

Nutrición molecular: la nutrigenómica y la Nutrigenética

Robinson Cruz¹

¹Nutricionista. Director del Instituto de Investigación para el Desarrollo de la Nutriología - IIDENUT
Email: robinson.cruz@iidenut.com

Capacidades adquiridas: Al finalizar el artículo, los lectores podrán:

- a. Explicar la evolución de la medicina en relación al desarrollo de la biología.
- b. Explicar las características del ADN y su papel en la transmisión de la información de generación en generación.
- c. Explicar las interacciones existentes entre los componentes de la dieta y el genoma humano y viceversa.

Palabras claves: *Nutrición molecular, nutrigenómica, nutrigenética, biología molecular.*

1. Introducción

Aunque la información relacionada con el impacto del estado de nutrición sobre el estado de salud ha crecido sustancialmente en los últimos años todavía estamos lejos de decir que existe un convencimiento pleno de la importancia de estar bien nutrido. Tanto entre los profesionales de la salud como entre el público general existe todavía una cuota significativamente grande de escepticismo relacionado con la influencia que una buena nutrición puede tener sobre el fortalecimiento de la salud o sobre el combate contra la enfermedad. Persiste la idea que uno solo come para paliar el hambre y que el impacto de los nutrientes sobre la condición de salud de un individuo es un hecho aislado que se restringe únicamente al consumo excesivo de energía, frituras o azúcar. Aunque en cierto modo es comprensible que el público general tenga una idea como esta, puesto que por milenios "nadie ha muerto por comer demás", es absolutamente reprochable que esta misma idea sea moneda corriente entre la mayoría de profesionales de la salud. En este contexto, la nutrición molecular puede parecer ciencia ficción, puesto que explica con el debido sustento que hasta el alimento más inocuo podría tener un impacto negativo en la salud de ciertas personas, bajo ciertas condiciones.

En retrospectiva, es probable como ha sucedido otras veces en la historia de la humanidad, que todavía no estemos preparados para afrontar esquemas tan vanguardistas. La medicina como se conoce hoy en día ha experimentado, en menos de 100 años, un salto cualitativo apoteósico explicado principalmente por el desarrollo de las ciencias biológicas en las cuales se apoya. El auge de la anatomía, fisiología, farmacología entre otras durante el Renacimiento, han servido de base para este crecimiento. En este tiempo se transformó, de un arte empírico y con escasos recursos para modificar en forma favorable para el paciente la evolución natural de su enfermedad, en una profesión científica armada con técnicas cada vez más refinadas y exactas para alcanzar diagnósticos más precisos (1).

Las formas de tratamiento han cambiado de modo paralelo a como la sociedad definía o entendía una enfermedad. Por más de 6 mil años, hemos practicado formas curativas cuyo sustento científico era por decirlo menos muy pobre. Pasamos de la medicina que curaba con oraciones a aquella que cura utilizando sustancias químicas. Recién en los últimos 100 años, el conocimiento en torno a la salud y la enfermedad, por ende a los mecanismos asociados con la manera de fortalecerla y combatirla respectivamente, ha crecido vertiginosamente, abriendo rutas y parcelas de

saber que difícilmente hubiéramos imaginado alguna vez.

Bajo esta coyuntura, el ADN irrumpió para moldear una nueva forma de conocimiento. La piedra angular de esta nueva superestructura en construcción fue colocada hace 58 años sobre un terreno inhóspito para la época debido al poco entendimiento que había en relación a lo que se estaba proponiendo. Los responsables, Watson y Crick, deben haber soñado con el impacto que esto traería para la humanidad, no obstante, cuesta creer que hayan avizorado lo que tenemos hoy en día.

La culminación de la secuenciación del ADN el 14 de abril del 2003, después de 13 años de investigación, \$2.7 billones de dólares en gastos y el concurso de científicos de Gran Bretaña, Japón y los Estados Unidos (2), terminó de fortalecer los cimientos sobre los cuales recién hoy, casi 60 años después empezamos a entender la magnitud de lo encontrado. Siendo el ADN una molécula y siendo a su vez el portador de toda la información a partir de la cual se desarrolla y se mantiene la vida, es lógico entender porque a partir de su identificación plena, la Biología tenía que convertirse en molecular y cómo este cambio ha influenciado todas las ramas que nacen a partir de ella. De hecho, todas las ciencias biológicas han experimentado un impulso inusual a partir de 1953, desde la genética, que es la cuna del cambio, hasta otras ciencias aparentemente menos relacionadas como la Ecología (se está estudiando como el medio ambiente puede generar alteraciones en la estructura genética de un individuo) o la taxonomía (el ADN permite identificar con una precisión casi absoluta a que especie pertenece un individuo), por lo cual resulta increíble imaginar cuanto espacio vacío lleno este conocimiento.

Si antes, los textos de medicina estaban plagados de enfermedades cuyo comportamiento se conocía, pero cuya explicación etiológica solo era hipotética, en el futuro, estas hipótesis probablemente se conviertan en eventos demostrados que afloran del seno de estas nuevas parcelas del saber. Antes solo se podía describir la naturaleza, ahora se puede experimentar con aquella

manipulando nuestro propio ADN. Si en el pasado, la dieta solo representaba un conjunto de alimentos sin más utilidad que la saciedad que producían y sin más impacto en la salud, que la modificación del peso, los años por venir, mostrarán (como ya lo están haciendo), como los componentes químicos presentes en los alimentos, interactúan de diversas formas con los componentes genéticos del cuerpo y como los componentes genéticos del cuerpo nos permiten utilizar más o menos los componentes químicos de los alimentos, entiéndase las áreas de estudio de la nutrigenómica y nutrigenética, respectivamente.

2. Nutrición Molecular

En términos de antigüedad, si las ciencias de la nutrición son algo así como un adolescente entre otras ciencias adultas como la medicina o la farmacología, la nutrición molecular vendría a ser como un recién nacido. No obstante ésta, al igual que otras ciencias ómicas (aquellas ciencias nacidas a partir del estudio del genoma como la proteómica, citómica o metabolómica), está creciendo a un ritmo vertiginoso.

La nutrición molecular es una disciplina nueva que reúne la información proveniente de la investigación genómica, biotecnológica y de los avances en el conocimiento de la bioquímica humana y en particular del metabolismo, que sumado al conocimiento epidemiológico ha dado nuevas luces a los contenidos clásicos de nutrición, de modo que le ha otorgado un considerable dosis de solidez y capacidad predictiva. Esta ciencia, a través de sus dos ramales la nutrigenómica y la nutrigenética, incorpora el uso de las nuevas tecnologías ómicas (transcriptómica, proteómica, metabolómica) de un modo tal que permite explicar el mecanismo por el cual los nutrientes interactúan con los genes y como los genes nos permiten aprovechar mejor los nutrientes.

Este impulso peculiar está abriendo cientos de miles de nuevas rutas para entender lo que antes solo se podía describir. En un futuro que en realidad es hoy, se podrán elaborar "dietas inteligentes" a partir de la información proveniente de una muestra de sangre u otro

tipo de muestra fácilmente obtenible. Esta información, una prospección ómica, permitiría obtener una selección inteligente de dietas variadas, saludables y apetecibles que podrían ser recomendadas por ejemplo para un mes y portarían la carga óptima de compuestos bioactivos que permitiría prevenir o tratar enfermedades.

No obstante, es necesario profundizar en conocimiento en algunos temas puntuales (3):

a. La identificación de genes que puedan tener importancia en el contexto nutricional, por ejemplo genes que puedan regular la saciedad, el apetito, la acumulación de grasa, la generación de proteínas captadoras de nutrientes.

b. La caracterización de mutaciones genéticas que puedan provocar alteraciones nutricionales por ejemplo cambios en la estructura de neurotransmisores, enzimas, o receptores celulares.

c. El desarrollo de animales transgénicos que pueden presentar genes de otras especies o ver modificada la expresión de alguno de sus genes propios mediante la supresión de la misma o provocando en él una mutación que altera la cantidad o la estructura del producto proteico codificado, en otras palabras alimentos "mejorados" genéticamente para proveer más nutrientes, podrían tener errores que se transmitirían al hombre.

d. La evaluación de cómo la composición genética de un individuo puede influenciar en la utilización que este tiene de los nutrientes ingeridos es decir la influencia de los genes en el establecimiento de los requerimientos nutricionales.

e. La evaluación de factores genéticos que puedan tener predisposición a desarrollar enfermedad multifactoriales con componente nutricional.

El desarrollo de las ciencias emergentes, nutrigenómica y nutrigenética, hará posible el manejo de nuevas herramientas para la selección de nutrientes bioactivos y nuevos biomarcadores (4). Sin embargo, el entusiasmo

y la promesa de una nutrición molecular debería contrastarse con la necesidad de validar científicamente los datos que provengan de estas disciplinas y creará la necesidad de educar a los profesionales de la salud para comunicar el valor para el consumidor y además hacerlo dentro de un marco bioético socialmente responsable (5).

Ahora bien, es difícil entender la interacción entre el genoma y la nutrición si antes no quedan suficientemente claros los conceptos básicos sobre el ADN que describiremos a continuación.

ADN

Iniencios este segmento haciendo una breve analogía sobre las formas actuales que tenemos para guardar, transportar y leer la información. Todos estamos familiarizados con una computadora, algunos más y otros menos, pero conforme avancemos en el tiempo, la idea que alguien no la haya usado por lo menos una vez, resultará anecdótico. Cuando utilizamos un programa para procesar textos y activamos la opción de guardar, el procesador de la máquina codifica esa información empleando una serie de códigos que permiten almacenarla en un segmento del disco duro para luego poder leerla nuevamente. Ahora bien, si deseáramos transportar la información podríamos usar un disquete, un disco compacto o un dispositivo USB, cada uno con diferentes capacidades de almacenamiento, un disquete podría almacenar 200 páginas de un libro, mientras que un disco compacto más de 10 mil. Sin embargo, la evolución de la informática, nos ha mostrado que los medios que utilizábamos hace 10 años para transportar información, hoy ni siquiera están disponibles. Además, es necesario contar con el programa que codificó el archivo original si deseamos poder leerlo en otra computadora, es decir, si utilizamos el programa "X" en una computadora para codificar un archivo, y llevamos este archivo a otra computadora, esta deberá poseer el mismo programa "X" para leer la información, porque de otro modo, no lo hará.

Las células, así como la computadoras poseen un programa especial que codifica la información del mismo modo que lo hace un ordenador, utilizando un sistema binario (1 y 0).

Esta información es almacenada en moléculas de ADN de doble cadena. Sin embargo, a diferencia de las computadoras que requieren del programa que codificó el archivo original, todas las células vivas de la Tierra, sin ninguna excepción conocida, pueden leer una molécula de ADN, es decir, si tomamos un fragmento de ADN de una célula humana y lo insertamos en una bacteria o viceversa, la célula será capaz de leer, copiar e interpretar correctamente, la información (7).

El conjunto completo de información almacenada en el ADN se denomina genoma y contiene la información de todas las proteínas que dicho organismo va a sintetizar. Cada célula humana contiene 2 metros de ADN. Casi todo el ADN de una célula eucariota se

encuentra confinado en el núcleo, que ocupa alrededor del 10% del volumen celular.

Componentes de la molécula de ADN

La molécula de ADN está conformada por unidades estructurales denominadas nucleótidos que se van ubicando en pares a lo largo de una cadena de aproximadamente 3,2 x 10⁹ pares; esta cadena va enrollándose como una escalera de caracol.

Cada nucleótido está conformado a su vez por una base (que puede ser purina o pirimidina), un azúcar (que puede ser ribosa o desoxiribosa) y un grupo fosfato. Las bases son Citosina (C), la timina (T) y el Uracilo (U), Adenina (A) y la Guanina (G); éstas se unen de manera complementaria C-G, T-A, U-A, U-G.

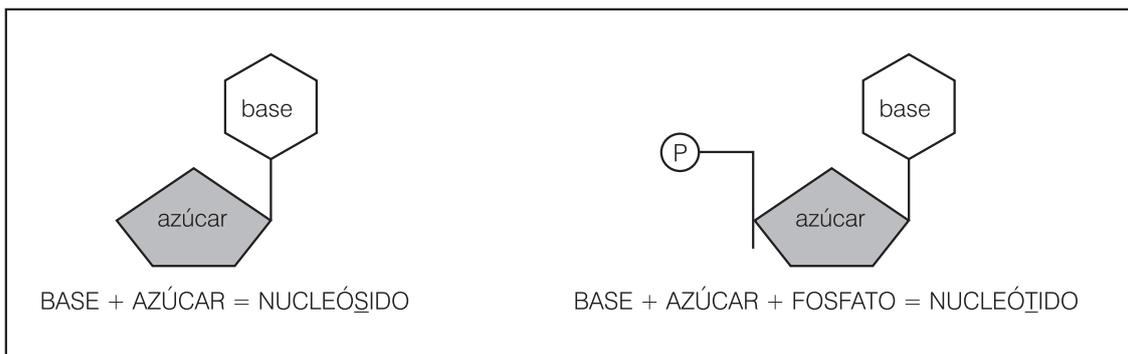


Figura 1. Estructura general de un nucleótido

Estructura de la molécula de ADN

El ADN está formado por dos largas cadenas de polinucleótidos compuestas por cuatro tipos de subunidades nucleotídicas. Cada una de las cadenas permanece unida entre sí por enlaces de hidrógenos que se forman entre las bases de los nucleótidos. Cada cadena se denomina cadena de ADN o hebra de ADN. Los nucleótidos están unidos covalentemente entre sí a través de los azúcares y los fosfatos formando una cadena que constituye el “esqueleto” de azúcar-fosfato-azúcar-fosfato.

La secuencia de nucleótidos en la cadena de ADN posee una direccionalidad determinada, la misma que guía los procesos moleculares por los que la información del ADN es interpretada y copiada en las células. La información siempre se “lee” de izquierda a derecha. Sobre la base del molde de una cadena original, los nucleótidos se van apareando siguiendo una secuencia única y complementaria. Cada G de una cadena se une con una C de la otra y cada T de una cadena se une con una A de la otra.

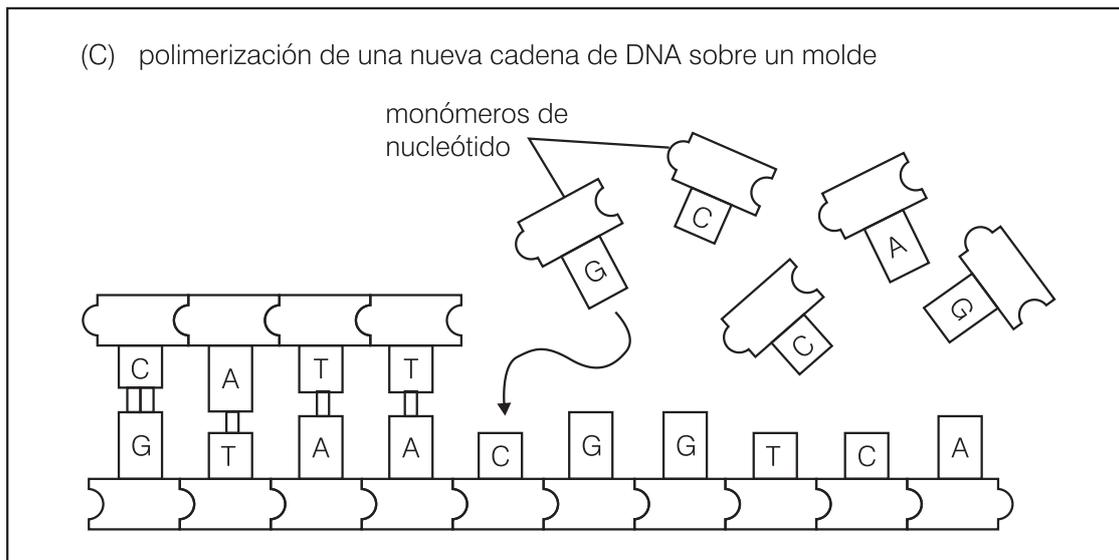


Figura 2. Complementariedad de los nucleótidos que integran las cadenas de ADN

Los polimorfismos (SNP)

La mayor parte de las variaciones que se pueden encontrar en la secuencia del ADN dan bajo la forma de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Éstos consisten en puntos simples de secuencia genómica en los que una gran parte de la población posee un nucleótido mientras que otra gran parte tiene otro. Dos genomas humanos tomadas como muestras al

azar en la población mundial actual diferirán en unos $2,5 \times 10^6$ sitios (1 de cada 1300 pares de nucleótidos). Establecer los sitios del genoma humano que son polimórficos es muy útil para el análisis genético en el cual se pretenda asociar caracteres específicos (fenotipos) a secuencias específicas del ADN con finalidades médicas o científicas.

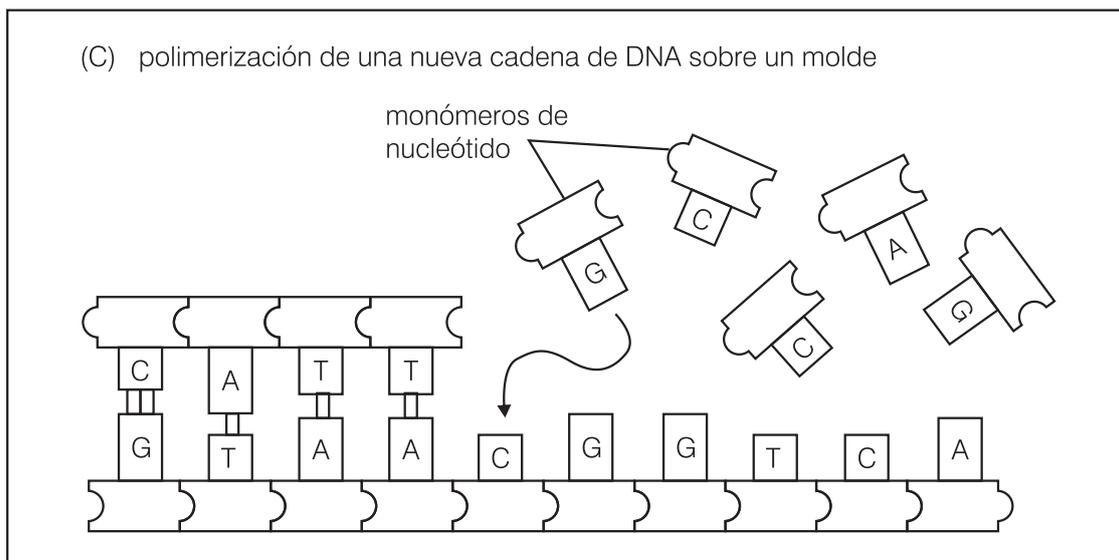


Figura 3. Polimorfismo. Nótese en la base señalada que en lugar de aparecer Adenina (A), aparece Timina (T), lo cual rompe las reglas de complementariedad. Este evento da origen a proteínas con función alterada; si fueran enzimas pueden ser muy activas o muy poco activas.

Genes

Un gen es un fragmento de la secuencia de ADN a partir de cuya información se puede crear una sola proteína. Un gen tiene en promedio 27 mil pares de nucleótidos. Si consideramos que para la fabricación de una proteína se necesitan aproximadamente unos 1300 pares de nucleótidos, tendremos que la mayor parte del resto de ADN de un gen consiste en largas extensiones de ADN no codificante que interrumpen los segmentos relativamente cortos que codifican proteínas.

Del ADN a la proteínas

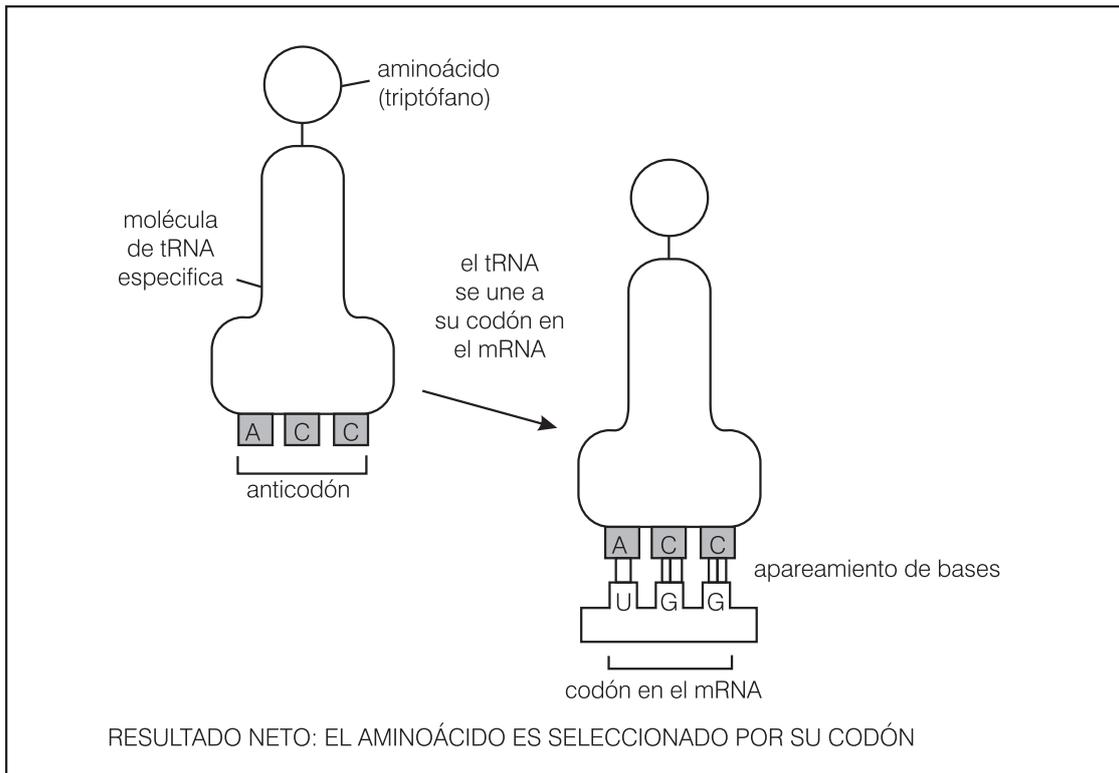
Como ya se ha dicho el ADN está formado por miles de genes cuya función brindar la información necesaria para que se formen miles de proteínas diferentes. Partiendo de una molécula de ADN se requieren dos procesos para obtener una proteína: la transcripción y la traducción.

La transcripción. Consiste en copiar un segmento del ADN (un gen) para formar una molécula nueva denominada Acido Ribonucleico (ARN) que se encuentra codificada de la misma manera que el ADN matriz, es decir, con secuencias de nucleótidos. El ARN se diferencia del ADN en que no posee la base Timina, en cuyo lugar se encuentra el Uracilo; contiene una azúcar ribosa; siempre aparece como una cadena sencilla y es muchísimo más corto que el ADN, puesto que mientras que este último puede tener hasta 250 millones de pares de bases de longitud, el ARN difícilmente supera unos cuantos miles. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, la forma en la cual se acoplan complementariamente los nucleótidos es la misma que ya se ha descrito

para el ADN (a excepción de la Adenina que conjuga con el uracilo).

La traducción. Si bien es cierto, la transcripción es un proceso hasta cierto punto fácil de entender puesto que implica la transferencia de información entre dos moléculas estructural y químicamente semejantes, la traducción por el contrario, significa pasar la información de una lenguaje a otro. La secuencia de aminoácidos de un gen, mRNA, es traducida a una secuencia de aminoácidos de una proteína siguiendo una serie de reglas, conocidas como código genético.

La síntesis de proteína se da a nivel del ribosoma. Todo empieza con el acoplamiento de mRNA con las dos subunidades dissociadas del ribosoma, con lo cual se forma el ARN Ribosomal (rARN). Cada tres bases consecutivas constituyen un codón. Estos codones no reconocen directamente los aminoácidos, requieren de unas moléculas adaptadoras que se unen por una región de su estructura al codón y por otra región de su estructura al aminoácido. Estos adaptadores son un grupo de pequeñas moléculas de ARN conocidas como ARN de transferencia (tARN). La región en contacto con el mRNA posee una secuencia de tres nucleótidos complementarios denominada anticodon. El reconocimiento del aminoácido correcto por parte del tARN depende de unas enzimas llamadas aminoacil-tARN sintetasas, que unen covalentemente cada aminoácido con el tARN apropiado. Existe una enzima para cada aminoácido de modo que el acoplamiento sea específico.



3. La Nutrigenómica

La nutrigenómica es la parte del estudio de la nutrición molecular que se encarga de analizar la influencia que tienen los componentes de la dieta (nutrientes y fitoquímicos) sobre la transcripción, traducción y metabolismo de genes humanos (7), es decir, la influencia de la nutrientes y no nutrientes sobre el genoma de una persona. Esta idea nace a partir de la comprensión corriente que la causa de muchas enfermedades puede explicarse por cambios en la actividad de diversas formas proteica (enzimas, hormonas, receptores, etc).

Los estudios epidemiológicos que han analizado la asociación entre dieta y enfermedades crónicas es abundante, sin embargo, los mecanismos etiopatológicos no están del todo claros, siendo los estudios nutrigenómicos la nueva luz en el camino. Una ensalada de frutas casera puede representar “una bomba química” de sustancias con potencial capacidad para interactuar con el genoma de una persona; tomemos en cuenta

que en los alimentos, además de las sustancias nutrientes (macro y micronutrientes) también podemos encontrar sustancias no nutritivas como flavonoides (existen más de 400 en la naturaleza), terpenoides (comprobada acción antitumoral), lignanos (precursores de fitoestrógenos), sulfidos (anticoagulantes), carotenoides (antioxidantes), cumarinas (antioxidantes), saponinas, curcuminas, ptálicos, fitatos, oxalatos y taninos entre otras sustancias (8).

A nivel celular, el ADN porta la información a partir de la cual se transcribirán, traducirán y generarán proteínas. Desde el inicio de las señales de transcripción este proceso sufre influencia de los elementos del entorno, por tal motivo no es de extrañar el interés por conocer la magnitud de está influencia puesto que un mal proceso de transcripción y/o traducción traería como consecuencia una proteína final alterada con la consiguiente alteración del proceso para el cual está destinada. En este nivel los nutrientes pueden (9):

- a. actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores.
- b. ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando de ese modo las concentraciones de sustratos o intermediarios.
- c. Influir positiva o negativamente sobre las rutas de señalización

Hoy día se acepta la función de los nutrientes en el control postranscripcional y existen muchos ejemplos de esta interacción, aunque no siempre se ha podido definir si los factores regulatorios son los nutrientes en sí, sus metabolitos o cambios hormonales producidos en respuesta a cambios dietéticos (10).

Citemos algunos ejemplos:

- Las dietas deficientes en proteínas pueden disminuir los niveles de ARNm, interferón gamma, interleuquina-2 y el receptor de interleuquina-2 (11).
- El hierro juega un rol fundamental en el control postranscripcional de la expresión del receptor de la transferrina y de la ferritina, en ambos casos ejercido a través de elementos regulatorios situados en las regiones no traducidas de los respectivos ARNm (12,13).
- Los aminoácidos ejercen control directo sobre la expresión de asparagina sintetasa, produciendo un incremento de la proporción de transcripción y de la estabilidad del ARNm (14).
- Los polifenoles del té verde han demostrado que son capaces de bloquear de la ruta NF-kB que está asociada con algunas formas de cáncer de mama (15, 16).

4. La Nutrigenética

Es la parte de la Nutrición molecular que estudia la capacidad que tiene un individuo de utilizar o no, los elementos provenientes de su dieta y como el entendimiento de estas variantes puede ayudar a planificar de mejor manera los tratamientos a seguir. Sabiendo que la

variación genética afecta la tolerancia a los alimentos entre subpoblaciones humanas y puede influenciar los requerimientos dietarios, el estudio genómico ha sustentado la necesidad de individualizar la ingesta para una óptima salud y prevención de las enfermedades sobre la base del genoma individual (17).

La utopía de los nutricionistas ha sido siempre el poder explicar con base científica la gran variabilidad inter e intrapersonal que existe en respuesta a la dieta. Sin embargo, muy pocas veces como ahora, las herramientas son tan abundantes. El tiempo de la nutrición individualizada ha llegado junto con la secuenciación del ADN. Aunque se ha sabido desde hace mucho que las dietas son individualizadas, muy pocos profesionales de la salud han tomado con seriedad este axioma y por el contrario suelen utilizar las mismas pautas dietéticas para tratar diversas patologías, salvo que exista un compromiso vital que amerite una evaluación y una planificación nutricional más exhaustiva. Sin embargo, no debería esperarse que la persona este en estas condiciones para tomar en cuenta la especificidad de la dieta.

A pesar de la gran similitud que tienen los genomas según la especie (humanos, aves, reptiles, etc) y la poca probabilidad que se puedan presentar mutaciones importantes, la presencia de polimorfismos SNP si tiene impacto en como una persona responde frente a un elemento determinado que podrían ser los alimentos o los medicamentos.

Citemos algunos ejemplos

- Existen personas pueden presentar ciertas alteraciones en su metabolismo de lípidos y por ende alteraciones cardiovasculares (18), mientras que otras no.
- Los polimorfismos genéticos pueden hacer que sujetos de la misma raza reaccionen diferente a un mismo estímulo. En un estudio en dos grupos de sujetos de raza negra e hipertensos se aplicó la dieta DASH (Aproximaciones dietéticas para detener la Hipertensión); en función de un SNP presente en uno de los grupos, aquellos con un SNP de tipo AA en el nucleótido 6 del gen de la

angiotensina reaccionaron positivamente (la presión arterial fue controlada), mientras que aquellos con un SNP GG, no reaccionaron (la presión arterial permaneció alta (19).

- Se ha propuesto, que en el cerebro, la glucosa juega un rol sensibilizador involucrado en la regulación de la ingesta de alimentos, pero los mecanismos son desconocidos. En ratones de

laboratorio se encontró que el transportador de glucosa GLUT 2 falló en el control de su ingesta alimentaria en respuesta a la glucosa sugiriendo un rol crucial del GLUT 2 en este proceso. Este estudio mostró que aquellos individuos con una variación genética en su transportador GLUT 2 tienen una mayor ingesta diaria de azúcar que aquellos sin esa variación (20).

Referencias Bibliográficas

1. Cruz R. Fundamentos de la Nutrioterapia Moderna. 1ª edición. Lima 2007
2. Cruz R. De la dietoterapia a la Nutrigenómica: las tareas pendientes. *Renut* 2007 Ago-Dic; 1(2):43-44.
3. De las Cagigas A, Ferreira R, Tam M. *Biología Molecular y Nutrición*. Revista Cubana Aliment Nutr 2002;16(1):69-76.
4. van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol*. 2002 Oct;13(5):517-21
5. Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc*. 2003 Dec;103(12 Suppl 2):S50-5.
6. Alberts B, Jonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Biología Molecular de la Célula*. 4a Edición. Barcelona: Ediciones Omega. 2004.
7. Jiang YG, Liu J. *Advances of nutrigenomics*. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2006 Jan;37(1):22-6.
8. Milner J. Functional foods: the US perspective. *AJCN* jun 2000; 71(6):1654S-1659S.
9. Marti A, Moreno-Aliaga J, Zulet A, Martínez J. Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutr.Hosp*. 2005; 20(3): 157-164.
10. Hesketh JE, Vasconcelos MH, Bermano G. Regulatory signals in messenger RNA: determinants of nutrient-gene interaction and metabolic compartmentation *Br Nutr* 1998;80:307-21.
11. Mengheri E, Nobili F, Crocchioni G, Lewis JA. Protein starvation impairs the ability of activated lymphocytes to produce interferon-gamma. *J Interferon Res* 1992;12(1):17-21.
12. Madani N, Linder MC. Differential effects of iron inflammation on ferritin synthesis of free and membrane-bound polyribosomes in rat liver. *Arch Biochem Biophys* 1992;299:206-13.
13. Thell EC. Iron regulatory elements (IREs): a family of mRNA-coding sequences. *Biochem J* 1994;304:1-11.
14. Jousse C, Bruhat A, Fafournoux P. Amino acid regulation of gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2(4):297-301.
15. Kaput J, Rodriguez R: Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004, 15:16:166-77.
16. Dong Z: Effects of food factors on signal transduction pathways. *Biofactors*, 2000, 12:17-28.
17. Stover Patrick. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *AJCN* 2006 feb; 83(2): 436S-442S.
18. Ordovas J. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *AJCN* 2006 feb; 83(2): 443S-446S.
19. Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, Ard JD, Mortensen RM, Mitchell SR, Conlin PR, Kesari M; DASH collaborative research group. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens*. 2001 Nov;19(11):1949-56.
20. Eny KM, Wolever TM, Fontaine-Bisson B, El-Sohehy A. Genetic variant in the glucose transporter type 2 (GLUT2) is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics*. 2008 Mar 18