

GLUTAMATO

ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Teresa Blanco de Alvarado-Ortiz
Alexandra Cucufate Petrushina

1. INTRODUCCIÓN

La Bioquímica es una ciencia relativamente nueva. Basada en los adelantos generados por la Química y la Biología a mediados del siglo XIX, nace como ciencia en el siglo XX y se desarrolla como una actividad más fructífera y útil por sus avances en nutrición, medicina, farmacia, agricultura e industria. Estudia los componentes químicos del ser vivo, en particular del hombre, y los distintos cambios que sufren en un esquema que llamamos metabolismo. Este último entendido como el conjunto de modificaciones que se producen en los componentes químicos del ser vivo para garantizar sus funciones, crecimiento, desarrollo, nutrición, reproducción, movimiento y otras. Escribir sobre la Bioquímica del glutamato, en ese sentido, significa ubicarlo en ese esquema metabólico con la importancia que tiene para garantizar una fisiología sana y productiva en cualquier ser vivo, desde una bacteria hasta el hombre.

El glutamato, por ser un aminoácido proteico, se ubica dentro del estudio de las proteínas, moléculas que comparten tanto un rol estructural como constituyentes de órganos fundamentales (músculo, hígado, piel, tejido conectivo, etc.), como un rol especial en las funciones vitales, siendo componente de enzimas

digestivas y celulares, hormonas que regulan el metabolismo, anticuerpos que nos defienden contra bacterias, virus y otros.

Así, el estudio de las proteínas comprende áreas tan variadas como el ciclo del nitrógeno, síntesis de compuestos orgánicos nitrogenados; síntesis de enzimas digestivas proteolíticas; evaluación de cantidad y calidad de las proteínas dietéticas, determinación de balance nitrogenado; recambio, vida media y valor biológico de las proteínas; vías metabólicas involucradas en la utilización del esqueleto carbonado de los aminoácidos para producir energía; mecanismos a través de los cuales los organismos liberan productos tóxicos derivados del catabolismo del nitrógeno; transporte de aminoácidos; requerimientos proteicos; aminoácidos esenciales y no esenciales, y la biosíntesis de estos. Todo ello ayuda a comprender el estudio de la bioquímica del glutamato.

Sobre la calidad de los 20 aminoácidos usuales de la dieta, Rose (1938) estableció el concepto de aminoácido esencial, o indispensable, para 8 de ellos y no esencial para los 12 restantes. Tal clasificación está basada en que el hombre sintetiza los no esenciales mediante vías metabólicas cortas, utilizando pocas enzimas, y a partir de restos o residuos de otros aminoácidos o intermediarios del metabolismo hidrocarbonado. Los aminoácidos esenciales, por requerir muchas enzimas y largas vías metabólicas, no pueden ser sintetizados y, por ello, deben ser consumidos diariamente.

Otros autores en el campo de la nutrición (Mataix & Navas, 2005; Byrd-Bredbenner *et al.*, 2009) presentan la clasificación que Rose estableció como poco afortunada, ya que induce a que la investigación se enfoque mucho más en aminoácidos esenciales, al poder interpretarse que lo no esencial es sinónimo de poco importante. Sin embargo, se puede resumir la importancia de cada uno de los aminoácidos no esenciales de la siguiente forma:

- Alanina: interviene en el metabolismo de la glucosa.
- Arginina: participa principalmente en la conservación del equilibrio de N_2 y de CO_2 ; en el ciclo de la urea, en la producción de la hormona de crecimiento, involucrada en crecimiento de tejidos, músculos, mantenimiento y reparación del sistema inmunológico como también síntesis de óxido nítrico.
- Asparagina: se encuentra comprometida en procesos metabólicos del sistema nervioso central.
- Ácido aspártico: participa en procesos de desintoxicación hepática ya que con otros aminoácidos forma moléculas capaces de absorber toxinas

del torrente sanguíneo. A través de reacciones de transaminación con cetoácidos, forma aminoácidos para la síntesis de proteínas.

- **Cistina:** participa en la actividad desintoxicante formando derivados mercaptúricos; participa también en la conversión de cianuros en tiocianatos. Interviene en la síntesis de la insulina.
- **Cisteína:** junto a L-cistina, trabaja en la desintoxicación como antagonista de radicales libres. Interviene en mantener el cabello saludable por su contenido de azufre.
- **Tirosina:** es un neurotransmisor directo trabajando en combinación con otros aminoácidos.
- **Prolina:** determina la formación del colágeno en el tejido conjuntivo, la reparación y mantenimiento del sistema muscular y de los huesos.
- **Glicina:** constituyente de numerosos tejidos; estructuralmente es el más pequeño de los aminoácidos y, por ello, participa en formar diversos compuestos nitrogenados.
- **Glutamina:** interviene en numerosas reacciones, como la de aportar glucosa a las células cerebrales.
- **Glutamato:** es un nutriente estructural en la formación de cientos de proteínas, sustrato proveedor de energía, es una molécula excitatoria y participa también como regulador enzimático.

Por ello, resulta apropiado que importantes textos como Villavicencio (2007) y Champe *et al.* (2004), valoren el papel de los aminoácidos no esenciales. Asimismo, Reeds *et al.* (1996), destacan que 12 de los 20 aminoácidos, justamente los no esenciales, son necesarios, indispensables; por tanto, el hombre debe sintetizarlos a partir de precursores orgánicos y restos de otros aminoácidos, todos de indiscutible importancia.

2. METABOLISMO DEL GLUTAMATO, GENERALIDADES

Mathews & Van Holde (2000) escriben en su libro *Bioquímica*:

[...] el glutamato es tal vez el más activo de todos los aminoácidos en cuanto al número de sus funciones metabólicas.

Coincide con ello lo expresado por Vernon & Ajami (2000):

[...] pocas moléculas de importancia biológica parecen tener tantos roles en la función del cuerpo como el glutamato libre; es agente saborizante en la comida, combustible

metabólico en el tracto gastrointestinal, aminoácido constituyente de proteínas, esqueleto carbonado que brinda energía especialmente a la placenta y al enterocito, participante en la detoxificación del amoníaco hepático, neurotransmisor en el cerebro, entre otras funciones.

El glutamato es crucial por las siguientes razones:

- a) Es una molécula clave en la generación de la percepción del gusto umami en decenas de alimentos industrializados como sopas, caldos, embutidos, salsas de tomate, conservas de pescado, galletas, aliños, comida preparada, ya que en forma de aminoácido libre es empleado como aditivo alimentario, codificado según el *Codex Alimentarius* (Codex, 1999) como E621. Se obtiene por biotecnología, a partir de la glucosa que a la vez se obtiene por hidrólisis de la sacarosa de la caña de azúcar, o de otras fuentes vegetales ricas en almidón. Se estima que el consumo promedio del aminoácido libre como aditivo en la dieta podría variar entre 0,5 a 2 g por día.
- b) Es una molécula clave en la generación de la percepción del gusto umami en aquellos alimentos que contienen el aminoácido libre en forma espontánea, o que llegan a liberar el glutamato a través de procesos tales como la fermentación. En estos casos, se incrementa la concentración del glutamato debido a la hidrólisis proteica ocasionada por proteasas de microorganismos agregados, como en el queso *parmesano*, salsa de soya (*sillao*) o de pescado (*garum*), *tocosh* de papa (alimento tradicional andino preparado a partir de pulpa de la papa fermentada), entre otros. La Tabla 4.1 muestra el contenido de glutamato libre en algunos alimentos de acuerdo con las Tablas Estándares de Composición de Alimentos de Japón (*Science and Technology Agency of Japan*, 1986), y con la Composición de Aminoácidos de Alimentos de la FAO (1981).

Tabla 4.1 – Glutamato libre en alimentos (expresado en mg/100 g).

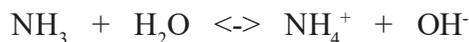
Alimento	Alimento	Alimento
Tomate maduro 246	Ajo 99	Leche de vaca 2
Papa 180	Brócoli 30	Leche humana 22
Col 50	Col china 94	Queso <i>Cheddar</i> 182
Lechuga 46	Espárrago 49	Carne de vaca 33
Coliflor 46		Carne de cerdo 23

Fuente: *Science and Technology Agency of Japan*, 1986; FAO, 1981.

- c) Puede encontrarse como aminoácido libre al consumir ciertos alimentos sometidos a la degradación parcial de sus proteínas, así como en la maduración de algunos vegetales como tomate, lentejas, brócoli, champiñones, espárragos, papa, ajo y col (Ninomiya, 1998).
- d) Como aminoácido que conforma parte de las estructuras de las proteínas de la dieta. Según la FAO (1981) el consumo diario de proteínas debe oscilar entre 0,8 a 1 g/kg p.c. Estas proteínas son digeridas hasta liberar aminoácidos, siendo el glutamato y el aspartato los que están en mayor proporción en la mayoría de los alimentos.

En el organismo, el glutamato cumple un rol central en el metabolismo de aminoácidos, y es el único aminoácido sintetizado completamente a partir del ion amonio (NH_4^+) producido por plantas y bacterias mediante aminación del α -cetoglutarato, que convierte el N_2 de su forma inorgánica (ion amonio) a una forma orgánica (α -amino).

El amoníaco (NH_3) y el ion amonio (NH_4^+) son compuestos nitrogenados diferentes pero con grande interrelación. El factor determinante en la proporción de cada una de estas especies en agua es el pH, aunque también tienen influencia, la fuerza iónica y la temperatura. La ecuación química que rige la relación entre amoníaco e ion amonio se presenta a continuación:



Cuando el pH es bajo, el equilibrio de la reacción se desplaza hacia la derecha y cuando el pH es alto, se dirige hacia la izquierda.

Además, el glutamato cumple otras funciones básicas, tales como:

- Ser el único aminoácido en hombres y mamíferos que se desamina a apreciable velocidad.
- Intervenir en la producción de urea en el hígado, cumpliendo varias funciones.
- Ser un participante obligado de las reacciones de transaminación en la síntesis de aminoácidos no esenciales.
- Ser precursor de los aminoácidos no esenciales proteicos: glutamina y prolina; y de los no proteicos ornitina y ácido γ -amino butírico.
- Actuar como verdadero comodín para el intercambio de energía entre los tejidos.

- Ser un verdadero eslabón entre los ciclos de la urea y del ácido cítrico.

Aunque el glutamato se consume como aminoácido presente en las proteínas de muchos alimentos, donde justamente está en mayor cantidad respecto a los otros aminoácidos, el hombre lo sintetiza para poder incorporarlo a numerosos procesos orgánicos. Ejemplo de estos procesos son: la síntesis de proteínas por ser este un aminoácido proteico; el metabolismo anabólico a nivel muscular; el transporte de nitrógeno entre los diferentes órganos y por brindar energía a las células del estómago, intestino, páncreas, bazo, hasta en un 80 a 90%. Además, el glutamato es precursor de otras moléculas de importancia biológica como el glutatión, tripéptido con función antioxidante y transportador de aminoácidos; la prolina, aminoácido relacionado con la formación de colágeno; y el carboxiglutamato, un factor de la coagulación sanguínea.

En las últimas 4 décadas se han escrito tres importantes publicaciones acerca del glutamato: la primera, Filer *et al.* (1979). *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. Esta publicación trata sobre los aspectos sensoriales del ácido glutámico, sus funciones metabólicas en el cuerpo humano, su rol como neurotransmisor en el sistema nervioso central y sobre la seguridad del glutamato como aditivo en los alimentos. La segunda, en 1998, corresponde al *International Symposium on Glutamate* (ISG, 2000), celebrado en Bergamo, Italia con temas del metabolismo del glutamato, componente clave en la economía de la energía y del nitrógeno de algunos órganos, como la placenta, el hígado, el tracto gastrointestinal y el cerebro; también, sobre umami, gusto del glutamato con sus receptores a nivel de la cavidad bucal y su rol como neurotransmisor en el sistema nervioso central. La tercera, Albarracín *et al.* (2016), “*L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas*”, con temas de revisión y actualización del glutamato como molécula generadora del gusto umami, su función en el metabolismo celular de los diferentes sistemas y su rol como neurotransmisor.

3. SÍNTESIS DEL GLUTAMATO A PARTIR DEL NITRÓGENO (N₂) DEL MEDIOAMBIENTE

Dentro del estudio del glutamato, cobra especial importancia su síntesis a partir del nitrógeno del ambiente, ya que es el único aminoácido sintetizado completamente a partir del ion amonio producido por plantas y bacterias por aminación del α -cetoglutarato, convirtiendo al nitrógeno (N₂) de su forma inorgánica (ion amonio), a la forma orgánica (α -amino). Para obtener sus proteínas y otros compuestos nitrogenados, hombres y animales deben consumir alimentos

vegetales porque ellos convierten el nitrógeno (N_2) atmosférico en moléculas disponibles para su alimentación.

La fijación del nitrógeno (N_2) atmosférico – sumado al de nitritos y nitratos – es realizada por enzimas nitrogenasas, propias de algunas bacterias del suelo. Ejemplo de estas bacterias son *Azotobacter*, *Klebsiella*, *Clostridium*, cianobacterias, especialmente aquellas del género *Rhizobium*, que viven en forma simbiótica en raíces de algunos vegetales, como leguminosas tales como frijoles, garbanzos, habas, lentejas, arvejas, trébol, alfalfa, soya; también en cereales como arroz, trigo, maíz, avena, centeno, alforfón, mijo; y algo menos en tubérculos y raíces como papa, camote, yuca; y en pequeñas cantidades en más de 200 vegetales, formando en ellos, ion amonio. Estos vegetales, al ser consumidos directamente por el hombre o indirectamente (a través del consumo de alimentos como carne, huevos, leche, producidos y/o obtenidos de animales que a la vez se alimentaron con dichos vegetales), le proporcionan proteínas.

Enzimas nitrogenasas de las mencionadas bacterias son las que fijan el nitrógeno, transformándolo en ion amonio, que con un α -cetoglutarato por acción de la enzima glutamato deshidrogenasa, utilizando coenzima NADPH, forman glutamato, conforme se aprecia en la siguiente ecuación:

Transformación del ion amonio en glutamato



Si bien el nitrógeno es el elemento más abundante en la naturaleza, es también de los más inertes, por lo que su incorporación a las biomoléculas requiere reducción enzimática de N_2 (nitrógeno) a NH_3 (amoníaco) o NH_4^+ (ion amonio) con un alto costo energético. Se calcula que por cada mol de N_2 reducido a NH_3 , se gastan 16 moles de ATP.

El nitrógeno ambiental, que se presenta como nitrógeno (N_2), nitritos (NO_2^-) y nitratos (NO_3^-) es aprovechado por bacterias de los géneros ya mencionados. Estos microorganismos se encuentran generalmente en las raíces de leguminosas y cereales y son capaces de transformar esas moléculas inorgánicas en aminoácidos gracias a un conjunto de enzimas detalladas en la Figura 4.1. Estos aminoácidos forman finalmente proteínas.

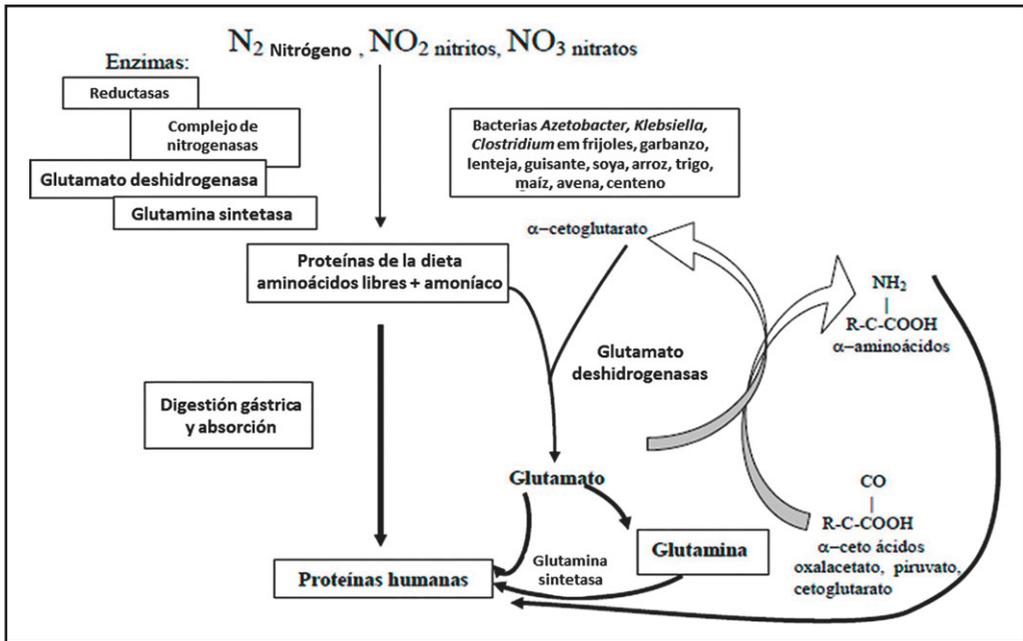


Figura 4.1 – Formación de aminoácidos y proteínas en vegetales a partir de la fijación de nitrógeno ambiental por microorganismos.

Fuente: figura elaborada por los autores.

Todos los microorganismos capaces de convertir el nitrógeno en amoníaco lo hacen a través del complejo enzimático nitrogenasa. Este complejo está formado por dos metaloproteínas, la ferroproteína (Fe-proteína) y la molibdoferroproteína (MoFe-proteína). La conversión de nitrógeno a amoníaco por el complejo enzima nitrogenasa ocurre mediante una sucesión de reacciones de transferencia de electrones (Espinosa, 2017).

Además, la planta proporciona a las bacterias ATP como fuente energética y una fuente reductora con electrones de alto potencial, ferredoxina, producida en los cloroplastos, siguiendo los siguientes pasos:

1. La ferredoxina reducida provee sus electrones al componente hierro-proteína.
2. El ATP se une a la reductasa, luego se hidroliza y la reductasa se disocia.
3. Se produce la fijación del nitrógeno por la nitrogenasa y ocurre su inmediata reducción.
4. Se regenera la ferredoxina por NADH-ferredoxina reductasa o deshidrogenasa pirúvica.

Todos los organismos asimilan amoníaco a través de reacciones que principalmente conducen a glutamato, glutamina y carbamoil fosfato. De estos compuestos, el carbamoil fosfato sirve únicamente para sintetizar arginina, urea y los nucleótidos de pirimidina. Sin embargo, el glutamato y la glutamina se forman con la mayoría del nitrógeno del amoníaco y se derivan de ellos otros compuestos nitrogenados, a través de dos reacciones: la desaminación y la transaminación.

4. METABOLISMO DEL GLUTAMATO A NIVEL HEPÁTICO

Yang & Brunengraber (2000) calificaron al glutamato como “una ventana hacia el metabolismo intermediario”, basados en experimentos con isótopos radiactivos. Este trabajo permitió el buen seguimiento del glutamato desde que ingresó al organismo, como aminoácido libre, liberado por hidrólisis proteica o sintetizado por el propio organismo, según las necesidades fisiológicas. Los resultados señalaron que el glutamato participa en importantes procesos metabólicos en el hígado, tales como:

1. Reacciones de transaminación y desaminación
2. Ciclo de la urea
3. Interviene como un enlace entre los ciclos de Krebs y de la Urea

4.1 Reacciones de transaminación y desaminación

El glutamato sufre degradación oxidativa y entrega el nitrógeno de su α amino por dos vías enzimáticas: la transaminación y la desaminación.

La transaminación consiste en un proceso en el que aminotransferasas, enzimas que actúan en todos los aminoácidos excepto en treonina y lisina, transfieren reversiblemente el grupo α -amino de un aminoácido hacia el grupo carbonilo de uno de los siguientes cetoácidos: cetoglutarato, oxalacetato y piruvato. Los productos de la reacción son el α -cetoácido correspondiente del aminoácido y uno de los tres aminoácidos: glutámico, aspártico y alanina, respectivamente. Por ejemplo, el aminoácido glutamato transfiere su grupo α -amino a un cetoácido como pirúvico y lo transforma en el aminoácido alanina, y queda como α -cetoglutarato (Figura 4.2).

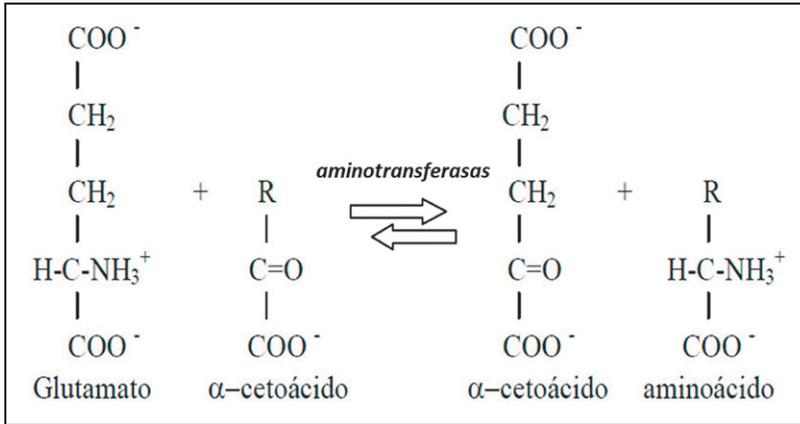


Figura 4.2 – Reacción de transaminación entre un aminoácido y un cetoácido.

Fuente: figura adaptada de Ortiz Ureta, 2012.

Las transaminasas, en su mayoría, requieren al α -cetoglutarato, una molécula del Ciclo de Krebs con 5 carbonos, que recibe el grupo amino transferido. Estas enzimas son específicas para los sustratos donde actúan. En el hombre cobran importancia especial en el suero para fines de diagnóstico, la glutamato oxaloacetato amino transferasa sérica (SGOT) y la glutamato piruvato amino transferasa sérica (SGPT). Otra transaminasa, la alanina transaminasa, actúa en el músculo, donde el piruvato es transaminado a alanina. Así, se genera una nueva ruta para transportar nitrógeno del músculo al hígado, donde transfiere el ion amonio al α -cetoglutarato y regenera piruvato. El piruvato puede ser direccionado para la vía de la gluconeogénesis. Este proceso es llamado ciclo de la alanina-glucosa.

Para Villavicencio (2007) y Herrera (1993), gracias a las transaminasas, los grupos α -amino de varios aminoácidos se colectan en uno solo, el glutamato. Este aminoácido es el producto final de la mayoría de las transaminaciones. Así, el glutamato sirve de donante específico de grupos aminos para diversas reacciones que los convierten en productos de excreción. En el hombre y demás mamíferos, la liberación de los grupos aminos por los aminoácidos transcurre en el citosol, donde la aspartato transaminasa forma glutamato que ingresa a la mitocondria por transporte específico de la membrana mitocondrial. Posteriormente, el glutamato por desaminación oxidativa, gracias a la glutamato deshidrogenasa que utiliza piridin nucleótidos como coenzimas, es transformado en ácido α -imino glutárico que al hidratarse se transforma en α -cetoglutarico y amoníaco. Este último será la fuente del primer nitrógeno de la urea. La reacción se muestra a continuación:



La desaminación es el proceso en el que el glutamato libera amoníaco, un compuesto tóxico, que finalmente, es transformado en urea, ácido úrico o persiste como amoníaco, según la especie. En hombres y mamíferos ureotéticos (los que eliminan urea), el glutamato por desaminación dona su grupo amino al oxalacetato, molécula de cuatro carbonos, formando aspartato y liberando un átomo de nitrógeno que será el segundo nitrógeno de la urea.

4.2. Ciclo de la Urea

La urea es un compuesto químico nitrogenado no tóxico formado a través del Ciclo de la Urea. Este conjunto de reacciones ocurre, principalmente, en el hígado de donde la urea es transportada por la sangre a los riñones. Ya en los riñones, la sangre es filtrada y la urea es depositada en la orina y excretada posteriormente. El ciclo de la urea fue el primer ciclo metabólico estudiado, en 1932, por Hans Krebs y Kurt Henseleit.

La urea es el producto de desecho que elimina aproximadamente el 95% del nitrógeno sobrante, principalmente de la descomposición de las proteínas del cuerpo y de aquellas ingeridas por intermedio de los alimentos. Existe urea en los excrementos de peces y de otras especies.

Un hombre adulto elimina por la orina de 20 a 28 g de urea por día, la cual se encuentra en menor proporción en sangre, hígado, linfa y en fluidos serosos. La urea se forma a partir del amoníaco que resulta de la desaminación de los aminoácidos formados por la hidrólisis de las proteínas corporales o ingeridas durante la dieta. Los aminoácidos desaminados, libres del grupo amino, quedan en forma de esqueletos de carbono que sirven a las necesidades energéticas del organismo.

El amoníaco, excretado como ion amonio mantiene el pH de la orina entre 4 y 8, y sus concentraciones en el suero normal están en el rango de 20-40 mM. Un incremento del amoníaco circulante a valores cercanos a 400 mM causa alcalosis y toxicidad.

Montgomery *et al.* (1992), Horton *et al.* (1997), Lozano (2001) y Fernández Velasco (2002), coinciden en que la formación de la urea en el hígado ocurre mediante los siguientes pasos (Figura 4.3).

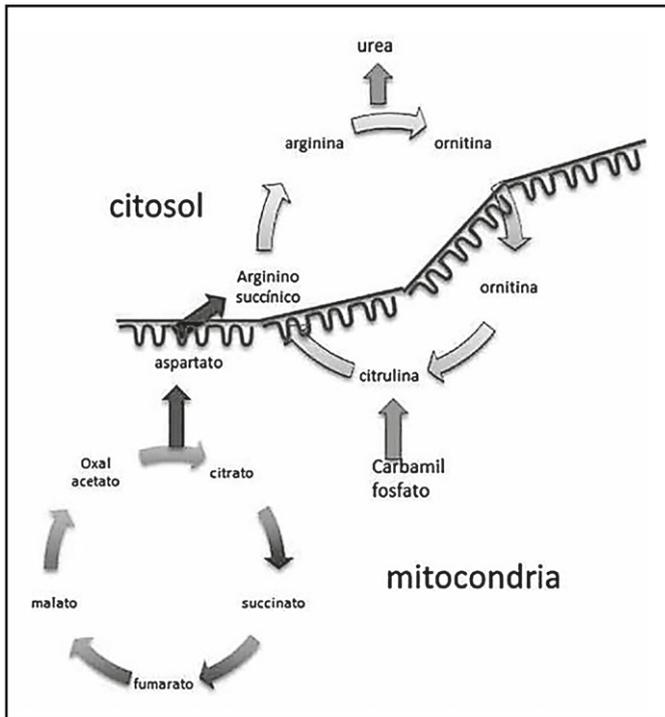


Figura 4.3 – Ciclo de la urea.

Fuente: figura elaborada por los autores.

1. El glutamato libre o el que se forma a partir de otros aminoácidos por transaminación forma amoníaco (fuente de nitrógeno) mediante la reacción de desaminación oxidativa catalizada por la glutamato deshidrogenasa. El amoníaco, altamente tóxico, es conducido desde los diferentes tejidos hasta el hígado a través de la sangre en forma de glutamina, gracias a la acción de la glutamina sintasa. Ya en el hígado, la glutamina es hidrolizada por la glutaminasa liberando amoníaco. La molécula de amoníaco es condensada al CO_2 proveniente del bicarbonato que es producido por la respiración celular, con consumo de 2 ATP. Esta es una reacción esencialmente irreversible catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa que lleva a la formación de carbamoil fosfato en la matriz mitocondrial del hepatocito.
2. Formación de citrulina, a partir de la transferencia del grupo carbamoil del carbamoil fosfato a la ornitina mediante una reacción catalizada por la enzima ornitina trans carbamoila. La ornitina es un aminoácido no proteico que se regenera en cada ciclo, una vez liberada la urea.

3. La citrulina, aminoácido no proteico, una vez formado se transporta al citoplasma, donde se condensa con el aspartato, que otorgará el segundo nitrógeno a la urea para formar el arginino succinato. Esta es una reacción reversible catalizada por la arginino succinato sintasa. El aspartato es producido a partir del glutamato por transaminación con oxalacetato mediante la aspartato aminotransferasa.
4. El catabolismo del arginino succinato, por la arginino succinato liasa, libera fumarato y arginina, precursor inmediato de la urea.
5. La arginina se convierte en ornitina y urea, gracias a la arginasa, reacción que ocurre en el citosol del hepatocito. Luego, la urea se difunde o sale del hígado a la sangre y va a los riñones para ser eliminada en la orina. La ornitina vuelve a las mitocondrias para unirse a otro carbamoil fosfato e iniciar un ciclo nuevo de la urea.

Entonces, el ciclo de la urea de manera sintética se puede describir de la manera siguiente:



Como se aprecia en la Figura 4.3, en el ciclo de la urea el glutamato es precursor de los siguientes compuestos:

1. N-acetilglutamato.
2. Ornitina, aminoácido no proteico.
3. Arginina.
4. Ácido aspártico.

4.2.1. Glutamato precursor de N-acetilglutamato

El N-acetil glutamato se sintetiza a partir de glutamato y acetil CoA, que activa alostéricamente a la carbamoil fosfato sintasa I para iniciar el ciclo de la urea. Al aumentar la velocidad de degradación de los aminoácidos por transaminación, aumenta la concentración de glutamato y este estimula la síntesis de N acetil glutamato. El aumento de N acetil glutamato se traduce en un incremento de la velocidad de síntesis de la urea, lo cual requiere a su vez, un aumento en la concentración de amoníaco, según la cinética de Michaelis-Menten.

Nelson & Cox (2021) afirman que el ciclo de la urea se regula por el nivel de carbamoil fosfato sintetasa I, y por la cantidad tanto de las enzimas del ciclo, como de las proteínas de la dieta.

¿Dónde el glutamato sintetiza N-acetilglutamato?

El N-acetilglutamato se sintetiza en la mitocondria del hepatocito. El glutamato libre intramitocondrial y/o el glutamato liberado de la glutamina, gracias a la acción de la glutaminasa hepática, se une con la acetil CoA, sintetizando N-acetilglutamato. Cabe mencionar que la enzima glutaminasa hepática se activa al elevarse la concentración del amoníaco en el hígado.

Berg, *et al.* (2015) observa que la concentración de N-acetilglutamato puede cambiar rápidamente para facilitar el flujo a través del ciclo de la urea. Estas variaciones están reguladas tanto por la arginina que activa la N-acetilglutamato sintetasa, como por el aumento de glutamato a partir de la glutamina al activarse la glutaminasa hepática por su propio producto, el amoníaco.

El N-acetilglutamato y NADPH + H⁺ forman γ -semi-aldehído, a partir del cual se forma directamente la ornitina por transaminación del grupo aldehído. La ornitina participa en el ciclo de la urea dando como productos, la arginina y la urea.

4.2.2. Glutamato precursor de la ornitina, aminoácido no proteico

La ornitina es un aminoácido no proteico de cinco carbonos y es muy importante en el ciclo de la urea por las siguientes razones:

- El primer carbono está unido a un carboxilo y a un grupo amino, seguido de tres metilenos, el último de ellos unido a otro grupo amino.
- Se sintetiza por reducción del grupo γ -carboxilo del glutamato, gastando energía.
- Sufre una descarboxilación para dar 1,4 diaminobutano, que ha recibido el desagradable nombre de putrescina, debido a que se le aisló por primera vez de la carne descompuesta.
- La putrescina es un compuesto muy similar a la cadaverina, producto de la descarboxilación de la lisina y de la histamina, producida a su vez por descarboxilación de la histidina.

¿Cómo el glutamato forma ornitina?

De acuerdo con Jones (1985), un grupo carboxilo del glutamato con el ATP forma acilfosfato que es reducido por el NADPH para formar directamente una estructura que está en equilibrio con la δ pirrolidin-5-carboxilato. Esta molécula dará por reducción una prolina, llamada glutamato γ -semialdehído, que es transaminado para formar ornitina en una reacción catalizada por la ornitina- δ -amino transferasa. Ornitina que en el ciclo de la urea se transformará en arginina.

4.2.3. Glutamato, precursor de la arginina

La arginina es un aminoácido no esencial, importante por las siguientes razones:

- Su estructura lleva en la cadena lateral al grupo guanidina, con tres nitrógenos.
- Permite sintetizar óxido nítrico (NO) gracias a la enzima NO sintasa. Este compuesto se produce en áreas del encéfalo y se le vincula a la función neurotransmisora del glutamato.
- Como precursora de óxido nítrico, poliaminas y otras moléculas de importancia biológica, la arginina desempeña un rol crucial en el metabolismo: es esencial para el desarrollo fetal y neonatal.
- Condicionalmente, la arginina es esencial para los adultos ya que ayuda a mantener la capacidad reproductiva, la función inmune, gastrointestinal, hepática, cardiovascular y pulmonar, así como mejorar los procesos de reparación de tejidos dañados.
- La suplementación con arginina aumenta el peso del timo y de los linfocitos, así como las reacciones de hipersensibilidad retardada. Además, aumenta la capacidad linfoproliferativa de los linfocitos frente a agentes mutagénicos y la actividad de las células *natural killer* (NK).
- La arginina puede sintetizarse *de novo* principalmente en el hígado y en menor proporción en el riñón y en los linfocitos.
- Una dieta sin arginina disminuye la tasa de crecimiento longitudinal, aumenta los niveles de glucagón en sangre e incrementa la degeneración hepática en varios modelos animales.
- Las soluciones de nutrición parenteral exentas de arginina causan hiperamonemia, acidosis metabólica y coma en niños y adultos con función renal normal o alterada.

- Los requerimientos de arginina son altos en condiciones de elevada degradación proteica como sepsis y trauma. Por esta razón, si es necesario, la arginina puede reemplazarse, al menos parcialmente, por ornitina, uno de sus derivados metabólicos.
- Tanto la arginina como la ornitina son precursores de óxido nítrico (NO), el cual participa en las respuestas adaptativas del intestino a factores genéticos y ambientales.
- Mejora la función endotelial, cuyo efecto está mediado por la síntesis de NO catalizada por la enzima NO sintasa y por reacción directa de la arginina con el peróxido de hidrógeno. Consecuentemente, mantener niveles de arginina puede limitar la aterogénesis.
- Actúa activando la síntesis de N-acetilglutamato a partir del glutamato y de la acetil-CoA.

¿Cómo el glutamato genera arginina?

1. El glutamato, al acetilar su grupo α -amino, forma N acetil glutamato como ya se indicó. De esta forma, actúa como precursor del γ -semialdehído del ácido glutámico, responsable porque la reacción de ciclación de la arginina no ocurra.
2. N-acetilglutamato se transforma en ornitina por una fosforilación, una transaminación y una desacetilación. En mamíferos, la conversión de ornitina en arginina ocurre en cantidad insignificante. La causa de este fenómeno es la rápida ruptura de la arginina que ocurre en el ciclo de la urea, donde la arginasa libera ornitina y urea, como afirman Champe *et al.* (2004).

4.3. Transformación de prolina y arginina en glutamato en el hígado

Dos de los tres átomos de nitrógeno (N) del grupo guanidínico de la arginina derivan del ácido glutámico. El tercero tiene su origen en el carbamoil fosfato; por tanto este nitrógeno puede también derivar del glutamato por la acción de la glutamato hidrogenasa o a partir de la glutamina vía glutaminasa. Por esta razón, la carbamoil fosfato resulta ser una molécula importante para la síntesis de la arginina. Las dos enzimas, carbamoil fosfato sintetasa I y carbamoil fosfato sintetasa II, principales catalizadoras de la formación de arginina, se encuentran en el hígado de los mamíferos. De ellas la primera, carbamoil fosfato sintetasa I se haya en la mitocondria del hepatocito y aparentemente no está en otros tejidos. Utiliza únicamente ion amonio como dador de nitrógeno y requiere ácido

N-acetil-L-glutámico como un efector alostérico positivo. Su principal función es proporcionar carbamoil fosfato para la síntesis de la arginina. La regulación por retroalimentación de la síntesis del carbamoil fosfato se efectúa porque la arginina actúa como un efector negativo para la formación del ácido acetil-glutámico y este estimula la formación de carbamoil fosfato. La segunda enzima, carbamoil fosfato sintetasa II, necesita de glutamina como dador de N y es independiente del N-acetilglutamato.

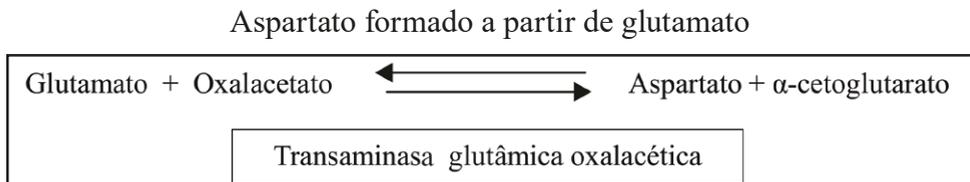
4.3.1. Glutamato, precursor del aminoácido aspártico

White *et al.* (1978) describieron las características del ácido aspártico, las cuales fueron confirmadas posteriormente por Champe *et al.* (2004). Estas características son detalladas a continuación:

- El ácido aspártico, aminoácido no esencial, es monoamino dicarboxílico de 4 carbonos.
- Presenta un grupo carboxilo en un extremo de su cadena lateral.
- Se sintetiza a partir de glutamato por transaminación con el oxalacetato.
- Sintetiza asparagina, su amida, gracias a la asparagina sintetasa.
- Junto a otros aminoácidos actúa como componente de varias proteínas.
- Unido a la citrulina dona el segundo nitrógeno a la urea, vía arginosuccinato y arginina.
- Por transaminación o desaminación por aspartasa, forma fumarato y amoníaco.

¿Cómo se forma el aspartato a partir del glutamato?

El glutamato se une al oxalacetato a través de la reacción catalizada por la transaminasa glutámica oxalacética, formando aspartato y α -cetoglutarato, como se observa a continuación:



El aspartato también se sintetiza a partir de la asparagina por acción de la asparaginasa.

4.4. Glutamato, bisagra entre los Ciclos de Krebs y de la Urea

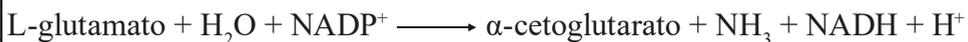
El glutamato actúa como verdadera conexión entre el Ciclo del ácido Cítrico o de Krebs y el Ciclo de la Urea proporcionando energía necesaria para el metabolismo en determinados tejidos.

La función energética que cumple el glutamato, a partir del metabolismo de su esqueleto de carbono luego de trabajar como aminoácido proteico, es la siguiente:

- Sintetizar aminoácidos no esenciales como la glutamina, prolina, aspartato, alanina y arginina.
- Sintetizar aminoácidos no proteicos como la ornitina y la citrulina.
- Sintetizar diversas proteínas, hormonas peptídicas, enzimas, anticuerpos, membranas, al unirse con otros aminoácidos esenciales y no esenciales.

Lógicamente, dicha donación de energía la cumple el glutamato a la luz de los dos procesos bioquímicos -ya detallados- en los que participa activamente: (i) la transaminación, en la que proporciona su grupo amino por acción de la glutamato transaminasa al oxaloacetato del Ciclo de Krebs, convirtiéndolo en aspartato y formando α -cetoglutarato; y (ii) la desaminación oxidativa por acción de la glutamato deshidrogenasa o L-glutamato NAD⁺ óxido-reductasa, empleando NAD⁺ y NADP⁺ como coenzimas. Estas enzimas liberan el grupo amino del glutamato en forma de ion amonio, que iniciará el Ciclo de la Urea al formar carbamoil fosfato y α -cetoglutarato. Este último sigue la ruta del ácido cítrico.

Desaminación oxidativa del glutamato



El glutamato a través de su esqueleto carbonado proporciona energía mediante el Ciclo de Krebs al desaminarse oxidativamente por acción de la glutamato deshidrogenasa, originando α -cetoglutarato que es un intermediario de dicho ciclo. Esta función también la cumplen los otros aminoácidos de cinco carbonos, glutamina, histidina, prolina y arginina, cuando se convierten en glutamato por distintas vías metabólicas.

De otro lado, la glutamina, como se ha visto, forma glutamato al liberar NH₄⁺ por acción de la glutaminasa. Por su parte, la histidina, al igual que el triptófano, no sufre transaminación cuando comienza su degradación. En su lugar, manteniendo su anillo, sufre la acción catalítica de una liasa específica que la fragmenta produciendo ácido urocánico. Este compuesto, en dos pasos siguientes, por

una reducción forma 4 imidazolona-5-propionato. El enlace amida se hidroliza formando ácido N formimino glutámico. Esta es una sustancia útil porque ofrece fragmentos de un carbono activo que transfiere su grupo formimino al tetrahidrofolato, formando 5 formimino tetrahidrofolato y glutamato.

La función energética -ya como glutamato-, se cumple en diferentes tejidos, principalmente en el enterocito y la placenta, como se verá más adelante.

5. METABOLISMO DEL GLUTAMATO A NIVEL RENAL

El riñón de los mamíferos utiliza como combustible para sus diversos procesos metabólicos, los siguientes compuestos:

- a) Ácido graso palmitato, que proporciona del 60 al 80% del combustible;
- b) Metabolito lactato, el segundo donante de combustible ya que, aunque el palmitato frena o inhibe su empleo como energía, no evita su captación por el riñón. Al respecto, el lactato captado por el riñón, en presencia de exceso de palmitato, se transforma en glucosa gracias a la gluconeogénesis;
- c) Glucosa, su empleo es pequeño, solo ayuda en 2 a 6 % del consumo;
- d) Glicerol;
- e) Cuerpos cetónicos, combustible utilizado en ayuno prolongado, inanición y diabetes;
- f) Aminoácidos glutamato y glutamina.

De los combustibles mencionados tiene una especial importancia la glutamina, que es la amida del ácido glutámico. Este es el aminoácido en que se transforma el glutamato para poder transportar el amoníaco tóxico, formado en el metabolismo de las proteínas y así eliminarlo a través del ciclo de la urea. La glutamina es un aminoácido proteico no esencial de gran importancia metabólica, ya que vuelca grupos amino a la circulación sanguínea a más alta velocidad que la asparagina que también tiene dos grupos amino.

Las principales características de la glutamina son las siguientes:

- Es sintetizada en cantidad suficiente para cubrir las necesidades del hombre.
- Es abundante en la sangre, en concentraciones basales alcanza 650 $\mu\text{moles/L}$.
- Es el aminoácido de mayor concentración en el *pool* intracelular.
- Constituye el 61% de los aminoácidos del músculo esquelético.
- Representa la mitad del total de los aminoácidos corporales.

- Regula la homeostasis de aminoácidos, junto a la alanina.
- Transporta más de la mitad del nitrógeno de los aminoácidos circulantes.
- Es consumida ávidamente por células que se replican rápidamente, por ejemplo, los fibroblastos.
- Su esqueleto carbonado ofrece energía al intestino delgado, tal como el glutamato.
- Se libera del músculo esquelético en estado postabsortivo y en procesos de estrés, catabolia, sepsis, estrés quirúrgico o politraumatismo.
- Disminuye la atrofia de las vellosidades y la necrosis intestinal, que podrían conducir a la necesidad de aplicar soporte nutricional.
- En el soporte nutricional enteral, como aminoácido libre, mejora la integridad de la mucosa intestinal y el balance nitrogenado.
- Es precursor de la purina, ya que sus átomos provienen del ácido aspártico y de la glicina.
- Su grupo amida sustituye al grupo pirofosfato unido al C1 del 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), en una reacción a cargo de la transaminasa glutamina PRPP amidotransferasa. Esta enzima puede ser inhibida por AMP, GMP, IMP, controlándose la velocidad de reacción mediante la concentración intracelular de los sustratos, glutamina y PRPP.
- Es precursor del anillo pirimidina, ya que los átomos de esta molécula provienen de la glutamina y del ácido aspártico, además del CO₂. A diferencia del anillo de purina, el de pirimidina se sintetiza antes de unirse con la ribosa 5-fosfato, donado por el PRPP.

La síntesis de glutamina depende, entonces, en gran medida del glutamato. La Organización de la Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO) en su lista sobre Composición de Aminoácidos y Proteínas de Alimentos - ya mencionada- no considera la presencia de este compuesto en los alimentos. Solamente coloca, junto a los otros aminoácidos, la concentración de glutamato expresada en mg/100g de proteína o de N₂ de los alimentos.

Entonces, ¿Cómo el glutamato sintetiza glutamina?

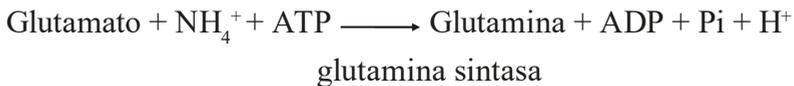
El glutamato es el principal donador de grupos amino en reacciones de transaminación, sintetiza glutamina gracias a la enzima mitocondrial glutamina sintasa. Así, logra fijar el amoníaco -tóxico- generado por la degradación de los aminoácidos provenientes de la digestión de las proteínas de la dieta. De esta

forma se evita que la concentración de amoníaco llegue a niveles apreciables. El amoníaco se produce en los tejidos, de donde pasa rápidamente a la circulación sanguínea en forma de glutamina hasta llegar al hígado para convertirse finalmente en urea.

Entonces, la glutamina sintasa, en alta concentración en el tejido renal, cataliza la síntesis del enlace amida de la glutamina a expensas de la hidrólisis de un equivalente de ATP formando ADP y Pi. Esto hace que la dirección de la reacción, esté fuertemente inclinada hacia la síntesis de la glutamina.

Luego, la reacción de síntesis de glutamina a partir del glutamato catalizada por la glutamina sintasa muestra semejanzas y diferencias con la reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa, enzima que favorece la síntesis del glutamato por desaminación oxidativa. Si bien ambas enzimas fijan un nitrógeno inorgánico, la glutamato deshidrogenasa lo hace para un grupo amino por oxidación de NADPH y la glutamina sintasa para un grupo amida, acompañándose de la hidrólisis del ATP.

Síntesis de glutamina a partir de glutamato



Después, el metabolismo de los aminoácidos a nivel renal, especialmente del glutamato y de la glutamina, se traduce en un incremento de la producción y la excreción del ion amonio (NH_4^+) como respuesta homeostática del riñón a la acidosis metabólica. La formación del amoníaco aparece cuando actúa la enzima glutaminasa (dependiente de fosfato) que se encuentra en la membrana interna o en la matriz mitocondrial y que hidroliza la molécula de glutamina produciendo glutamato y amoníaco. En condiciones de acidosis metabólica, los riñones aumentan la captación de glutamina y el amoníaco producido por acción de la glutaminasa reacciona con átomos de hidrógeno formando el ion amonio que es un compuesto no tóxico y de fácil difusión. Los iones de amonio producidos en los túbulos distales de los mamíferos son entonces excretados directamente, sin necesidad de ir al hígado para la formación de urea.

6. METABOLISMO DEL GLUTAMATO A NIVEL INTESTINAL

Young & Ajami (2000) recopilaron trabajos sobre glutamato, realizados desde hacía más de 50 años. De ellos, destacan especial importancia los

conducidos por Neame & Wiseman (1958), que describen concentraciones de alanina y cetoácidos en sangre mesentérica durante la absorción de ácido glutámico por el intestino delgado de perros, gatos y conejos *in vivo*. Posteriormente, Munro (1979) publica casos en los que se discuten concentraciones de glutamato en sangre y factores que afectan la relación glutamato/glutamina en una dieta suplementada con glutamato. Los trabajos realizados por Windmueller & Spaeth (1975) y Windmueller (1982) sobre el metabolismo intestinal de glutamina, así como los de Battezzati *et al.* (1995), coinciden en que, a nivel del tejido intestinal, ocurre un significativo metabolismo del glutamato y de la glutamina ingeridos a través de los alimentos, lo que confirma que muy poco o nada de glutamato entra en la corriente sanguínea portal o sistémica después del consumo de alimentos.

En otro de los trabajos analizados, Reeds *et al.* (1996) encontraron concentraciones de glutamato relativamente estables en el plasma de cerdos, tanto en periodos de ayuno como de alimentación a lo largo de las 24 h del día. Estos resultados confirmaron que el glutamato es el mayor dador de energía en la mucosa intestinal con una función adicional: sintetizar glutatión. Posteriormente, Reeds *et al.* (1997) reportaron que el glutamato luminal en cerdos bebés, más que la glutamina derivada del glutamato, fue la mejor fuente para sintetizar glutatión en la mucosa intestinal. Dado que el esqueleto carbonado del glutamato es cetoglutarato, intermediario del Ciclo de Krebs, después de la fosforilación oxidativa, brinda energía como ATP, agua y CO₂. Vernon & Ajami (2000) afirmaban que, cualquiera sea su origen, el glutamato ya absorbido inicia su metabolismo en el enterocito, donde de 80 a 90% del glutamato forma α -cetoglutarato por transaminación. El resto, conforma el *pool* de aminoácidos en el que cumple funciones como tal.

Por otro lado, el trabajo de Garattini (2000) trae a la memoria sus conceptos postulados 20 años antes sobre las funciones del glutamato, y resalta que este tiene importancia especial por su rol metabólico energético a nivel enterocitario, así como por participar en la percepción del gusto umami y ser un aditivo alimentario de uso seguro, entre otras ventajas.

Fernstrom (2000) destacó el prolijo estudio de Reeds *et al.* (2000), quienes trabajaron con cerdos. Estos animales, si bien también son mamíferos y tienen metabolismo similar al del hombre, son suficientemente robustos, pueden sobrevivir después de una cirugía y ganar un rápido crecimiento al consumir una dieta basada en todas las proteínas y carbohidratos de la leche. Los resultados de Reeds *et al.* (2000) revelaron que el 95% del glutamato de los alimentos se metaboliza en la mucosa y que, de esta cantidad, el 50% llega a CO₂.

Brosnan *et al.* (2001) reportó que el glutamato, como cosustrato en reacciones de transaminación y desaminación de otros aminoácidos, ofrece esqueleto de carbono para la gluconeogénesis y para generar ATP. Finalmente, los estudios de Nijima (2000) mostraron la relación entre los receptores de la mucosa bucal para el glutamato y sus sensores, posiblemente receptores, como evidencia neurofisiológica de la habilidad del glutamato para estimular los sensores aferentes del nervio vago en el intestino delgado. Dicha estimulación induciría una activación refleja de las fibras aferentes desde el cerebro al páncreas, lo que facilita la digestión, absorción y distribución de nutrientes. Es así como Fernstrom (2000) deja en claro que las proteínas de los alimentos, luego del trabajo de enzimas proteolíticas del estómago, páncreas e intestino delgado, se hidrolizan hasta aminoácidos libres y pequeños péptidos, los que, mediante transportadores específicos en el lumen, son asimilados por el intestino.

Wu (1998), dedicado a estudiar diversos aspectos metabólicos de los aminoácidos citulina, prolina y arginina, encontró que, para el epitelio intestinal, el glutamato y la alanina entérica servían de importante fuente de energía. Sin embargo, poco o nada se sabía de los sitios responsables por la absorción y transporte de los productos de las proteínas de la dieta. Sin embargo, Prezioso & Scalera (1996), en estudios farmacológicos en los que usaron vesículas de membrana con borde en cepillo, sugirieron la localización de un sistema de transporte dependiente de sodio para el L-glutamato en la parte apical de las células, sin poder determinar el lugar exacto en la membrana para el transporte.

7. METABOLISMO DEL GLUTAMATO EN EL TEJIDO MUSCULAR, CONJUNTIVO Y COLÁGENO

Sobre el metabolismo del glutamato, la mayoría de los trabajos se realiza en los tejidos hepático, renal, intestinal y cerebral, siendo pocos en otros tejidos como el tejido muscular y conjuntivo. Por esta razón, la importancia de ser abordados en este capítulo.

7.1. Metabolismo del glutamato en el músculo humano en descanso y en ejercicio

El músculo esquelético constituye la mayor reserva proteica del hombre y de los mamíferos; por ello, también es la principal fuente de energía - no grasosa - almacenada. Ello se evidencia en adultos como una pérdida de masa muscular después del ayuno o una dieta pobre en calorías.

El glutamato es centro de varias reacciones de transaminación que afectan la producción de aspartato, alanina y glutamina, así como el de varios intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs. Por este motivo Mourtzakis & Graham (2002) estudiaron los efectos de dicho aminoácido en el músculo en descanso y durante el ejercicio en sujetos saludables, a los que se les había administrado glutamato monosódico y placebo. Como resultado, se observó elevación de los niveles de glutamato, aspartato, glutamina y taurina del plasma, tanto en descanso como en ejercicio. Sin embargo los niveles del resto de los aminoácidos no sufrieron variaciones. Curiosamente, al llegar al máximo del ejercicio, el glutamato del músculo disminuyó y permaneció así durante el ejercicio, a pesar de su constante ingreso a la circulación sanguínea por ingestión.

- a) En ejercicio: frente al aumento de los niveles de glutamina y alanina en el músculo esquelético, los investigadores sugirieron que el glutamato juega un importante papel en la transferencia de grupos amino y en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos.
- b) En reposo: al no haber cambios en los niveles de alanina ni de amoníaco, se argumentó que al ingerir glutamato, aunque abunda en el *pool* de aminoácidos tanto del músculo activo como del músculo en descanso, se incrementa su disponibilidad. Sin embargo, durante el ejercicio, se altera la distribución de glutamato debido a las reacciones de transaminación dentro del músculo activo, tal como señaló claramente Meister (1990). Esto se traduce en un mayor nivel de alanina y una disminución en el amoníaco.

El trabajo de Mourtzakis & Graham (2002) es de gran interés, ya que el glutamato se ha estudiado más en intestino y en hígado, pero no en músculo. Este trabajo concluye que, aunque el glutamato juega un rol integral en diversos procesos metabólicos, solo las concentraciones de aspartato, taurina, alanina y glutamina en el músculo fueron afectadas por su ingestión. Esos aminoácidos son liberados en cantidades similares durante el ejercicio, pero, al haber una mayor disponibilidad de glutamato desde su administración, se evidencia una elevación de los transportadores para cada uno de ellos, concluyendo que el glutamato y la glutamina son aminoácidos con reacciones muy cercanas durante el ejercicio.

Así, el glutamato desempeña un rol más determinante en el metabolismo de la alanina que en el de la glutamina. La alanina es un aminoácido no esencial,

con estructura formada únicamente por tres carbonos, el carbono alfa carboxilo, un metileno unido a la amina y a un metilo, que es su cadena lateral. Es un aminoácido glucogénico que, al perder su grupo amino, pasa a formar piruvato. En el ciclo glucosa-alanina trabaja como transportador de carbono desde el músculo al hígado para la gluconeogénesis. El glutamato, al ceder su grupo amino al ácido pirúvico – por una reacción de transaminación – contando con la coenzima piridoxal fosfato, forma alanina a partir del piruvato y α -cetoglutarato a partir del glutamato.

El aspartato se incrementa tanto durante el descanso como en el ejercicio al aumentar el glutamato, a niveles que pueden ser atribuidos a la interrelación entre glutamato y aspartato. El continuo incremento de aspartato en el plasma es, probablemente, debido a su disminución en el hígado, así como previamente se sugirió para el glutamato. Como ya descrito en el metabolismo del ciclo de la urea, el glutamato es precursor del aspartato.

Por otro lado, la taurina – aminoácido no proteico – se eleva después de la ingestión del glutamato durante el descanso y mucho más durante el ejercicio, por lo que podría prevenir un incremento de la glucosa durante el ejercicio.

7.2. Glutamato, precursor de prolina, aminoácido no esencial, indispensable como constituyente del colágeno

La prolina es el único de los 20 aminoácidos proteicos, considerado aminoácido no esencial que el hombre sintetiza para conformar la mayor parte de su tejido conjuntivo, el colágeno, incorporando también a otros aminoácidos como la hidroxiprolina, lisina y glicina. El colágeno y la elastina constituyen el 30 y 11%, respectivamente, del tejido conjuntivo, que es el que forma tendones y articulaciones bajo los epitelios.

El glutamato también puede ser utilizado en la célula intestinal para la síntesis de prolina. Primeramente, el glutamato forma γ -semialdehído glutámico que pierde una molécula de agua sin intervención de enzimas y se cicla formando el pirrolín ácido carboxílico. Este compuesto por acción de una NADPH^+H^+ libera NADP^+ oxidado y forma el aminoácido prolina (Figura 4.4).

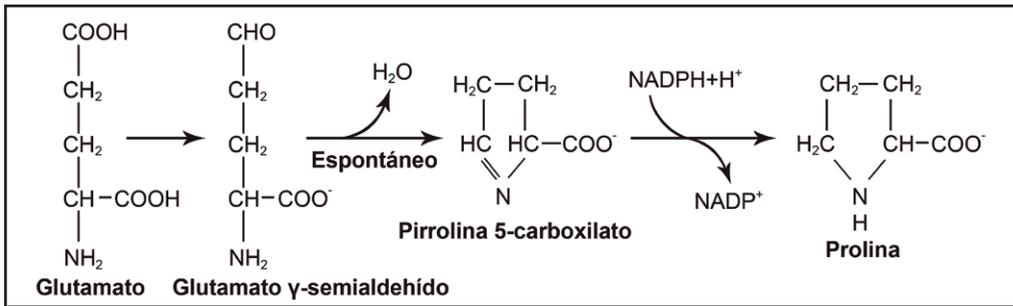


Figura 4.4 – Formación de prolina a partir del glutamato.

Fuente: figura adaptada de Ortiz Ureta, 2012.

Entender la importancia de la prolina lleva a recordar qué es el colágeno, su síntesis y su rol dentro del tejido conjuntivo del hombre.

El colágeno es una molécula proteica que forma fibras flexibles que ofrecen resistencia a la tracción. Están presentes en todos los organismos pluricelulares y son secretadas por las células del tejido conjuntivo, fibroblastos y otros tipos celulares.

El punto de ruptura de las fibras colágenas de los tendones humanos se alcanza con una fuerza de varios cientos de kilogramos por centímetro cuadrado. Al hervir dichas fibras ocurre desnaturalización de las proteínas, traducida en un ablandamiento y facilidad de consumo. Luego, al enfriar, siempre en solución acuosa, se convierte en gelatina.

La síntesis del colágeno se inicia justamente con su proteína precursora llamada tropocolágeno, que mide unos 300 nm de largo y 1,4 nm de diámetro. Esta molécula está formada por tres cadenas polipeptídicas (cadenas alfa), cada una con masa molecular alrededor de 100 000 Da (daltons) que están organizadas en una triple hélice. Las cadenas peptídicas están formadas predominantemente por los aminoácidos, prolina, hidroxiprolina, lisina y glicina, fundamentales en la formación de la superhélice.

Los aminoácidos prolina, glicina y lisina que conforman las cadenas del colágeno, cumplen funciones diferentes:

- a) Prolina: por su estructura anular rígida, estabiliza la forma helicoidal en cada cadena alfa. Ella interviene en la formación del segmento peptídico de la hidroxiprolina del colágeno.
- b) Glicina: ocupa un lugar cada tres residuos y se localiza a lo largo de la región central, lo que hace con mucha facilidad por su pequeño tamaño,

favoreciendo el empaquetamiento de las tres cadenas α de la superhélice de colágeno. Así, se forma una triple hélice dextrógira con una distancia de 8,6 nm entre las vueltas, unidas por puentes de hidrógeno que afectan a aproximadamente $2/3$ de cada cadena α .

- c) Lisina: es el único aminoácido esencial del colágeno. Su función es permitir que los tropocolágenos se unan entre sí por enlaces de algunas lisinas, llamadas *crosslinkings* o enlazadoras por cruce. Sobre los residuos de nitrógeno de estas lisinas *crosslinkings* actúa la enzima lisina oxidasa, transformándolas en aldehídos. De esta forma, la lisina pasa a llamarse alisina, capaz de formar uniones covalentes con otras alisinas constituyendo así, las fibrillas de colágeno.

¿Cómo el glutamato genera prolina?

Es un proceso metabólico que tiene los siguientes pasos:

1. El glutamato a través de su grupo carboxilo, con la energía de un ATP, forma δ -glutamilfosfato en reacción catalizada por la γ -glutamil quinasa. Esta enzima es regulada por retroinhibición, a través de los niveles de prolina ya formada.
2. El δ -glutamil fosfato intermediario se reduce a glutamato γ -semialdehído, que puede ser transaminado formando ornitina o prolina.
3. El glutamato γ -semialdehído se cicla automáticamente con pérdida de agua y, sin mediar enzimas, forma δ -1-pirrolina-5-carboxilato.
4. El δ -1-pirrolina-5-carboxilato es reducido por acción de la enzima δ -1-pirrolina-5-carboxilato reductasa, perdiendo su insaturación gracias a $\text{NADPH} + \text{H}^+$ y formando prolina.

El mecanismo de interconversión entre la δ -1-pirrolina-5-carboxilato y la prolina, puede actuar como un mecanismo de lanzadera, transfiriendo equivalentes reductores provenientes de la ruta de las pentosas fosfato en las mitocondrias. La prolina también se sintetiza a partir de la arginina de la dieta, transformándose primero en ornitina por la vía de la arginasa.

Prácticamente todas las proteínas contienen una o más regiones con mayor cantidad de cuatro aminoácidos no esenciales, prolina, glutamato, serina y treonina, designando a cada uno de esos aminoácido con letras, P para prolina, E para glutamato, S para serina y T para treonina. A cada una de esas regiones con solo 12 a 60 residuos de longitud, se les conoce como secuencias PEST. La

prolina es un constituyente de las proteínas con secuencia PEST de vida corta. Según Mathews & Van Holde (2000) la mayoría de las proteínas de vida corta, son aquellas que tienen un tiempo de vida entre 1/2 y 2 h. Estos datos corroboran la revisión sobre biosíntesis de aminoácidos y de sus funciones precursoras realizada por Meister (1990). Nelson & Cox (2021) también reafirman estos resultados. En sus respectivas obras de Bioquímica, los autores enfatizan que dichas proteínas con secuencias PEST se degradan rápidamente. Entre los aminoácidos de la secuencia PEST, la prolina, sintetizada en mamíferos y otros seres vivos, puede convertirse nuevamente en glutamato mediante la inversión de las reacciones de su catabolismo. Así, la prolina se transforma en dehidroxiprolina por acción de la prolina deshidrogenasa que incorpora una molécula de agua dando γ -semialdehído de glutamato. Posteriormente por acción de la glutamato semialdehído deshidrogenasa se forma el glutamato que es utilizado en las células para diversos fines.

8. METABOLISMO DEL GLUTAMATO EN ERITROCITOS Y EN PLASMA

Murray (2000) resume en 11 puntos los aspectos más importantes del metabolismo de los eritrocitos. Los primeros aspectos están todos relacionados con el metabolismo de los carbohidratos: dependen de la glucosa como fuente de energía; la glicólisis, al producir lactato, es la vía de producción de ATP en los eritrocitos. Al no tener mitocondrias, no hay producción de ATP mediante fosforilación oxidativa; tienen transportadores que logran mantener su equilibrio iónico e hídrico, entre otros. Además, el autor resalta que el glutatión reducido (GSH) es muy importante en el metabolismo del eritrocito por su acción contra los peróxidos dañinos. En cuanto al metabolismo de los aminoácidos, solo destaca el hecho de que cuando el eritrocito llega al término de su tiempo de vida, la globina se degrada hasta aminoácidos que son utilizados por el organismo para diferentes fines, el grupo heme se degrada liberando hierro y tetrapirrol que pasa a formar parte de la bilirrubina, la cual será excretada en la bilis.

8.1. Glutamato en sangre, plasma y eritrocitos

La concentración de aminoácidos en la sangre total, eritrocitos y plasma es muy variada en adultos hombres durante las 24 h, después de ingerir una dieta saludable, con una variación rítmica ya observada por Feigin *et al.* (1967). Posteriormente, Feigin *et al.* (1968) identificaron algunos factores que afectaban esa periodicidad circadiana de los aminoácidos estudiados individualmente.

8.1.1. Glutamato en eritrocitos

Sobre la regulación de los niveles de glutamato en los eritrocitos, Stegink *et al.* (1982a), alimentaron adultos con dietas conteniendo altas concentraciones de proteínas, y observaron que la concentración de glutamato en el plasma se incrementaba 1-2 h después de las comidas (almuerzo o cena), con y sin adición de glutamato monosódico (GMS). Esta concentración bajaba notoriamente a lo largo de las 24 h, sugiriendo que el aminoácido se metabolizaba rápidamente.

8.1.2. Glutamato en plasma y en eritrocitos al administrar además del glutamato, el edulcorante aspartame

Extensa bibliografía entre los años 1969 y 1980, evidencia los daños que causa administrar (por vía subcutánea u oral) altas dosis de aminoácidos dicarboxílicos, aspartato y glutamato a roedores neonatos produciendo necrosis neuronal hipotalámica. Dentro de esos trabajos, se destacan: el de Olney (1969) (vía subcutánea) sobre lesiones cerebrales, obesidad y otros disturbios en ratones; y otro de Olney y Ho (1970) en el que señala el daño cerebral en ratones recién nacidos al consumir aspartato o cisteína y glutamato por vía oral. Sin embargo, el daño al cerebro de primates resultó cuestionable. Así lo demostraron Stegink *et al.* (1982b), al adicionar el edulcorante aspartame (dipéptido L aspartil-fenilalanil-metil éster formado por ácido aspártico y fenilalanina, más una molécula de metanol) a comidas que ya tenían considerable cantidad de glutamato monosódico (GMS). Encontraron, lógicamente, la fenilalanina aumentada, pero, en contra de lo esperado, solo observaron un pequeño efecto en las concentraciones de glutamato y de aspartato del plasma, un poco más altas que las observadas en la dieta sin agregar aspartame. Estos resultados evidenciarían el rápido metabolismo de los dos aminoácidos dicarboxílicos en las células intestinales. La respuesta fue razonable, ya que el aspartame es hidrolizado en la mucosa intestinal hasta liberar sus dos aminoácidos aspartato y fenilalanina, más el metanol, y deja abierta la posibilidad de que se produzcan interacciones entre ambos aminoácidos dicarboxílicos.

Tsai & Huang (2000) trabajaron con individuos adultos sanos y administraron una dieta de 1,5 g de proteína y 40 kcal por kg p.c./día. Una semana después, los sujetos recibieron la misma dieta más 100 mg de glutamato kg p.c./día dividido en tres tomas: 15, 40 y 45 mg/kg p.c., en desayuno, almuerzo y cena, respectivamente. Analizando la concentración de aminoácidos en sangre completa, plasma y eritrocitos, los autores observaron una variación circadiana del glutamato en el plasma: altos niveles de glutamato en los

eritrocitos después del almuerzo y cena, con disminución notable en el periodo matutino. Estos resultados demostraron que el glutamato se metabolizaba rápidamente. Aunque no llegaron a definir la función de glutamato intracelular en los eritrocitos, sí observaron que la concentración se modificaba según su presencia en la dieta.

Estudiando las concentraciones de glutamato en eritrocitos, Watford (2002) coincidiendo con los trabajos ya mencionados, argumentó lo siguiente:

- La glutamina es el mayor sustrato para la síntesis de glutamato en el eritrocito. El glutamato que se encuentra en las células en mención se generaría primordialmente por la reacción de la enzima glutamina amino transferasa sobre la amida nitrogenada mencionada inicialmente. Esta reacción fue observada *in vivo* al trabajar con glutamina marcada con N_{15} , que fue introducida a la circulación de una oveja. Los resultados mostraron acumulación intracelular del glutamato marcado. En hombres, el glutamato marcado con N_{15} entró en los eritrocitos muy lentamente, mientras la entrada de glutamina marcada fue mucho más rápida. No se reporta si la infusión de la glutamina marcada generó una elevación intracelular del glutamato marcado.
- La síntesis de glutatión es el mayor destino del metabolismo del glutamato intracelular.
- La mayor cantidad de glutamato que ingresa en la dieta diaria es metabolizada dentro de la mucosa intestinal. Sin embargo, esa cantidad es pequeña en comparación con la cantidad de glutamato necesaria para el metabolismo de síntesis de otros aminoácidos e influye poco en el flujo del glutamato extracelular.
- El glutamato predomina en los eritrocitos de 2 a 4 veces más que en el plasma y juega un rol en el flujo del glutamato interorgánico. Sin embargo, esas concentraciones de glutamato en los eritrocitos no varían en su paso a través de los tejidos.
- La función del glutamato en sangre es desconocida, pero sí se conoce que su concentración depende del glutamato de la dieta. Así, hay dos veces más glutamato en los eritrocitos de ratas adaptadas, por 10 días, a dietas bajas en proteínas (5%), que en aquellas que consumen dietas con suficiente proteína (20%). Igual ocurre en eritrocitos de humanos que reciben alimentación sin proteínas, como ocurre en aquellos con malnutrición energético-proteica y con hipercapnia crónica. En estos individuos,

al igual que lo observado en ratas, existe mayor concentración de glutamato en los eritrocitos.

Basándonos en el esquema de Griffith & Meister (1979), que señala posibles vías del metabolismo del glutamato en los eritrocitos, se observa como el glutamato en la sangre es utilizado para la síntesis de otros aminoácidos y para la síntesis de glutatión. Sea el glutamato directamente obtenido de la dieta o formado por desaminación de la glutamina gracias a la glutaminasa o glutamina amino transferasa (Figura 4.5).

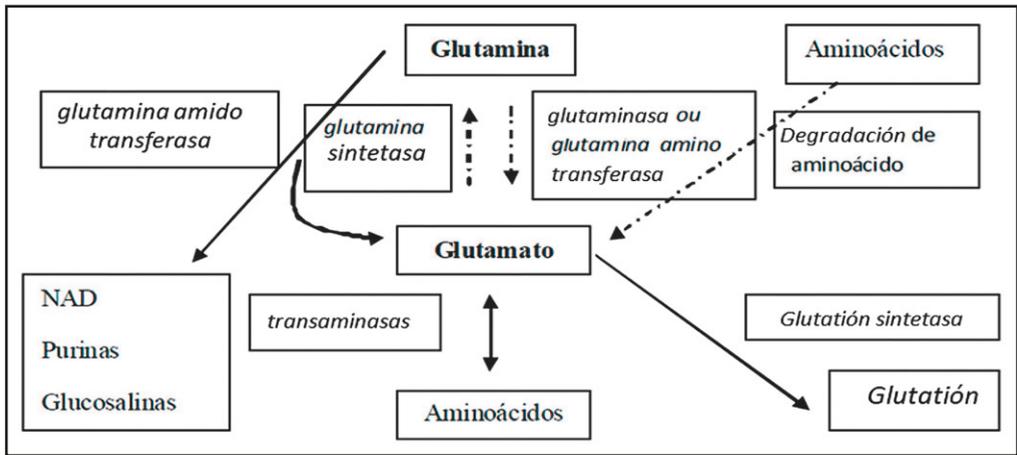


Figura 4.5 – Metabolismo del glutamato en los eritrocitos.

Fuente: figura adaptada de Griffith & Meister, 1979.

8.1.3. Glutamato en plasma, eritrocitos y músculo, en relación a la insulina

Elwyn *et al.* (1972) estudiaron la distribución de glutamato entre eritrocitos y plasma (2-4:1 a favor de los eritrocitos), indicando que los eritrocitos podrían tener un rol especial como transportadores de este aminoácido desde el intestino al hígado y a otros tejidos periféricos. Aoki *et al.* (1972), reportaron que los eritrocitos son importantes además en el transporte de glutamato hacia el músculo.

Divino Filho *et al.* (1997 y 1998) estudiando disturbios del metabolismo proteico, encontraron altos niveles de glutamato en eritrocitos y en plasma, siendo el único aminoácido con correlación inversa entre eritrocitos y músculo. Por ejemplo, al trabajar con pacientes urémicos, detectaron acumulación de glutamato en eritrocitos, sin encontrar un regulador que ocasionara dicho

acúmulo. A la luz de los resultados en ambos trabajos, el glutamato eritrocítico podría ser mejor índice del metabolismo de proteínas que el glutamato en el plasma, concepto que aún no se ha confirmado. Además, encontrar que la concentración del glutamato en eritrocitos -no en plasma- está inversamente relacionada con los niveles de glutamato en músculo de pacientes con hemodiálisis, podría indicar que este aminoácido se acumula en eritrocitos cuando ingresa en baja cantidad al músculo.

8.1.4. Glutamato, en plasma y en eritrocitos relacionado a carbohidratos

Stegink *et al.* (1983), siempre estudiando las concentraciones de glutamato en eritrocitos, observaron un posible efecto de los carbohidratos sobre los niveles de glutamato en estas células y en plasma en humanos que ingieren una gran dosis de glutamato monosódico en agua, 50 mg/kg p.c. El estudio fue realizado midiendo las concentraciones de glutamato y comparándolas con las de una fórmula líquida (policosa o hidrolizado de maíz) en vez de agua.

El glutamato disuelto solo en agua produjo un pico alto en el plasma; en cambio, al agregar carbohidratos a la solución, bajó ese pico. El carbohidrato podría servir como fuente de piruvato para las células mucosas, facilitando la transaminación del glutamato, lo que reduciría su liberación a la circulación periférica. Bajas concentraciones de glutamato en plasma, después de ingerir diversas comidas con glutamato podrían indicar la presencia de carbohidratos. El proceso aumentaría el catabolismo de glutamato en la mucosa y la baja liberación de la glucosa a la circulación periférica. Hay datos consistentes (Windmueller, 1982) que indican que glutamato y glutamina son los sustratos de mayor energía para el intestino.

8.1.5. Glutamato como parte del glutatión

- El glutatión, según Kondo *et al.* (1984), es el tripéptido glutamil-cisteinil-glicina, formado por tres aminoácidos no esenciales: ácido glutámico, glicina y cisteína (Glu-Cys-Gly).
- La molécula del glutatión es nitrogenada y azufrada, es intracelular y es la más común en toda célula viva, de 0,1 a 10 mM, en forma reducida (GSH) y en forma oxidada (GSSG).
- Su grupo tiol (SH) le otorga la estabilidad que le permite cumplir su rol como antioxidante y limpiador biológico (*scavenger*) importante; participa, además, en la regulación de genes y en las reacciones redox.

- En su forma reducida (GSH) actúa como reductor y mantiene en forma reducida los grupos sulfídricos de algunas enzimas.
- Para la biosíntesis del glutatión, el glutamato se condensa con el aminoácido cisteína en una primera reacción catalizada por la enzima γ -glutamil-cisteína sintetasa formando γ -glutamil cisteína. Esta última molécula, en combinación con la glicina, forma el glutatión (reducido) gracias a la glutatión sintetasa. Toda la síntesis ocurre dentro de la célula.
- El glutatión está presente en microorganismos, tejidos animales y vegetales.
- En el hombre, se encuentra en hígado, riñones, pulmones, corazón, intestinos y músculos.
- Dentro de las células, está en las mitocondrias, en el retículo endoplásmico y núcleo de las células. En este último lugar, aumenta su concentración en la apoptosis o muerte celular programada.
- Transporta y almacena la cisteína como γ -glutamil-cisteína en el riñón.
- Estabiliza las membranas de los eritrocitos.
- Participa en la síntesis de DNA y RNA, eicosanoides, leucotrienos y otras biomoléculas.
- Actúa como antioxidante detoxificando xenobióticos electrofílicos como, por ejemplo, al reducir el peróxido (H_2O_2) hasta agua en una simultánea oxidación de glutatión (GSH) a glutatión bisulfito (GSSG).
- Protege estructuras oxigénicas reactivas, presentes en la formación de vitaminas C y E, a partir de sus productos oxidados.
- Participa en la actividad antioxidante del selenio como cofactor de la glutatión peroxidasa y de la piridoxina.
- Su insuficiencia lleva a deterioro de la defensa antioxidante, relacionado a diversas enfermedades. Se asocia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hepatitis, cirrosis, diabetes, quemaduras, desnutrición energética proteica.
- Además, es transportador de aminoácidos en varios tipos de células.
- Protege a las células de la radiación y de las toxinas del medioambiente. Es muy clara la formación de un derivado mercaptúrico a partir de un contaminante orgánico muy peligroso como lo es el diclorobenceno. Se inicia con la actuación del glutatión sobre el diclorobenceno por la acción enzimática de la GSH-S-transferasa que permite la eliminación de un HCl, formado por el H del glutatión reducido y un cloro (Cl) del

diclorobenceno. Así, queda el glutatión condensado a la molécula del contaminante justamente en el enlace donde se liberó el cloro (Cl). Luego de la acción de la γ -glutamil transpeptidasa, se separa el glutamato, seguido de una reacción similar que separa a la glicina, De esta forma, queda el anillo unido solo a la cisteína, momento en que por la acción de una N acetilasa, se desprende una CoA generando el ácido mercaptúrico, el cual es no tóxico.

Sobre la función del glutatión como transportador de aminoácidos, Meister (1988) describe en detalle esa función específica, por lo que, desde entonces, el proceso bioquímico es conocido como *Esquema de Alton Meister* (1988 y 1990) (Figura 4.6).

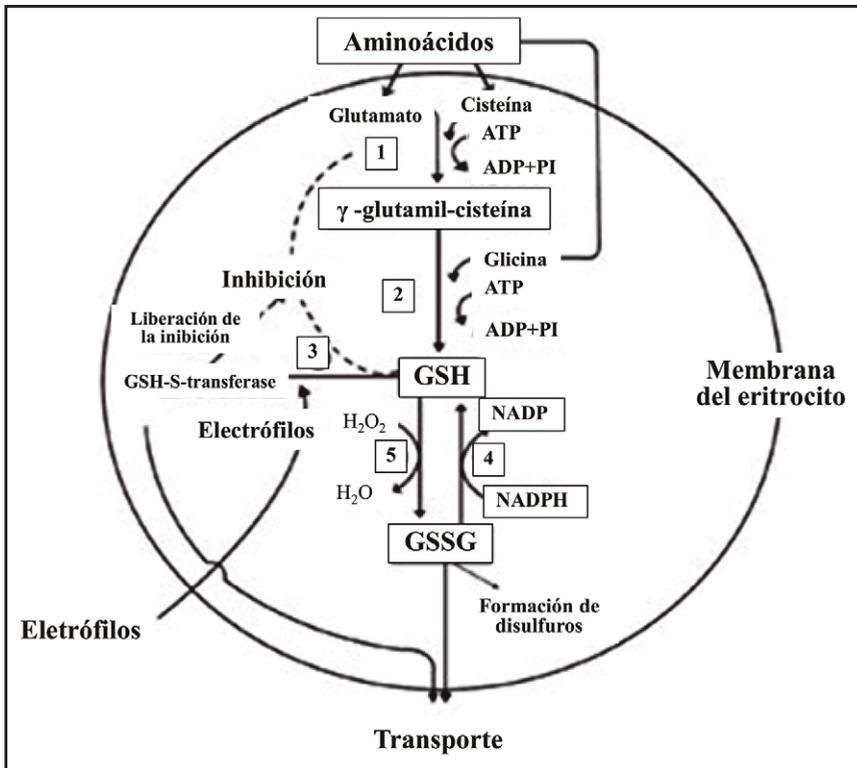


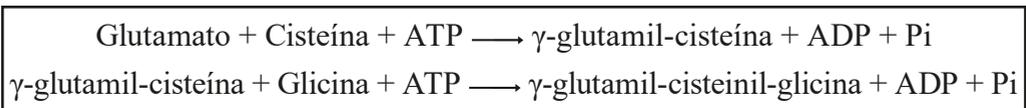
Figura 4.6 – Interrelaciones metabólicas involucradas en la síntesis de glutatión en eritrocitos humanos.

- (1) enzima GC sintetasa; (2) enzima glutatión sintetasa; (3) enzima GSH S-transferasa; (4) enzima glutatión reductasa; (5) enzima glutatión peroxidasa.

Fuente: figura basada en el ciclo γ -glutamilo o *Esquema de Alton Meister*, sobre el transporte de aminoácidos desde el exterior al interior de la célula. Herrera, 1993.

De acuerdo al *Esquema de Alton Meister*, la síntesis de glutatión ocurre cuando el glutamato se une a la cisteína y a la glicina, dentro de la célula, según la siguiente secuencia de pasos:

1. Primero, teniendo ATP como fuente de energía y actuando la enzima γ -glutamil cistenil sintetasa, se forma el dipéptido glutamil-cisteína al unirse el ácido glutámico con la cisteína.
2. Luego, en una segunda reacción por la enzima glutatión sintetasa, el dipéptido glutamil-cisteína adiciona glicina formando el tripéptido γ -glutamyl-cisteinil-glicina o glutatión.



3. Una vez sintetizado el glutatión, se hidroliza o degrada a nivel del γ -glutamyl para recibir un nuevo aminoácido; con él atraviesa la membrana celular, lo libera en el interior de la célula y sale nuevamente a regenerar el tripéptido.

En consecuencia, el transporte de aminoácidos -vía glutamilo- tiene características muy propias:

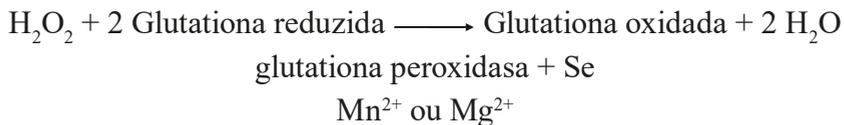
- Es costoso desde el punto de vista energético, debiéndose hidrolizar 3 ATP.
- Ninguna enzima se activa por iones Na^+ , como ocurre en el transporte de aminoácidos.
- Los aminoácidos ingresan a la célula siguiendo una gradiente de Na^+ , luego, esos iones son expulsados de la célula por ATPasa Na^+ , K^+
- La síntesis ocurre por acciones secuenciales de la γ -glutamylcisteína y glutatión sintetasa, en una reacción que es inhibida por retroalimentación del glutatión reducido.
- La interrupción de GSH se inicia por la acción de la γ -glutamyl transpeptidasa, que cataliza la transferencia del grupo γ -glutamyl de glutatión por aceptores aminoácidos, dipéptidos y H_2O .
- De esos aminoácidos, la cisteína es el aceptor más activo. Mientras, la metionina y la glutamina son aceptores menos activos.
- La cisteinil-glicina formada en la reacción de transpeptidación es degradada por la enzima dipeptidasa a glicina y cisteína.

- Los aminoácidos γ -glutamil formados en transpeptidación son sustratos de la γ -glutamil ciclotransferasa, que los convierte en 5-oxoprolina y a ella en glutamato.

9. ACCIÓN ANTIOXIDANTE DEL GLUTATIÓN

Si bien no todos los libros de bioquímica aceptan el transporte de aminoácidos por el glutatión, sí privilegian su función como parte importante del sistema de defensa antioxidante interno del cuerpo. De esta forma apoyan la actividad de las vitaminas antioxidantes C y E, reducen especies reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno, gracias a la enzima glutatión peroxidasa conforme la siguiente reacción:

Enzima glutatión peroxidasa transformando el glutatión reducido en glutatión oxidado:



La reacción anterior requiere de selenio para formar glutatión oxidado que ya no tiene propiedades protectoras. Sin embargo, puede regresar a su forma reducida por la enzima glutatión reductasa, empleando NADPH como fuente de electrones. Los eritrocitos obtienen NADPH a través de la vía de las pentosas fosfato.

Así, el sistema de glutatión peroxidasa/glutatión reductasa se presenta en el organismo como un medio de defensa, combatiendo los intermediarios reactivos del oxígeno, capaces de dañar órganos y tejidos. La glutatión reductasa es una enzima que cataliza la reducción del glutatión oxidado a glutatión reducido el cual será utilizado por la glutatión peroxidasa para la reducción del peróxido y de lipoperóxidos, especies reactivas del oxígeno.

La enzima glutatión peroxidasa juega un importante papel en la defensa antioxidante. Debido a su presencia en los diferentes tejidos y órganos, está involucrada en la fisiopatología de varias enfermedades tales como cáncer, diabetes mellitus, obesidad, úlcera péptica, enfermedad de Parkinson, isquemia y envejecimiento.

Queda claro que la función fundamental del glutatión es proteger a la célula contra la acción de agentes oxidantes endógenos y exógenos, mantener la estabilidad de la membrana, contribuir al mantenimiento de la estructura de la hemoglobina, participar en la síntesis de proteínas en los reticulocitos, así como preservar algunas enzimas y proteínas de la membrana (Tabla 4.2).

Tabla 4.2 – Efectos que se pueden esperar de un suplemento de glutatión.

Previene cataratas	Estabiliza el nivel de azúcar en la sangre
Previene desprendimiento de retina	Protege el sistema digestivo
Previene el cáncer	Mejora el sistema inmunológico
Impide el crecimiento de tumores	Retrasa el proceso de envejecimiento
Desintoxica el hígado	Optimiza el resultado atlético
Desintoxica el sistema linfático	Reduce daño cerebral por embolia
Retira las flemas de los pulmones	Disminuye el nivel de colesterol
Previene enfermedad cardíaca, artritis	Protege los eritrocitos
Previene la diabetes	

El glutatión disminuye con la edad, ejercicio violento y enfermedades como diabetes, fibrosis quística, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cirrosis, infecciones, malnutrición proteica y tratamientos quimioterápicos, entre otros.

En un trabajo de Martínez *et al.* (2006), sobre conceptos actuales del metabolismo del glutatión y la utilización de los isótopos estables para la evaluación de su homeostasis, se reafirma que el transporte estéreo-específico de aminoácidos libres de la dieta y de los liberados en la digestión ocurre, preferentemente, en riñón e intestino. Se detallan a continuación cinco sistemas de transporte para el caso de aminoácidos libres:

1. Aminoácidos de 2 y 3 carbonos, (glicina y alanina) y aminoácidos neutros (valina leucina e isoleucina). Cabe recordar que los dos primeros son neutros también.
2. Aminoácidos aromáticos: triptófano, fenilalanina, tirosina y aminoácidos neutros.
3. Aminoácidos básicos: lisina, arginina e histidina.
4. Aminoácidos neutros y aromáticos
5. Para aminoácidos libres como transporte de dipéptidos o *Esquema de Alton Meister*

9.1. Glutamato como precursor del carboxiglutamato, en la coagulación de la sangre

El γ -carboxiglutamato (GLA) es la estructura que permite la maduración de los factores de coagulación II, VII, IX y X.

¿Cómo el glutamato forma γ -carboxiglutamato?

Champe *et al.* (2004) demostraron cómo residuos de ácido glutámico con CO_2 , O_2 y la forma hidroquinona de la vitamina K forman γ carboxiglutamato (GLA). GLA es una molécula que por estar presente en la protrombina con su acción quelante sobre iones Ca^{++} , forma el complejo protombrina-calcio que se une a las plaquetas. Otros residuos de γ carboxiglutamato se encuentran en otras proteínas como la osteocalcina, sin conocerse el rol que desempeña.

9.2. Glutamato en otros tejidos de importancia

9.2.1. Glutamato en la leche materna

El glutamato, según la Composición de Aminoácidos en los alimentos de la FAO (1981), es el aminoácido libre más abundante de la leche materna humana, 952 mg/g de N, lo que podría indicar que cumple un rol determinante en el desarrollo del intestino del bebé.

Al respecto, Sarwar (1998) recopila trabajos que resaltan el papel del glutamato y de la glutamina en la síntesis de proteínas y de ácidos grasos de la leche de mamíferos. Comprueba la presencia de 1339 – 2157 $\mu\text{mol/L}$ de glutamato libre en la leche humana, algo más que en la leche de elefanta (1332 $\mu\text{mol/L}$), y de yegua (1119 $\mu\text{mol/L}$) y mucho más que en la leche de vaca (349 $\mu\text{mol/L}$). La leche materna humana, rica en glutamato y glutamina, tendría un papel protector frente a enfermedades crónicas como las alergias. Por otro lado, la presencia de otros aminoácidos libres, como treonina y cisteína, participarían en la síntesis de glucoproteínas del moco intestinal, en la síntesis de las proteínas producidas por las células inmunes y en la síntesis de glutatión.

9.2.2 . Glutamato en el hígado fetal y la placenta

Battaglia (2000) estudió el glutamato en la placenta donde, en forma similar a lo que ocurre en el enterocito de un adulto, se utiliza como fuente importante de energía y lo hace en un alto porcentaje (60% de la disposición del glutamato). El hígado del feto es la fuente predominante de glutamato, aunque la placenta puede directamente utilizar glutamato proveniente de la sangre materna. No se conoce por qué los intestinos de los adultos y la placenta consumen grandes cantidades de glutamato para la generación de energía. El grupo amino del glutamato, al sufrir desaminación, forma NH_4^+ quedando su esqueleto carbonado para obtener energía cuando hay déficit. Tanto el transporte como el metabolismo de glutamato y de glutamina durante el desarrollo fetal, de acuerdo con lo estudiado

por Battaglia (2000), presentan las siguientes características que enfatizan la interacción de estos aminoácidos entre la placenta y el hígado fetal:

- La glutamina es enviada a la circulación fetal a mayor velocidad que otros aminoácidos.
- El 45% de carbonos de la glutamina del feto participa en la producción de glutamato; en cambio, solo 6% de carbonos del glutamato es convertido a glutamina en la placenta. Los carbonos restantes del plasma fetal son convertidos en CO₂.
- La cantidad tomada del glutamato disponible en el plasma materno para la placenta es mayor que 60%.
- En contraste, 90% de glutamato en el plasma fetal es excretado por la placenta.
- El metabolismo del glutamato y la glutamina en el feto se ha estudiado poco.

Finalmente, la placenta e intestinos de los adultos utilizan glutamato como importante fuente de energía, hasta en un 60% del glutamato total fetal.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBARRACÍN, S. L. *et al.* “L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas”. *Arch Latinoam Nutr.* 66(2): 2016.

AOKI, T. T. *et al.* “Effect of insulin on muscle glutamate uptake. Whole blood versus plasma glutamate analysis”. *J Clin Invest.* 51(11): 2889-2894, 1972.

BATTAGLIA, F. C. “Glutamine and glutamate exchange between the fetal liver and the placenta”. *J Nutr.* 130 (4S Suppl): 974S-977S, 2000.

BATTEZZATI, A.; BRILLON, D.J. & MATTHEWS, D. E. “Oxidation of glutamic acid by the splanchnic bed in humans”. *Am J Physiol.* 269: E269-E276, 1995.

BERG, J. *et al.* *Biochemistry.* 8. ed. New York, Freeman and Company, 2015.

BROSNAN, J. T. *et al.* “Alanine metabolism in the perfused rat liver. Studies with (15)N”. *J Biol Chem.* 276(34): 31876-31882, 2001.

BYRD-BREDBENNER, C. *et al.* *Perspectives in nutrition.* 8. ed. New York, Mc Graw Hill, 2009.

CHAMPE, P.; HARVEY, H. A. & FERRIER, D. S. “Aminoácidos: eliminación del nitrógeno”. In: CHAMPE, P.; HARVEY, H. A. & FERRIER, D. S. *Bioquímica*. 3. ed. México, McGraw-Hill Interamericana, 2004.

CODEX, CODEX ALIMENTARIUS. *Sistema Internacional de Numeração de Aditivos Alimentares. vol. 1A: Sección 5. Aditivos Alimentarios*. Roma, FAO 1999.

DIVINO FILHO, J. C. *et al.* “Free amino-acid levels simultaneously collected in plasma, muscle, and erythrocytes of uraemic patients”. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 12(11): 2339-2348, 1997.

DIVINO FILHO, J. C. *et al.* “Glutamate concentration in plasma, erythrocyte and muscle in relation to plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-1 and insulin in patients on haemodialysis”. *The Journal Of Endocrinology*. 156(3): 519-527, 1998.

ELWYN, D.H. *et al.* “Roles of plasma and erythrocytes in interorgan transport of amino acids in dogs”. *Am J Physiol*. 222(5): 1333-1342, 1972.

ESPINOSA, R. M. M. *Avances en el metabolismo del nitrógeno*. Editorial Club Universitario, San Vicente del Raspeig, Alicante, España, 2017.

FAO, ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A ALIMENTAÇÃO E A AGRICULTURA. *Contenido en aminoácidos de los alimentos y datos biológicos sobre las proteínas. Colección FAO: alimentación y nutrición n. 21*. 3. ed., Roma, 1981.

FEIGIN, R. D.; KLAINER, A. S. & BEISEL, W. R. “Circadian periodicity of blood amino acids in adult man”. *Nature*. 215: 512-514, 1967.

FEIGIN, R. D.; KLAINER, A. S. & BEISEL, W. R. “Factors affecting circadian periodicity of blood amino acids in man”. *Metabolism*. 17(9): 764-775, 1968.

FERNÁNDEZ VELASCO, D. A. “Estructura y propiedades de las proteínas”. In: LAGUNA, J. & PIÑA, E. *Bioquímica de Laguna*. 5. ed. México, Manual Moderno, 2002.

FERNSTROM, J. D. “Pituitary hormone secretion in normal male humans: Acute responses to a large, oral dose of monosodium glutamate”. *J Nutr*. 130(4S Suppl): 1053S-1057S, 2000.

- FILER L. J. *et al.* *Glutamic Acid: advances in biochemistry and physiology*. New York, Raven Press, 1979.
- GARATTINI, S. J. "Glutamic acid, twenty years later". *J Nutr.* 130(4S): 901S–909S, 2000.
- GRIFFITH O. W. & MEISTER, A. "Glutathione: interorgan translocation, turnover, and metabolism". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76(11): 5606-5610, 1979.
- HERRERA, E. *Elementos de bioquímica*. México, Interamericana McGraw-Hill, 1993.
- HORTON, H. R., *et al.* *Bioquímica*. México, Prentice Hispanoamericana, 1997.
- ISG, INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON GLUTAMATE. *The journal of nutrition: official publication of the american society for nutritional sciences*. October 1998. Bergamo, Rockville Pike, Bethesda, 130 (4 S), 2000.
- JONES, M. E. "Conversion of glutamate to ornithine and proline: pyrroline-5-carboxylate, a possible modulator of arginine requirements". *J Nutr.* 115: 509-515, 1985.
- KONDO, T.; TANIGUCHI, N. & KAWAKAMI, Y. "Significance of glutathione S-conjugate for glutathione metabolism in human erythrocytes". *Eur J Biochem.* 145(1): 131-136, 1984.
- LOZANO, J. *Bioquímica para ciencias de la salud*. 2. ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2001.
- MARTÍNEZ, S. M. *et al.* "Conceptos actuales del metabolismo del glutatión". *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 40 (1): 45-51, 2006.
- MATAIX, J. & NAVAS, P. "Aminoácidos y otros componentes nitrogenados considerados nutrientes condicionalmente esenciales". In: MATAIX, J. *Nutrición y alimentación humana*, tomo II. Barcelona, Océano/Ergon, 2005.
- MATHEWS, C. K. & VAN HOLDE, K. E. *Metabolismo de los compuestos nitrogenados: principios de la biosíntesis, la utilización y el recambio bioquímica*. 2. ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2000.
- MEISTER, A. "Glutathione metabolism and its selective modification". *J Biol Chem.* 263: 17205-17208, 1988.

- MEISTER, A. "On the transamination of enzymes". *Ann N Y Acad Sci.* 585: 13-31, 1990.
- MONTGOMERY, R.; CONWAY, T. & SPECTOR, A. *Bioquímica, casos y texto.* Madrid, Mosby-Year Book Wolfe Publishing, 1992.
- MOURTZAKIS, M. & GRAHAM, T. E. "Glutamate ingestion and its effects at rest and during exercise in humans". *J Appl Physiol.* 93: 1251-1259, 2002.
- MUNRO, H. N. "Factors in the regulation of glutamate metabolism". In: FILER, L. J. *et al* (ed). *Glutamic acid: advances in biochemistry and physiology.* New York, Raven Press, 1979, pp. 55-68.
- MURRAY, R. K. "Eritrocitos y leucocitos". In: *Bioquímica de Harper.* 16. ed. México, Manual Moderno, 2000.
- NEAME, K. D. & WISEMAN, G. "The alanine and oxo acid concentrations in mesenteric blood during the absorption of L-glutamate acid by the small intestine in dog, cat and rabbit in vivo". *J Physiol.* 140: 148-155, 1958.
- NELSON, D. L. & COX, M. M. *Lehninger Principles of biochemistry.* 8. ed. Worth Publishers, 2021.
- NIIJIMA, A. "Reflex effects of oral, gastrointestinal and hepatoportal glutamate sensors on vagal nerve activity". *J Nutr.* 130: 971S-973S, 2000.
- NINOMIYA, K. "Natural occurrence". *Food Rev Int.* 14 (2): 177-211, 1998.
- OLNEY, J. W. "Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate". *Science.* 164: 719-721, 1969.
- OLNEY, J. W. & HO, O. L. "Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartame or cysteine". *Nature.* 277: 609-611, 1970.
- ORTIZ URETA, C. A. *Repasando bioquímica y nutrición.* 2. ed. Lima, Universidad de San Martín de Porres, 2012, p. 536.
- PREZIOSO, G. & SCALERA, V. "Sequential ordered mechanism for the sodium-glutamate transport in intestinal brush border membrane vesicles". *Biochim Biophys Acta.* 1279(2): 144-148, 1996.
- REEDS, P. J. *et al.* "Enteral glutamate is almost completely metabolized in first pass by the gastrointestinal tract of infant pups". *Am J Physiol.* 270: E413-E418, 1996.

REEDS P. J. *et al.* “Enteral glutamate is the preferential precursor for mucosal glutathione synthesis in the piglet”. *Am J Physiol.* 273: E408-E415, 1997.

REEDS, P. J. *et al.* “Intestinal glutamate metabolism”. *J Nutr.* 130: 978S-982S, 2000.

ROSE, W. C. “The nutritive significance of the amino acids”. *Physiol. Rev.* 18:109-136, 1938.

SARWAR, G. *et al.* “Free amino acids in milks of human subjects, other primates and non-primates”. *Brit J Nutr.* 79: 129-31, 1998.

SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY OF JAPAN. *The standard tables of food composition in japan, amino acids.* Tokyo, Printing Bureau, Ministry of Finance, 1986.

STEGINK, L. D.; FILER, L. J. Jr. & BAKER, G. L. “Plasma and erythrocyte amino acid levels in normal adult subjects fed a high protein meal with and without added monosodium glutamate”. *J Nutr.* 112(10): 1953-1960, 1982a.

STEGINK, L. D.; FILER, L. J. Jr. & BAKER, G. L. “Effect of aspartame plus monosodium L-glutamate ingestion on plasma and erythrocyte amino acid levels in normal adult subjects fed a high protein meal”. *Am J Clin Nutr.* 36(6): 1145-1152, 1982b.

STEGINK, L. D.; FILER, L. J. Jr. & BAKER, G. L. “Effect of carbohydrate on plasma and erythrocyte glutamate levels in humans ingesting large doses of monosodium L-glutamate in water”. *Am J Clin Nutr.* 37(6): 961-968, 1983.

TSAI, P. J. & HUANG, P. C. “Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate”. *J Nutr.* 130(4S Suppl): 1002S-1004S, 2000.

VERNON, R. Y. & AJAMI, A. M. “Glutamate: An Amino Acid of Particular Distinction”. *J Nutrition.* 130: 892S-900S, 2000.

VILLAVICENCIO, M. *Bioquímica*, tomo II. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2007, p. 410.

WATFORD, M. Net interorgan transport of L-glutamate in rats occurs via the plasma, not via erythrocytes, *The Journal of Nutrition*, 132(5), 952-956, 2002.

WHITE, A. *et al.* *Principles of biochemistry*. 6. ed. Tokyo, McGraw-Hill Kogakusha, 1978.

WINDMUELLER, H. G. & SPAETH, A. E. "Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood". *Arch Biochem Biophys*. 171: 662-672, 1975.

WINDMUELLER, H. G. "Glutamine utilization by the small intestine". *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 53: 201-237, 1982.

WU, G. "Intestinal mucosal amino acid catabolism". *J Nutr*. 128: 1249-1252, 1998.

YANG, D. & BRUNENGRABER, H. "Glutamate, a window on liver intermediary metabolism". *J Nutr*. 130(4S Suppl): 991S-994S, 2000.

YOUNG, V. R. & AJAMI, A. M. "Glutamate: an amino acid of particular distinction". *J Nutr*. 130(4S Suppl): 892S-900S, 2000.