

Revisão das rotas metabólicas dos aminoácidos essenciais: individuais, sinérgicos, BCAAs e sulfurados

Review of the metabolic pathways of the essential amino acids: individual, synergistic, BCAAs, and sulfurated

Revisión de las rutas metabólicas de los aminoácidos esenciales: individuales, sinérgicos, BCAA y sulfurados

DOI: 10.55905/oelv22n8-161

Receipt of originals: 07/12/2024

Acceptance for publication: 08/02/2024

Tiago Negrão de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Instituto de Tecnologia de Alimentos, Centro de Ciência e Qualidade de Alimentos Campinas (ITAL)

Endereço: Campinas, São Paulo, Brasil

E-mail: tiagonandr@gmail.com

Bruna Fernanda Damasceno Ramirez

Mestranda em Alimentos e Nutrição

Instituição: Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas (FEA – UNICAMP)

Endereço: Campinas, São Paulo, Brazil

E-mail: bruna.ramirez@outlook.com

Gisele Anne Camargo

Doutora em Tecnologia de Alimentos pela Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas (FEA – UNICAMP)

Instituição: Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL)

Endereço: Campinas, São Paulo, Brazil

E-mail: gisele@ital.sp.gov.br

Maria Teresa Bertoldo Pacheco

Doutora em Ciências da Nutrição Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas (FEA – UNICAMP)

Instituição: Instituto de Tecnologia de Alimentos, Centro de Ciência e Qualidade de Alimentos Campinas (ITAL)

Endereço: Campinas, São Paulo, Brasil

E-mail: mtb@ital.sp.gov.br

RESUMO

Este estudo aborda a importância dos aminoácidos essenciais na bioquímica nutricional, focando em suas funções fisiológicas e impactos no metabolismo, renovação proteica e susceptibilidade a doenças, através de uma ampla revisão bibliográfica. Os achados revelam o papel desses aminoácidos em diversas condições fisiológicas e patológicas, como o envolvimento da fenilalanina e tirosina no envelhecimento cardíaco, da histidina no metabolismo da glicose, e da isoleucina e leucina na massa muscular e metabolismo lipídico. Destaca-se também a influência de dietas específicas na concentração plasmática de aminoácidos, afetando a síntese proteica muscular. Adicionalmente, os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) e sulfurados são apontados por suas funções no metabolismo energético e propriedades antioxidantes, respectivamente. O estudo conclui ressaltando a necessidade de dietas equilibradas e pesquisas adicionais para desenvolver intervenções nutricionais e terapêuticas eficazes, dada a relevância dos aminoácidos essenciais na saúde.

Palavras-chave: Metabolismo Humano de Aminoácidos, Funções Sinérgicas, Aminoácidos de Cadeia Ramificada (BCAAs), Aminoácidos Contendo Enxofre, Turnover Proteico.

ABSTRACT

This study addresses the importance of essential amino acids in nutritional biochemistry, focusing on their physiological functions and impacts on metabolism, protein turnover and susceptibility to diseases, through a broad literature review. The findings reveal the role of these amino acids in various physiological and pathological conditions, such as the involvement of phenylalanine and tyrosine in cardiac aging, histidine in glucose metabolism, and isoleucine and leucine in muscle mass and lipid metabolism. The influence of specific diets on the plasma concentration of amino acids is also highlighted, affecting muscle protein synthesis. Additionally, branched-chain amino acids (BCAAs) and sulfur amino acids are highlighted for their roles in energy metabolism and antioxidant properties, respectively. The study concludes by highlighting the need for balanced diets and additional research to develop effective nutritional and therapeutic interventions, given the relevance of essential amino acids in health.

Keywords: Human Amino Acid Metabolism, Synergistic Functions, Branched Chain Amino Acids (BCAAs), Sulfur-Containing Amino Acids, Protein Turnover.

RESUMEN

Este estudio aborda la importancia de los aminoácidos esenciales en la bioquímica nutricional, enfocándose en sus funciones fisiológicas y sus impactos en el metabolismo, el recambio proteico y la susceptibilidad a enfermedades, a través de una amplia revisión de la literatura. Los hallazgos revelan el papel de estos aminoácidos en diversas condiciones fisiológicas y patológicas, como la implicación de la fenilalanina y la tirosina en el envejecimiento cardíaco, la histidina en el metabolismo de la glucosa y la isoleucina y la leucina en la masa muscular y el metabolismo de los lípidos. También se destaca la influencia de dietas específicas sobre la concentración plasmática de aminoácidos,

afectando la síntesis de proteínas musculares. Además, los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y los aminoácidos azufrados se destacan por su papel en el metabolismo energético y las propiedades antioxidantes, respectivamente. El estudio concluye destacando la necesidad de dietas equilibradas e investigaciones adicionales para desarrollar intervenciones nutricionales y terapéuticas eficaces, dada la relevancia de los aminoácidos esenciales en la salud.

Palabras clave: Metabolismo de Aminoácidos Humanos, Funciones Sinérgicas, Aminoácidos que Contienen Azufre, Recambio Proteico.

1 INTRODUÇÃO

Este estudo buscou uma compreensão abrangente das funções fisiológicas dos nove aminoácidos essenciais, explorando tanto suas funções individuais quanto sua sinergia dentro das vias metabólicas. Essa investigação oferece um conhecimento holístico que é fundamental para a pesquisa em rotas metabólicas, com implicações significativas na fisiologia humana.

Dentro do contexto da fisiologia celular, o turnover proteico desempenha um papel crucial. Esse processo intrínseco envolve a síntese contínua e a degradação de proteínas nas células, contribuindo para a manutenção do equilíbrio proteico intracelular e a vitalidade funcional das células. Pesquisas recentes, como a revisão de Paulussen (2022), destacam a multifacetada resistência anabólica relacionada ao turnover de proteínas musculares, enfatizando a regulação da síntese proteica muscular em resposta a estímulos anabólicos predominantes, como a ingestão de proteínas e a atividade física. Além disso, Gwin (2020) salienta que o turnover proteico é um processo onipresente em todas as células e é fundamental para a substituição de proteínas desgastadas por novas, garantindo a eficiência bioquímica e fisiológica das células. No entanto, perturbações nesse equilíbrio podem ter implicações graves, como o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, oncogênicas e metabólicas.

Além disso, é importante notar a interligação entre os mecanismos da resposta proteína desdobrada e a síntese e regulação lipídica, conforme enfatizado por Moncan (2021). O acúmulo de proteínas mal dobradas ativa proteínas transmembranares do

retículo endoplasmático, com implicações notáveis no metabolismo lipídico. Isso se torna relevante para a compreensão de patologias como neoplasias e doenças neurodegenerativas, estabelecendo uma conexão importante entre o turnover proteico e as vias metabólicas lipídicas.

Portanto, a investigação dos aminoácidos essenciais, o turnover proteico e suas interações com o metabolismo lipídico revelam uma rede intrincada de processos essenciais para a fisiologia humana, representando um campo de pesquisa com implicações] tanto na biologia molecular quanto na medicina clínica e nutrição.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica, de natureza observacional e transversal, concentrou-se na investigação sobre o consumidor plant-based. Utilizou-se as bases Dimensions, SCieLO, Google Acadêmico, Scopus, BDTD e PubMed, empregando termos específicos em inglês contendo nome dos aminoácidos, as vias metabólicas. Baseando-se em critérios de relevância e qualidade, incluindo trabalhos empíricos e revisões teóricas, a pesquisa fez análise dos dados e focou na interpretação e síntese das informações encontradas.

3 RESULTADOS

3.1 MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS:

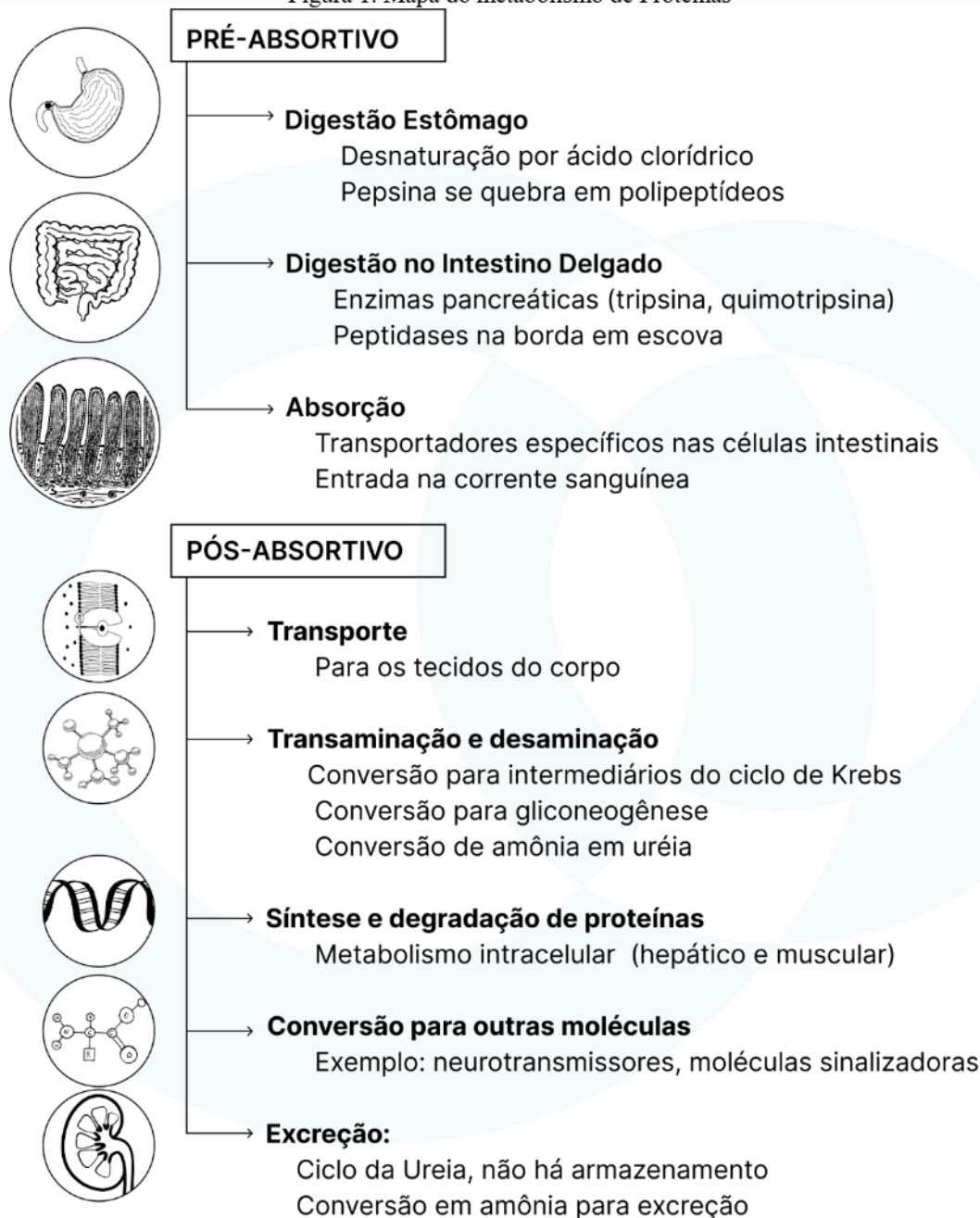
As proteínas, fundamentais para a função celular e a integridade do organismo, passam por diversas modificações após sua tradução. Entre essas modificações, as chamadas modificações pós-traducionais (PTMs) se destacam, especialmente em regiões intrinsecamente desordenadas (IDRs) das proteínas. Estas PTMs têm uma importância singular na regulação das propriedades físicas e funcionais das proteínas, influenciando as interações entre elas e consequentemente a formação de compartimentos celulares especializados. Ao longo dos anos, várias pesquisas buscaram compreender os efeitos das PTMs na separação de fase líquido-líquido (LLPS) de proteínas em diferentes tipos de

corpos celulares, conhecidos como MLOs. Este estudo oferece uma revisão detalhada sobre esses aspectos e destaca o papel crucial das PTMs na regulação das interações proteicas e na formação de organelas celulares sem membrana (MLOs) (Owen e Frank, 2019; Haro, 2019).

3.2 VIAS METABÓLICAS:

A biossíntese proteica, conforme descrita por Alberts (2017), é altamente regulada e envolve a transcrição do DNA para formar mRNA, que é traduzido em proteínas. As proteínas desempenham funções nutricionais cruciais e, em certas situações, podem ser usadas como fonte de energia, como na gliconeogênese durante o jejum prolongado (Leandro, 2013). Esses processos são essenciais para a fisiologia humana e têm relevância na pesquisa em biologia molecular, medicina clínica e nutrição. A Figura 1 ilustra o metabolismo pré-abortivo e pós-abortivo, enquanto a Tabela 1 resume a compreensão dos compostos formados de aminoácidos no metabolismo proteico.

Figura 1. Mapa do metabolismo de Proteínas



Fonte: Adaptado de Tirapegui e Rogero (2007) e Leandro (2013). Ilustrações feita por Bruna Fernanda Ramirez.

Enquanto o Tabela 1 resume a compreensão dos compostos formados de aminoácidos no metabolismo proteico.

Tabela 1. Aminoácidos formam compostos com funções fisiológicas:

Aminoácidos	Composto	Via Metabólica	Função Fisiológica
Arginina, Glicina, Metionina	Creatina	Síntese de Creatina	Síntese de proteína, aumento da massa muscular
Glutamato, Cisteína, Glicina	Glutationa	Síntese de Glutationa	Antioxidante, detoxificação celular
Lisina, Metionina	Carnitina	Síntese de Carnitina	Transporte de ácidos graxos
Vários (proteína globular)	Hemoglobina	Síntese de Hemoglobina	Transporte de oxigênio e CO ₂
Tirosina	Noradrenalina	Síntese de Catecolaminas	Neurotransmissor, respostas ao estresse
Triptofano	Serotonina	Síntese de Serotonina	Regulação do humor, sono
Tirosina	Adrenalina	Síntese de Catecolaminas	Resposta ao estresse, aumento da frequência cardíaca
Tirosina	Melanina	Síntese de Melanina	Pigmentação da pele
Vários (proteína polipeptídica)	Insulina	Síntese de Insulina	Regulação da glicose no sangue
Triptofano	Niacinamida	Síntese de NAD	Coenzima em reações de oxidação-redução
Glutamato	Ácido Gama-amino-butírico (GABA)	Síntese de GABA	Neurotransmissor inibitório
Tirosina	Dopamina	Síntese de Dopamina	Neurotransmissor, regulação do humor e recompensa
Vários (peptídeo)	Oxitocina	Síntese de Oxitocina	Contração uterina, laço social
Vários (peptídeo)	Vasopressina	Síntese de Vasopressina	Retenção de água, vasoconstrição
Vários (peptídeo)	Endorfina	Síntese de Endorfinas	Alívio da dor, sensação de bem-estar
Tirosina	Tiroxina (T3,T4)	Síntese de Hormônios Tireoidianos	Regulação do metabolismo

Fonte: Tirapegui e Rogero (2007) e Leandro (2013)

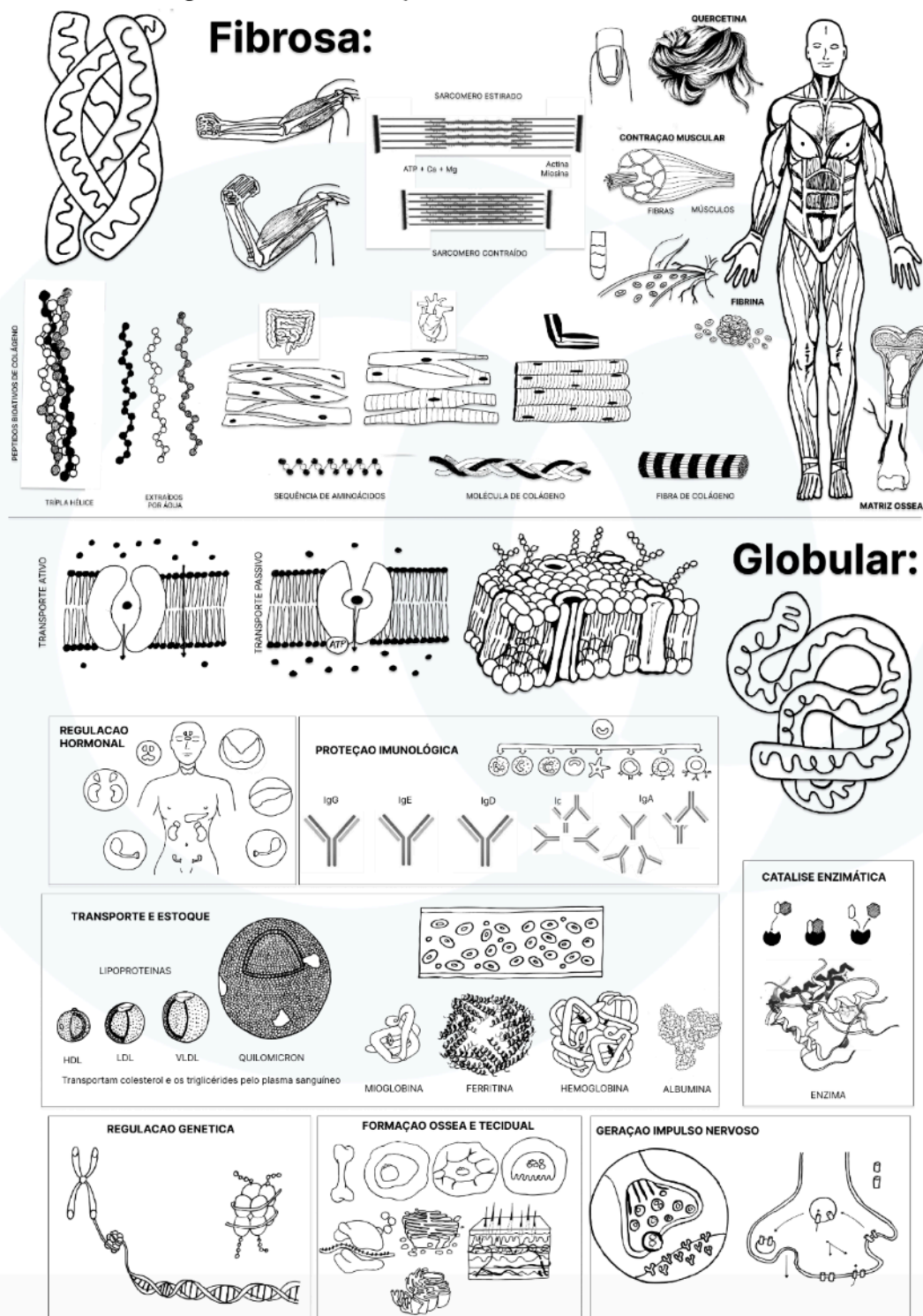
3.3 FUNÇÕES FISIOLÓGICAS:

As proteínas desempenham um papel essencial na fisiologia humana, atuando em diversas funções vitais, divididas principalmente em proteínas estruturais e globulares. As proteínas estruturais garantem sustentação e resistência mecânica às células, tecidos e órgãos, enquanto as globulares, solúveis em água, são responsáveis por funções catalíticas, regulatórias, de transporte, imunológicas e metabólicas, fundamentais para a homeostase do organismo (Tirapegui, 2007; Sgarbieri, 2020). As proteínas constituem cerca de 18% da composição corporal humana, com miosina, actina, colágeno e hemoglobina sendo predominantes, e desempenham um papel crucial na força muscular e metabolização de nutrientes (Burd, 2019).

Vários tipos de colágeno, principalmente do tipo I a IV, são essenciais para a

estrutura de pele, tendões, ossos e ligamentos (Wu et al., 2019). Aminoácidos como leucina, isoleucina e valina são importantes no metabolismo, enquanto serina e glutamina têm funções específicas em células como macrófagos e plasmócitos (Kelly, 2020). Para mais informações sobre o papel vital das proteínas na fisiologia humana e sua importância na homeostase, é recomendável consultar a Figura 2 e o Tabela 1.

Figura 2. Estrutura e Função das Proteínas Fibrosas e Globulares.



Fonte: Adaptado de Tirapegui e Rogero (2007) e Leandro (2013).

Ilustrações feita por Bruna Fernanda Ramirez.



Tabela 2. Síntese, Função e Ação das Proteínas Fibrosas e Globulares

PROTEÍNAS FUNCIONAIS ESTRUTURAIS			
Complexo:	Síntese	Função	Ação
Colágeno	Sintetizados condroblastos, fibroblastos e osteoblastos - células especializadas do tecido cartilaginoso, conjuntivo e ósseo, respectivamente. AA: Glicina, Prolina e Hidroxiprolina.	Resistência, elasticidade	Tecido muscular estriado esquelético, tecido muscular não estriado e tecido muscular estriado cardíaco
Queratina	Células diferenciadas, queratinócitos, do tecido epitelial e invaginações da epiderme para a derme (cabelos e unhas). AA: Cisteína (principal) e mais 20 AA	Proteção e resistência	Formação de Pelos, cabelos e Unhas
Actina e Mio-sina	Tecido muscular estriado esquelético	Contração e Relaxamento Muscular	Contração voluntária do organismo. Estão ligadas aos ossos. Esse tecido é o responsável pela locomoção
Fibrina	Fibrinogênio é produzido no fígado e se transforma em fibrina via proteases plasmáticas. A enzima trombina, que, via proteólise, se converte de fibrinogênio solúvel para fibrina insolúvel	Proteção contra lesão	Agregação plaquetária; atua na modulação da função do endotélio; promove a migração e proliferação de células do músculo liso e representa a principal proteína de fase aguda
PROTEÍNAS FUNCIONAIS GLOBULARES			
Complexo:	Composição	Função	Ação
Hormônios	Glândulas endócrinas	Regulação hormonal	Hormônio do crescimento (GH), antidiurético (ADH), tiroxina (T4), paratormônio, adrenalina, glucagon, insulina, estrogênio, progesterona, prolactina, testosterona.
Anticorpos	Linfócitos B, que se originam na medula, distribuídos pelo sistema linfático.	Proteção imunológica	Reconhecem e ligam-se com antígenos, como vírus e bactérias
Lipoproteínas	Fígado	Transporte de colesterol e triglicérides entre o fígado plasma sanguíneo.	Quilomícrons, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL).
Albumina	Fígado	Transporte e Reserva	Transportador de ácidos graxos livres, aminoácidos, metais, cálcio, hormônios e bilirrubina.
Hemoglobina	Hemácias na medula óssea	Transporte	Transportar oxigênio aos tecidos
Ferritina	Fígado	Estocar moléculas de ferro para subsidiar a produção normal de	Regulação do metabolismo do Ferro

		glóbulos vermelhos do sangue	
Osteonectina osteocalcina	Osteoblastos	Formação Óssea e Tecidual.	Estoque e transporte de cálcio na matriz óssea
Teneurinas (TENS)	No sistema nervoso e são sintetizadas no soma que é o corpo celular do neurônio.	Impulso Nervoso	Fazem sinapses e estimulam impulsos nervosos por meio de mensageiros químicos cerebrais (neurotransmissores)
Proteínas Ribossomais	Núcleo da célula (nucléolo)	Regulam a transcrição e a tradução gênicas	Ocorre por meio de histonas que estão intimamente associadas ao DNA , ou por meio de fatores de repressão ou de fatores que aumentam a transcrição gênica, ou também por proteínas que formam parte das partículas de RNA heteronuclear e dos ribossomos.

Fonte: adaptado de Tirapegu e Rogero (2007) e Leandro (2013)

3.4 REVISÃO DOS AMINOÁCIDOS: ISOLADOS, SINÉRGICOS, BCAAs E SULFURADOS:

Neste estudo, foi empreendida uma análise abrangente e metódica sobre a função e a importância dos aminoácidos essenciais. Para proporcionar uma compreensão profunda e ordenada, os resultados foram sistematicamente organizados e apresentados em Tabelas. A sequência adotada reflete uma progressão lógica de entendimento: iniciou-se com uma revisão focada na função de determinados aminoácidos essenciais quando considerados isoladamente (Tabela 3). Em seguida, realizou-se uma análise sobre o papel sinérgico desses aminoácidos quando atuam em conjunto (Tabela 4). Posteriormente, a atenção se voltou para os BCAAs - aminoácidos de cadeia ramificada, devido à sua relevância e singularidade (Tabela 5) e por fim os aminoácidos sulfurados (Tabela 6).

Tabela 3. Revisão sobre a função de determinados aminoácidos essenciais isoladamente:

Aminoácido		Estudos:		
Fenilalanina e Tiro-sina	A cinética de absorção de fenilalanina e a disponibilidade plasmática de fenilalanina em humanos são moduladas pela digestão de proteínas e, esta modulação, está relacionada com um conjunto de fatores, tais como, os tipos e dose de proteínas da dieta e a idade. (GORISEN, 2020)	O catabolismo desregulado da fenilalanina desempenha um papel fundamental na trajetória do envelhecimento cardíaco (CZIBIK, 2021)	Fenilalanina plasmática elevada prediz mortalidade em pacientes críticos com insuficiência cardíaca (CHEN, 2020)	Papel da fosforilação da tirosina na modulação do metabolismo das células cancerígenas (TADDEI, 2020)
Histidina	Precursora da carnossina no músculo humano e em partes do cérebro onde a carnossina parece desempenhar um papel importante como tampão e antioxidante (BROSSE, 2020)	Essencial para funções de tamponamento de prótons, quelação de íons metálicos, eliminação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, eritropoiese e sistema histaminérgico (HOLECEK, 2020)	O tratamento exógeno com histidina induziu uma redução na expressão de marcadores tumorais relacionados à glicólise (GLUT1 e HK2), inflamação (STAT3), angiogênese (VEGFB e VEGFC) e células-tronco (CD133). (PARK, 2022)	Em humanos, a histidina dietética pode estar associada a fatores que melhoram a síndrome metabólica e tem efeito na absorção de íons. (MORO, 2020)
Isoleucina	A isoleucina aumenta a massa muscular através da promoção da miogênese e deposição de gordura intramiocelular (LIU, 2021)	Alta dose de isoleucina estabiliza tumor PTEN (homólogo de fosfatase e tensina deletado no cromossomo 10) nuclear para suprimir a proliferação do câncer de pulmão (WANG, 2022)	A isoleucina desempenha um papel importante na manutenção da função imunológica. A isoleucina pode induzir a expressão de peptídeos de defesa do hospedeiro (ou seja, β -defensinas) que podem regular a imunidade inata e adaptativa do hospedeiro. Além disso, a administração de isoleucina pode restaurar o efeito de alguns patógenos na saúde de humanos e animais por meio do aumento da expressão de β -defensinas (GU, 2019).	
Leucina	Aumento da ingestão de leucina através da proteína dietética parece ser mais eficaz para preservar a massa muscular e preservar a síntese de proteína muscular (CHOLEWA, 2017); A leucina, mas não a isoleucina ou a valina, afeta os perfis lipídicos séricos e o escurecimento do WAT em camundongos (ZHOU, 2021)			
Lisina	Renovação estrutural celular e a oxidação de leucina e lisina são conservadas de forma semelhante em humanos com restrição de proteína, e uma resposta semelhante de conservação ocorre em termos de extração de primeira passagem pelo leito esplâncnico (WAN, et al 2019)	Sob condições de ingestão limitada de lisina na dieta, a microflora intestinal pode desempenhar um papel importante no metabolismo da lisina humana. Novos métodos necessitam ser investigados para avaliar a produção de lisina pela microflora intestinal e a transferência para o hospedeiro. (WAN, 2019)		



Metionina	A metionina é essencial para o metabolismo do câncer. As células cancerígenas dependem da metionina exógena para o metabolismo proliferativo e na ausência do aminoácido, a homocisteína é capaz de sintetizar a metionina. (KAISER,2020) A metionina é uma dependência metabólica das células iniciadoras do tumor. (WANG, 2021)	A restrição de metionina como uma abordagem nutricional personalizada para o tratamento de pacientes com câncer (WANDER E HOBSON, 2020) A metionina é comumente vista apenas por seu papel inicial na tradução de proteínas, possui funções adicionais significativas. Ela atua como antioxidante celular, estabilizador de proteínas e participa do reconhecimento de superfícies proteicas. Apesar de sua importância, seu papel é frequentemente subestimado pelos bioquímicos (ALEDO, 2019).	Metabolismo da metionina e metiltransferases na regulação do envelhecimento e prolongamento da vida em todas as espécies (PARKHITKO, 2019) Entre a interação da metionina com aminoácidos aromáticos em proteínas, descobriram que 70% das estruturas no Protein Data Bank têm essa interação e 40% apresentam uma ponte Met-aromática. Essas pontes são cruciais para estabilizar e proteger estruturas proteicas, auxiliando no reconhecimento molecular e na transferência de elétrons (WEBER e WARREN, 2019).	Dietas deficientes em metionina podem ser uma estratégia nutricional útil em pacientes com diabetes. A restrição alimentar de metionina na melhora da resistência à insulina, homeostase da glicose, estresse oxidativo, metabolismo lipídico, via das pentoses fosfato (PPP) e inflamação, com ênfase no fator de crescimento de fibroblastos 21 e na proteína fosfatase 2A sinais e autofagia em diabetes. (YIN, 2018) A privação de metionina é sugerida como uma estratégia para regular os parâmetros metabólicos de saúde (GREEN e LAMMING, 2019).
Cisteína	A cisteína é conhecida como um aminoácido proteinogênico porque atua como um bloco de construção de cerca de 2% das proteínas e desempenha um papel importante nos processos biológicos realizados em nosso corpo (REHMAN, 2020)	O aminoácido cisteína contribui ativamente para a remodelação metabólica do câncer em três níveis diferentes. (BONIFÁCIO, 2021)	Cisteína e Arginina tem ação antibacteriana e neutralização de LPS. (CHEN, 2019)	Cisteína degradada pela microbiota intestinal em Sulfeto de Hidrogênio (H₂S), importante para manter a integridade da camada de muco, porém quando em excesso se torna prejudicial para a saúde intestinal.(BLACHIER, 2020)
Treonina	Não encontramos evidencia em estudo com humanos.			
Valina	A pré-diabetes é caracterizada por alterações específicas na concentração e na produção corporal total de valina. (KNEZEK, 2022)			

Triptofano	Suplementação de L-Triptofano, ômega 3, magnésio e vitaminas do complexo B na diminuição dos sintomas de ansiedade (DE ANDRADE, 2018) As vias metabólicas do triptofano são alteradas na obesidade e estão associadas à inflamação sistêmica (CUSSOTTO, 2020) O metabolismo do triptofano é um integrador fisiológico que regula os ritmos circadianos, movido a tempo e luz e organiza o relógio central biológico. O metabolismo do triptofano como um ponto potencial para intervenção farmacológica para modular fenótipos associados a ritmos circadianos interrompidos (PETRUS, 2022).	O triptofano modula o neurotransmissor da serotonina sendo vital para regulação emocional, fome, sono e dor, bem como, motilidade colônica e secretora no intestino. Os catabólitos do triptofano da via de degradação da quinurenina também modulam a atividade neural e são ativos na cascata inflamatória sistêmica. Auxiliam no desenvolvimento dos sistemas nervoso central e entérico. A desregulação de triptofano desempenha um papel central na patogênese de muitos distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Os micróbios intestinais influenciam o metabolismo do triptofano direta e indiretamente, com mudanças correspondentes no comportamento e na cognição. (ROTH, 2021)
-------------------	---	--

Fonte: os autores

Tabela 4. Revisão sobre a função sinérgica entre aminoácidos essenciais em conjunto

Referência:	Aminoácido	Método	Resultado
Bifari (2017)	Alanina, Fenilalanina, Hidroxiprolina, Isoleucina, Leucina, Metionina, Sarcosina, Tirosina e Valina	Ensaio dietético randomizado	A dieta para perda de peso diminuiu a concentração plasmática de aminoácidos. A dieta normoproteica teve maior diminuição do que a dieta hiperproteica. Perda de peso foi associada à diminuição nas concentrações de 7 aminoácidos e 4 outros aminoácidos.
Mariotti (2019)	Aminoácidos essenciais	Avaliou o impacto de dietas veganas no aporte proteico para idosos	Maior risco de ingestão inadequada de proteínas na velhice e estratégias para melhora de propriedades anabólicas foram insuficientes devido à baixa biodisponibilidade e menor taxa de aminoácidos essenciais.
Romano (2019)	Aminoácidos essenciais e não essenciais	Experimento in-vivo utilizando três dietas específicas com diferentes relações EAA/NEAA	A expectativa de vida do camundongo foi inversamente correlacionada com a porcentagem de NEAA introduzida em cada dieta.
Gwin (2020)	Aminoácidos essenciais	Estudo cruzado randomizado, duplo-cego, consistindo em dois déficits de energia com avaliação de síntese de proteína muscular	Ingestão elevada de aminoácidos essenciais em comparação com o padrão aumenta o status de proteína do corpo todo, porém a síntese de proteína muscular não se alterou.
Church (2020)	L-fenilalanina, L-tirosina	Revisão de quatro estudos com que usaram infusões constantes e iniciadas de L-fenilalanina e L-tirosina para determinar a taxa sintética	Uma grande variedade de formatos e alimentos contendo EAA/proteína, grandes aumentos nas concentrações periféricas de EAA são

Zheng, et al (2016)	Aminoácidos essenciais	fracionada de proteína muscular (FSR), WBPS e concentrações circulantes de EAA. Ensaio dietético randomizado	necessários para conduzir a um aumento robusto na síntese de proteína muscular e corporal total. A dieta para perda de peso diminuiu a concentração plasmática de aminoácidos. A dieta normoproteica teve maior diminuição do que a dieta hiperproteica. Perda de peso foi associada à diminuição nas concentrações de 7 aminoácidos e 4 outros aminoácidos.
Liu (2022)	BCAA, fenilalanina, triptofano	Meta-análise de 6 coortes avaliando dados de metabólica para índice de massa corporal (IMC) e obesidade. Seguimento de estudo in-vivo com 8 perfis de dieta.	Quatro vias metabólicas, BCAA, fenilalanina, triptofano e vias metabólicas fosfolipídicas, são alteradas na obesidade e a restrição de BCAAs dentro de uma HFD pode prevenir o desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina em camundongos.
Domic (2022)	Aminoácidos essenciais	Avaliou o impacto de dietas veganas no aporte proteico para idosos	Maior risco de ingestão inadequada de proteínas na velhice e estratégias para melhora de propriedades anabólicas foram insuficientes devido à baixa biodisponibilidade e menor taxa de aminoácidos essenciais.

Fonte: os autores

Tabela 5. Revisão sobre a função fisiológica dos BCAAs:

Estudo	Objetivos	Discussão e Resultados	Conclusões
Baranyi (2016)	Explorar a relação entre a redução dos BCAAs e a sintomatologia depressiva.	BCAAs estão relacionados à sintomatologia depressiva em pacientes, destacando a importância desses aminoácidos no metabolismo energético.	Os BCAAs desempenham um papel importante no metabolismo energético e podem estar associados à sintomatologia depressiva em pacientes.
Bifari (2017)	Avaliar os efeitos da suplementação de EAAs e BCAAs no metabolismo e na saúde.	A suplementação de EAAs e BCAAs tem impacto direto em tecidos periféricos e proporciona benefícios significativos para a longevidade e a saúde metabólica. Os efeitos variam de acordo com as condições metabólicas anabólicas e catabólicas.	A suplementação de EAAs e BCAAs oferece benefícios importantes para a saúde e o metabolismo, considerando-se o contexto metabólico específico.

Bifari e Nisoli (2017)

Analisar os efeitos dos BCAAs em situações metabólicas anormais.

Os BCAAs têm efeitos variados e até opostos, dependendo dos estados metabólicos dos indivíduos. A modulação adequada dos distúrbios metabólicos pode tornar as intervenções com BCAAs mais eficazes.

Os efeitos dos BCAAs são influenciados pelas condições metabólicas e, portanto, é crucial considerar o estado metabólico dos pacientes ao realizar intervenções com BCAAs.

Cummings et al. (2018)

Avaliar os efeitos da redução de BCAAs na dieta em ratos saudáveis e obesos.

A redução de BCAAs na dieta melhora a tolerância à glicose e retarda o ganho de massa gorda.

A redução de BCAAs na dieta pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis e obesos.

Cuomo (2022)

Investigar os efeitos dos altos níveis de BCAAs em diversas condições.

Altos níveis de BCAAs estão associados a resistência à insulina, diabetes tipo 2, obesidade e certos tipos de câncer. Dietas com alto teor de BCAAs estão relacionadas a distúrbios metabólicos, enquanto aquelas com baixo teor podem favorecer a saúde metabólica.

Os níveis de BCAAs na dieta podem influenciar o risco de várias condições metabólicas, e uma dieta com baixo teor de BCAAs pode ser benéfica para a saúde metabólica.

Jennings (2016)

Investigar a associação entre a ingestão habitual de BCAA e parâmetros metabólicos.

A ingestão habitual de BCAA está inversamente associada a parâmetros de resistência à insulina, inflamação e pressão arterial.

A ingestão regular de BCAA pode ter efeitos benéficos na saúde cardiometabólica, refletidos na melhora da resistência à insulina, redução da inflamação e pressão arterial.

Kato (2018)

Identificar os aminoácidos limitantes em atletas de resistência após exercícios prolongados.

Os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) podem ser os principais aminoácidos limitantes na necessidade diária de proteína para homens treinados em resistência.

Esses achados podem ter implicações importantes para a nutrição e suplementação adequada de atletas.

Yu (2021)

Investigar os efeitos metabólicos dos BCAAs e a relação com isoleucina e valina.

Cada BCAA tem efeitos metabólicos distintos, e reduzir isoleucina e valina melhora a saúde metabólica em camundongos obesos.

A redução de isoleucina e valina pode ser uma abordagem para melhorar a saúde metabólica e prevenir a obesidade e diabetes.

Zheng et al. (2016)

Investigar a influência da dieta na concentração plasmática de aminoácidos.

Dietas normoproteicas podem levar a maiores reduções dos aminoácidos em comparação com dietas hiperproteicas.

A dieta desempenha um papel importante na concentração plasmática de aminoácidos, e dietas normoproteicas podem ser mais eficazes em reduzir os níveis de aminoácidos.

Fonte: os autores.

Tabela 6: Revisão sobre a função fisiológica dos Sulfurados

Referência	Objetivo	Metodologia	Discussão	Resultados
Heinecke, J. W. et al., 1987	Investigar o papel dos aminoácidos contendo enxofre na produção de superóxido e modificação de LDL por células musculares lisas arteriais.	Medição da produção de superóxido e modificação de LDL em culturas de células musculares lisas arteriais de macaco.	Aminoácidos contendo enxofre podem desempenhar um papel na aterogênese.	Células musculares lisas arteriais de macaco produzem O ₂ ⁻ e modificam LDL por um processo dependente de L-cistina.
Bauchart-Thevret, Caroline et al., 2009	Discutir a evidência do metabolismo de Aminoácidos Sulfurados -AAS no Trato Gastrointestinal - TGI e sua importância funcional e nutricional na função e doenças intestinais.	Revisão de estudos in vivo em porcos jovens e outros estudos relacionados.	Importância do metabolismo intestinal de metionina e cisteína para o crescimento da mucosa intestinal.	TGI é um local significativo para o metabolismo de AAS. A deficiência de AAS afeta o crescimento da mucosa intestinal.
Sagbas e Sahiner, 2019	Sintetizar CDs (Pontos de Carbono) dopados com N- e S- a partir de aminoácidos para potenciais aplicações biomédicas.	Síntese de CDs via técnica de microondas a partir de diferentes aminoácidos e caracterização usando várias técnicas.	CDs têm potenciais aplicações biomédicas, incluindo capacidade antimicrobiana.	CDs foram sintetizados com sucesso com propriedades variáveis com base no aminoácido usado.
Kim, Ji-Han et al., 2020	Determinar as atividades antioxidantes de aminoácidos contendo enxofre representativos.	Ensaio antioxidantes in vitro, incluindo atividades de eliminação de radicais e atividades de quelatação de metais.	Aminoácidos contendo enxofre têm potenciais habilidades antioxidantes.	A cisteína mostrou as atividades antioxidantes mais altas entre os aminoácidos testados.
Blachier, Francois et al., 2020	Determinar a faixa de ingestão ótima e segura de metionina e cisteína em proteínas dietéticas e suplementos.	Revisão do metabolismo de metionina e cisteína nos tecidos corporais e seu impacto em várias atividades biológicas.	O metabolismo da metionina impacta o metabolismo lipídico e está associado a doenças cardiovasculares e esteato-hepatite.	O metabolismo de metionina e cisteína determina as concentrações de vários metabólitos com várias atividades biológicas.
Xu, Qing et al., 2020	Investigar o papel do HNF4α na determinação da sensibilidade do câncer de fígado à restrição de metionina.	Supressão de HNF4α ou enzimas SAA em linhas de câncer de fígado e observação dos efeitos.	HNF4α regula o metabolismo hepático de SAA e afeta a sensibilidade do câncer de fígado à restrição de metionina.	HNF4α dita a sensibilidade do câncer de fígado à restrição de metionina.

Fonte: os autores.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão das vias bioquímicas dos aminoácidos e suas funções fisiológicas é fundamental para corrigir rotas e eventos metabólicos alterados. A avaliação dos níveis plasmáticos de aminoácidos, em comparação com valores de referência, facilita a

investigação de suas funções. Isso pode contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e tratamentos especializados para disfunções fisiológicas. Além disso, exames bioquímicos, como a metabolômica aplicada à nutrição, podem proporcionar uma visão mais aprofundada e auxiliar no diagnóstico de patologias relacionadas.

4.1 FUNÇÕES INDIVIDUAIS DOS AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS:

Cada aminoácido essencial desempenha um papel único e vital no corpo humano. Por exemplo, a fenilalanina e a tirosina estão envolvidos em processos críticos como a modulação da absorção, o catabolismo relacionado ao envelhecimento cardíaco, e a regulação do metabolismo em células cancerígenas.

A histidina, além de ser precursora da carnosina, é crucial para várias funções fisiológicas, como tamponamento de prótons e eritropoiese.

Isoleucina, leucina e lisina são fundamentais na manutenção da massa muscular e função imunológica.

4.2 FUNÇÃO SINÉRGICA ENTRE AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS:

A interação entre diferentes aminoácidos essenciais pode ter implicações significativas na saúde humana. Por exemplo, a combinação de certos aminoácidos pode influenciar a perda de peso, a biodisponibilidade de nutrientes em dietas específicas, e até a longevidade.

4.3 AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA (BCAAs):

Os BCAAs (leucina, isoleucina e valina) são críticos para o metabolismo energético e podem influenciar condições como depressão, resistência à insulina e obesidade.

A suplementação de BCAAs pode ter efeitos benéficos na saúde metabólica,

dependendo das condições metabólicas específicas do indivíduo.

4.4 AMINOÁCIDOS SULFURADOS:

Esses aminoácidos são importantes na prevenção de doenças cardiovasculares e na regulação de diversas funções metabólicas.

Estudos mostram que os aminoácidos sulfurados têm um papel fundamental na aterogênese e no metabolismo antioxidante.

5 CONCLUSÃO

Este estudo ressalta a importância fundamental dos aminoácidos essenciais na nutrição e saúde humana. As descobertas ampliam nossa compreensão sobre como esses nutrientes trabalham tanto individualmente quanto em conjunto, revelando implicações para dietas personalizadas e intervenções terapêuticas. A pesquisa também destaca a necessidade de considerar o equilíbrio e a combinação adequada de aminoácidos em dietas para otimizar a saúde e prevenir doenças. Essas descobertas são particularmente relevantes no contexto da nutrição experimental, fornecendo uma base para futuras pesquisas e aplicações práticas na área da saúde e nutrição.

AGRADECIMENTOS

Processo FAPESP n. 2020/ 07015-7

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, Bruce et al. **Biologia molecular da célula**. Artmed Editora, 2017.
- ALEDO, Juan C. Metionina em proteínas: A Cinderela dos aminoácidos proteinogênicos. *Ciência das Proteínas*, v. 10, pág. 1785-1796, 2019.
- BARANYI, Andreas et al. Branched-chain amino acids as new biomarkers of major depression-a novel neurobiology of mood disorder. **PloS one**, v. 11, n. 8, p. e0160542, 2016.
- BAUCHART-THEVRET, Caroline; STOLL, Barbara; BURRIN, Douglas G. Intestinal metabolism of sulfur amino acids. **Nutrition research reviews**, v. 22, n. 2, p. 175-187, 2009.
- BIFARI, Francesco et al. Amino acid supplements and metabolic health: a potential interplay between intestinal microbiota and systems control. **Genes & nutrition**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2017.
- BLACHIER, Francisco; BEAUMONT, Martin; KIM, Eunjung. Cysteine-derived hydrogen sulfide and intestinal health: a question of endogenous or bacterial origin. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 22, no. 1, pg. 68-75, 2019.
- BONIFÁCIO, Vasco DB et al. Cysteine metabolic pathways: druggable targets in cancer. **British Journal of Cancer**, v. 124, no. 5, pg. 862-879, 2021.
- BROSNAN, Margaret E.; BROSNAN, John T. Histidine metabolism and function. **The Journal of Nutrition**, vol. 150, no. Supplement_1, page 2570S-2575S, 2020.
- BURD, Nicholas A. et al. Dietary protein quantity, quality, and exercise are key to healthy living: a muscle-centric perspective across the lifespan. **Frontiers in Nutrition**, p. 83, 2019.
- CHEN, Fang et al. Roles of conserved amino acid residues in reduced human defensin 5: cysteine and arginine are indispensable for its antibacterial action and LPS neutralization. **ChemMedChem**, v. 14, no. 15, pg. 1457-1465, 2019.
- CHEN, Wei-Siang et al. Elevated plasma phenylalanine predicts mortality in critical patients with heart failure. **ESC Heart failure**, v. 7, n. 5, p. 2884-2893, 2020.
- CHOLEWA, Jason M. et al. Dietary proteins and amino acids in the control of the muscle mass during immobilization and aging: role of the MPS response. **Amino Acids**, v. 49, p. 811-820, 2017.

CHURCH, David D. et al. Essential amino acids and protein synthesis: insights into maximizing the muscle and whole-body response to feeding. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3717, 2020.

CUMMINGS, Nicole E. et al. Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids. **The Journal of physiology**, v. 596, n. 4, p. 623-645, 2018.

CUOMO, Paola et al. Role of branched-chain amino acid metabolism in type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, p. 4325, 2022.

CUSSOTTO, Sofia et al. Tryptophan metabolic pathways are altered in obesity and are associated with systemic inflammation. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 557, 2020.

CZIBIK, Gabor et al. Dysregulated phenylalanine catabolism plays a key role in the trajectory of cardiac aging. **Circulation**, v. 144, n. 7, p. 559-574, 2021.

DE ANDRADE, Eduarda Aparecida Franco et al. L-Tryptophan, omega 3, magnesium and B vitamins in reducing anxiety symptoms. Online ID. **Journal of psychology**, v. 12, no. 40, p. 1129-1138, 2018.

DOMIĆ, Jacintha et al. Perspective: Vegan Diets for Older Adults? A Perspective On the Potential Impact On Muscle Mass and Strength. **Advances in Nutrition**, v. 13, n. 3, p. 712-725, 2022.

GORISSEN, Stefan HM et al. Protein type, protein dose, and age modulate dietary protein digestion and phenylalanine absorption kinetics and plasma phenylalanine availability in humans. **The Journal of nutrition**, v. 150, n. 8, p. 2041-2050, 2020.

GREEN, Cara L.; LAMMING, Dudley W. Regulation of metabolic health by essential dietary amino acids. **Mechanisms of ageing and development**, v. 177, p. 186-200, 2019.

GU, Changsong et al. Isoleucine plays an important role for maintaining immune function. **Current Protein and Peptide Science**, v. 20, n. 7, p. 644-651, 2019.

GWIN, Jess A. et al. Muscle protein synthesis and whole-body protein turnover responses to ingesting essential amino acids, intact protein, and protein-containing mixed meals with considerations for energy deficit. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2457, 2020.

HARO, Diego; MARRERO, Pedro F.; RELAT, Joana. Nutritional regulation of gene expression: Carbohydrate-, fat-and amino acid-dependent modulation of transcriptional activity. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 6, p. 1386, 2019.

HEINECKE, JW et al. O papel dos aminoácidos contendo enxofre na produção de superóxido e modificação da lipoproteína de baixa densidade pelas células musculares lisas arteriais. *Revista de Química Biológica*, v. 21, pág. 10098-10103, 1987.

HOLEČEK, Milan. Histidine in health and disease: metabolism, physiological importance, and use as a supplement. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 848, 2020.)

JENNINGS, Amy et al. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: a twin study. *International journal of cardiology*, v. 223, p. 992-998, 2016.

KAISER, Peter. Methionine dependence of cancer. *Biomolecules*, v. 10, n. 4, p. 568, 2020.

KELLY, Bete; PEARCE, Erika L. Aminoativos: como os aminoácidos apoiam a imunidade. *Metabolismo celular*, v. 32, n. 2, pág. 154-175, 2020.

KATO, Hiroyuki et al. Branched-chain amino acids are the primary limiting amino acids in the diets of endurance-trained men after a bout of prolonged exercise. *The Journal of nutrition*, v. 148, n. 6, p. 925-931, 2018.

KIM, Ji-Han et al. In vitro antioxidant actions of sulfur-containing amino acids. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 13, n. 1, p. 1678-1684, 2020.

KNEZEK, Savanah et al. Prediabetes Is Associated with Specific Changes in Valine Metabolism. *Current Developments in Nutrition*, v. 6, n. Supplement_1, p. 34-34, 2022.

LEANDRO, Carol et al. **Fisiologia da Nutrição na Saúde e na Doença-da Biologia Molecular ao Tratamento: Nutrição, Atividade Física e Qualidade de Vida.** In: Atheneu. Atheneu, 2013. p. 249-263.

LIU, Ming et al. Restricting Branched-Chain Amino Acids within a High-Fat Diet Prevents Obesity. *Metabolites*, v. 12, n. 4, p. 334, 2022.

LIU, Shuge et al. Isoleucine increases muscle mass through promoting myogenesis and intramyocellular fat deposition. *Food & function*, v. 12, n. 1, p. 144-153, 2021.

MARIOTTI, François; GARDNER, Christopher D. Dietary protein and amino acids in vegetarian diets—A review. *Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 2661, 2019.

MONCAN, Matthieu et al. Regulation of lipid metabolism by the unfolded protein response. *Journal of cellular and molecular medicine*, v. 25, n. 3, p. 1359-1370, 2021.

MORO, Joanna et al. Histidine: A systematic review on metabolism and physiological effects in humans and different animal species. **Nutrients**, v. 12, no. 5, pg. 1414, 2020.

OWEN, Izzy; SHEWMAKER, Frank. The role of post-translational modifications in the phase transitions of intrinsically disordered proteins. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 21, p. 5501, 2019.

PARK, Yusun et al. Impact of exogenous histidine treatment on hepatocellular carcinoma cells. **Cancers**, v. 14, no. 5, pg. 1205, 2022.

PARKHITKO, Andrey A. et al. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging cell*, v. 18, n. 6, p. e13034, 2019

PAULUSSEN, Kevin JM et al. Anabolic resistance of muscle protein turnover comes in various shapes and sizes. **Frontiers in nutrition**, v. 8, p. 615849, 2021.

PETRUS, Paul et al. Tryptophan metabolism is a physiological integrator regulating circadian rhythms. **Molecular Metabolism**, v. 64, p. 101556, 2022.

REHMAN, Tahniat et al. Cysteine and homocysteine as a biomarker of various diseases. *Food science and nutrition*, v. 8, no. 9, p. 4696-4707, 2020.

ROMANO, Claudia et al. Influence of diets with varying essential/nonessential amino acid ratios on mouse lifespan. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1367, 2019.

ROTH, William et al. Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 2973, 2021.

SAGBAS, Selin; SAHINER, Nurettin. Carbon dots: preparation, properties, and application. In: *Nanocarbon and its Composites*. Woodhead Publishing, 2019. p. 651-676. WAN, 2019

SGARBIERI, Valdemiro Carlos et al. **Envelhecimento, saúde e cognição humana: importância da dieta, da genética e do estilo de vida**. SciELO-Editora da Unicamp, 2021.

TADDEI, Maria Letizia et al. Role of tyrosine phosphorylation in modulating cancer cell metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, v. 1874, no. 2, pg. 188442, 2020.

TIRAPEGUI, Julio; ROGERO, Marcelo Macedo. **Metabolismo de proteínas. Fisiologia da nutrição humana. Aspectos básicos, aplicados e funcionais**, Editora Atheneu; 1ª edição, 2007.

WAN, Junhu et al. Functions and mechanisms of lysine crotonylation. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 23, n. 11, p. 7163-7169, 2019.

WANDERS, Desiree; HOBSON, Katherine; JI, Xiangming. Methionine restriction and cancer biology. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 684, 2020.

WANG, Hongsha et al. Paying for the greater good?—What information matters for Beijing consumers' willingness to pay for *plant-based* meat?. **Foods**, v. 11, n. 16, p. 2460, 2022.

WANG, Ou; SCRIMGEOUR, Frank. Willingness to adopt a more *plant-based* diet in China and New Zealand: Applying the theories of planned behaviour, meat attachment and food choice motives. **Food quality and preference**, v. 93, p. 104294, 2021.

WEBER, David S.; WARREN, Jeffrey J. The interaction between methionine and two aromatic amino acids is an abundant and multifunctional motif in proteins. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 672, p. 108053, 2019.

WU, Leping et al. Mechanism and effects of polyphenol derivatives for modifying collagen. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 5, n. 9, p. 4272-4284, 2019.

XU, Qing et al. HNF4 α regulates sulfur amino acid metabolism and confers sensitivity to methionine restriction in liver cancer. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 3978, 2020.

YIN, Jie et al. Metabolic regulation of methionine restriction in diabetes. **Molecular nutrition & food research**, v. 62, n. 10, p. 1700951, 2018.

YU, Deyang et al. The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine. **Cell metabolism**, v. 33, n. 5, p. 905-922. e6, 2021.

ZHENG, Yan et al. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. **International journal of epidemiology**, v. 45, n. 5, p. 1482-1492, 2016.

ZHOU, Xiao et al. Promotion of novel *plant-based* dishes among older consumers using the 'dish of the day' as a nudging strategy in 4 EU countries. **Food Quality and Preference**, v. 75, p. 260-272, 2019.