

## L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas

*Sonia Luz Albarracín, Manuel E. Baldeón, Elba Sangronis,  
Alexandra Cucufate Petruschina, Felix G. R. Reyes*

Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Centro de Investigación Traslacional, Universidad de las Américas. Quito, Ecuador. División de Ciencias Biológicas, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú. Facultad de Ingeniería de Alimentos. Universidad de Campinas. São Paulo, Brasil.

**RESUMEN.** El ácido glutámico como tal o en su forma ionizada L-glutamato (GLU) es uno de los aminoácidos más abundantes en la naturaleza debido a que cumple funciones importantes a nivel celular y sistémico. En el intestino y el hígado, por ejemplo, el GLU constituye fuente de energía y es precursor de moléculas de relevancia biológica. Mientras que en el sistema nervioso central de los mamíferos actúa como neurotransmisor excitatorio, debido a la interacción con receptores específicos distribuidos en el cerebro. Además al GLU se le ha relacionado con la potenciación a corto y largo plazo de la memoria y el aprendizaje. Por otro lado, el consumo de GLU o de su sal monosódica (GMS) como aditivo alimentario genera el gusto umami, palabra japonesa que significa sabroso. El consumo de GMS ha sido considerado seguro por diferentes organizaciones que evalúan la inocuidad de uso de los aditivos alimentarios, razón por la cual han establecido una ingesta diaria admisible (IDA) "no especificada" y lo clasifican como un ingrediente reconocido como seguro o sustancia GRAS (por sus siglas en inglés, Generally Recognized Safe Substance). En esta revisión se presentan los aspectos del metabolismo del GLU, su papel en la degustación de los alimentos y la inocuidad del uso del GMS.

**Palabras clave:** Glutamato, glutamato monosódico, receptores ionotrópicos y receptores metabotrópicos, gusto umami.

**SUMMARY. L-glutamate: a key amino acid for sensory and metabolic functions.** Glutamic acid or its ionic form L-glutamate (GLU) is one of the most abundant amino acids in nature and it plays important functions at the cellular and systemic levels. For instance, in the intestine and liver, GLU is a source of energy and is the precursor of key biological molecules. At the central nervous system of mammals, GLU acts as an excitatory neurotransmitter due to the interaction with specific receptors. In addition, GLU has been related with short- and long-term potentiation, memory and the learning. Furthermore, consumption of GLU or its monosodium salt (monosodium glutamate, MSG) as a food additive is responsible for the umami taste. The consumption of MSG has been considered safe for different agencies responsible for the evaluation of the safe use of food additives, which have established an Acceptable Daily Intake (ADI) "not specified", or classified as Generally Recognized Safe Substance (GRAS). This review focuses on important metabolic aspects of GLU and its role in food tasting and MSG safety.

**Key words:** Glutamate, monosodium glutamate, ionotropic receptors and metabotropic receptors, umami taste.

### INTRODUCCIÓN

El ácido glutámico o su forma iónica L-glutamato (GLU) es el aminoácido más abundante de la naturaleza, forma parte estructural de numerosas proteínas animales y vegetales; así está presente en muchos alimentos que han sido consumidos desde la antigüedad por humanos y animales, tales como carnes, pescados, tomates, espárragos,

setas, queso parmesano, salsa de soya entre otros (1). El GLU cuando está en su forma libre (L-glutamato) juega un papel importante en la palatabilidad y la aceptabilidad de los alimentos. Su presencia ocurre naturalmente en los alimentos o puede generarse durante la preparación de los mismos por la hidrólisis de las proteínas, ya sea por

cambios en el pH, por efectos enzimáticos o por calentamiento. El GLU así liberado es responsable de conferir el gusto particular sabroso o delicioso de estos alimentos conocido como gusto umami.

Debido al estímulo hedónico que despierta el consumo de GLU, es común la adición en la dieta de glutamato monosódico (GMS) como resaltador del sabor, sin que ello represente un riesgo para la salud humana. En este sentido, el Comité FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios (JECFA) estableció la ingesta diaria aceptable (IDA) como no "no especificada" para el GMS, lo cual es indicativo de su inocuidad. Adicionalmente, se estima que la cantidad de GMS que se añade a los alimentos como aditivo varía de 0,1 a 0,8% (2) y viene dada por las buenas prácticas de fabricación (BPF), es decir; que se adiciona la cantidad necesaria para obtener la funcionalidad deseada. A pesar de las controversias que despertó en el pasado, este aditivo ha sido motivo de intensa investigación a fin de determinar su papel en la fisiología y en el metabolismo humano, así como también aclarando aspectos sobre su inocuidad. El presente artículo de revisión tiene por objeto presentar algunos aspectos relativos a las funciones del GLU en el metabolismo humano y sobre el uso del GMS como aditivo alimentario que participa en la degustación de los alimentos.

### **La sensación del gusto umami**

Junto con el tacto, la visión, el oído y el olfato, el sentido del gusto permite a los individuos relacionarse con su entorno, por lo cual tiene un papel preponderante para la existencia misma. Hasta hace poco tiempo se habían identificado 4 gustos básicos: dulce, salado, ácido y amargo. Sin embargo, gracias a una intensa actividad de investigación especialmente en los últimos 25 años, hoy se reconoce la presencia de un quinto gusto, el umami, palabra de origen japonés que significa sabroso delicioso (2).

La sensación del gusto se da a través de la estimulación en las papilas gustativas, que en los humanos, en promedio, se encuentran cerca de 10.000 localizadas en toda la lengua, el paladar y la epiglotis (Figura 1A). Cada papila gustativa está constituida por agregados de aproximadamente 100 células neuro-epiteliales formando una estructura oval rodeada de epitelio estratificado. En estas células se distingue una región apical, en contacto con el ambiente de la boca y una región latero-basal que está en contacto con otras células de la papila y se relaciona además con fibras nerviosas en-

cargadas de llevar la información del gusto al cerebro (3). Se han descrito cuatro tipos de células neuro-epiteliales involucradas en la percepción de los gustos básicos en las que se encuentran receptores específicos para diferentes sustancias así: receptores para el sodio en las células neuro-epiteliales tipo I, receptores para carbohidratos, GLU y moléculas amargas en las células receptoras tipo II, y receptores para ácidos en las células neuro-epiteliales tipo III (Figura 1A). El reconocimiento de estas moléculas genera los gustos salado, dulce, umami, amargo y ácido, respectivamente. Un cuarto tipo de célula denominado células basales son consideradas células indiferenciadas y potencialmente serían células inmaduras precursoras de los tipos I a III descritos (3). Lo anterior evidencia que cada papila gustativa está equipada para reconocer los cinco gustos básicos conocidos en todas las regiones de la lengua en que estén presentes (3).

Esta capacidad de los receptores para reconocer con alta especificidad distintos tipos de moléculas tiene implicaciones biológicas importantes en la nutrición y el metabolismo de los individuos pues determina, en parte, la selección de los alimentos. Así, el receptor del gusto salado identifica la presencia sodio en la dieta, lo cual es importante para la regulación del volumen hídrico (4). El receptor del gusto dulce indica la presencia de azúcares, carbohidratos simples y compuestos en la dieta que son fuente importante de energía y reguladores de la microbiota intestinal. El receptor del gusto umami, por otro lado, es estimulado principalmente por el aminoácido GLU y por ciertos nucleótidos, lo que indica la presencia de otro macronutriente imprescindible en la dieta, las proteínas (4). Los receptores para el gusto amargo permiten identificar en los alimentos, moléculas tóxicas que por lo general son amargas y perjudiciales para la salud. Finalmente, los receptores para el gusto ácido identifican la presencia de ácidos orgánicos. Aunque hasta el momento no se han identificado las células de las papilas gustativas ni los receptores para los lípidos de la dieta, diversos estudios apoyan la presencia de estos receptores para el tercer macronutriente básico en la dieta (4).

Los receptores de umami pertenecen al grupo de los receptores metabotrópicos de GLU (mGluRs) y están conformados por el dímero T1R1 y T1R3 (Figura 1B). Estos receptores presentan un dominio globular extracelular, un dominio transmembrana con siete hélices y

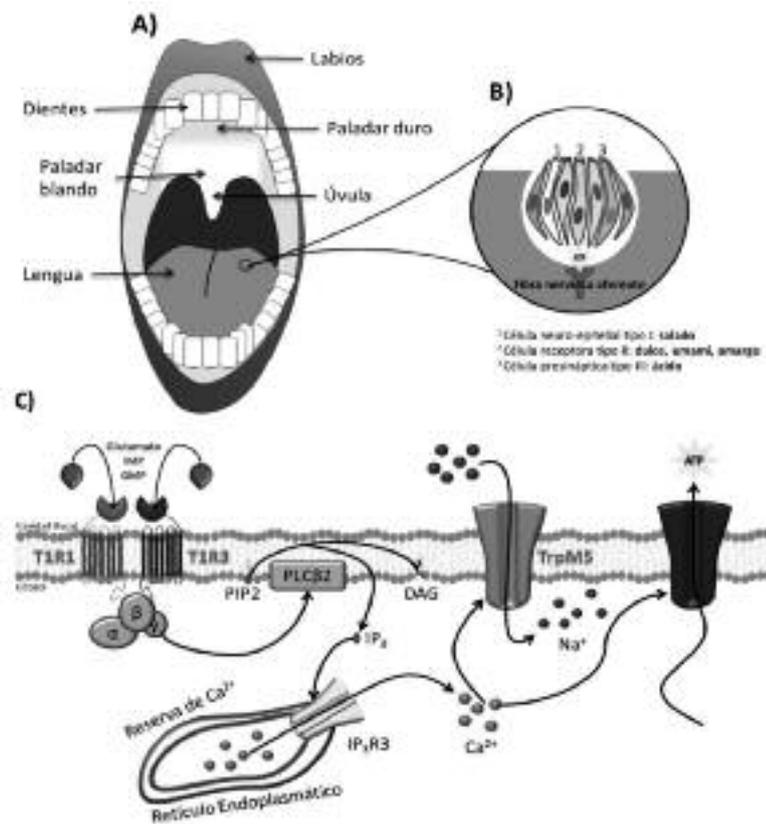


FIGURA 1.

Las papilas gustativas y su localización en toda la superficie de la lengua. A. Estructuras de la cavidad oral. B. Papila gustativa con células especializadas claramente polarizadas. C. Rutas de señalización involucradas en la transducción del gusto umami.

Adaptada y modificada de las referencias 3 y 4.

un dominio citosólico asociado con proteínas transductoras G (GTPasas) de clase III (3, 5). Los ligandos de los receptores umami son: L-glutamato, inosina-5'-monofosfato (IMP) y guanosina 5' fosfato (GMP) o la combinación de estos. En la señalización del gusto, las subunidades Gβγ se asocian y activan la fosfolipasa Cβ2 que hidroliza fosfolípidos de membrana formando el segundo mensajero inositoltrifosfato (IP3), lo que favorece la liberación del ion calcio (Ca<sup>2+</sup>) proveniente del retículo endoplasmático. El aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular permite la apertura de un canal catiónico específico del gusto, TRPM5, generando un potencial de acción en la célula. La despolarización de la célula y la presencia de Ca<sup>2+</sup> provocan la liberación del neurotransmisor de las papilas gustativas, el ATP y posiblemente de otros mediadores químicos importantes en la transducción de esta señal que llevará la información a la corteza cerebral (3, 5, 6).

### Sustancias que estimulan el gusto umami en alimentos

El trabajo de investigación científica para la identificación del gusto umami se inició hace un poco más de 100 años con el trabajo de Kikunae Ikeda con las algas marinas *Laminaria japonica* de uso común en Japón ([www.jpo.go.jp](http://www.jpo.go.jp)). Sin embargo, hoy se reconoce que el gusto umami ha estado presente en los alimentos de las diferentes culturas a través de los siglos. Un ejemplo lo constituyen los “fondos” utilizados en las distintas tradiciones culinarias para la preparación de alimentos. Así, en la tradición japonesa los fondos “dashi, katsubushi”, en China “qing-tang, shang-tang”, en Europa “broth, bouillon, glace de viande, Bovril, Garum” para indicar algunos, todos ricos en GLU y por tanto en umami (7). Estos fondos se utilizan para resaltar, modificar o mejorar el sabor de los alimentos y su preparación varía en todo el mundo según el lugar y el grupo social. En el mundo oriental por ejemplo, la base de las preparaciones han sido productos vegetales como la soya, el kombu y derivados del mar fermentados como el bonito. Mientras que en el mundo oc-

cidental se preparan extractos a base de carne de res o cerdo, principalmente. En la tradición culinaria andina la preparación de estos fondos difiere de Europa y Asia, por lo cual, los fondos hacen parte del mismo plato terminado y no se los utiliza para sazonar otras comidas (7). De esta forma el enriquecimiento de las comidas con el gusto umami ocurre durante su preparación, ya sea por los procesos de fermentación o hidrólisis por la cocción. Así, el común denominador de estos “fondos” es la presencia de moléculas que son las responsables de estimular los receptores del gusto umami. La preparación de concentrados ricos en umami es posible porque existen alimentos en cuya composición el GLU es abundante. La mayoría de los alimentos de origen vegetal y animal presentan importantes concentraciones de ácido glutámico y ácido aspártico que en su forma ionizada o libre se presenta como GLU o aspartato. También es posible que esté presente el inosina-

todisódico, y el guanilatodisódico. Tanto al GLU, como al aspartato, el inosinato y el guanilato se le conocen como sustancias umami (7,8). La Tabla 1 presenta una lista parcial de los alimentos con su contenido de GLU libre, en la que se puede apreciar que la concentración de este aminoácido en los distintos productos es variable. En general, dichas concentraciones son mayores en los productos de origen animal, particularmente en los que proceden del mar. Sin embargo, en vegetales como el maíz y las papas los niveles de GLU libre son importantes, mientras que en la quinua hay altos niveles de GLU pero unido a la proteína (7,8). No obstante, existen pocos datos en alimentos utilizados en la culinaria andina, por lo que se hace necesario realizar investigación para determinar los responsables del gusto umami en ingredientes y platos típicos de la comida latinoamericana.

No se puede dejar de mencionar que el alimento más natural posible para los seres humanos, aquél al que todos estamos expuestos luego de nacer, como es la leche materna, es rica en GLU. Un estudio reciente con mujeres primíparas con embarazo y parto normales encontró que las concentraciones de GLU libre en el calostro, leche de transición y leche madura fueron  $44.44 \frac{238}{93}$  5.96,  $91.25 \frac{238}{93}$  6.45, y  $120.33 \frac{238}{93}$  6.45  $\mu\text{mol/dl}$ , respectivamente (9). En ese estudio, se observó que independientemente de la edad de la madre, la mayoría de los aminoácidos libres se incrementó con el tiempo de la lactancia siendo GLU y glutamina (GLN) los más abundantes (9). Ésto sugiere que estos aminoácidos son importantes en el desarrollo del lactante luego del nacimiento, debido a que se pueden utilizar como fuente de energía para las células epiteliales del intestino y para

las células inmunológicas responsables de la defensa frente a las infecciones. En la leche materna entonces se conjugan de forma única el gusto y la calidad nutricional para proporcionar el alimento más noble que permite el desarrollo normal de los lactantes.

#### Aspectos de inocuidad de uso del GMS

El L-glutamato y su sal sódica (GMS) le confieren a los alimentos en los que se encuentran una importante fuente que favorece las respuestas fisiológicas del gusto umami. Por esta razón la industria de alimentos utiliza aditivos alimentarios como el GMS, cuya funcionalidad es hacer la degustación de los alimentos más placentera. El GMS como aditivo alimentario ha sido objeto de varias investigaciones relacionadas con su inocuidad, las cuales han sido evaluadas por diferentes comités científicos y/o agencias de reglamentación internacional, entre las cuales se destacan el Comité Mixto FAO/OMS de Especialistas en Aditivos Alimentarios (JECFA, por sus siglas en inglés) (10-14), el Comité Científico para Alimentos de la Comunidad Europea (15), la Agencia de Reglamentación para Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos de América (16) y la Federación de las Sociedades Americanas para Biología Experimental (17). Los resultados de estas evaluaciones de la inocuidad del GMS han sido publicados en la literatura científica (18, 19). En este sentido, el Comité JECFA estableció una IDA “no especificada” para el ácido L-glutámico y sus sales de amonio, calcio, magnesio, monosódico y potasio (14). Lo anterior significa que tomando como base los datos disponibles (químicos, bioquímicos y toxicológicos), la cantidad usada para alcanzar los efectos tecnológicos deseados según las Buenas Prácticas

TABLA 1. Contenido de glutamato en alimentos seleccionados (mg/100g) (1)

Alimento	Glutamato	Alimento	Glutamato
Origen vegetal		Origen animal	
Aguacate	18	Pollo	22
Manzana	4	Jaiba	43
Maíz	106	Cerdo	9
Papas	10	Anadara tuberculosa	140
Tomate	246	Leche de vaca	1
Arvejas verde	106	Langostinos	20
Espárragos verdes	49	Pescado	36
Hongos Shitake	49	Res	10

de Fabricación (BPF) sumada a su concentración natural en los alimentos, GMS no representa peligro para la salud. Cabe resaltar que los niños metabolizan el GLU constitutivo del GMS de manera similar a como lo hacen los adultos. Por esta razón, y por las otras enunciadas en cada una de las evaluaciones, no se considera necesario el establecimiento de una IDA expresada en forma numérica (12). De forma similar al JECFA, la ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil) también establece una IDA “no especificada” para el GMS (20).

Es importante informar que el Comité Científico para Alimentos de la Comisión de la Comunidad Europea, al igual que el JECFA y la ANVISA le concedió a las sales del ácido L-glutámico una IDA “no especificada” (15), pero con la diferencia de que se fijó un límite de uso para el GMS de 10 g/kg de alimento, es decir; 1,0% cuando se utiliza individualmente o en combinación con otros resaltadores del sabor. Lo cual quedó declarado en una resolución del año 1995, la cual fue ratificada en otra del 2008 (21). Sin embargo, como también lo declara el Codex Alimentarius en su Norma General para los Aditivos Alimentarios, los resaltadores de sabor al igual que todos los aditivos deben emplearse según las BPF, es decir; la cantidad mínima necesaria para obtener el efecto deseado (22). El Mercado Común Suramericano (MERCOSUR), al cual pertenecen Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay y Venezuela, posee un reglamento técnico sobre aditivos alimentarios a ser empleados según las BPF (23) en las cuales se incluye al GMS con el número INS 621 como resaltador del sabor.

#### **Metabolismo del glutamato a nivel sistémico**

Debido a la naturaleza aminoacídica del L-glutamato y su sal sódica GMS se hace evidente su natural función como nutriente. Su importancia radica en la participación en procesos vitales como funciones gastrointestinales relacionadas con la nutrición como la sensación del gusto, la maduración intestinal y como fuente energética de las células epiteliales intestinales. Así como su papel fundamental en el metabolismo intermediario a nivel celular y sistémico. Por lo anterior, en este aparte se abordarán los aspectos de la utilización del GLU como nutriente a diferentes niveles.

Se calcula que una persona adulta ingiere diariamente en la dieta aproximadamente 28 g de GLU, mientras que todas las células del organismo pueden producir de forma endógena un valor cercano a 50 g

por día, por lo cual el GLU es un aminoácido se considera un nutriente no esencial (24). Sin embargo, su importancia radica en la incorporación de los esqueletos carbonados del L-glutamato para la síntesis de otras moléculas, el metabolismo del nitrógeno y en procesos oxidativos que favorecen la síntesis de ATP. A continuación la revisión se centrará en los aspectos del metabolismo del GLU en diferentes compartimentos.

#### **Funciones del glutamato en el metabolismo de las células del epitelio intestinal**

El GLU participa como una molécula clave a nivel estructural y metabólico en el microambiente celular y sistémico. A nivel intestinal, el GLU puede ser utilizado a través de las reacciones de transaminación para la generación de otros aminoácidos como alanina, aspartato, prolina y aminoácidos no proteicos como ornitina y citrulina (24). Las aminotransferasas específicas catalizan estas reacciones que requieren fosfato de piridoxal. Las reacciones de transaminación que involucran el GLU producen siempre  $\alpha$ -cetoglutarato. En las reacciones 1 y 2 se muestran las actividades de las principales aminotransferasas:

1. Oxalacetato + L-Glutamato  $\leftrightarrow$  L-aspartato +  $\alpha$ -cetoglutarato (1)  
GOT o AST (Aspartato amino transferasa)
2. L-glutamato + Piruvato  $\leftrightarrow$   $\alpha$ -cetoglutarato + L-alanina (2)  
GPT o ALT (Alaninoaminotransferasa)

La vía oxidativa es la principal ruta metabólica por la cual el GLU ingresa al ciclo de los ácidos tricarbónicos (CAT) a través  $\alpha$ -cetoglutarato con la producción de equivalentes de reducción FADH<sub>2</sub> y NADH++H<sup>+</sup> para la generación de ATP y liberación de CO<sub>2</sub> (Figura 2A) (24).

Estudios realizados en enterocitos humanos mostraron que concentraciones similares de GLU y glutamina (GLN) fueron capaces de incrementar el consumo basal de oxígeno (25). A pesar de que el tracto gastrointestinal representa únicamente el 5% del peso corporal total, es responsable del 20% del total de consumo de oxígeno corporal. En este sentido, estudios en cerdos han mostrado que aproximadamente el 90% del GLU de la dieta se metaboliza en el intestino y 50% de éste se oxida hasta CO<sub>2</sub> (26). Este comportamiento metabólico es debido a que la célula intestinal es demandante en utilización de energía, debido no sólo a la alta tasa de proliferación sino a la necesidad de mantener en activi-

dad la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa (25). La GLN por acción de la enzima glutaminasa dependiente de fosfato (PAG) da lugar a la formación de GLU y amonio. De otra parte, la síntesis de novo de GLN a través de la enzima glutamina sintasa (GS) se realiza principalmente a nivel de las criptas del intestino delgado donde la mitosis celular se lleva a cabo de manera activa (27).

Otra función importante del GLU es ser precursor citosólico en el enterocito para la síntesis de glutatión reducido (GSH) junto con la cisteína y la glicina. Debido a que el GSH juega un papel transcendental en la protección celular contra la injuria oxidativa, ya que favorece el control de las especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés reactive oxidativespecies) y especies reactivas del nitrógeno (RNS, del inglés reactive nitrogenspecies) que se generan a partir del metabolismo oxidativo. La actividad del glutatión es tan importante para el mantenimiento celular que estudios realizados en enterocitos humanos demuestran que éstos son capaces también de captar GSH extracelular proveniente de otras fuentes por intermedio de un transportador específico (28).

**Glutamato como fuente energética en las células intestinales colónicas**

El epitelio del intestino grueso contiene células metabólicamente activas que tienen una alta tasa de recambio proteico. A diferencia de los enterocitos, la producción energética de los colonocitos está mediada por una serie de vías metabólicas aún no del todo dilucidadas, que implican intercambios entre los sustratos producidos por las bacterias colónicas y metabolitos derivados directamente del torrente plasmático. Así, los colonocitos pueden obtener energía a partir de los ácidos grasos de cadena corta, generados principalmente por la transformación de la fibra dietética, almidones resistentes y proteínas en el lumen colónico (Figura 2B) (29).

La digestión de proteínas y la absorción de aminoácidos a nivel del intestino delgado suele ser eficiente, traduciéndose en una baja concentración de proteínas y aminoácidos que pasan hasta la luz del colon. Ello significa que para un adulto la principal fuente de aminoácidos para los colonocitos es la sangre (30). De esta forma los colonocitos usan, por ejemplo, GLN plasmática como sustrato oxidativo (29). Sin embargo, estu-

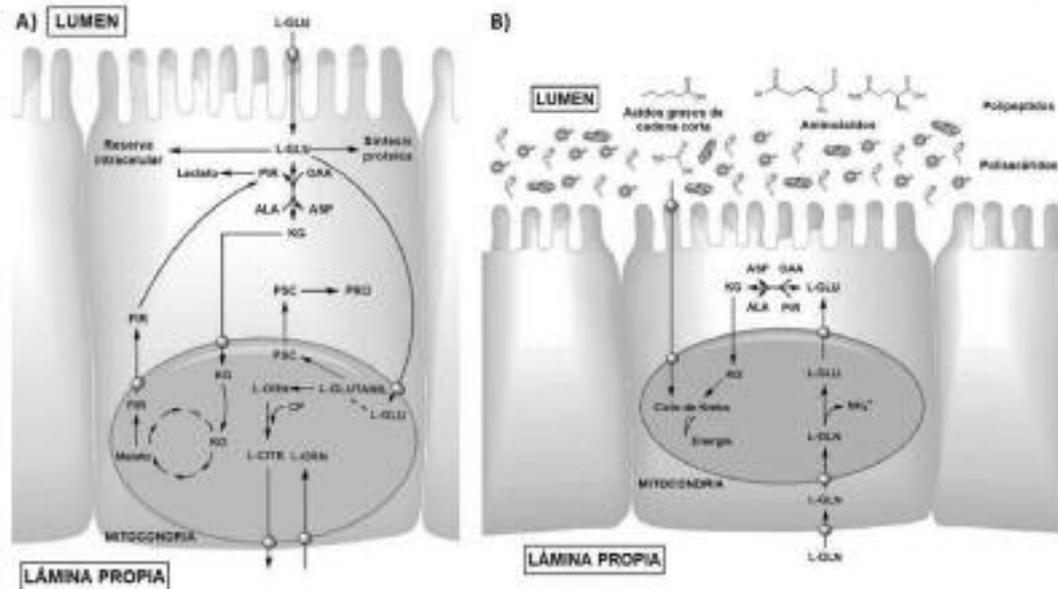


FIGURA 2.

Vías metabólicas de procesamiento del glutamato a nivel intestinal. A. Metabolismo en el intestino delgado. El glutamato participa en diferentes rutas como en la del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT) y el ciclo de la urea. También como precursor de sustratos claves como el glutatión reducido y la ornitina. B. Metabolismo energético en el epitelio de absorción intestinal grueso a partir de L-glutamato plasmático y de los metabolitos bacterianos. Estos metabolitos son generados a partir de polisacáridos y aminoácidos. El glutamato puede emplearse como precursor en la producción de sustratos oxidativos para los colonocitos como el butirato y acetato. Ácidos grasos de cadena corta (SCFA), glutamina (L-GLN), oxalacetato (OAA), aspartato (ASP), piruvato (PYR), alanina (ALA) y α-cetoglutarato (α-KG).

Adaptada y modificada de la referencia 25.

dios en colonocitos de ratas demuestran que la tasa de utilización no llega a equiparar la alta tasa de utilización a nivel de células del intestino delgado (31). Adicionalmente, para la obtención de energía los colonocitos pueden usar otras fuentes exógenas nitrogenadas, como proteínas y péptidos, relacionados aparentemente, con la concentración de proteínas que se ingieren en la dieta y que ingresan al lumen colónico a través del segmento ileocecal (29). No obstante, este mecanismo no genera la misma eficiencia en la producción energética, cuando se compara con los aminoácidos plasmáticos como fuente de ATP.

Sin embargo, datos obtenidos de un estudio en ratas a las que se les administró una dieta con alta densidad proteica mostraron incremento de la masa fecal en el intestino grueso que logró mantener las concentraciones de butirato intraluminal que puede ser usado en el metabolismo como una fuente de energía (31).

#### **Funciones del glutamato en el metabolismo hepático**

Como se ha descrito, el GLU es metabolizado en gran parte (hasta 95%) en el tracto gastrointestinal (32), donde ejerce un importante papel funcional en el intestino como generador de ATP y es un precursor para la biosíntesis de glutatión, arginina y prolina. Así, el extenso metabolismo intestinal limita la absorción del GLU de la dieta, incluso en ingestas excesivas (32). El GLU remanente es liberado entonces a la circulación portal para que una vez ingresado al hígado sea metabolizado de diversas maneras. El GLU puede ser metabolizado a  $\alpha$ -cetoglutarato por acción de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), para posteriormente transformarse en malato, metabolito intermediario de la gluconeogénesis. Además, los esqueletos carbonados del GLU también pueden ser oxidados por la vía CAT para generar energía en forma de ATP y el nitrógeno remanente se utiliza en el ciclo de la úrea. Por lo anterior, una reacción importante en la regulación de este ciclo es la síntesis de N-acetilglutamato a partir de la condensación de acetil-Coenzima-A y GLU por intermedio de la N-acetilglutamato sintasa. El N-acetilglutamato es considerado un activador alostérico de la carbamoil fosfato sintasa-1, enzima encargada de dar inicio al ciclo de la úrea con la síntesis de carbamoil fosfato (24). Adicionalmente, el GLU puede ser metabolizado por múltiples reacciones de transaminación, lo cual favorece la capacidad de sintetizar GLU en grandes canti-

dades a nivel intracelular. Esta "falta de esencialidad" lo convierte en un compuesto de vital importancia y esencial para la vida celular, ya que el GLU cumple una función primordial en el metabolismo hepático de los aminoácidos dando así origen a otros aminoácidos y regenerándose, a partir del catabolismo hepático de aminoácidos como arginina, ornitina, prolina, histidina y GLN (24).

#### **Glutamato en el Sistema Nervioso Central**

El sistema nervioso central (SNC) está constituido en promedio por 1012 neuronas y por las células gliales que son 50 veces más abundantes. Las neuronas son consideradas las células funcionales, ya que al interconectarse unas con otras forman sinapsis y establecen circuitos que le permiten al SNC desarrollar las funciones cognitivas, sensitivas, integradoras y motoras (33). Las neuronas son células altamente polarizadas, es decir; presentan dominios subcelulares bien definidos no solo morfológicamente, sino también a nivel ultraestructural y/o bioquímico. En una neurona típica se pueden distinguir el soma en el que se encuentran asociados los compartimentos celulares. Además se observan unas prolongaciones cortas y delgadas denominadas dendritas que emanan del soma y un proceso largo (el axón) que emana del cuerpo de la célula en un engrosamiento en forma de cono o 'axón Hillocks' (33). Desde el punto de vista funcional, las dendritas y el cuerpo celular se consideran el compartimento somato-dendrítico que se encarga de recibir e integrar las señales, el segmento inicial o Axonhillock genera el potencial de acción mientras que el axón conduce dicho potencial (33-34).

A diferencia de las neuronas, las células gliales son muy especializadas y en condiciones fisiológicas favorecen la integralidad neuronal. Entre ellas se distinguen las células macrogliales, los astrocitos y los oligodendrocitos (33). Los astrocitos son las más abundantes con cuerpos celulares en forma de estrella y procesos astrocíticos que interactúan con las neuronas y les proporcionan soporte estructural y metabólico. Sus funciones principales son constituir el sistema homeostático del cerebro, regular la barrera hematoencefálica (BHE), actuar como defensa del sistema nervioso, favorecer el soporte metabólico y nutricional, además de controlar las concentraciones iónicas y de neurotransmisores en el espacio extracelular (33-34).

Acople Excitación - inhibición

Aunque existen diferentes clases de neuronas, las más abundantes en el sistema nervioso central son las neuronas glutamatérgicas y las GABAérgicas. Las primeras producen despolarización de la membrana postsináptica, que es la característica de la sinapsis excitatorias; mientras que las segundas producen la hiperpolarización rasgo particular de las sinapsis inhibitorias (35). Para el adecuado funcionamiento del SNC se requiere del balance entre la excitación y la inhibición de los impulsos sinápticos. Este balance es establecido durante el desarrollo, como producto de las conexiones formadas entre neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas (35-36).

Las neuronas GABAérgicas son diversas a nivel morfológico, bioquímico y fisiológico. Por ejemplo, estas células se caracterizan por la invasión que hacen a diferentes dominios de las neuronas piramidales de la corteza (35-36). El sistema GABAérgico tiene entre otras funciones controlar la excitación neuronal, la cual depende de la síntesis y liberación de su neurotransmisor, GABA (ácido gamma amino butírico). La síntesis del GABA es efectuada por la actividad de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) isoforma 65 kDa y la isoforma de 67 kDa y su

liberación es controlada por las concentraciones de calcio intracelulares (37). Recientemente, el estudio de estas neuronas ha sido de gran interés, debido a que regulan la amplitud de las corrientes sinápticas excitatorias, controlando la despolarización en las sinapsis glutamatérgicas (35, 37). El neurotransmisor GABA puede ser sintetizado a partir de GLN, la cual es convertida a GLU por medio de la enzima glutaminasa (PAG). El GLU es luego descarboxilado por medio de cualquiera de las dos isoformas de GAD (35, 37).

La enzima GAD65 que se expresa en las terminales pre-sinápticas, es la encargada de la síntesis de GABA para ser utilizado en el llenado de las vesículas pre-sinápticas. Cuando se produce un estímulo nervioso GABA es liberado a la hendidura sináptica debido a un mecanismo dependiente de  $Ca^{2+}$ , el cual promueve la exocitosis (35, 37). GABA en la hendidura sináptica puede interactuar en la neurona post-sináptica con los receptores GABAA, GABAB y GABAC, los cuales producen una inhibición de la neuronas post-sinápticas por medio de la apertura de canales iónicos permeables a cloro, en el caso de GABAA y GABAC, y potasio, en el caso de GABAB producen una hiperpolarización (35, 37) (Figura 3A).

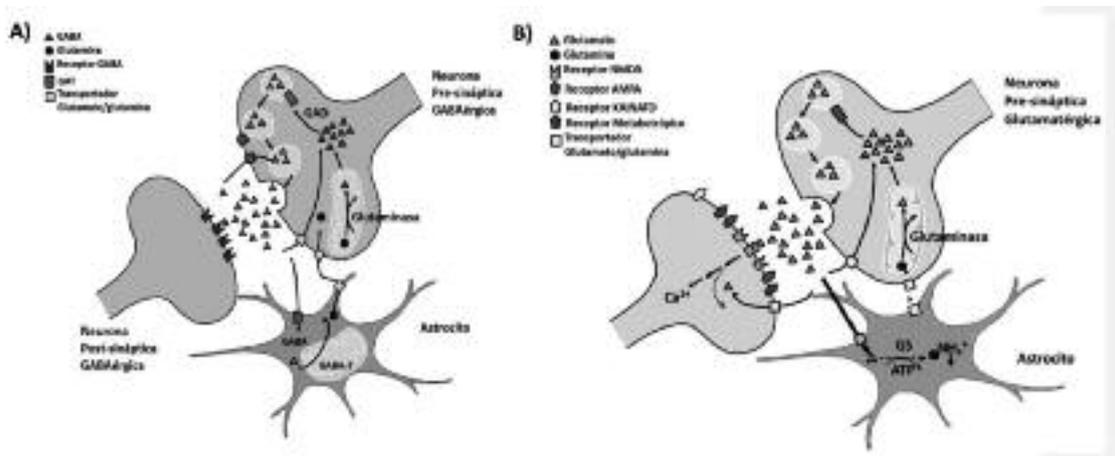


FIGURA 3.

Sinapsis GABAérgicas y Glutamatérgicas. A. Proceso general de la neurotransmisión generada por las neuronas GABAérgicas. El glutamato es descarboxilado por las enzimas GAD (GAD65/67) produciéndose GABA, el cual es empaquetado en vesículas pre-sinápticas por medio de VGAT. El GABA es luego liberado en la hendidura sináptica al inducirse la exocitosis de la vesícula sináptica. Por último, GABA se une a los receptores GABAA, los cuales producen la apertura de canales permeables a  $Cl^-$ . B. Representación de las principales reacciones que participan en la compartimentación del ciclo de la glutamina. Se han reportado transportadores de alta afinidad para glutamato en astrocitos y neuronas. Adicionalmente, se encuentran transportadores de glutamina en ambos tipos de células. En el gráfico se resaltan las principales enzimas que participan en el ciclo Glutamina sintetasa (GS) y Glutaminasa (PAG) al igual que los principales receptores para glutamato: NMDA, AMPA, Kainato y mGluR. Adaptada y modificada de la referencia 37.

En la corteza cerebral se destaca el mayor número de neuronas glutamatérgicas si se comparan con las GABAérgicas. Se estima que las sinapsis glutamatérgicas que usan el GLU para la neurotransmisión constituyen 70% del total y usualmente están situadas sobre las espinas dendríticas, estructuras que aumentan la superficie de contacto entre células (34, 37). El GLU es almacenado en vesículas (100 mM) y es liberado en la sinapsis por exocitosis  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente. En la membrana post-sináptica el GLU reconoce al menos dos tipos de receptores, los metabotrópicos de GLU (mGluR) y los receptores ionotrópicos de GLU (iGluR) (38, 39). Los mGluR son una familia de receptores asociados con proteínas G y median mecanismos de señalización activando diferentes cascadas de señalización. Se conocen 8 tipos de receptores metabotrópicos de GLU (mGluR1-8), organizados en tres grupos (grupo I, II y III) teniendo en cuenta la homología de sus secuencias, la respuesta farmacológica a los agonistas y el acoplamiento a sistemas intracelulares de transducción de las señales (38). Algunas características de la sinapsis glutamatérgica se aprecian en la Figura 3B.

Los iGluR han sido clasificados en tres poblaciones diferentes, cada una definida por la activación selectiva con diferentes análogos estructurales del GLU: NMDA (N-metil-D-Aspartato), AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato) y KAIN (ácido Kainico). Las dos últimas categorías son conocidas, como receptores no-NMDA (39). Los iGluR están asociados a canales catiónicos selectivos que permiten la entrada primariamente de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^{+}$  a la célula, mientras que el  $\text{K}^{+}$  efluye de ella a través del mismo canal. De la subfamilia de los receptores no-NMDA, los activados por AMPA muestran una cinética de rápida activación y desensibilización, en la mayoría de las neuronas presentan una alta permeabilidad al  $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$  y una baja permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ . Los receptores de AMPA están constituidos por cuatro tipos denominados GluR1 a GluR4, o GluR-A a GluR-D. Todos los tipos están caracterizados por su alta afinidad al AMPA, presentan valores de  $K_d$  en el rango nanomolar y una baja afinidad al KAIN (63). En el SNC los iGluR-NMDA son estructuras oligoméricas en cuya composición participan diferentes subunidades de los tipos conocidos como NR1, NR2 y NR3 (39).

#### **Metabolismo del glutamato en el cerebro**

El GLU como neurotransmisor proviene metabólicamente de los esqueletos de carbono de la glucosa que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y de la actividad ciclo glutamato/glutamina, lo cual pone de manifiesto la estrecha interacción metabólica entre neuronas y astrocitos. Así, los sustratos se sintetizan, se liberan y se transportan de forma que favorecen la funcionalidad de la comunicación sináptica (40-41). Durante la neurotransmisión glutamatérgica el GLU es liberado e interactúa con diferentes receptores en la membrana post-sináptica. Sin embargo, su exceso debe ser tomado por los astrocitos en un proceso  $\text{Na}^{+}$  dependiente y convertido en GLN o en  $\alpha$ -cetoglutarato. La conversión del GLU hasta GLN ocurre en presencia de ATP y  $\text{NH}_4^{+}$  en una reacción catalizada por glutamina sintetasa (GS) (42).

La GLN es luego liberada por los astrocitos y recapturada por las neuronas en donde actúa la enzima PAG de-aminándola y transformándola en GLU, que puede ser de nuevo usado en la neurotransmisión, o en el metabolismo oxidativo, de forma similar a como lo hacen las células hepáticas. La formación de GLN en astrocitos a partir del GLU liberado en las sinapsis y la posterior captura por parte de la neurona es la base para el ciclo glutamato/glutamina. Por lo anterior, este ciclo está involucrado en el balance metabólico y el reciclaje de aminoácidos para el normal funcionamiento del cerebro (40). El ciclo glutamato/glutamina, es entonces un mecanismo de protección contra la excitotoxicidad mediada por GLU en condiciones fisiológicas. Debido a que la sobre estimulación de los receptores ionotrópicos, especialmente de tipo NMDA, llevan eventualmente al daño neuronal.

Así, el GLU contenido en el cerebro se puede encontrar en cuatro compartimentos diferentes a) en los terminales glutamatérgicos (50%), b) en los terminales GABAérgicos (10%), c) en los astrocitos para la síntesis de GLN (20%) y d) un compartimento multi celular en el que es usado para el metabolismo energético (20%). Por lo anterior, una reducción del GLU disponible para mantener la función de las sinapsis glutamatérgicas o GABAérgicas podría resultar en un daño en el acople excitación/inhibición, es decir; en el balance glutamato/GABA. Adicionalmente, una pérdida de la función astrocítica que impida la capacidad para metabolizar el reservorio de GLU extracelular puede disminuir la capacidad de detoxificar de

iones  $\text{NH}_4^+$  (43-45). Estos dos escenarios demuestran que debe existir un delicado balance en la dinámica actividad metabólica en cada uno de estos compartimientos que garantice la funcionalidad de cada sistema y que si se trastorna puede disparar un sin número de alteraciones y estados patológicos.

### CONSIDERACIONES FINALES

El ácido glutámico o su forma ionizada GLU es un aminoácido clave en el metabolismo y se encuentra presente naturalmente en los alimentos, o puede ser adicionado como aditivo alimentario bajo la forma de GMS y su papel como tal es la degustación de los alimentos para hacerla más placentera mediante la estimulación del gusto umami. El GLU presente en la dieta se metaboliza en el tracto gastrointestinal y entra en la circulación porta-hepática siendo utilizado en el hígado donde desempeña un papel importante en el metabolismo de los otros aminoácidos, pero puede ser oxidado a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos para generar ATP y su nitrógeno puede ser convertido en urea. Como consecuencia del rápido metabolismo del GLU en las células de la mucosa intestinal y en el hígado, sus niveles plasmáticos son bajos, aún después de la ingesta de elevadas cantidades de proteína en la dieta. Sin embargo, el pico de concentración plasmática del GLU depende de la cantidad ingerida. Como neurotransmisor, el GLU está involucrado en los aspectos funcionales más importantes del cerebro como son los procesos cognitivos del aprendizaje y la consolidación de la memoria, también se le ha relacionado con mecanismos involucrados con la plasticidad sináptica, especialmente, a través de la interacción de los receptores como NMDA. Por estas razones, entender el metabolismo y las complejas interacciones del GLU con sus ligandos naturales, son aspectos muy pertinentes y promisorios en la investigación a diferentes niveles.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Instituto para la Ciencia del Glutamato en Sur América (por sus siglas en inglés, IGSSA) por el apoyo logístico para reuniones, discusiones y comentarios críticos a las ideas presentadas en esta revisión. Los autores también agradecen a Alexis Baldeón y David Anaguano por la preparación de las Figuras 1 y 2.

### REFERENCIAS

1. Amaya-Farfan J; Morato PN; da Silva MV. Presencia del glutamato en alimentos. In: Reyes FGR (org). Editora Plêiade, São Paulo, Brasil. 2013; p. 91-114.
2. [http://www.glutamate.org/basic/umami\\_taste.html](http://www.glutamate.org/basic/umami_taste.html). Consultado en enero del 2015
3. Chaudhari N, Roper S. The cell biology of taste. *J Cell Biol.* 2010; 190 (3), 285-296.
4. Nilius B, Appendino G. Tasty and healthy TR(i)Ps. *EMBO reports.* 2011; 12, 1094-1101.
5. San Gabriel A, Kohmura M, Uneyama H, Kimura E, Kouda T, Furuhashi Y. et al. Umami taste research and beyond: the challenge for Ajinomoto Co., Inc. *Nature outlook.* 2012; 486, S44.
6. Kinnamon S. Umami taste transduction mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(suppl), 753S-755S.
7. Kurihara K. Glutamate: from discovery as a food flavor to role as a basic taste (umami). *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (suppl), 719S-722S.
8. Löliger J. Function and importance of glutamate for savory foods. *J Nutr.* 2000; 130, 915S-920S.
9. Baldeón ME, Mennella JA, Flores N, Fornasini M, San Gabriel A. Free amino acid content in breast milk of adolescent and adult mothers in Ecuador. *Springerplus.* 2014; 21 (3):104-107.
10. FAO/WHO. Evaluation of food additives: specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation; some extraction solvents and certain other substances; and a review of the technological efficiency of some antimicrobial agents. 14th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. FAO Nutrition Meetings Report Series n° 48, 1971. WHO Technical Reports Series n° 462, 1971.
11. FAO/WHO. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. 17th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. FAO Nutrition Meetings Report Series n° 53, 1974. WHO Technical Reports Series n° 539, 1974.
12. FAO/WHO. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. 31st Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series n° 759, 1987.
13. FAO/WHO. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives. Monograph prepared by the 31st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additive Series n° 22: 97-161, 1988.
14. FAO/WHO. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. 63th Report of the Joint

- FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series n° 928, 2005.
15. SCF. Reports of the Scientific Committee for Food on a First Series of Food Additives of Various Technological Functions, Commission of the European Communities, Reports of the Scientific Committee for Food, 25th Series. Brussels, Belgium, 1991.
  16. US FDA. US Food and Drug Administration, Bureau of Science-Bureau of Medicine. Report on monosodium glutamate for review by Food Protection Committee, NAS/NRC. Washington, DC, USA, 1969.
  17. FASEB. Analysis of Adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG), Report. Washington, DC: Life Sciences Research Office, Federation of American Societies of Experimental Biology; 1995.
  18. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, Kempfski O, Stehle P, Steinhart H, Walker R. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61(3): 304-313.
  19. Reyes FGR; Areas MA; Maluly HDB. Glutamato monosódico: aspectos toxicológicos. In: Umami e Glutamato: aspectos químicos, biológicos e tecnológicos. Reyes FGR (org). Editora Plêiade, São Paulo, Brasil. 2013; p. 401-439
  20. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico que aprova o uso de aditivos com a função de realçadores de sabor, estabelecendo seus limites máximos para os alimentos. Resolução - RDC n0.1, de 2 de janeiro de 2001. Diário Oficial da União, Brasília. 04 jan. 2001. Seção 1, p. 21.
  21. EC Regulation (EC) no 1333/2008 of the European Parliament and of the Council on food additives, of 16 December 2008. Official Journal of the European Union, L 354/16 - L 354/33, 31 Diciembre 2008. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:0033:en:PDF>>. Consultada en septiembre de 2011.
  22. Codex Stan 192. Codex General Standard for Food Additives. FAO/WHO CODEX ALIMENTARIUS, Normas Oficiales del Codex 192-1995. Rev 2006
  23. Mercosur. Lista General Armonizada de Aditivos Mercosur. Resolución GMC N° 19/93 y posteriores. In: PUNTO FOCAL. [internet] disponible en: [http://www.puntofocal.gov.ar/mercosur\\_sgt\\_alim.htm#aditivos](http://www.puntofocal.gov.ar/mercosur_sgt_alim.htm#aditivos): consultada en septiembre del 2015.
  24. Newsholme P, Procopio J, Lima MM, Pithon-Curi TC, Curi R. Glutamine and glutamate their central role in cell metabolism and function. *Cell BiochemFunct.* 2003; 21(1):1-9.
  25. Vaugelade P, Posho L, Darcy-Vrillon B, Bernard F, Morel MT, Duée PH. Intestinal oxygen uptake and glucose metabolism during nutrient absorption in the pig. *ProcSocExpBiol Med* 1994; 207:309-316.
  26. Stoll B, Burrin DG, Henry J, Yu H, Jahoor F, Reeds PJ. Substrate oxidation by the portal drained viscera of fed piglets. *Am J Physiol.* 1999; 277: E168-E175.
  27. Roig JC, Shenoy VB, Chakrabarti R, Lau JY, Neu J. Localization of rat small intestine glutamine synthase using immunofluorescence and in situ hybridization. *J ParenEntNutr* 1995; 19:179-181.
  28. Martínez Sarrasague, M, Barrado DA, Zubillaga M, Hager A, De Paoli T, Boccio J. Conceptos actuales del metabolismo del glutatión: Utilización de los isótopos estables para la evaluación de su homeostasis. *Acta-Bioquím. Clín. Latinoam.* 2006; 40: 208-219.
  29. Roediger WEW. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology.* 1982; 83:424-9.
  30. Bos C, Juillet B, Fouillet H, Turlan L, Daré S, Luengo C, N'tounda R, Benamouzig R, Gausserès N, Tomé D, Gaudichon C. Postprandial metabolic utilization of wheat protein in humans. *Am J ClinNutr.* 2005;81:87-94.
  31. Liu X, Blouin JM, Santacruz A, Lan A, Andriamihaja M, Wilkanowicz S, Benetti PH, Tomé D, Sanz Y, Blachier F, Davila AM. High-protein diet modifies colonic microbiota and luminal environment but not colonocyte metabolism in the rat model: the increased luminal bulk connection. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol.* 2014 Aug 15;307(4):G459-70
  32. Janeczko MJ, Stoll B, Chang X, Guan X, Burrin DG. Extensive gut metabolism limits the intestinal absorption of excessive supplemental dietary glutamate loads infant pigs. *J Nutr.* 2007; 137(11) : 2384-2390.
  33. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of neural science. Chapter 12. MacGraw-Hill. Fourth Edition. New York, USA. 2000. Pp.1321
  34. Sabatini BL. Neuroscience: neighbourly synapses. *Nature.* 2007; 450:1173-1175.
  35. Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Parpura V. Neurotransmitters and integration in neuronal-astroglial networks. *Neurochem Res.* 2012; 37(11):2326-38. doi: 10.1007/s11064-012-0765-6.
  36. Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(10):793-807
  37. Rowley NM, Madsen KK, Schousboe A, Steve White H. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochem Int.* 2012; 61(4):546-558
  38. Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge GL, Conn PJ, Ferraguti F, Schoepp DD, Wroblewski JT, Pin JP. Metabotropic glutamate receptors: From the workbench to

- the bedside. *Neuropharmacology*. 2011; 60 (7-8), pp. 1017-1041.
39. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vázquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Structure and function of NMDA-type-glutamate receptor subunits. *Neurología*. 2012; Jun;27(5):301-10.doi: 10.1016/j.nrl.2011.10.014
40. McKenna MC. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. *J Neurosci Res*. 2007; 85(15):3347-3358.
41. Daikhin Y, Yudkoff M. Compartmentation of brain glutamate metabolism in neurons and glia. *J Nutr*. 2000; 130(4S Suppl):1026S-31S.
42. Meister A. Glutamine synthetase from mammalian tissues. *Methods Enzymol*. 1985;113:185-199.
43. Butterworth RF. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine. *Mol Genet Metab*. 2014; 113(1-2):113-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.06.003
44. Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *ProgNeurobiol*. 2002; 67(4):259-279
45. Albarracin SL. Evaluación in vitro de la interacción de la glutamina sintetasa extraída de cerebro de rata con diferentes fragmentos del péptido beta-amiloide. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia. 2012. Repositorio Institucional.

Recibido: 19-11-2015

Aceptado: 21-03-2016