

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 11
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2003
July-September

Artículo:

Recambio proteínico interórgano

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com



Artículo de revisión

Recambio proteínico interórgano

Adriana Hernández Alarcón,* Alberto Pasquetti Ceccatelli,**
Alberto Zúñiga Rivera,*** Guillermo Meléndez Mier***

* Nutriología Clínica y Medicina Interna. Jefa del Servicio de Nutrición Artificial. Hospital PEMEX

** Prof. Titular Especialidad en Nutriología Clínica. División de Estudio de Postgrado. Facultad de Medicina UNAM-sede INCMNSZ. Jefe del Servicio de Nutriología Clínica.

*** Prof. Adjunto Especialidad en Nutriología Clínica. División de Estudio de Postgrado. Facultad de Medicina UNAM-sede INCMNSZ. Adscrito Servicio de Nutriología Clínica INCMNSZ.

Correspondencia:

Dra. Adriana Hernández Alarcón
Departamento de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" Teléfono 55 72 12 00 Ext. 2234 y 2193; Vasco de Quiroga 15 Delegación Sección XVI C.P. 1400 Tlalpan, México, D.F. México

Correo electrónico:
adriana_alarcon@hotmail.com
pasquetti@terra.com.mx

Fecha de recepción: 4-abril-2003

Fecha de aceptación: 3-noviembre-2003

Resumen

El recambio proteínico interórgano es un mecanismo que permite utilizar en forma más eficiente los aminoácidos indispensables y mantener un balance entre la síntesis y la degradación proteínica a través de la cooperación de los diferentes órganos del cuerpo humano.

Palabras clave: Recambio proteínico, síntesis y degradación.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2003: 11(3)Julio-Septiembre. 129-135.

Abstract

Inter-organ protein turnover is a mechanism that allows to use in more efficient form the indispensable amino acids and to maintain a balance between the synthesis and the protein breakdown, through the cooperation of the different organs of the human body.

Key words: Protein turnover, synthesis and breakdown.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2003: 11(3)Julio-Septiembre. 129-135.

INTRODUCCIÓN

La homeostasis de las proteínas y los aminoácidos corporales requiere de un intercambio continuo de los mismos entre los diferentes órganos. El recambio proteínico interórgano permite mejorar el balance de nitrógeno en el organismo y hacer uso más eficiente de los aminoácidos indispensables.

Los órganos protagonistas de este recambio, los más estudiados por su dimensión y tipo de proteínas específicas son: el hígado, el músculo, el intestino y el riñón. Sin embargo, todos los órganos intervienen aunque en menor proporción.

La tasa de recambio proteínico es controlada por un sinúmero de factores, los principales entre éstos son: la

ingestión proteico-energética,^{1,2} el patrón de aminoácidos,^{3,4} el estado de hidratación,⁵ la secreción hormonal de insulina,⁶⁻¹¹ testosterona,^{12,13} cortisol,^{14,15} hormonas tiroideas,¹⁶⁻¹⁸ catecolaminas¹⁹⁻²² y así mismo el uso de alfa y betabloqueadores, los cambios en la perfusión tisular, lactacidosis por hipoxia, producción y disponibilidad de óxido nítrico,²³ el balance ácido base,^{24,25} la presencia de citocinas y la existencia y grado de respuesta inflamatoria sistémica.^{26-32,33}

En estados fisiológicos los cambios en las tasas de producción e incorporación de proteínas y aminoácidos en cada órgano están determinados por el ayuno y la alimentación. En período post-absortivo el hígado asume el rol principal de redistribuir las proteínas y aminoácidos.

Dentro del intercambio de proteínas corporales encontramos involucradas tanto la síntesis como la degradación proteica.

En estados anabólicos, al tiempo que ocurre incremento de síntesis proteínica muscular inducida por el ejercicio u hormonas, se observa un similar incremento en la degradación; lo cual habla de un acelerado recambio tisular del tejido en cuestión.

En cuanto a la síntesis, el mecanismo más importante con que contamos es la activación transcripcional reflejada por la tasa de recambio de RNA, pero también pueden ocurrir incrementos post-transcripcionales, aunque transitorios, inducidos por la mayor disponibilidad de aminoácidos derivados de la proteólisis. Los estudios *in vivo* muestran que las tasas de flujos de aminoácidos dirigidos a síntesis y de los derivados de la degradación proteica son estrictamente correlacionados.³⁴ Los estudios moleculares que separan y solamente aprecian modificaciones en unas cuantas actividades enzimáticas y fuera del contexto del cuerpo entero no siempre reflejan estas interdependencias. La aplicación de insulina *in vitro* muestra efectos anabólicos importantes, pero *in vivo* nunca podremos apreciar estas magnitudes debido a la consecuente reducida disponibilidad de aminoácidos.³⁵ En contraste, la aplicación de insulina a pacientes críticos induce incrementos tanto en síntesis como en degradación muscular.³⁶

Si administramos insulina exógena se reduce la proteólisis³⁶ y consecuentemente la disponibilidad de aminoácidos para la síntesis post-transcripcional, mientras que la administración de insulina más aminoácidos³⁷ la incrementa.

En cuanto a la degradación existen dos sistemas que aseguran la hidrólisis completa de proteínas a aminoácidos. El "sistema autofágico lisosomal" es considerado responsable de la proteólisis masiva, mientras que el "sistema ubiquitin proteasoma" juega un papel cualitativo llevando a cabo la degradación de proteínas específicas.

El sistema autofágico lisosomal está regulado por las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, particularmente por L-leucina, glicina, L-tirosina, L-metionina, L-triptófano, L-histidina, L-alanina, L-fenilalanina y L-prolina en el hígado y la L-leucina en el músculo. Estos aminoácidos reconocidos por los receptores en la membrana plasmática desencadenan inmediatamente señales intracelulares. Entre las cascadas involucradas en este mismo sistema encontramos las proteocinasas conocidas con las siglas mTOR, Erk, IGF2a que, junto con la insulina, regulan la autofagia.³⁸

El sistema ubiquitin proteasoma es una maquinaria compleja que degrada desde proteínas simples a sustratos complejos con gran selectividad. Está integrado por varias familias de cientos de enzimas muy selectivos y cuenta con mecanismos interconectados.³⁹ Su ac-

ción ha sido definida con mucho detalle en algunos procesos infecciosos.

Las alteraciones patológicas del metabolismo proteínico pueden ser estudiadas precisando los flujos de aminoácidos marcados y así; las tasas de síntesis, de degradación y de recambio tisular proteico.

En estados patológicos, frente a la deficiencia dietaria, al ayuno persistente o por la respuesta a noxas, el recambio proteico interórgano cobra mayor relevancia.

El músculo incrementa la degradación de sus proteínas ofreciendo sustratos utilizables tanto para mantener la síntesis proteínica del cuerpo entero como para cubrir sus requerimientos energéticos.

Recambio interórgano de aminoácidos

La principal reserva de nitrógeno del cuerpo está en forma de aminoácidos. El músculo es el reservorio más grande tanto de péptidos como de aminoácidos. Una proporción de aminoácidos libres se encuentra en pequeñas cantidades dentro de todas las células y en los compartimentos extracelulares como lo es el plasma. Para medir el recambio interórgano de aminoácidos se han estudiado las diferencias entre sus concentraciones arteriales y venosas por segmentos (femoral, yugular, sistema porta, etc). Estas diferencias en las concentraciones permiten diferenciar la contribución específica de los diferentes órganos en condiciones fisiológicas y patológicas particulares.

Durante el ayuno nocturno de 10 a 14 horas hay un flujo de aminoácidos que proviene del músculo. La L-alanina y la L-glutamina son los principales aminoácidos liberados por los tejidos periféricos y entre ambos conforman del 30 al 40% de los aminoácidos liberados del músculo e incorporados a la circulación esplácnica, que incluye al bazo, hígado, e intestino.^{40,41}

En ayuno y bajo estrés, el intestino libera L-alanina y consume L-glutamina. Felig en 1973⁴² reportó que en humanos sometidos a colecistectomía electiva, la L-alanina representaba entre el 35% a 40% del total de los aminoácidos producidos por el tejido intestinal. Mientras que la depuración de la L-glutamina por el intestino representaba más del 50% de los aminoácidos incorporados.

Windmueller en 1978 demostró, en segmentos de yeyuno perfundido de rata, que cerca de la mitad de L-glutamina incorporada es convertida en CO₂ y esta proporción constituye el 35% del total del CO₂ producido por el intestino. En contraparte, el 80% del carbono que proviene de L-alanina y es liberado por el intestino está destinado a sustratos glucogénicos en el lecho esplácnico.⁴³

El riñón es el cuarto órgano involucrado en el recambio de aminoácidos, una de sus funciones es la depuración de L-glutamina, de la cual proviene tanto la glucosa como

el nitrógeno del amonio urinario.⁴⁴ El riñón libera además L-serina a la circulación para ser depurada por el músculo y el hígado, así como pequeñas cantidades de L-alanina.⁴⁵ En insuficiencia renal crónica, por disminuir la actividad de la fenilalanina hidroxilasa renal, se encuentran reducidas las concentraciones de L-tirosina.^{45,46}

Otros órganos implicados son el cerebro y los eritrocitos. Midiendo las diferentes concentraciones del contenido arteriovenoso yugular, ha sido demostrado que el cerebro incorpora L-valina y L-prolina.⁴²

Los eritrocitos juegan un peculiar papel por transportar los aminoácidos; entre el 20% y 30% del transporte de L-alanina del músculo al lecho esplácnico⁴² es realizado por los eritrocitos. En el caso de L-glutamina, su incorporación esplácnica puede resultar sobrestimada cuando no se toma en cuenta la cantidad de este aminoácido liberado por los eritrocitos al plasma.

El papel más importante de L-alanina en el intercambio interórgano es durante el período postabsortivo, dada su rápida conversión a glucosa en el hígado, por el ciclo llamado alanina glucosa. La L-alanina es liberada por el músculo y tomada por el hígado para reconvertirla a glucosa. De acuerdo a los estudios de Chang y Golberg⁴⁷ el 60% de los carbonos del esqueleto de la L-alanina son utilizados en la gluconeogénesis hepática.

Entre el 66% y el 72% del total de la L-alanina liberada por el músculo no es producto de la pura hidrólisis proteínica, más bien es resultado de transaminaciones *in situ*,⁴⁷ el grupo amino para síntesis de L-alanina, es principalmente obtenido de la deaminación de los aminoácidos de cadena ramificada: L-valina, L-leucina y L-isoleucina. Esto se debe a que una alta proporción de aminoácidos de cadena ramificada se escapan a la incorporación en hígado después de la alimentación normal y son tomados por el músculo en cantidades superiores en relación a otros aminoácidos.

En sujetos sanos, la realización de ejercicio de cualquier intensidad incrementa la concentración de L-alanina arterial, misma que correlaciona con la elevación del piruvato en plasma, mientras mayor sea la intensidad del ejercicio, mayor será la concentración de la L-alanina del aminograma.⁴⁷ La relación entre la producción de L-alanina y la utilización de glucosa es particularmente evidente en el ejercicio. Cuando el ejercicio es llevado a cabo en ayuno, incrementa aún más el flujo de aminoácidos de cadena ramificada del lecho esplácnico al músculo y su oxidación.⁴⁷

En el ayuno, los cambios en el flujo de aminoácidos desde músculo a hígado se incrementan conforme aumenta la duración de éste. Cuando el ayuno es de 2 a 3 días hay un incremento de la liberación de L-alanina muscular y de su incorporación al lecho esplácnico^{38,43} asociada a una elevada extracción fraccional hepática de este aminoácido. En contraparte, cuando el ayuno dura de 3 a 6 semanas la producción de L-alanina por el músculo se

reduce.⁴¹⁻⁴³ La hipercetonemia parece ser el mecanismo responsable de inhibir la liberación de L-alanina por el músculo.^{41,43} Al inicio del ayuno hay un incremento plasmático de los aminoácidos de cadena ramificada, posterior a unas semanas de ayuno estas concentraciones disminuyen, y su oxidación también disminuye.

Una vez que se reinicia la alimentación, se observa una inversión del flujo de los aminoácidos de cadena ramificada; aunque persista el flujo de L-alanina y L-glutamina del músculo al lecho esplácnico prevalece la depuración muscular neta, de la cual los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) representan más del 50%.^{47,48}

Posterior a una carga oral de aminoácidos, entre el 80 al 90% de los AACR, aparecen en la vena porta y sólo del 15 al 20% son extraídos por el hígado quedando el resto disponible para el músculo.^{47,48}

Recambio proteínico en hígado

El hígado es probablemente el único órgano que continuamente cambia su contenido proteínico. El recambio proteínico del hígado depende del aporte de aminoácidos dietarios. Además de remover una cantidad considerable de aminoácidos de la dieta, también modifica el aminograma plasmático por las cantidades que libera a la circulación general.⁴¹

En 1968 Elwyn⁴⁰ demostró en perros que después de 12 horas de la ingestión, el 57% de los aminoácidos dietarios eran convertidos a urea, el 23% pasaba a la poza de aminoácidos libres y sólo el 20% restante era utilizado en la síntesis neta de proteínas fijas y plasmáticas.

El estado catabólico inducido por 12 horas de ayuno permite al hígado contar con los aminoácidos de su propia degradación para síntesis de proteínas plasmáticas y urea. La degradación proteínica del hígado en el período postabsortivo se detiene una vez que recibe nuevamente los sustratos de la dieta.

L-glutamina juega un papel importante en la eliminación del amonio producida en el hígado.⁴⁴ Además, por medio de señales osmóticas, interfiere en los mecanismos de activación de proteólisis hepática⁴⁹ dependiente de cinasas.

Después de la alimentación, el peso del hígado aumenta de hasta un 50% en relación con su peso en ayuno, debido al secuestro de glucosa y aminoácidos, lo cual es seguido por un incremento en síntesis y en contenido proteínico. Esto correlaciona con el aumento de la actividad de algunas enzimas como la tirosina aminotransferasa o la triptófano oxigenasa y al aumento de los corticoesteroides plasmáticos.⁵⁰

En modelos experimentales con hígados perfundidos, podemos reproducir un estado catabólico en el que se

aumenta la degradación proteínica hepática sin cambios significativos en la síntesis hepática. En diversas especies de animales se ha demostrado que la síntesis fraccional de proteínas se mantiene, aún después de 48 horas de ayuno o de una dieta sin proteínas. En base a lo anterior se ha concluido que la síntesis de las proteínas hepáticas fijas no es sensible, al menos a corto plazo, al aporte energético o de proteínas dietarias.⁵¹ A diferencia del músculo, el hígado puede mantener la síntesis proteínica fraccional aunque la síntesis proteínica absoluta disminuya.

Existen evidencias de que la inhibición de las proteasas lisosomales suprimen la degradación proteínica en este órgano. Desde 1975, Dean mostró que la inhibición de la cathepsina D inhibe la degradación proteínica. Este hallazgo fue detectado en modelos experimentales con suplemento de aminoácidos e insulina y fue asociado con la disminución del tamaño de lisosomas.⁵²

La elevación citoplasmática de amonio proveniente de la L-serina, L-treonina y del ciclo de los nucleótidos de purina es otro factor que afecta la degradación proteínica en el hígado.

La insulina condiciona una disminución de hasta un 25% en la síntesis de albúmina, pero no parece afectar la síntesis fraccional de las proteínas fijas.⁵³ En modelos con hígados perfundidos, la adición de hormona de crecimiento ha mostrado incrementar la incorporación de diferentes aminoácidos al hígado.⁵⁴

Su deficiencia impacta de manera selectiva la síntesis de albúmina. Con respecto a las hormonas tiroideas, se sabe que los estados hipertiroides incrementan el recambio de albúmina y que en el hipotiroidismo la síntesis está disminuida. Los glucocorticoides inducen un balance de nitrógeno negativo probablemente en relación con la activación de enzimas involucradas en la oxidación de aminoácidos. También se ha propuesto que los esteroides regulan la expresión génica, inhibiendo la síntesis de algunas proteínas específicas. El glucagón promueve la degradación proteínica en el hígado, en una magnitud que ha sido cuantificada *in vitro* de hasta un 40%.⁵⁵

En la diabetes mellitus hay una disminución de la alanina plasmática captada por el lecho esplácnico, asociada al estímulo de la gluconeogénesis hepática.⁵³ De manera similar observamos un aumento de los aminoácidos de cadena ramificada ya que su utilización en sitios extra musculares disminuye.⁵³

Recambio muscular

El estado anabólico muscular está representado por un balance positivo de nitrógeno que involucra un incremento de la síntesis mientras que en estado catabólico está incrementada la degradación y el balance se vuelve negativo.

En el músculo la degradación proteínica presenta dos patrones de respuesta. El primer patrón contempla una tasa de degradación proporcional a la de síntesis y ambos procesos, aunque con diferentes velocidades, se desplazan en la misma dirección. En animales jóvenes, bien nutridos, cuanto más rápida sea la curva de crecimiento tanto mayores serán la síntesis y la degradación. En sujetos con deficiencias dietarias proteico-energéticas crónicas, tanto la síntesis como la degradación disminuyen manifestando retraso en crecimiento y hasta desnutrición. Ambas manifestaciones de este patrón son consideradas respuestas adaptativas.

El segundo patrón, que aparece durante estrés patológico extremo, presenta incremento de la degradación proteínica asociado a disminución neta en la síntesis. Esta respuesta ocurre en el ayuno muy prolongado, el trauma o la sepsis y se considera como una "pérdida del mecanismo adaptativo".

En enfermedades que cursan con una respuesta inflamatoria crónica, al igual que en uremia, la proteólisis se encuentra incrementada por un aumento de las citoquinas, específicamente el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1.⁵⁶

Este patrón de respuesta es característico del tejido muscular y se manifiesta en la degradación de las proteínas contráctiles.

Tanto en ayuno como en estrés la concentración plasmática de glucocorticoides se encuentra elevada.^{14,15} La insulina, que estimula la síntesis, se encuentra baja en ayuno mientras que su eficiencia se empobrece en trauma.

Mortimore en 1976 comprobó el papel de la insulina sobre la regulación del recambio proteínico en el hígado y en el músculo cardíaco, en ambos casos la insulina redujo o suprimió la respuesta catabólica de liberación de aminoácidos.⁵⁷ Cuando las concentraciones de insulina están bajas los aminoácidos del músculo son liberados y cuando se aporta insulina esta liberación es detenida.

Dentro de los cambios por falta de insulina se encuentra el aumento de tamaño y fragilidad de los lisosomas musculares, y el incremento de cathepsina-D como ha sido reportado en tejido cardíaco de animales en ayuno.⁵⁸

La deficiencia de insulina y la reducida sensibilidad a ella son eventos comunes del ayuno o del trauma.⁹ La deficiencia insulínica conlleva una reducida actividad del sistema A de transporte de aminoácidos y de la síntesis proteínica muscular. Los sujetos desnutridos desarrollan una alteración en la sensibilidad a esta hormona modificando la relación que debe existir entre la concentración de insulina plasmática y la síntesis proteínica del músculo.

Los estudios de Fulks⁵⁹ en ratas reportaron que con una dieta sin proteínas la síntesis proteica se redujo de un 10% de la esperada contra un 19% para degradación, y al prolongarse el ayuno la síntesis bajó aún más,

a 4%, mientras que la degradación aumentó al 26%. Finalmente al suplementar aminoácidos e insulina, durante la recuperación, la síntesis proteínica se elevó a 122% mientras que la degradación sólo 25%.⁶⁰

El intercambio de aminoácidos en el músculo puede ser evaluado comparando el aminograma venoso contra el arterial o contra valores normales. L-alanina y L-glutamina representan la mayor cantidad de los aminoácidos liberados contra los aminoácidos de cadena ramificada que representan la más baja, debido al incremento en su oxidación.

La infusión de una mezcla de aminoácidos balanceada promueve la síntesis proteica en el cuerpo entero³⁵ y en el músculo.³ En este tejido la acción anabólica de los aminoácidos es reforzada por la previa actividad física,^{3,4} y parece ser dependiente de la cantidad de aminoácidos indispensables administrados⁴ y entre éstos L-leucina que juega además un papel peculiar de activador de traslación ribonucleica.^{61,62} Zinna⁶³ ha propuesto que en la evolución de enfermedades crónicas pudiéramos mitigar el desgaste de las proteínas musculares mediante programas de ejercicio aeróbico, ya que incrementan el balance positivo de los aminoácidos musculares desde el segundo día de actividad física. Este resultado parece secundario a cambios en la actividad de las enzimas citosólicas y mitocondriales.⁶³

CONCLUSIÓN

El recambio proteínico interórgano es un mecanismo complejo, resultado de la actividad de varios sistemas de síntesis y degradación, que permite cubrir los requerimientos generales y específicos de enzimas, proteínas y aminoácidos del cuerpo humano. Está regulado por las concentraciones séricas e intracitoplásmicas de los aminoácidos, por activación transcripcional y activación de sistemas enzimáticos específicos. Cada órgano tiene funciones particulares, mismas que varían de acuerdo a las condiciones de ayuno o postabsortivas y de enfermedad, dando como resultado modalidades de utilización de los sustratos aparentemente satisfactoria en estados fisiológicos pero a veces deletérea en estados patológicos. En la medida en que se logre entender a mayor detalle sus funciones e implicaciones podremos intervenir con apoyos nutricios más eficientes en el pronóstico de estados patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Gougeon R, Hoffer L J, Pencharz PB, Marliss EB. Protein metabolism in obese subjects during a very-low-energy diet. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(suppl): 249S-254S.
- Essen P, McNurlan MA, Wernerman J et al. Short-term starvation decreases skeletal muscle protein synthesis rate in man. *Clin Physiol* 1992; 12: 287-299.
- Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Physiol* 1997; 273: E122-E129.
- Borsheim E, Tipton KD, Wolf SE, Wolf RR. Essential amino acids and muscle protein recovery from resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E648-E657.
- Haussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and diseases. *Lancet* 1993; 341: 1330-1332.
- Vandenburg HH, Karlisch P, Shansky J, Feldstein R. Insulin and IGF-I induce pronounced hypertrophy of skeletal myofibers in tissue culture. *Am J Physiol* 1991; 260: C475-C484.
- De Feo, Volpi E, Lucidi P et al. Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic protein in humans. *Diabetes* 1992; 42: 995-1002.
- Caso G, Ford GC, Nair KS et al. Aminocyl-tRNA enrichment after a flood of labeled phenylalanine: insulin effect on muscle protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E1029-E1038.
- Boirie Y, KR, Ahlman B et al. Tissue-specific regulation of mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis rates by insulin. *Diabetes* 2001; 50: 2652-2658.
- Wing SS, Banville D. 14-kDa-ubiquitin-conjugating enzyme: structure of the rat gene and regulation upon fasting and by insulin. *Am J Physiol* 1994; 267:E39-E48.
- Larbaud D, Balage M, Taillandier D et al. Differential regulation of the lysosomal, Ca²⁺-dependent and ubiquitin/proteasome-dependent proteolytic pathways in fast-twitch and slow-twitch rat muscle following hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 551-558.
- Herman M, Berger P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication? *Exp Gerontol* 2001; 36: 1075-1082.
- Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269: E820-E826.
- Brillon DJ, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E501-E513.
- Fernando AA, Stuart CA, Sheffield-Moore M, Wolfe RR. Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3515-3521.
- Morrison WL, Gibson JN, Jung RT, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole body protein turnover in thyroid disease. *Eur J Clin Invest* 1998; 18: 62-68.
- Rochon C, Tauveron I, Dejax C et al. Response of leucine metabolism to hyperinsulinemia in hypothyroid patients before and after thyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 697-706.
- Short KR, Nygren J, Barazzoni R et al. T3 increases mitochondrial ATP production in oxidative but not glycolytic muscle despite increased expression of UCP-2 and -3. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E761-E766.
- Hesketh JE, Campbell GP, Lobley GE et al. Stimulation of actin and myosin synthesis in rat gastrocnemius muscle by clenbuterol; evidence for translational control. *Comp Biochem Physiol C* 1992; 102: 23-27.

20. Fryburg DA, Gelfand RA, Jahn LA et al. Effects of epinephrine on human muscle glucose and protein metabolism. *Am J Physiol* 1995; 268: E55-E59.
21. Navegantes LC, Resano NM, Migliorini RH, Kettelhut IC. Catecholamines inhibit Ca^{2+} -dependent proteolysis in rat skeletal muscle through beta (2)-adrenoceptors and cAMP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E449-E454.
22. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE et al. Reversal of catabolism by betablockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001; 345: 1223-1229.
23. Fryburg DA. NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF-I: possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest* 1996; 97: 1319-1328.
24. Straumann E, Keller U, Kury D et al. Effect of acute acidosis and alkalosis on leucine kinetics in man. *Clin Physiol* 1992; 12: 39-51.
25. Garibotto G, Russo R, Sofia A et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 1432-1439.
26. Frost RA, Lang CH, Gelato MC. Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor alpha inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis. *Endocrinology* 1997; 1384: 4153-4159.
27. Lang CH, Nystrom GJ, Frost RA. Tissue-specific regulation of IGF-I and IGF-binding proteins in response to TNF alpha. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11: 250-260.
28. Sakurai Y, Zhag XJ, Wolfe R. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol* 1996; 270: 864-872.
29. Charters Y, Grimble RF. Effects of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on protein synthesis in liver, skeletal muscle and skin of rats. *Biochem J* 1989; 258: 493-497.
30. Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N et al. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230: 238-241.
31. Du J, Mitch WE, Wang X, Price SR. Glucocorticoids induce proteasome C3 subunit expression in L6 muscle cells by opposing the suppression of its transcription by NF-kappa B. *J Biol Chem* 2000; 275: 19961-19966.
32. Combaret L, Tilgner T, Claustre A et al. Torbafylline (HWA 448) inhibits enhanced skeletal muscle ubiquitin-proteasome-dependent proteolysis in cancer and septic rats. *Biochem J* 2002; 361: 185-192.
33. Tisdale MJ. Loss of skeletal muscle in cancer: biochemical mechanisms. *Front Biosci* 2001; 6: D164-D174.
34. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP et al. Inverse regulation of protein turnover and amino acid transport in skeletal muscle of hypercatabolic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3378-3384.
35. Tessari P, Inchiostro S, Biolo G et al. Differential effects of hyperinsulinemia and hyperaminoacidemia on leucine-carbon metabolism *in vivo*. Evidence for distinct mechanisms in regulation of net amino acid deposition. *J Clin Invest* 1987; 79: 1062-1069.
36. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995; 222: 283-294.
37. Biolo G, Declan Fleming RY, Wolfe RR. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995; 95: 881-819.
38. Kadowaki M, Kanazawa T. Amino acids as regulators of proteolysis. *J Nutr* 2003; 133(6 Suppl 1): 2052S-2056S.
39. Attaix D, Combaret L, Pouch MN, Taillandier D. Proteasome Ubiquitin System. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 4(1): 45-9.
40. Elwyn DH, Parikh HC, Shoemaker WC. Amino acid movements between gut, liver, and periphery in unanesthetized dogs. *Am J Physiol* 1968; 215(5): 1260-75.
41. Bloxam DI. Nutritional aspects of amino acid metabolism. The effects of starvation on hepatic portal-venous differences in plasma amino acid concentration and on liver amino acid concentrations in the rat. *Br J Nutr* 1972; 27(2): 233-47.
42. Felig P, Wahren J, Ahlborg G. Evidence of inter-organ amino acids transport by blood cells in man. *Proc Nat Acad Sci* 1973; 70: 1775-9.
43. Windmueller JC, Spaeth AE. Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels *in vivo* for post-absorptive rat small intestine. *J Biol Chem* 1978; 253: 67-76.
44. Owen EE, Robinson RR. Amino acid extraction and ammonia metabolism in the human kidney during the prolonged administration of ammonium chloride. *J Clin Invest* 1963; 42: 263-76.
45. Tessari P, Deferrari G, Robaudo C et al. Phenylalanine hydroxylation across the kidney in humans. *Kidney Int* 1999; 56: 2168-2172.
46. Moller N, Meek S, Bigelow M et al. The kidney is an important site for *in vivo* phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans: a metabolic role of the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1242-1246.
47. Chang TW, Golberg AL. Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Fed Proc* 1978; 37(9): 2301-7.
48. Haverberg LN, Deckelbaum L, Bilmazes C, Munro HN, Young VR. Myofibrillar protein turnover and urinary N-tau-methyl-histidine output. Response to dietary supply of protein and energy. *Biochem J* 1975; 152(3): 503-110.
49. Haussinger D, Graf D, Weiergraber OH. Glutamina and cell signaling in liver. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl): 2509S-14S.
50. Kenney FT. In: *Mammalian protein metabolism* (Munro, H: N.; De.) 1970; 4: 131-176, Academic Press, New York.
51. Mortimore GE, Ward WF. In: *Lysosomes in biology and pathology* (Dingle JT and Dean RT, eds.), North-Holland, Amsterdam 1976; 5: 157-184.
52. Dean MF, Muir H, Benson PF, Button LR, Batchelor JR, Bewick M. Increased breakdown of glycosaminoglycans and appearance of corrective enzyme after skin transplants in Hunter syndrome. *Nature* 1975; 257(5527): 609-12.
53. Pain VM, Garlick PJ. Related articles, effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on the rate of protein synthesis in tissues of the rat *in vivo*. *J Biol Chem* 1974; 249(14): 4510-4.
54. Jefferson LS, Korner A. Influence of amino acid supply on ribosomes and protein synthesis of perfused rat liver. *Biochem J* 1969; 111(5): 703-12.

55. Woodside et al. Effects of glucagon on general protein degradation and synthesis in perfused rat liver. *J Biol Chem* 1974; 249(17): 5458-63.
56. Guarnieri G, Antoinione R, Biolo G. Mechanism of malnutrition in uremia. *J Ren Nutr* 2003; 13(2): 153-7.
57. Mortimore GE, Ward WF. In: *Lysosomes in biology and pathology* (Dingle JT and Dean RT Editors), North Holland, Amsterdam. 1976; 5: 157-184.
58. Griffin EE, Wildenthal K. Regulation of cardiac protein balance by hydrocortisone: interaction with insulin. *Am J Physiol* 1978; 234(3): E306-13.
59. Fulks RM, Li JB, Goldberg AL. Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *J Biol Chem* 1975; 250(1): 290-8.
60. Jefferson LS, Schworer CM, Tolman EL. Growth hormone stimulation of amino acid transport and utilization by the perfused rat liver. *J Biol Chem* 1975; 250(1): 197-204.
61. Blomstrand E, Saltin B. BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E365-E374.
62. Bevington A, Brown J. Leucine suppresses acid-induced protein wasting in L6 rat muscle cells. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 497-503.
63. Zinna EM, Yarasheski KE. Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases. *Curr Opin Nutr Care Jan* 2003; 6(1): 87-93.