

Glutamato para principiantes

Hazael Avila Rojas¹, Iván Pérez Neri^{2*}

¹Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, 14269, Ciudad de México, México.

²Laboratorio de Adicciones. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, 14269, Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Iván Pérez-Neri. E mail: ivanperezneri@hotmail.com

Introducción

No solo por dar nombre a un grupo de rock pop (Glutamato Ye-Yé) es que el glutamato puede resultar controversial. La información que está disponible para la población es una mezcla de su relevancia para la alimentación con sus efectos neurológicos, lo que genera opiniones encontradas sobre su consumo.

Al glutamato se le atribuye el efecto de potenciar el sabor de la comida y aumentar el apetito al generar un sabor único, el quinto sabor, conocido como umami (del japonés "sabroso") por lo que suele agregarse a los alimentos. Pero a su consumo se le atribuye el llamado "síndrome del restaurante chino" caracterizado por una sensación de "quemazón en la nuca, opresión en el pecho, náuseas y abundante sudoración", entre otras manifestaciones, aunque no hay evidencia concluyente de que sea la causa¹. Debido a esto, ha sido blanco de algunas teorías de conspiración que consideran que una asociación de "fabricantes y procesadores de comida que usan el aditivo, fue creada para manipular los puntos de vista de los políticos y la gente acerca de la seguridad del GMS (glutamato monosódico), y proteger sus intereses"², teorías que cuentan con su propio sitio en internet (www.msgtruth.org). Entre ellas, unas parecen más verdaderas que otras pero, ciertamente, hay evidencias de su relación con la obesidad³. Además, junto con aspartato y cisteína es uno de los protagonistas del libro "Excitotoxinas: el sabor que mata", publicado en 1994 por el neurocirujano Russel Blaylock⁴. El libro representa un buen ejemplo de la raíz de esta controversia: la confusión entre los efectos del glutamato en el sistema nervioso (que, en efecto, incluyen a la excitotoxicidad) con las consecuencias de su consumo en los alimentos. De hecho, los efectos neurotóxicos causados por la inyección sistémica de glutamato, que pueden llegar a la muerte neuronal, no se reproducen agregando dosis altas en la dieta. Excepto el daño a la retina, que sí puede observarse por consumo de grandes cantidades del aminoácido.

De este modo, el papel estelar del glutamato en trastornos neurológicos y psiquiátricos puede verse opacado a los ojos del público general pero, aún con esto, el glutamato sigue siendo el neurotransmisor que ha logrado, como quizás ningún otro, ponerse a la par de la dopamina en la vanguardia de las teorías sobre la fisiopatología de la esquizofrenia.

Aceptado: 11 julio 2016

1. El glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador. Se sintetiza a partir del aminoácido L-glutamina⁵, se libera por exocitosis y se recaptura mediante un transportador de aminoácidos excitadores que está localizado en las neuronas y las células gliales⁶.

Aunado a ello, se tiene conocimiento de un circuito de regeneración para el neurotransmisor. Este circuito involucra la recaptura de glutamato por los astrocitos y su conversión a L-glutamina por acción de la glutamina sintetasa. Posteriormente, la L-glutamina se libera de los astrocitos, por mecanismos dependientes o independientes de Na⁺, para ser recapturada por un transportador de aminoácidos neutros (SNAT₂) que se localiza en las neuronas. Dentro de la neurona, la L-glutamina se convierte en glutamato por acción de la glutaminasa^{5,7} para volver a ser liberado.

Este ciclo es necesario para mantener la actividad del sistema glutamatérgico, el cual se relaciona con diversas funciones. El glutamato participa en el desarrollo del cerebro, aprendizaje, memoria y plasticidad sináptica^{8,9}. La alteración del sistema glutamatérgico es un componente central para el inicio y la progresión de varios trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. Debido a la complejidad de la vía y la distribución de sus receptores, es complicado interpretar un papel exacto del glutamato sobre los trastornos mentales¹⁰.

2. Los receptores glutamatérgicos

Los receptores para glutamato se clasifican en ionotrópicos y metabotrópicos^{11,12}; los ionotrópicos, a su vez, se subdividen en 3 tipos: NMDA, AMPA y kainato, con base en la molécula que los activa en especial: N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA) y kainato, respectivamente^{9,13}.

De manera general, los receptores AMPA participan en la generación de corrientes postsinápticas excitadoras que son las responsables

de iniciar los potenciales de acción. Asimismo, los receptores NMDA tienen un papel crítico en la plasticidad sináptica. Por otro lado, los receptores metabotrópicos a glutamato son moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica¹⁴.

2.1. Los receptores ionotrópicos para glutamato

El receptor NMDA amerita una cátedra por sí mismo dada su complejidad. Se caracteriza por tener múltiples sitios de unión. Además del sitio para glutamato y para NMDA, posee sitios de unión a L-glicina, D-serina, Zn²⁺, poliaminas y un sitio de modulación redox^{13,15}. Este receptor es permeable a iones Ca²⁺ y Na⁺, pero presenta un bloqueo de Mg²⁺ sensible a voltaje¹⁶.

La activación del receptor NMDA requiere una despolarización parcial, mediada por los receptores AMPA y kainato, para lograr la remoción del bloqueo por Mg²⁺^{11,14}. Una vez activado, el receptor permite el flujo de iones a través de un canal conformado por diferentes subunidades.

Existen 5 subunidades para el receptor NMDA procedentes de 2 familias de genes que ya han sido clonadas (NR₁, NR_{2A,2B}). La combinación de 2 de las subunidades NR₁ y 2 de las NR₂ conduce a una diferente funcionalidad del receptor NMDA^{13,17,18}.

Además, existen dos subunidades adicionales, denominadas NR_{3A} y NR_{3B}, que no están estrechamente relacionadas a las anteriores y están codificadas por una tercera familia de genes. Cada una de las subunidades que formen el canal altera de manera significativa las propiedades funcionales del receptor tales como la sensibilidad al voltaje, conductancia y grado de influencia de los moduladores endógenos L-glicina y D-serina^{5,19}.

Por otro lado, existen 3 familias de genes que codifican a las 9 subunidades que dan origen a los receptores AMPA y kainato. Los receptores AMPA están ensamblados por las subunidades GluR₁₋₄ y tienen gran afinidad por AMPA y baja afinidad por kainato. Otra vez, las combinaciones de subunidades ofrecen diferencias funcionales entre los receptores AMPA localizados tanto en diferentes áreas del cerebro como dentro una misma neurona¹³.

Por otra parte, los receptores tipo kainato resultan de la combinación de 5 subunidades que provienen de dos familias de genes; una de ellas codifica las subunidades GluR₅₋₇ y la otra codifica las subunidades KA₁ y KA₂.¹³

La función orquestada de estos receptores es muy importante para la generación de potenciales de acción que, a su vez, son fundamentales para la transmisión sináptica. Sin embargo, la modulación fina de este sistema es llevada a cabo por otros personajes: los receptores metabotrópicos.

2.2. Los receptores metabotrópicos para glutamato. Los receptores glutamatérgicos de tipo metabotrópico (mGluR) modulan la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica²⁰. Los mGluR incluyen 8 receptores divididos en 3 grupos con base a criterios funcionales, estructurales y transduccionales¹⁶.

El grupo I está conformado por los subtipos mGluR₁ y mGluR₂, los cuales están acoplados a una proteína G_{q/11} que activa a la fosfolipasa C, produce la hidrólisis de fosfatidilinositol bifosfato y moviliza los depósitos intracelulares de Ca²⁺. Estos receptores se localizan a nivel tanto presináptico como postsináptico de las neuronas glutamatérgicas, facilita así la liberación de glutamato e incrementando la excitabilidad neuronal, respectivamente^{20,21}.

Por otro lado, los grupos II (mGluR_{2,3}) y III (mGluR₄ y mGluR_{6,8}) están acoplados a una proteína G_{i/o} y se ubican en especial a nivel presináptico. Su activación reduce la actividad de PKA y los niveles de AMPc, inhibiendo la liberación de

neurotransmisores como glutamato, ácido gamma-aminobutírico, dopamina, noradrenalina, acetilcolina, entre otros^{16,20}.

Sobre ambos tipos de receptores para glutamato, los ionotrópicos y los metabotrópicos, se han reportado evidencias que dan sustento a la teoría glutamatérgica de la psicosis.

Conclusiones

El sistema glutamatérgico destaca por su complejidad. Este neurotransmisor cuenta con 2 grupos principales de receptores que engloban 11 subtipos diferentes. Algunos de ellos pueden estar formados por una de muchas combinaciones posibles de subunidades, de las que cada una puede aportar una funcionalidad diferente al receptor. Adicionalmente, los receptores para glutamato pueden ser canales de iones, activadores de segundos mensajeros o incluso ambos, como el receptor NMDA. De toda esta complejidad resulta la variedad tan amplia de mecanismos de señalización y modulación de la transmisión sináptica que hacen del glutamato un neurotransmisor muy importante para (quizás) todos los procesos cerebrales.

Agradecimientos

Este escrito fue parte de la tesis de licenciatura de Hazael Avila Rojas para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los autores agradecen a Hugo Sandoval Zamora y a Mauricio Soltero por su revisión del manuscrito.

Referencias

1. European Food Information Council. 2002. Datos fiables sobre el glutamato monosódico. Disponible en: <http://www.eufic.org/article/es/artid/glutamato-monosodico/> Accesado el 6 de julio 2016.
2. Schab L. 2015. Glutamato, la nicotina alimentaria. Disponible en: <http://www.caminosalser.com/1028-alimentacion-consciente/glutamato-la-nicotina-alimentaria/> Accesado el 7 de julio 2016.
3. Línea y salud. 2009. Disponible en: <http://www.lineaysalud.com/nutricion/alimentos/glutamato-monosodico> Accesado el 9 de julio 2016.

4. Blaylock, RL. Excitoxins: The taste that Kills. Santa Fe: Health Press, 1994.
5. Millan MJ. N-methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology* 2005;179:30-53.
6. Marx MC, Billups D, Billups B. Maintaining the presynaptic glutamate supply for excitatory neurotransmission. *J Neurosci Res* 2015;93:1031-44.
7. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm* 2014; 121: 799-817.
8. Shang LH, Luo ZQ, Deng XD, Wang MJ, Huang FR, Feng DD, Yue SJ. Expression of N-methyl-D-aspartate receptor and its effect on nitric oxide production of rat alveolar macrophages. *Nitric Oxide* 2010;23:327-31.
9. Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling Pathways. *Int J Biol Sci* 2013; 9: 948-59.
10. Benes MF. Neural circuitry models of schizophrenia: is it dopamine, GABA, glutamate, or something else? *Biol Psychiatry* 2009;65:1003-5.
11. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;72:225-34.
12. Chaki S. Group II: metabotropic glutamate receptor agonists as a potential drug for schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 2010;639: 59-66.
13. Novelli A, Pérez BM, Fernández SMT. Glutamate and neurodegeneration. En: Schmidt WJ, Reith MEA, Eds. Dopamine and glutamate in psychiatric disorders. Nueva Jersey: Humana Press; 2005.
14. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 365-84.
15. Lin CH, Lane HY, Tsai GE. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100:665-77.
16. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to Schizophrenia? *Brain Res Bull* 2010;83:108-21.
17. Labrie V, Roder JC. The involvement of the NMDA receptor D-serine/glycine site in the pathophysiology and treatment of Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:351-72.
18. Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatr* 2000;157:1141-9.
19. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:69-108.
20. Gregory KJ, Noetzel MJ, Niswender CM. Pharmacology of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators: structural basis and therapeutic potential for CNS disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 115: 61-121.
21. Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:773-86.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias