.
- (3) MITCHELL WK, WILKINSON DJ, PHILLIPS BE, LUND JN, SMITH K, ATHERTON PJ. “Human Skeletal Muscle Protein Metabolism Responses to Amino Acid Nutrition”. *Adv Nutr*. 2016;7(4):828S-838S. DOI: 10.3945/an.115.011650.
- (4) SUZUKI M, SHIMIZU-HIROTA R, MITA M, HAMASE K et SASABE J. “Chiral resolution of plasma amino acids reveals enantiomer-selective associations with organ functions”. *Amino Acids*. 2022; 54(3), 421-432. DOI: 10.1007/s00726-022-03140-w.
- (5) GARCÍA LUNA PP et LÓPEZ GALLARDO G. “Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal”. *Nutrición hospitalaria*. 2007; 22(2), 05-13.
- (6) KIELA PR. “Physiology of Intestinal Absorption and Secretion”. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 2016;30(2), 145-159. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.007.
- (7) BRÖER S. “Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia”. *Physiol Rev*. 2008;88(1):249–286. DOI: 10.1152/physrev.00018.2006.
- (8) VAN DER WIELEN N, MOUGHAN PJ, et MENSINK M. “Amino acid absorption in the large intestine of humans and porcine models”. *The Journal of Nutrition*. 2017;147(8), 1493- 1498. DOI: 10.3945/jn.117.248187.
- (9) RYAN PJ, RIECHMAN SE, FLUCKEY JD et WU G. “Interorgan metabolism of amino acids in human health and disease”. *Amino Acids in Nutrition and Health: Amino Acids in Gene Expression, Metabolic Regulation, and Exercising Performance*. 2021; 129-149. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8_8.
- (10) MARIC S, FLÜCHTER P, GUGLIEMETTI LC, STAERKLE RF, SASSE T, RESTIN T et VUILLEDIT-BILLE RN. (2021). “Plasma citrulline correlates with basolateral amino acid transporter LAT4 expression in human small intestine”. *Clinical Nutrition*. 2021; 40(4), 2244-2251. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.003.
- (11) TORRES N, TOBÓN-CORNEJO S, VELAZQUEZ-VILLEGAS LA, NORIEGA LG, ALEMÁN-ESCONDRIILLAS G, TOVAR AR. “Amino Acid Catabolism: An Overlooked Area of Metabolism”. *Nutrients*. 2023;15(15), 3378. DOI: 10.3390/nu15153378.
- (12) BRÖER S, FAIRWEATHER SJ. “Amino acid transport across the mammalian intestine”. *Compr Physiol*. 2019;9(1):343–73. DOI: 10.1002/cphy.c170041.
- (13) McMENAMY RH, LUND CC, ONCLEY JL. “Unbound amino acid concentrations in human blood plasmas”. *J Clin Invest*. 1957;36(12):1672–1679.

- (14) NEWSHOLME P, BENDER K, KIELY A, BRENNAN L. *Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes*. 2007;35(5), 1180-1186.
- (15) BRÖER S. “Amino acid transporters as modulators of glucose homeostasis”. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022; 33(2), 120-135. DOI: 10.1016/j.tem.2021.11.004.
- (16) LV X, ZHOU C, YAN Q, TAN Z, KANG J, et TANG S. “Elucidating the underlying mechanism of amino acids to regulate muscle protein synthesis: effect on human health”. *Nutrition*. 2022; 103, 111797. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111797.
- (17) JAVED K et FAIRWEATHER SJ. “Amino acid transporters in the regulation of insulin secretion and signalling”. *Biochemical Society Transactions*. 2019; 47(2), 571-590. DOI: 10.1042/BST20180250.
- (18) CYNOBER LA. “Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: Characteristics, regulation, and metabolic significance”. *Nutrition*. 2002;18(9):761–766. DOI: 10.1016/S0899-9007(02)00780-3.
- (19) BRÖER S, GAUTHIER-COLES G. “Amino Acid Homeostasis in Mammalian Cells with a Focus on Amino Acid Transport”. *Journal of Nutrition*. 2022;152(1): 16–28. DOI: 10.1093/jn/nxab342.
- (20) FORSLUND AH, HAMBRAEUS L, VAN BEURDEN H, HOLMBÄCK U, EL-KHOURY AE, HJORTH G, et al. “Inverse relationship between protein intake and plasma free amino acids in healthy men at physical exercise”. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(5 41-5):857–867.
- (21) RODRÍGUEZ FRANCO R. “Los aminoácidos y el síndrome fibromiálgico: su posible papel patogénico”. *Tesis Doctoral*. Madrid, España. 1996.
- (22) YOUNG VR. “Introduction to the 2nd amino acid assessment workshop”. *The Journal of nutrition*. 2003; 133(6), 2015S-2020S. DOI: 10.1093/jn/133.6.2015S.
- (23) FUKAGAWA NK, MINAKER KL, ROWE JW, GOODMAN MN, MATTHEWS DE, BIER DM, et YOUNG VR. *Insulin-mediated Reduction of Whole Body Protein Breakdown*. 1985;76(6), 2306- 2311.
- (24) YANAGISAWA Y. “How dietary amino acids and high protein diets influence insulin secretion”. *Physiol Rep*. 2023;11(2): e15577. DOI: 10.14814/phy2.15577.
- (25) FERNSTROM JD, WURTMAN RJ, HAMMARSTROM-WIKLUND B, RAND WM, MUNRO HN et DAVIDSON CS. “Diurnal variations in plasma concentrations of tryptophan, tyrosine, and other neutral amino acids: effect of dietary protein intake”. *The American journal of clinical nutrition*. 1979; 32(9), 1912-1922.
- (26) Lukens FDW. The Banting Memorial Lecture 1964 Insulin and Protein Metabolism. 1964;451–461.

- (27) SAZ PEIRÓ P, ORTIZ LUCAS M. “Fisiología y Bioquímica en el ayuno”. *Medicina naturista*. 2007;1(1):10–19.
- (28) BROSNAN JT. “Interorgan amino acid transport and its regulation”. *Journal of Nutrition*. 2003;133(1):2068S–2072S. DOI: 10.1093/jn/133.6.2068S.
- (29) ALBERO R, SANZ A, PLAYÁN J. “Metabolismo en el ayuno”. *Endocrinología y Nutrición*. 2004;51(4):139–148.
- (30) PORTUNE KJ, BEAUMONT M, DAVILA AM, TOMÉ D, BLACHIER F, SANZ Y. “Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin”. *Trends Food Sci Technol*. 2016; 57:213–232. DOI: 10.1016/j.tifs.2016.08.011.
- (31) PROKOPIDIS K, CERVO MM, GANDHAM A, SCOTT D. “Impact of protein intake in older adults with sarcopenia and obesity: A gut microbiota perspective”. *Nutrients*. 2020;12(8), 2285. DOI: 10.3390/nu12082285.
- (32) EGGUM BO. “The influence of dietary fibre on protein digestion and utilization in monogastrics”. *Arch Tierernahr*. 1995;48(1–2):89–95. DOI: 10.1080/17450399509381831.
- (33) KANDASAMY P, GYIMESI G, KANAI Y, HEDIGER MA. “Amino acid transporters revisited: New views in health and disease”. *Trends Biochem Sci*. 2018;43(10):752–789. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.05.003.
- (34) BRÖER S. “Intestinal Amino Acid Transport and Metabolic Health”. *Annu Rev Nutr*. 2023;43,73–99. DOI: 10.1146/annurev-nutr-061121-094344.
- (35) PAULUSMA CC, LAMERS WH, BROER S, et VAN DE GRAAF SF. “Amino acid metabolism, transport and signalling in the liver revisited”. *Biochemical pharmacology*. 2022; 201, 115074. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115074.
- (36) NELSON DL, COX MM. *Principios de Bioquímica de Lehninger*. 2013; 1–1198.
- (37) MALINOVSKY AV. “Lehninger’s Scheme and Conclusions Need to Be Defined More Exactly”. *Russ J Bioorg Chem*. 2022;48(1):76–84. DOI: 10.1134/S1068162022010083.
- (38) LI X, ZHENG S, WU G. “Amino acid metabolism in the kidneys: Nutritional and physiological significance”. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1265:71–95. DOI: 10.1007/978-3-030-45328-2_5.
- (39) CHEN C, YIN Y, TU Q et YANG H. “Glucose and amino acid in enterocyte: absorption, metabolism and maturation”. *Front. Biosci*. 2018;23(9), 1721–1739. DOI: 10.2741/4669.

Fundación
Ortega-Marañón



Calle de Fortuny, 53 • 28010 Madrid