

Las rutas del triptófano

Jorge Antonio **Chávez Hernández**
María del Carmen **González Castillo**

El adecuado estado de salud depende en gran medida de nuestros hábitos alimenticios y de los nutrientes adquiridos de ellos, los cuales deben ser consumidos en las proporciones correctas.

Una clase de estos nutrientes son los aminoácidos, moléculas biológicas esenciales para la formación de proteínas. Sin embargo, algunos aminoácidos pueden sufrir modificaciones químicas en su estructura por acción de enzimas específicas capaces de convertir aminoácidos en moléculas biológicamente activas implicadas en la regulación de procesos fisiológicos como la neurotransmisión, el tono vascular, la secreción gástrica, entre otros (Murray *et al.*, 2012).

Los aminoácidos se clasifican en dos tipos: esenciales (que no produce el cuerpo y que, por tanto, son obtenidos a través de los alimentos) y no esenciales (que produce el cuerpo) (McMurry, 2008).

Entre los aminoácidos esenciales se encuentra el triptófano (Trp), que se obtiene principalmente de la leche, el huevo, la carne, el brócoli, el pescado y los cereales, y está implicado principalmente en la biosíntesis de compuestos biológicamente importantes como la serotonina, la melatonina, quiniurerinas y compuestos indólicos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el consumo de este aminoácido en adultos debe ser de 3.5 mg/kg de peso corporal (Vilaplana, 2016).

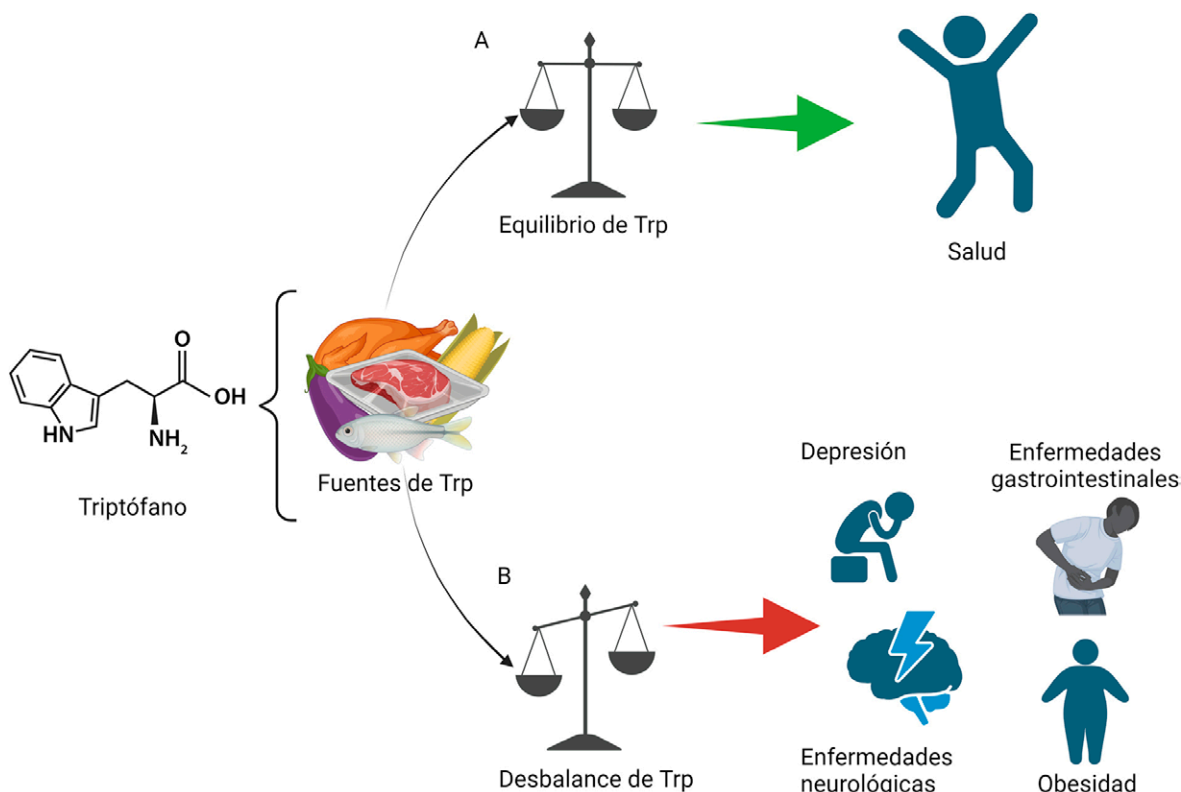


Figura 1. La ingesta adecuada de Trp (A) mantiene un estado de salud óptimo; un consumo inadecuado (B) puede originar diversos problemas a la salud.

Los cambios en el metabolismo del Trp y los padecimientos que estos pueden ocasionar (gastrointestinales, psicológicos, neurológicos, metabólicos, entre otros (Figura 1), se pueden presentar como resultado de una serie de factores, tales como una ingesta inadecuada, la exposición a agentes exógenos producidos por actividades industriales o a productos derivados de la nanotecnología que hoy en día son altamente utilizados en la fabricación de empaques y contenedores de alimentos cuyos materiales, en la escala nano, pueden ser liberados e ingeridos y provocan alteraciones sistémicas en los seres vivos (Figura 2).

Un ejemplo de ello son las nanopartículas metálicas de plata (AgNPs), que son utilizadas de forma importante en la industria alimenticia para inhibir el crecimiento bacteriano y, con ello, ampliar la vida de anaquel de los alimentos.

VÍAS METABÓLICAS POR LAS CUALES SE TRANSFORMA EL TRIPTÓFANO

Una vez ingerido, el Trp se absorbe en el intestino delgado para posteriormente unirse (hasta en un 95 %) a la albúmina periférica y ser transportada a través de la sangre.

El Trp posee una versátil gama de funciones debido a que, para efectuar su actividad biológica en distintos tejidos y órganos, puede seguir tres distintas rutas metabólicas (Figura 3).

La primera ruta es la vía de las quinureninas, que representa la principal vía del metabolismo del Trp y se lleva a cabo principalmente en el hígado, aunque también está presente en el cerebro, los pulmones y el intestino delgado.

Esta vía utiliza entre el 90 y el 95 % del Trp consumido, y su producto final es el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), una coenzima esencial en procesos biológicos como la respiración celular, la transferencia de electrones; la reparación del ácido

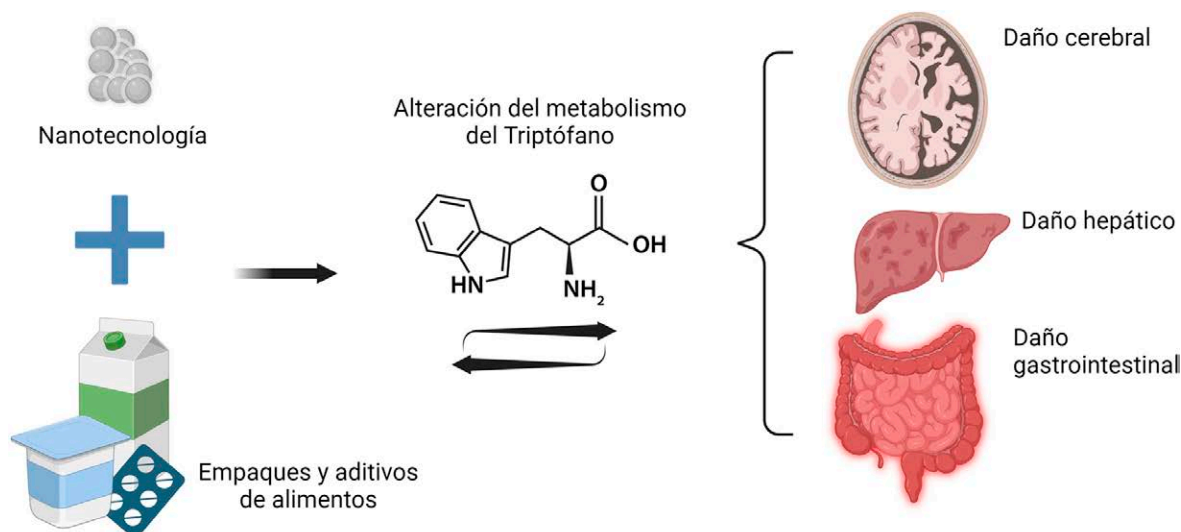


Figura 2. La incorporación de nanomateriales (materiales de tamaño menor a 100 nm en alguna de sus dimensiones) en envases y aditivos de alimentos puede modificar el metabolismo del Trp y ocasionar daños en diversos órganos.

desoxirribonucleico (ADN) y la producción de ácido nicotínico (vitamina B₃) (Badawy, 2017).

A nivel intestinal, los receptores N-metil-D-aspartato (RNMDA), localizados en las neuronas del intestino, poseen como ligando (molécula que se une específicamente a un receptor formando un complejo que favorece la comunicación celular destinada a regular procesos fisiológicos) al glutamato, permitiendo el flujo constante de iones calcio (Ca⁺²) en el interior de la célula, lo cual produce la excitación de las neuronas, modulando importantes funciones en el sistema nervioso central (SNC) como la memoria, aprendizaje, control de la ansiedad; mientras que en el sistema nervioso entérico este aumento de la actividad neuronal incide en la regulación de la función gastrointestinal, como la motilidad intestinal y la secreción de fluidos.

Se sabe que entre los metabolitos de la vía de las quinureninas el ácido quinurénico con acciones neuroprotectoras es un antagonista de estos receptores (sustancia que bloquea el efecto de los agonistas, es decir, de las sustancias que ejercen un efecto fisiológico determinado mediante la activación de receptores), y que, en consecuencia, ejerce un efecto contrario al del glutamato, lo que lo convierte en un modulador de la función motora intestinal. Por su parte, el ácido quinolínico con efectos citotóxicos, otro agonista de RNMDA, produce

una disminución en los niveles de interleucina-10 (IL-10), dando lugar a procesos inflamatorios (Badawy, 2017).

La segunda ruta corresponde a la vía de la serotonina-melatonina. Estas dos biomoléculas están relacionadas con el control de las emociones y el estado de ánimo, y con la regulación del sueño, respectivamente. Esta vía utiliza del 1 al 2 % del Trp consumido diariamente. La serotonina es un importante neurotransmisor sintetizado en el cerebro, aunque la mayoría se produce también en las células del intestino delgado, donde regula el reflejo peristáltico (Haq *et al.*, 2021), es decir, los movimientos alternados, coordinados y sincronizados de relajación-contracción del intestino, con la finalidad de desplazar el contenido intestinal a lo largo de este conducto.

La tercera vía corresponde al metabolismo microbiano o vía del indol (Figura 3), que da origen a los derivados del indol, moléculas biológicamente activas implicadas en la regulación de procesos inmunológicos, de secreción y de renovación del epitelio intestinal.

Productos como el ácido 3-indol-propiónico actúan mediante su unión a un receptor específico, promoviendo la síntesis de proteínas relacionadas

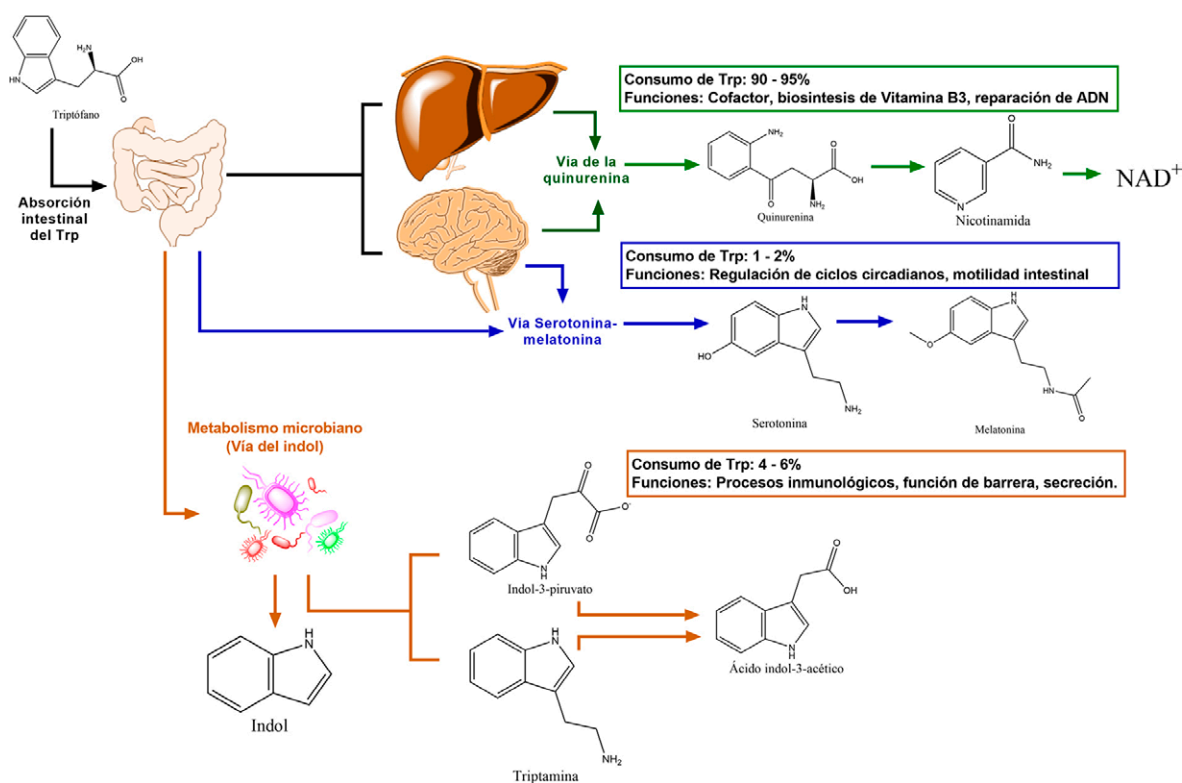


Figura 3. Vías metabólicas del Trp. A) Vía de las quinureninas. B) Vía de la serotonina-melatonina. C) Metabolismo microbiano (vía del indol).

con las uniones estrechas epiteliales, inhibiendo procesos inflamatorios a través de la regulación de la función de barrera y la permeabilidad celular del epitelio intestinal (Oladimeji y Chen, 2018).

ALTERACIONES ASOCIADAS A LAS RUTAS METABÓLICAS DEL TRIPTÓFANO

Se sabe que la serotonina, al participar en la regulación del apetito y saciedad, coadyuva con un estado de ánimo óptimo percibido como sensación de bienestar.

Sin embargo, un exceso de esta molécula se asocia a padecimientos inflamatorios intestinales que involucran la producción de una serie de moléculas inflamatorias que generan una respuesta inmune destinada a reparar el daño tisular y desaparecer o disminuir la sintomatología ocasionada por el exceso de serotonina; tales padecimientos incluyen diarrea, temblores, convulsiones, fiebre, rigidez muscular y

síndrome serotoninérgico (espasmos, sudoración excesiva, entre otros) (Haq *et al.*, 2021).

En lo que respecta a la melatonina, se trata de una hormona sintetizada a partir de la serotonina en la glándula pineal en el cerebro y en las células enterocromafines del intestino delgado, implicada en procesos inmunológicos, de conducta y maduración sexual, en el control del sueño y la vigilia, en la eliminación de radicales libres y en procesos anticancerígenos (Bubenik, 2002).

La unión de la melatonina a sus receptores específicos promueve la regulación de procesos reproductivos, metabólicos (como la obesidad) y de ciclos circadianos (Hasler, 2009).

La falta de esta ocasiona trastornos en el sueño, estado de ánimo, inflamación, concentración y memoria, entre otros. Por otro lado, los compuestos indólicos que normalmente se producen por las bacterias intestinales tienen como función mantener la integridad de la flora intestinal, por lo que su disminución puede ocasionar enfermedades hepáticas o gastrointestinales debido a la proliferación de

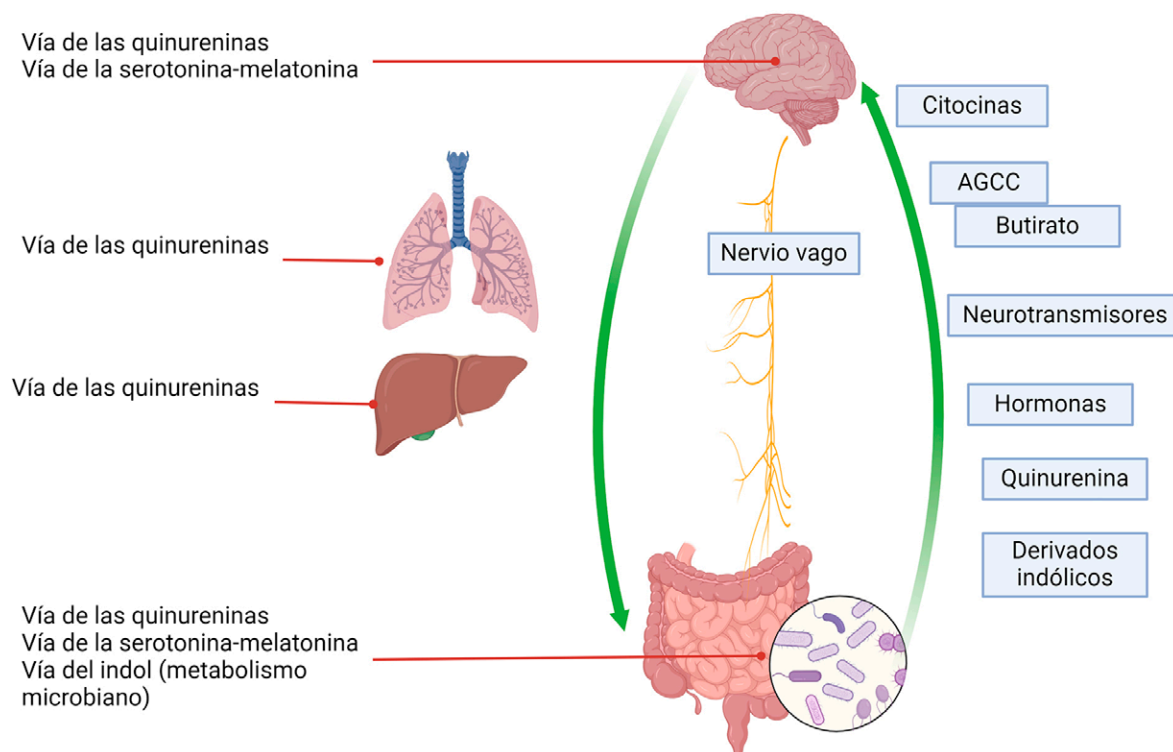


Figura 4. El metabolismo del Trp se lleva a cabo en cerebro, pulmones, hígado e intestino delgado. El cerebro y el intestino están relacionados por el eje microbiota intestinal-cerebro mediante sustancias como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), inmunoglobulinas, citocinas, hormonas y neurotransmisores. Algunos metabolitos de Trp producidos por la microbiota intestinal pueden ejercer sus acciones en el SNC, que pueden ser favorables o desfavorables, dependiendo de sus concentraciones.

microorganismos nocivos; el resultado es que no hay compuestos indólicos suficientes para ocupar sus receptores, por lo que se inhibe la producción de la interleucina-22, cuya función es estimular la generación de péptidos antimicrobianos (Berstad *et al.*, 2014).

Se sabe que algunos padecimientos gastrointestinales, psicológicos, neuromotores e inmunológicos tienen lugar debido a la estrecha relación que guardan entre sí las tres vías metabólicas del Trp, lo que puede dar como resultado que los metabolitos producidos en una de ellas pueden afectar en otra vía alterando funciones importantes en todo el organismo. Un ejemplo de ello es el llamado eje intestino-microbiota-cerebro (Figura 4), definido como un sistema de comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico (SNE) (Gao *et al.*, 2020).

En los cuales los diversos metabolitos del Trp actúan como señalizadores químicos que mantienen un fino equilibrio entre el estado de salud y el

de enfermedad, el cual, al verse alterado, puede provocar padecimientos tales como episodios de ansiedad, asociados con un aumento en los niveles de indol y sus derivados.

EL TRIPTÓFANO COMO SUPLEMENTO ALIMENTICIO

Es importante resaltar que hoy en día existe en el mercado una gran gama de casas comerciales que promueven la ingesta del Trp como suplemento alimenticio en forma de cápsulas.

Sin embargo, la dosis y requerimientos diarios de la ingesta de estos suplementos deben ser vigilados y controlados para no abusar de ellos y evitar efectos colaterales como el incremento de la motilidad intestinal por exceso de Trp; a su vez, también es recomendable conocer las contraindicaciones antes de su consumo. vida de anaquel de los alimentos.

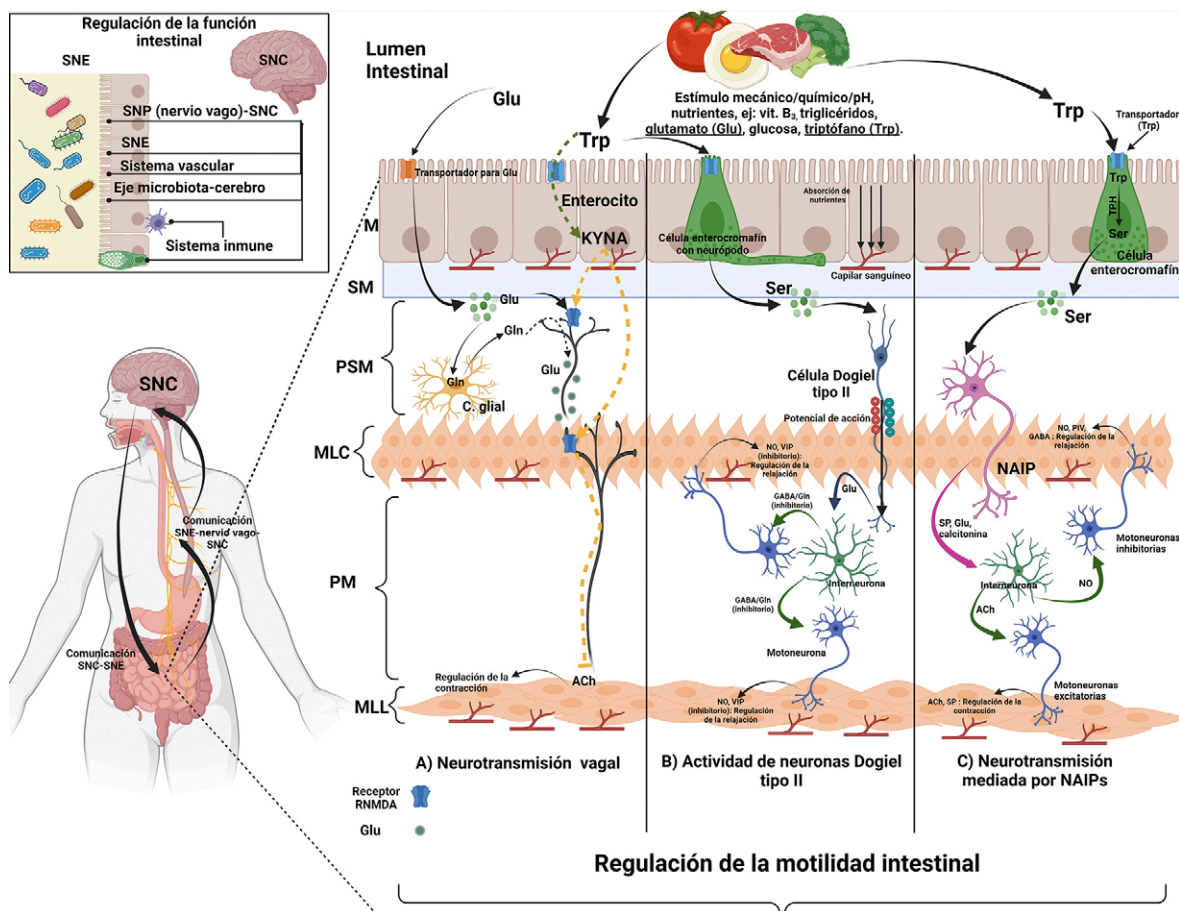


Figura 5. Control de la motilidad intestinal. La contracción y relajación en el intestino delgado están controladas por la neurotransmisión. A) *Neurotransmisión vagal*. Mediadores como el glutamato (Glu) se almacenan en células gliales transformándose en glicina (Gln), la cual se libera a las neuronas presinápticas que transforman la Gln en Glu, liberándolo a las fibras vagales postsinápticas, donde se unen a receptores NMDA para enviar una señal al SNC que, a su vez, remite otra señal al intestino; B) *Actividad de neuronas Dogiel tipo II*. La serotonina secretada por las células enterocromafines se une a sus receptores en las neuronas Dogiel tipo II, las cuales secretan neurotransmisores inhibitorios a las interneuronas y estas, a su vez, a las motoneuronas que controlan la motilidad intestinal. C) *Neurotransmisión mediada por NAIPs*. Las células enterocromafines liberan serotonina, que se une a receptores de las neuronas aferentes intrínsecas primarias (NAIPs) y envían señales a las interneuronas que, a su vez, comandarán a las motoneuronas. **Abreviaturas:** M (mucosa); SM (submucosa); PMS (plexo submucoso); MLC (músculo liso circular); PM (plexo mientérico); MLL (músculo liso longitudinal); Glu (glutamato); Ser (serotonina); Trp (triptófano); GABA (ácido gama aminobutírico); NO (óxido nítrico); PIV (péptido intestinal vasoactivo); SP (sustancia P); ACh (acetilcolina); NMDA (N-metil-D-aspartato); Gln (glicina); KYNA (ácido quinurénico); SNC (Sistema nervioso central); SNE (sistema nervioso entérico). (Filpa et al., 2016; Hansen, 2003; Li et al., 2020; Neal y Bornstein, 2007).

NANOTECNOLOGÍAS Y METABOLISMO

Por otro lado, actualmente se sabe que una serie de factores externos, como el impacto de la contaminación, e incluso el avance de los desarrollos tecnológicos, pueden modificar o alterar rutas metabólicas en el organismo. Los productos derivados de la nanotecnología (área de la ciencia y tecnología que incide en la manipulación y control de la materia

en una escala extremadamente pequeña), como las nanopartículas de plata (AgNPs) que poseen propiedades antimicrobianas, son utilizadas como recubrimiento de la parte interna de algunos envases de alimentos para ampliar la caducidad de los mismos; sin embargo, y como se ha demostrado, existe un riesgo latente de que las nanopartículas embebidas en estas recubiertas puedan migrar hacia los alimentos y una vez ingeridas y absorbidas, ocasionar alteraciones en el metabolismo del Trp y en consecuencia en la salud de las personas.

En este contexto, en un trabajo reciente de nuestro grupo de investigación, usando un modelo *ex vivo*, se ha evidenciado que las AgNPs producen un estado de contracción transitoria del intestino delgado de roedor, estado que se asocia con una disminución de la cantidad de triptófano y serotonina; estos resultados sugieren que las AgNPs modifican el peristaltismo intestinal así como otros marcadores bioquímicos. Estos hallazgos nos permiten sugerir que el metabolismo del Trp es blanco de este material, por lo que los mecanismos de acción en torno a estas rutas y sus acciones deben ser estudiados a profundidad por la implicación antes mencionada.

EL TRIPTÓFANO ES CLAVE EN LA REGULACIÓN DE PROCESOS VITALES

La importancia del Trp y su metabolismo radica en la variedad de procesos en los que se ve implicado, necesarios para el mantenimiento de la salud. La interrelación de sus propias rutas metabólicas, su bidireccionalidad (cerebro-intestino; microbiota-intestino) y la interacción de sus metabolitos con una serie de receptores, son algunos aspectos en los que esta molécula ejerce acciones para mantener el estado de salud en términos emocionales, de función de los ciclos sueño/vigilia, del mantenimiento adecuado de la microbiota, entre otros. Las funciones generales del Trp pueden resumirse de la siguiente manera: a) tiene un papel esencial en el mantenimiento del estado de salud; b) en el funcionamiento intestinal como la motilidad que impacta en la absorción de nutrientes (Figura 5); c) tiene un papel preponderante en procesos neurológicos, inmunológicos y metabólicos; y d) sus funciones son afectadas por factores externos, como el papel que actualmente juegan en sus vías metabólicas los derivados de la nanotecnología.

En conclusión, es importante impulsar el estudio fisiológico del Trp y sus rutas, asociado a estrategias nutricionales o terapéuticas que ayuden a mitigar los efectos nocivos de las alteraciones de su metabolismo, producidas por la ingesta deficiente, excesiva o por la concurrencia de factores externos. Todo ello coadyuvará a mantener un buen estado de salud, tanto físico como mental.

REFERENCIAS

- Badawy AAB (2017). Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *International Journal of Tryptophan Research* 10(1):117864691769193. <https://doi.org/10.1177/1178646917691938>.
- Berstad A, Raa J and Valeur J (2014). Tryptophan: 'essential' for the pathogenesis of irritable bowel syndrome? *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 49(12):1493-1498. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.936034>.
- Bubenik GA (2002). Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive Diseases and Sciences* 47(10):2336-2348. <https://doi.org/10.1023/A:1020107915919>.
- Chávez-Hernández JA, España-Sánchez BL, Aguirre-Bañuelos P, Granados-López L, Velarde-Salcedo AJ, Luna-Bárceñas G *et al* (2024). Physiological evaluation of PVP-coated AgNP in the rat small intestine: an *ex vivo* approach. *Front Nanotechnol* 6:1-16. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnano.2024.1386312/>.
- Filpa V, Moro E, Protasoni M, Crema F, Frigo G and Giaroni C (2016). Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease. *Neuropharmacology* 111:14-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.024>.
- Gao K, Mu CL, Farzi A and Zhu WY (2020). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition* 11(3):709-723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>.
- Hansen MB (2003). The Enteric Nervous System II: Gastrointestinal Functions. *Pharmacology & Toxicology* 92(6):249-257. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920601.x>.
- Haq S, Grondin JA and Khan WI (2021). Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *The FASEB Journal*, 35(10):1-22. <https://doi.org/10.1096/fj.202100702R>.
- Hasler, W. L. (2009). Serotonin and the GI tract. *Current Gastroenterology Reports*, 11(5):383-391. <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0058-7>.
- Li P, Zheng J, Bai Y, Wang D, Cui Z, Li Y, Zhang J and Wang Y (2020). Characterization of kynurenine pathway in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *European Journal of Histochemistry* 64:14-21. <https://doi.org/10.4081/ejh.2020.3132>.
- McMurry J. (2008). *Química orgánica* 7 (7ª. ed.). Cengage Learning.
- Murray RK, Kennelly PJ, Bender DA, Rodwell VW, Botham KM and Weil PA (2012). *Harper: Bioquímica Ilustrada* (29ª. ed.). McGraw-Hill.
- Neal KB and Bornstein JC (2007). Mapping 5-HT inputs to enteric neurons of the guinea-pig small intestine. *Neuroscience* 145(2):556-567. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.017>.
- Oladimeji PO and Chen T (2018). PXR: More Than Just a Master Xenobiotic Receptor. *Molecular Pharmacology* 93(2):119-127. <https://doi.org/10.1124/mol.117.110155>.
- Vilaplana M (2016). Alimentación y neuronas. En *Farmacia Profesional* (Vol. 30, Issue 6, pp. 17-20).

Jorge Antonio Chávez Hernández
María del Carmen González Castillo
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
gonzalez.castillocarmen@uaslp.mx

© José Kuri Breña. *Hamaca*. Dibujo al carbón, 1990.

