



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



INFORMACIÓN GENERAL

Biología molecular y genética en nutrición

Raúl Carrillo-Esper^{a,*}, Carlos Alberto Carrillo-Córdova^b, Paulina García de Alba-Graue^b
y Dulce María Carrillo-Córdova^b

^aUnidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

^bFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

PALABRAS CLAVE

Biología molecular;
Metabolismo
energético;
Nutrigenética;
Nutrigenómica

Resumen

Las bases biomoleculares de la nutrición son fundamentales para comprender el porqué de las necesidades nutricionales del paciente quirúrgico. Los procesos catabólicos llevados a cabo para la utilización y aprovechamiento de los macronutrientes son extremadamente complejos y estrechamente relacionados entre sí. El ciclo de los ácidos tricarboxílicos tiene el papel de enlazadora metabólica en la que los productos del catabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos juegan papeles importantes, con el fin de obtener energía útil para la síntesis de ATP en la mitocondria. La adaptación de los procesos metabólicos a las distintas situaciones fisiológicas a las que se enfrenta un paciente es un fenómeno bien documentado, regulado por factores moleculares, hormonales, nerviosos y genéticos. La genética en nutrición estudia cómo los nutrientes ingeridos en la dieta interactúan y modifican al genoma. Tiene 2 principales campos de estudio, la nutrigenética y la nutrigenómica. La nutrigenética estudia las interacciones entre genes individuales y nutrientes específicos de la dieta y es de carácter individual, mientras que la nutrigenómica tiene un enfoque colectivo que estudia cómo ciertos compuestos de la alimentación regulan el material genético. La genética de la nutrición prevé grandes avances en la ciencia de la nutrición, por medio de la creación de regímenes alimenticios personalizados enfocados en aspectos moleculares, genéticos y epigenéticos; también buscará la prevención de enfermedades metabólicas por medio de la secuenciación del genoma de cada paciente, estudios moleculares que se enfoquen en los mecanismos de los genes diana y en pruebas de marcadores biológicos.

Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia: Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra N.º 150, Colonia Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, C.P. 14050, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx (R. Carrillo-Esper).

KEYWORDS

Molecular biology;
Energetic metabolism;
Nutrigenetics;
Nutrigenomics

Molecular biology and nutrigenomic**Abstract**

The biomolecular principles of nutrition are basic for the understanding of the nutritional requirements of the surgical patient. The catabolic processes carried out for the use and utilization of macronutrients are extremely complex and have close relations between them. The tricarboxylic acid cycle has the role of a metabolic crossroads in which the products of the catabolism of carbohydrates, proteins and lipids play important roles, in order to obtain useful energy for the synthesis of ATP in the mitochondria. The adaptation of metabolic processes to different physiological situations faced by a patient is a well-documented phenomenon, regulated by molecular, hormonal, nervous and genetic factors. Nutrition genetics studies how the nutrients ingested in the diet interact with and modify the genome. It has two main fields of study, nutrigenetics and nutrigenomics. Nutrigenetics studies the interactions between individual genes and specific dietary nutrients, while nutrigenomics has a collective approach that studies how certain food compounds regulate the genetic material. Nutrition genetics foresees breakthroughs in nutritional science, through the creation of personalized diets focused on molecular, genetic and epigenetic aspects; it will also aim for the prevention of metabolic diseases through the sequencing of the genome of each patient, the use of molecular studies which focus on the mechanisms of the target genes and biological markers testing.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

La nutrición es un campo complejo debido a la existencia de un gran número de nutrientes esenciales, a la identificación de compuestos químicos con funciones biológicas poco claras o desconocidas, a los diferentes requerimientos de los muchos tipos celulares del cuerpo y su diferente adaptación a cada situación fisiológica, a la relación simbiótica entre el ser humano y los microorganismos que habitan en el tracto digestivo y a la enorme cantidad de variables genéticas y epigenéticas, que crean la necesidad de acercamientos individualizados y adaptados a las características de cada individuo. Las bases moleculares son el primer paso para comprender todos los procesos relacionados con la nutrición; estas conforman un enorme conocimiento que va más allá de los alcances de este escrito, por lo que hemos decidido enfocarnos en los principales componentes de los alimentos, sus principales vías metabólicas, las relaciones que existen entre estas vías y la producción de energía a partir de estos procesos catabólicos. La genética nutricional es una ciencia emergente, que ha tenido un auge en los últimos años debido a los avances en el conocimiento del material genético; busca conocer y adaptarse a las variaciones genéticas inmanentes a cada individuo y así permitir un mayor alcance de las terapias nutricionales, con el fin de prevenir o tratar enfermedades o complicaciones.

El principal resultado de la digestión de carbohidratos, proteínas y lípidos es la obtención de moléculas de menor tamaño que son absorbidas de manera más eficiente; estas moléculas son pequeños péptidos y aminoácidos de las proteínas, monosacáridos y disacáridos obtenidos a partir de los carbohidratos y ácidos grasos y monoglicéridos de los lípidos¹. Estas moléculas constituyentes básicas son absorbidas al torrente sanguíneo y transportadas a diferentes tejidos y células, donde serán metabolizadas para la obtención de energía o la síntesis de biomoléculas.

El metabolismo energético es el proceso general a través del cual las células obtienen la energía necesaria para llevar

a cabo todas sus funciones vitales como crecer, multiplicarse, la síntesis de proteínas y replicación del material genético, entre otras. El adenosín trifosfato (ATP) es la principal fuente de energía celular y es el resultado del acoplamiento entre la oxidación de nutrientes y la disponibilidad de sustratos². Existen 2 mecanismos para la síntesis de ATP, el primero es la fosforilación a nivel de sustrato³, en la cual el ATP es sintetizado gracias a la transferencia de grupos fosfato desde compuestos altamente energéticos al adenosín difosfato (ADP); este proceso se lleva a cabo en la mitocondria durante el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y en el citoplasma durante la glucólisis. El segundo y más importante mecanismo para la síntesis de ATP es la fosforilación oxidativa⁴, que consiste en la síntesis de ATP a partir de ADP y fósforo inorgánico (Pi); este proceso se lleva a cabo únicamente en la mitocondria y es el mecanismo que produce la mayor cantidad de ATP en la mayoría de las células humanas.

Las reacciones metabólicas son procesos que funcionan como transductores energéticos, en los que las reacciones de tipo reducción-oxidación juegan un papel fundamental para la síntesis de ATP⁵ en estas reacciones; los electrones removidos de las moléculas combustible son transferidos a 2 coenzimas transportadoras, la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) y la flavín adenín dinucleótido (FAD), que se convierten en sus formas reducidas, NADH y FADH₂. La fosforilación oxidativa depende del transporte de electrones de NADH o FADH₂ al oxígeno, formando agua⁶. Los electrones son transportados a través de un grupo de complejos proteicos localizados en la membrana mitocondrial interna; estos complejos proteicos forman la cadena transportadora de electrones y permiten la distribución de la energía libre entre las coenzimas reducidas y el oxígeno, así como una conservación de la energía más eficiente⁷.

La transferencia de electrones entre los complejos proteicos de la cadena transportadora de electrones se asocia con el bombeo de protones hidrógeno desde la matriz mitocon-

drial al espacio intermembrana de la mitocondria; este bombeo genera una denominada fuerza protón-motriz, que es la combinación del gradiente del pH a través de la membrana mitocondrial interna y el potencial eléctrico transmembrana⁸, lo que, en conjunto, lleva a la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi por la activación de la ATP sintasa.

La transmisión de energía entre coenzimas reducidas y oxígeno dirige la síntesis de ATP; es por esto que es importante comprender el origen de estas coenzimas. En la respiración aerobia, los productos de la degradación de nutrientes convergen en la principal encrucijada metabólica, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. En esta vía metabólica el grupo acetil de la acetil-CoA, que proviene principalmente del catabolismo de la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, es oxidado a CO₂ con la reducción concomitante de las coenzimas transportadoras de electrones (NADH⁹ y FADH₂¹⁰) (fig. 1). Este ciclo está compuesto por 8 reacciones que inician con la condensación de acetil-CoA y oxaloacetato para generar citrato; las 7 reacciones restantes del ciclo sirven para regenerar al oxaloacetato utilizado en la primera reacción y también para llevar a cabo 4 reacciones de oxidación, en las que la energía liberada es utilizada para la reducción de las coenzimas NAD⁺ y FAD a NADH y FADH₂¹¹, que donarán sus electrones al oxígeno a través de los complejos proteicos de la cadena transportadora de electrones¹². En adición a los procesos antes mencionados, durante el ciclo de los ácidos tricarboxílicos una molécula de ATP¹³ es formada directamente, lo cual es ejemplo de fosforilación a nivel de sustrato. El ciclo de los ácidos tricarboxílicos solo se puede llevar a cabo en condiciones aerobias¹⁴ pues, a pesar de que el oxígeno no juega un papel dentro del ciclo, la regeneración del NAD⁺ y el FAD se lleva a cabo en la cadena transportadora de electrones, la cual solo

funciona en presencia de oxígeno como aceptor final de electrones¹⁵.

La glucólisis es la vía metabólica en la que una molécula de glucosa es degradada en una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente dando 2 moléculas de piruvato¹⁶. Durante la fase inicial de este proceso, también llamada fase de gasto energético, se invierten 2 moléculas de ATP, la primera para activar a la glucosa y la segunda para activar a la fructosa-6-fosfato, reacción catalizada por la fosfofructocinasa-1 (PFK-1). Parte de la energía derivada de la ruptura del ATP se conserva en la formación de los enlaces fosfatoéster de la glucosa-6-fosfato y la fructosa-1,6-bisfosfato; este proceso se denomina activación y tiene el objetivo de hacer más reactivas a las moléculas para así permitir el avance en la vía¹⁷ (fig. 2).

En la segunda fase de la glucólisis, también conocida como fase de beneficio energético, la mayor parte de la energía obtenida de la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato es conservada en el grupo acil-fosfato del 1,3-bisfosfoglicerato, que es altamente energético. Posteriormente, parte de la energía del 1,3-bisfosfoglicerato, liberada durante su conversión a 3-fosfoglicerato, se utiliza en la primera fosforilación a nivel de sustrato de la vía (fig. 2), dando como resultado una molécula de ATP. La segunda fosforilación a

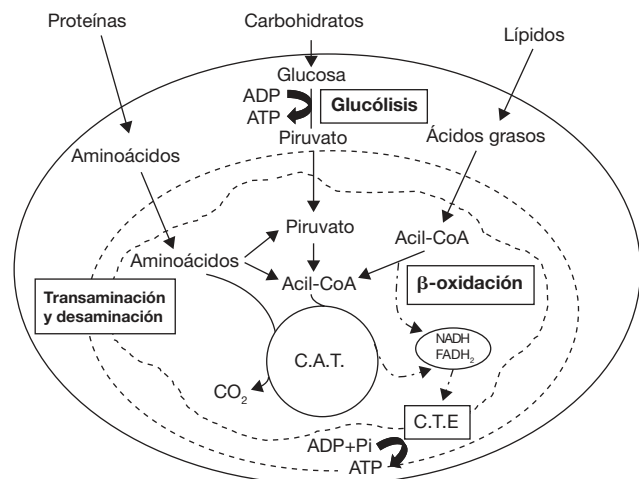


Figura 1 La degradación de proteínas, carbohidratos y lípidos da como resultado aminoácidos, piruvato y ácidos grasos, respectivamente. Estas moléculas convergen en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT) dentro de la mitocondria (---) para su completa oxidación a CO₂, con la reducción concomitante de NAD⁺ y FAD a NADH y FADH₂. El flujo de electrones (—) va desde la β-oxidación y el CAT a la cadena transportadora de electrones (CTE), que se encuentra en la membrana interna de la mitocondria y donde el oxígeno funcionará como aceptor final de estos electrones. El transporte de electrones a través de los complejos proteicos de la CTE tendrá como resultado la síntesis de ATP.

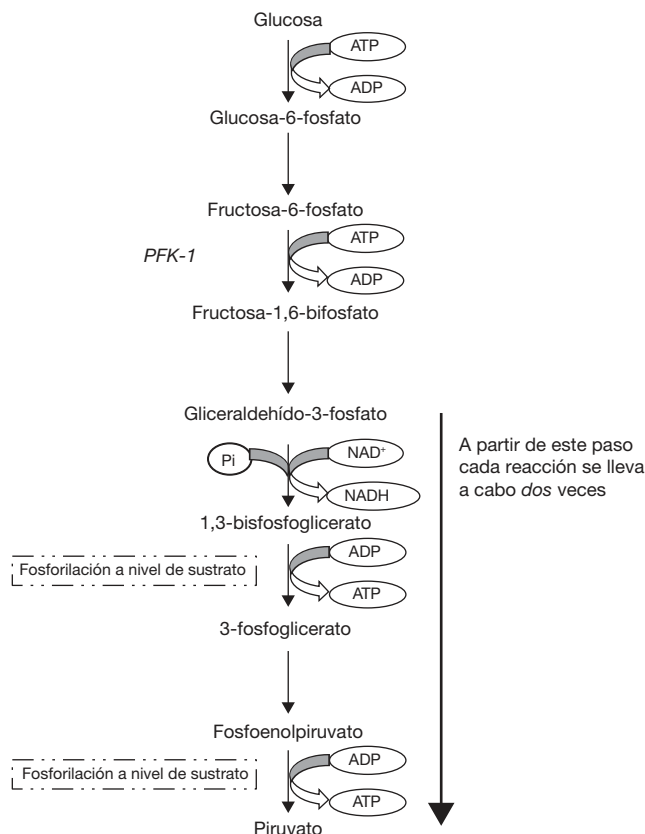


Figura 2 La glucosa es catabolizada en la glucólisis, con el fin de obtener piruvato, ATP y NADH. En la primera etapa, denominada fase de inversión energética, se observa un gasto de 2 moléculas de ATP. En la segunda etapa, llamada fase de beneficio energético, hay una ganancia de 4 moléculas de ATP, 2 moléculas de NADH y 2 moléculas de piruvato. A partir de la ruptura de fructosa 1,6 bifosfato en 2 moléculas de gliceraldehído-3-fosfato, las reacciones se llevan a cabo 2 veces.

nivel de sustrato es durante la conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) a piruvato. El PEP es un compuesto macroérgico debido a su enlace fosfato-éster y la conversión de PEP a piruvato está asociada a la fosforilación de ADP¹⁸. Para una oxidación completa, las moléculas de piruvato generadas en la glucólisis son transportadas a la matriz mitocondrial, donde serán convertidas a acetil-CoA en una reacción catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa¹⁹, como se mencionó anteriormente, la acetil-CoA será introducida al ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

Las proteínas pasan por un proceso de digestión llevado a cabo por distintas enzimas a lo largo del tracto digestivo; al ser digeridas darán como resultado péptidos de distintos tamaños²⁰ y aminoácidos. Para comprender el papel de los aminoácidos en el metabolismo energético es importante saber que el nitrógeno forma parte de la estructura de los aminoácidos y que este debe ser removido por enzimas específicas para que los aminoácidos sean metabólicamente útiles²¹. Existen, por lo menos, 20 aminoácidos, cada uno de los cuales requiere de una vía de degradación específica²². Los aminoácidos sufren 2 tipos de reacciones básicas, las de transaminación y las de desaminación²³. Las reacciones de transaminación se caracterizan por la existencia de enzimas aminotransferasas que convierten a los aminoácidos en sus respectivos alfa-cetoácidos, al transferir el grupo amino del aminoácido a un alfa-cetoácido²⁴. Las reacciones de desaminación remueven el grupo amino del aminoácido en forma de amoníaco²⁵. En el hígado, la desaminación oxidativa del glutamato da como resultado el alfa-ceto-glutarato (que es un intermediario del ciclo de los ácidos tricarboxílicos²⁶) y el amoníaco, que es convertido en urea y excretado²⁷. Las reacciones de desaminación en otros órganos forman amoníaco, que es incorporado al glutamato para generar glutamina²⁸, el principal transportador de grupos amino en la sangre²⁹. Todos los aminoácidos pueden ser convertidos a intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos a través de reacciones de desaminación y transaminación³⁰, directamente o a través de la conversión de piruvato o acetil-CoA (fig. 1).

La β -oxidación de los ácidos grasos es un proceso en el que unidades formadas por 2 carbonos son removidas progresivamente del extremo carboxilo de los ácidos grasos³¹. El proceso está conformado por 4 reacciones y genera acetil-CoA y acil-CoA, con la reducción simultánea de FAD por la enzima acil-CoA deshidrogenasa y la reducción de NAD^+ por la β -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa³² (fig. 3). El acetil-CoA obtenido como uno de los productos de esta reacción es utilizado en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos³¹ y las coenzimas reducidas serán utilizadas en la cadena transportadora de electrones (fig. 1).

Los procesos metabólicos antes mencionados se encuentran estrictamente regulados³³ y varios factores controlan el uso de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos por diferentes tipos celulares. No todas las células tienen la maquinaria enzimática y/o los compartimientos celulares necesarios para usar las 3 macromoléculas esenciales; por ejemplo, los eritrocitos carecen de mitocondria³⁴ y son incapaces de oxidar ácidos grasos y aminoácidos, y solo usan la glucosa como fuente de energía. Aun en las células que pueden usar los 3 sustratos, la preferencia y forma del uso de estos puede ser modificada por la situación fisiológica de la célula, como en estados de inanición, trauma o estrés³⁵. Diferentes señales

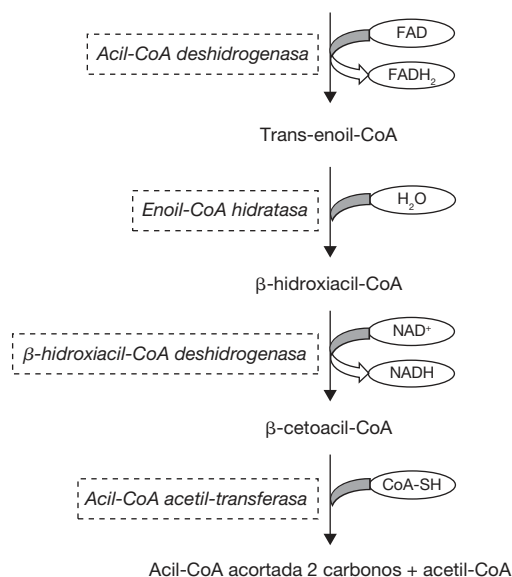


Figura 3 La β -oxidación sirve como una fuente de acetil-CoA que será utilizada en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y de NADH y FADH_2 , que serán utilizadas como donadoras de electrones en la cadena de transporte de electrones.

dictan cómo se adaptan las células a cada situación; estas señales pueden ser hormonales³⁶, nerviosas, enzimáticas³⁷ y genéticas³⁸. Los cambios en el metabolismo celular están regulados de forma muy importante por la cinasa activada por AMP (AMPK). La AMPK es una enzima que detecta los valores de energía disponibles para las funciones celulares, respondiendo al decremento de energía libre reflejado por un incremento en la tasa de AMP/ATP³⁹. Su activación en el músculo esquelético y otros tejidos aumenta la actividad de los procesos generadores de ATP (oxidación de ácidos grasos, glucólisis, etc.) e inhibe los procesos que requieren ATP y que pueden ser reducidos sin poner en riesgo el bienestar celular (síntesis de proteínas y de triglicéridos, etc.)⁴⁰. El decremento en la actividad de la AMPK parece tener efectos opuestos⁴¹.

Genética en nutrición

La genómica nutricional estudia las interacciones entre la nutrición y el genoma humano, se conforma por los campos de la nutrigenética y la nutrigenómica⁴². La nutrigenómica estudia, en términos colectivos, la función de los nutrientes en la regulación de la expresión génica^{43,44}. El principal campo de estudio de la nutrigenómica son las interacciones que se llevan a cabo entre los genes al modificar los factores de transcripción del transcriptoma, la expresión proteica del proteoma y la producción de metabolitos del metaboloma⁴². Para entender mejor la nutrigenómica es útil identificar a los nutrientes (carbohidratos, proteínas, lípidos y compuestos bioactivos) como sustratos que al unirse a sus receptores (también denominados factores de transcripción) señalizan la transcripción del ADN⁴⁴. Por ejemplo, los valores altos de colesterol causan un tercio de todas las enfermedades cardiovasculares en el mundo y se prevé que en el año 2020 las principales causas de muerte a nivel mundial serán enfer-

medades cardiovasculares como infartos, angina y aterosclerosis, entre otras⁴⁵. Una reducción del 10% del colesterol en sangre puede reducir hasta la mitad del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares⁴⁵; la nutrigenómica busca modificar el transcurso de la morbilidad a través de la modificación dietética.

La nutrigenética es el estudio de variaciones en la secuencia de ADN en respuesta a nutrientes específicos, para así lograr desenmascarar las relaciones entre genes individuales y compuestos específicos de la dieta^{43,45}. Un ejemplo de esta interacción es la que existe entre el folato y el gen *MTHFR* (5,10-metilentetrahidrofolato reductasa). El gen *MTHFR* codifica para una enzima que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato; el 5-metiltetrahidrofolato es un cofactor en la remetilación de la homocisteína a metionina. La metionina es un aminoácido esencial, principal fuente de azufre en el cuerpo y que tiene funciones importantes en la modulación de la actividad proteica y celular, la regulación de la expresión génica⁴⁵ y la producción de neurotransmisores⁴⁵. Existe un polimorfismo en el gen *MTHFR* que produce 2 tipos de proteínas: la de referencia (C), que funciona adecuadamente, y la versión termolábil (T), que tiene menor actividad⁴⁵. La población que tiene 2 copias de la secuencia del gen referencia (CC) o 1 copia de cada una (CT) parece tener un metabolismo normal del folato⁴⁵, mientras que la población con 2 copias de la versión defectuosa termolábil (TT) y una ingesta deficiente de folato acumula homocisteína y presenta una deficiencia de metionina, que incrementa el riesgo de padecer un declive cognitivo temprano y enfermedades vasculares como hipertensión y embolias⁴⁵. Los individuos con la versión termolábil (TT) tratados con suplementos de ácido fólico rápidamente metabolizan el exceso de homocisteína restaurando el equilibrio de la metionina⁴⁵.

Con la finalización del proyecto del Genoma Humano en el año 2003 y la secuenciación del genoma humano, se ha vuelto factible la creación de regímenes nutricionales personalizados, basados en la nutrición molecular, factores genéticos y factores epigenéticos. La ciencia de la nutrición pretende crear perfiles nutrigenómicos basados en la secuenciación del genoma de cada paciente en estudios moleculares que se enfocan en los mecanismos de los genes diana y en pruebas de marcadores biológicos, como la exposición ambiental y sus efectos en el cuerpo, la concentración de una hormona en específico o la presencia de sustancias biológicas.

Las pruebas bioquímicas para identificar marcadores biológicos se utilizarán con el fin de obtener parámetros cuantificables de la expresión de ciertos genes en las etapas previas al inicio de una enfermedad, que sirven como índices para evaluar la probabilidad de padecer distintas enfermedades, prevenibles a una edad temprana con un régimen alimenticio adecuado⁴².

La nutrigenómica promete prevenir enfermedades metabólicas como la diabetes o los desórdenes lipídicos. Estos padecimientos, al tener un origen complejo, multifactorial y con un fuerte factor genético, necesitan una atención holística que tome como fundamento del tratamiento el polimorfismo genético propio de cada individuo, con el objetivo de prevenir para evitar tratar. Para alcanzar la generalización del uso de la genética en nutrición será necesario superar obstáculos, entre los que se encuentran la necesidad de comprender adecuadamente los mecanismos moleculares

que controlan la homeostasis a nivel bioquímico, celular y orgánico, y la capacidad de conocer el genoma de los pacientes de forma rápida, confiable y asequible, que permita al personal de salud diseñar regímenes nutricionales adecuados⁴²⁻⁴⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jackson AD, Mclaughlin J. Digestion and absorption. *Surgery*. 2009;27:231-6.
2. Nazaret C, Heiske M, Thurley K, Mazat JP. Mitochondrial energetic metabolism: a simplified model of TCA cycle with ATP production. *J Theor Biol*. 2009;258(3):453-64.
3. Azzone G, Ernster L. Respiratory control and compartmentation of substrate level phosphorylation in liver mitochondria. *J Biol Chem*. 1961;236:1501-9.
4. Weber J, Senior JA. ATP synthesis driven by proton transport in F1F0-ATP synthase. *FEBS Letters*. 2003;545(1):61-70.
5. Wikstrom MF. Proton pump coupled to cytochrome c oxidase in mitochondria. *Nature*. 1977;266(5599):271-3.
6. Kadenbach B, Ramzan R, Wen L, Vogt S. New extension of the Mitchell Theory for oxidative phosphorylation in mitochondria of living organisms. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(3):205-12.
7. Winge DR. Sealing the mitochondrial respirasome. *Mol Cell Biol*. 2012;32(14):2647-52.
8. Simon J, Spanning RJM, Richardson DJ. The organization of proton motive and non-proton motive redox loops in prokaryotic respiratory systems. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777(12):1480-90.
9. Bakker BM, Overkamp KM, Van Maris AJA, Kötter P, Luttik MAH, Van Dijken JP, et al. Stoichiometry and compartmentation of NADH metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiology*. 2001;25(1):15-37.
10. Cammack R. FADH2 as a 'product' of the citric acid cycle. *Trends Biochem Sci*. 1987;12:377-8.
11. Osellame LD, Blacker TS, Duchon MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(6):711-23.
12. Rich PR. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 6):1095-105.
13. Lambeth DO. What is the function of GTP produced in the Krebs citric acid cycle? *IUBMB Life*. 2002;54(3):143-4.
14. Mailloux R, Bériault R, Lemire J, Singh R, Chénier DR, Hamel RD, et al. The tricarboxylic acid cycle, an ancient metabolic network with a novel twist. *PLoS One*. 2007;2(8):e690.
15. Friedkin M, Lehninger AL. Esterification of inorganic phosphate coupled to electron transport between dihydridiphosphopyridine nucleotide and oxygen. *J Biol Chem*. 1949;178(2):611-44.
16. Ohlendorf K. Proteomics of skeletal muscle glycolysis. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(11):2089-101.
17. Bodner GM. Metabolism Part I: Glycolysis or the Embden-Meyerhoff Pathway. *J Chem Educ*. 1986;63(7):566-70.
18. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. Otto Fritz Meyerhof and the elucidation of the glycolytic pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(4):e3.
19. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):34-43.
20. Mackie A, Macierzanka A. Colloidal aspects of protein digestion. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2010;15(1-2):102-8.

21. Katagiri M, Nakamura M. Reappraisal of the 20th-century version of amino acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;312(1):205-8.
22. Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr.* 1998;128(8):1249-52.
23. Newsholme P, Stenson L, Sulvucci M, Sumayao R, Krause M. *Comprehensive Biotechnology*. 2nd ed. Burlington: Academic Press; 2011. p. 3-14.
24. Brosnan JT. Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. *J Nutr.* 2000;130(4s Suppl): 988S-90S.
25. Krebs HA. Metabolism of amino-acids: Deamination of amino-acids. *Biochem J.* 1935;29(7):1620-44.
26. Tretter L, Adam-Vizi V. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase: a target and generator of oxidative stress. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360(1464):2335-45.
27. Hird FJR, Marginson MA. Oxidative deamination of glutamate and transdeamination through glutamate. *Arch Biochem Biophys.* 1966;115(2):247-56.
28. Tapiero H, Mathé G, Couvreur P, Tew KD. Glutamine and glutamate. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(9):446-57.
29. Xi P, Jiang Z, Zheng C, Lin Y, Wu G. Regulation of protein metabolism by glutamine: implications for nutrition and health. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16:578-97.
30. Norberg K, Siesjö BK. Citric acid cycle intermediates and associated amino acids. *Brain Res.* 1975;86:45-54.
31. Eaton S, Bartlett K, Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial b-oxidation. *Biochem J.* 1996;320(Pt 2):345-57.
32. Van der Vusse GJ, Van Bilsen M, Glatz JFC, Hasselbaink DM, Luiken J. Critical steps in cellular fatty acid uptake and utilization. *Mol Cell Biochem.* 2002;239(1-2):9-15.
33. Brand MD. Regulation analysis of energy metabolism. *J Exp Biol.* 1997;200(Pt 2):193-202.
34. Zancan P, Sola-Penna M. Regulation of human erythrocyte metabolism by insulin: cellular distribution of 6-phosphofructo-1-kinase and its implication for red blood cell function. *Mol Genet Metab.* 2005;86(3):401-11.
35. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005;85(3):1093-129.
36. Rooyackers OE, Nair KS. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:457-85.
37. Westerhoff HV, Groen AK, Wanders RJ. Modern theories of metabolic control and their applications. *Biosci Rep.* 1984;4(1): 1-22.
38. Henry SA, Patton-Vogt JL. Genetic regulation of phospholipid metabolism: yeast as a model eukaryote. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1998;61:133-79.
39. Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase - fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem.* 1997;246(2): 259-73.
40. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328-41.
41. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(4):340-51.
42. García-Cañas V, Simó C, León C, Cifuentes A. Advances in nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *J Pharm Biomed Anal.* 2010;51(2):290-304.
43. Bouchard C, Ordoñas JM. Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;108:1-15.
44. Torres-Torres N. La nutrigenómica y la nutrigenética como herramientas para el control de las enfermedades relacionadas con la alimentación. México D.F.: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Dpto. Fisiología de la Nutrición; 2011 Septiembre 27 [consultado 5-10-2014]. Disponible en: http://www.ils-mexico.org/eventos/E94_A3.pdf
45. Astley SB. An introduction to nutrigenomics developments and trends. *Gen Nutr.* 2007;2(1):11-3.