

Nutrigenomik: Genotipten Fenotipe Beslenme Etkisi

Gülşah KOÇ¹

Öz

Nutrigenomik, belirli besin bileşenlerinin ve/veya biyoaktif maddelerin, vücuda alındıktan sonra oluşturdukları biyolojik yanıtları anlamak ve çözümlmek için moleküler teknikler kullanan yeni bir disiplindir. Organizmadaki metabolik süreçlerde, besin yanıtının doğru anlaşılması, öncelikle hücresel düzeyde mümkündür. Gen/gen ifadesi-protein-metabolit ve çevre ilişkisini kurarak, besinlerin etkisini bir bütün olarak inceleyebilmek için ‘omik’ teknolojilerinden faydalanılmaktadır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik teknolojileri ile mikrobiyota analizleri, kişiye özgü beslenme uygulanabilmesi için önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. ‘Omik’ teknolojileri ve mikrobiyota çalışmalarından elde edilen tüm bilimsel verileri bir araya getiren nutrigenomik disiplini, bir kişinin sağlık durumu temelinde belirli biyolojik gereksinimlere yönelik, kişiye özgü beslenme önerileri sunmaktadır. Gen-diyet etkileşimi çözümlendikçe, çok sayıda kompleks ve kronik hastalığı önleyebilmek veya hastalıkların etkilerini azaltabilmek için uygun beslenme reçeteleri oluşturulacaktır. Bu derlemede, nutrigenomik teknolojiler çerçevesinde, besin maddelerinin organizma üzerindeki etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nutrigenomik, Omik Teknolojiler, Mikrobiyota

The Impact of Nutrigenomics From Genotype to Phenotype

Abstract

Nutrigenomics is a new discipline that uses molecular techniques to understand and analyze the biological responses that certain nutrients and / or bioactive substances form after they enter the body. A correct understanding of the nutritional response in the metabolic processes in the organism is primarily possible at cellular level. ‘Omic’ technologies are utilized to examine the effect of nutrients as a whole by establishing gene / gene expression-protein-metabolite and environment relationship. Genomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic technologies and microbiota analysis provide important results in order to apply personalized nutrition. Nutrigenomic brings together all the scientific data from omic technologies and microbiota studies to offer a person-specific nutritional advice to specific biological needs based on a person’s health status. As the gene-diet interaction is resolved, appropriate nutritional prescriptions will be developed to prevent numerous complex and chronic diseases or reduce the effects of diseases. This review aims to give information about the effects of nutrients on the organism within the framework of nutrigenomic technologies.

Keywords: Nutrigenomics, Omic Technologies, Microbiota

¹Dr. Gülşah KOÇ, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adres: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul. Tel: 444 1 428 e-posta: gulsahkoc@aydin.edu.tr

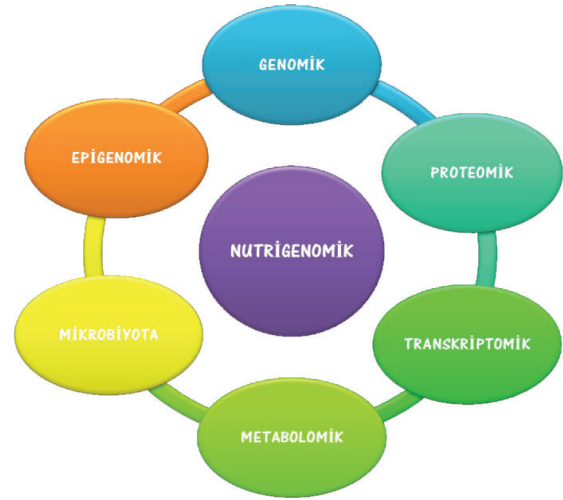
Giriş

2003 yılında insan genom projesinin neticelendirilmesi ile ortaya çıkan genomik bilgi ve ilerleyen süreçte çok sayıda araştırmanın katkısı ile ‘gen-çevre’ etkileşiminin, bireyin sağlığı için ne derece önemli olduğu anlaşılmıştır. Sağlığı etkileyen çevresel faktörlerden biri de beslenmedir. Genetik ve beslenme alanlarında kaydedilen gelişmeler, besin maddelerinin metabolizmadaki moleküler etkilerinin incelenmesine olanak sağlamıştır (1, 2).

Beslenme, metabolizma ve gen ifadesi arasındaki etkileşim, vücut homeostazının korunması için zorunludur. Beslenme ile ilişkili birçok hastalığın, çok sayıda gen ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (3,4). Genetik varyasyon, diyet yanıtında kişiden kişiye ayrılmanın temel kaynağıdır. Genetik varyasyonun, gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini anlamak ve beslenmeye bağlı bozukluklar için risk faktörlerini tanımlamak, nutrigenomik disiplininin bir parçasıdır (5).

Nutrigenomik; genler, beslenme ve sağlık arasındaki ilişkileri inceler. Bir başka ifadeyle, nutrigenomik, “gıdaların, bir bireyde genetik bilginin ekspresyonunu nasıl etkilediği ve bireyin genetik yapısının besin metabolizması ve diğer biyoaktif bileşenlere nasıl tepki verdiğinin araştırılması” olarak tanımlanmaktadır (6).

Nutrigenomik, besin – gen etkileşimini üç alanda inceler. Birincisi, besin maddeleri, reseptörler ile etkileşerek DNA’ya bağlanabilen bir transkripsiyon faktörü gibi davranabilir ve gen ifadesini değiştirebilir. İkincisi, besin maddeleri, gen ifadesini etkileyen epigenetik etkileşimler (DNA metilasyonu ve kromatin yeniden şekillenmesi gibi) yaratabilir. Üçüncüsü ise bireyler arasındaki genetik varyasyonlar (tek nükleotid polimorfizm) nedeniyle diyet yanıtına verilen cevap değişebilir (7). Diyete karşı verilen tüm bireysel yanıtlar, nutrigenomik alanına yardımcı teknolojiler (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, epigenomik ve mikrobiyota) ile aydınlatılabilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Nutrigenomik ve ‘omik’ teknolojileri

Bu teknolojilerle elde edilen bilgilerin hayata geçirilmesi, kompleks ve/veya kronik hastalıkları önleme ve tedavi etmede daha etkin bir yol izlenmesine ve bireylerin daha sağlıklı bir yaşam sürmesi için ‘kişiye özel beslenme’ düzeni oluşturulmasına olanak sağlayacaktır. Genlere uygun beslenme, koruyucu hekimlik uygulamalarının da etkinliğini artıracaktır.

Beslenme ve Genomik

Bir organizmada bulunan genlerin tümünü (genom) incelemek için kullanılan yöntemler bütününe genomik denir. Genomik, genomların yapısına, işleyişine, haritalanmasına ve düzenlenmesine odaklanan disiplinler arası bir bilim alanıdır. Genomik teknolojiler, bireyler arasında DNA baz dizilişi bakımından bazı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ortalama her 1000 bazda bir oluşan en basit genomik farklılıklara ‘tek nükleotid polimorfizmleri’ (SNP) denilmektedir. Genetik polimorfizmler, hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler. Bazı gen polimorfizmleri bir hastalık riskini artırırken, bazıları azaltabilmekte, bazı polimorfik aleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken risk yaratabilmektedir (8,9). Son yıllarda, bireylerin genetik profili ile besin metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların temelinde, beslenme ve gen arasındaki ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Genetik yapıya uygun olmayan bir diyet, bazı hastalıkları aktive edebilmektedir (10).

İnsan genomu, enerji metabolizması, tokluk ve iştah, büyüme, besin emilimi ve diğer birçok beslenmeyle ilgili süreçlerde etkili, çok sayıda genetik varyanta sahiptir. Genetik varyasyondan fenotipik ifadeye yansımaya anlayabilmek için bir sistem yaklaşımı kullanmanın önemi vurgulanmaktadır (10).

Genetik alt yapıya sahip rahatsızlıklardan biri laktoz intoleransıdır. Dünya nüfusunun çoğunluğunda, laktaz enzimi biyosentezi yaşla birlikte azalmaya başlar (11). İlginç olarak, Avrupa nüfusunun çoğunda, bireylerin erişkinlik döneminde, laktaz sentez yeteneğini yeniden kazandıkları görülmektedir. MCM6 genindeki varyantlar (rs4988235 ve rs182549 - C / T (-13910) ve G / A (-22018), laktaz geninin yaklaşık 14 kb ve 22 kb yukarısında bulunmaktadır ve bu SNP'ler, laktaz gen transkripsiyonunu düzenlemede fonksiyonel rol almaktadırlar (12). MCM6 geni, laktaz gen promotörünün bir güçlendiricisi (enhansır) olarak işlev görmektedir. Yaşla birlikte bu güçlendirici etkinin azalması ve laktoz intoleransı gelişmesi beklenirken, MCM6 gen varyantları taşıyan bireylerde, laktaz geninin ekspresyonunun arttığı ve dolayısıyla intoleransın gelişmediği gözlenmektedir (12,13). Yine de her iki değişken için de süt ürünleri tüketimi ile mutlak bir korelasyon yoktur. Çünkü laktoz intoleransında, diğer genetik faktörler (gen-gen etkileşimleri), protein ekspresyonundaki değişiklikler ve diyet faktörleri (süt ürünlerindeki laktoz miktarı, hazırlama yöntemi vb.) gibi birçok etken yer almaktadır.

Gen-besin etkileşiminin daha karmaşık bir örneği ise, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki mutasyonlardır. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar. MTHFR, folat metabolizmasında görevli önemli bir enzimdir. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini %30 azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda plazma homosistein düzeyi artmaktadır. Yüksek homosistein düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. İnsanda düşük folat düzeyinin, nöral tüp defektleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (14). Ancak, folat düzeyinin sağlık üzerine etkilerini belirlemek için yapılan çok sayıda genetik çalışmaya rağmen, gebelik sırasında folat alımı için genetik temelli diyet önerileri bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra, son çalışmalar

MTHFR C677T varyantı ve yüksek tansiyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (14). MTHFR aktivitesi için bir kofaktör olarak görev alan riboflavin (B2 vitamini) takviyesinin, özellikle MTHFR C677T varyantı olan hipertansif bireylerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (15).

Grönland'ın Arktik bölgelerinde yaşayan bir grup yerli insan (eskimo), besin alımı ve genetik adaptasyonun bir örneği olarak gösterilmiştir. Eskimolar, diyetlerinde düşük oranda sebze, meyve ve diğer karbonhidratlar, yüksek oranda protein ve yağ tüketerek yaşamaktadırlar. Beslenme düzenlerindeki yiyecekler, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır. Yüksek oranda yağ tüketimine rağmen, eskimolarda düşük düzeylerde kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Yapılan bir araştırmada (16), çalışmaya katılan neredeyse tüm Eskimolar da, yağ asitleri desaturaz (FADS) genlerinde çeşitli varyantlar bulunmuştur; ancak bu varyantlar Avrupalıların sadece % 2'sinde görülmektedir. FADS varyantları, çoklu doymamış yağ asitleri omega-3 ve omega-6'nın üretimini düşürmektedir, muhtemelen bu çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle yüksek oranda alımı dengeliyi sağlamaktadır. Bu varyantlar, LDL kolesterol seviyelerini de düşürmektedir. FN3KRP genindeki bir varyant, çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarda alınmasından kaynaklanan artan oksidatif strese karşı koruma ile ilişkilidir. Eskimo popülasyonunda, TBX15 geninde bulunan varyantların ise kahverengi ve beyaz adipositlerin farklılaşmasında rolleri olduğu bulunmuştur. Bu farklılaşmanın Eskimolarda, soğuk iklim adaptasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Eskimo beslenme düzeninin sağlık etkileri, popülasyonun kendine özgü genetik yapısıyla yakından ilişkilidir ve bu nedenle diğer popülasyonlara doğrudan bu diyetin uygulanması uygun değildir (17). Beslenme ve genetik arasındaki ilişkinin farklı coğrafik koşullara göre değişkenlik gösterdiği çok açık bir şekilde anlaşılmaktadır.

Obezite, genom üzerinde beslenme düzeni etkisinin en fazla gösterildiği hastalıktır. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda obezite oluşumunda genetik faktörlerin yüksek oranda rol aldığı belirtilmektedir. Obezite oluşumuna etki eden genlerden biri de 'yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen (FTO)'dur. FTO geni, 9 ekzon içermekte olup 16. kromozomda yer almaktadır. Özellikle birinci introndaki

varyasyonlar, beden kitle indeksi (BKİ), vücut ağırlığı ve bel çevresine etki ederek tüm vücutta yağ birikmesine aracılık eder. Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerde yüksek orandaki ekspresyonu, bu genin hipotalamik-hipofiz-adrenal aks'ta görev aldığını, vücut ağırlığının ve tokluk hissinin düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. FTO ile ilişkili SNP'lerin iştah kontrolünde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle FTO geninin 1. intronunda yer alan rs9939609 numaralı mutasyonun, bireylerde tokluk hissinin oluşumunda bozukluğa neden olduğu ve bu kişilerde yemek yeme kontrolünün kaybolduğu belirlenmiştir (18,19, 20). FTO rs9939609 varyantın, leptin oluşumunu engelleyerek tokluk yanıtın oluşmasını engellediği ve obezite oluşumuna neden olduğu çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir (21). Claussnitzer ve arkadaşları (22), FTO rs1421085 T-C varyantının, adiposit öncü hücrelerinde, mitokondriyal termojenezi baskılayan genler IRX3 ve IRX5'in ekspresyonunu etkilediğini göstermişlerdir, bu durum adiposit öncü hücrelerinin, enerji depolayan beyaz adiposit hücrelere dönüşmesiyle sonuçlanmıştır. Bu nedenle, FTO rs1421085 varyant kişileri, obezite açısından risk grubunda görülmektedir. Diyet formüle edilirken, sağlık durumuyla ilişkili bir genetik varyantla ilgili mekanizmanın tam olarak bilinmesi ve kişiye özel beslenme oluşturulması önemlidir. Genomik teknolojisi, genetik profile özgü beslenme programı oluşturulması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Beslenme ve Transkriptomik

Transkriptom; belli bir zamanda bir hücre veya dokudaki gen transkriptlerinin (mRNA) tümünü ifade eder. Transkriptomik ise, mRNA transkriptlerinin eş zamanlı incelenmesidir ve bir örnekte bulunan mRNA miktarına bağlı olarak genlerin seçilmiş bir alt grubunun veya tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir (23). Bilindiği üzere tüm vücut hücrelerimizde yer alan nükleer DNA aynı olmasına karşın dokuya özgü olarak gen ekspresyonu değişkendir. Genler etkilerini, mRNA transkripsiyonu yani gen ifadesi ile ortaya çıkarırlar. Diyetle alınan besinlerin, gen ifadesi üzerine etkisi, son yıllarda çoğunlukla mikroarray teknolojisi ile gösterilmektedir. Günümüzde, transkriptomik, birçok biyolojik işlemi düzenleyebilen kodlayıcı olmayan RNA'ların varlığından dolayı özellikle önem kazanmaktadır. Genomik çalışmaların aksine, bir organizma için tek bir transkriptom yoktur, ancak her hücre için bir tane vardır ve belirli çevresel

durumlarda değişebilir. Çok sayıda kodlayıcı olmayan RNA'nın (yaklaşık 70.000) düzenleyici işlevlerinin keşfiyle, yeni bir çalışma alanı açılmıştır. Transkriptomikler, gen regülasyonundaki kontrolün son noktası olarak bilinmektedir (24). Bu derlemede, besinsel uyaranlara verilen yanıtlar gen ifadesi açısından örneklerle açıklanmaya çalışılacaktır.

Batı tipi doymuş yağ asitlerinin (SFA) yer aldığı diyet ile beslenen, abdominal yağlanması fazla olan kilolu erkek ve kadınlardan oluşan bir çalışma grubunda, tekli doymamış yağ asitlerinin (MUFA) çokça yer aldığı Akdeniz tipi bir diyet, sekiz hafta süreyle uygulanarak, gen ifadesi-transkriptom açısından değişikliklerin belirlenmesi amacıyla bir araştırma yapılmıştır. Batı tipi diyetle karşılaştırıldığında, Akdeniz tipi diyet ile beslenen kişilerde, oksidatif fosforilasyon, B hücre reseptör sinyalizasyon ve endositoz sinyalizasyonda rol oynayan genlerin ifadesi azalmıştır. Akdeniz diyeti ile beslenen katılımcıların kan örneklerinde, sekiz haftanın sonunda daha düşük proinflatuar protein konsantrasyonlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Böylece, SFA'nın, MUFA ile yer değiştirmesi sonucu, hücrelerde metabolik stresin azaldığı ve bu durumun bireylerin sağlığını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (25).

Menopoz sonrası dönem içerisinde yer alan kadınlarda yapılan bir çalışmada, yüksek doz saflaştırılmış soya izoflavonları ile beslenmeden önce ve sonra, kan lenfositlerinden elde edilen transkriptomlar, mikroarray teknolojisi ile karşılaştırılmıştır. Postmenopozal kadınlarda, diyetle alınan soya izoflavonlarının, çok sayıda gende ekspresyon değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir. En dikkat çeken gen ekspresyon değişiklikleri, artmış hücre farklılaşması, artmış cAMP sinyali, artmış steroid hormon reseptör aktivitesi ve G-protein-bağlı protein metabolizması ile ilgilidir (26). Postmenopozal kadınların metabolizmasına göre bu değişikliklerin fonksiyonel önemini özel olarak değerlendirmek için ileri çalışmalar gereklidir.

Pagmantidis ve ark.'nın sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada, orta düzeyde selenyum içeren 6 haftalık bir diyet desteğinin, özellikle protein biyosentezinde görev yapan genlerin ekspresyonunda küçük ancak saptanabilir değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (27).

Epidemiyolojik çalışmalar, brokoli gibi lahanagillere ait sebze tüketiminin kanser gelişim riskini azaltabileceğini göstermiştir. Laura M. ve ark, yaptıkları bir çalışmada, brokolide bulunan bir fitokimyasal olan sülföranın, prostat kanseri hücrelerinde anti-proliferatif ve pro-apoptotik yanıtları indüklediğini göstermişlerdir. Normal prostat epitel hücreleri, androjen bağımlı prostat kanseri hücreleri ve androjenden bağımsız prostat kanseri hücreleri, sülföran ile muamele edilerek mRNA sekanslama yapılmış ve transkriptom profilleri belirlenmiştir. Sülföran tedavisi, prostat kanseri hücrelerinde yukarı regüle edilen genlerin ekspresyonunu azaltmıştır (28). Bunlardan en önemlisi, bir transkripsiyon faktörü olan özgün protein (spesifite protein-Sp1)'dir. Sp1, hücre farklılaşması, hücre büyümesi, apoptoz, immün yanıt, DNA hasarına yanıt verme ve kromatin yeniden modellenmesi gibi birçok hücresel sürece dâhil olan bir transkripsiyon faktörüdür (29). Sp1 protein ifadesi yaşla birlikte azalır, ancak tümörlerde yüksek oranda eksprese edilir. Sp1 transkripsiyon faktörünün, çeşitli hücresel süreçlerde karsinogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28, 29). Sp1 gen ifadesinin, prostat kanseri hücrelerinde, Sülföran tedavisi ile önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Sülföran diyetle alınabilen bir antikanser ajanı olarak umut verici bir fitokimyasaldır (28).

Beslenme ve Proteomik

mRNA düzeylerinin, kodlanmış proteinin aktivitesini yansıtmaması ve post-translasyonel modifikasyonlar ile ilgili bilgi sağlayamaması proteomik alanının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Proteomik, belli bir zamanda belli bir yerde bulunan tüm proteinlerin yapılarını, yerleşimlerini, miktarlarını, translasyon sonrası modifikasyonlarını, doku ve hücrelerdeki işlevlerini, diğer proteinlerle ve makro moleküllerle olan etkileşimini sunan bir disiplindir. Genomiğin aksine dinamik bir kavram olan proteomik, farklı koşullarda hücre, doku veya vücut sıvılarındaki proteinlerin kantitatif analiz teknolojisi olarak da tanımlanabilir (30). Proteomiklerin gıda endüstrisinde araştırma potansiyeli giderek daha fazla artmaktadır. Aslında, proteomik disiplini yeterince bilinmeden önce de fenilketonüri (FKÜ) gibi hastalıklara karşı uygun diyet programları oluşturulmaktaydı. FKÜ doğumsal bir protein metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Karaciğerden salgılanan fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeni ile fenilalanin

aminoasiti metabolize edilememektedir. Bu neden ile plazma fenilalanin düzeyi normalin 20-30 katı kadar artmaktadır (31). Fenilalanin metabolize edilememesi bu vakalarda zekâ geriliği ve diğer nörolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. FKÜ, yenidoğan beslenmesi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. FKÜ'lü bireylerin diyetlerinde fenilalanin miktarı yüksek olan et, süt ve bunların ürünleri, yumurta, kurubaklagiller, kuruyemişler çıkarılmakta, orta düzeyde fenilalanin içeren tahıllar sınırlandırılmakta, fenilalanin içeriği düşük olan sebze ve meyveler bireyin yaşına ve alışkanlıklarına uygun olarak belirli miktarlarda verilmektedir. Bireyin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan protein ise fenilalanin içermeyen özel aminoasit karışımlarından sağlanmaktadır (32). Günümüzde, proteom analizinin, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, yaşlanma ve intrauterin fetal gerilik gibi insanlarda beslenme ile ilgili temel sorunları çözmede önemli bir rol oynaması beklenmektedir (33).

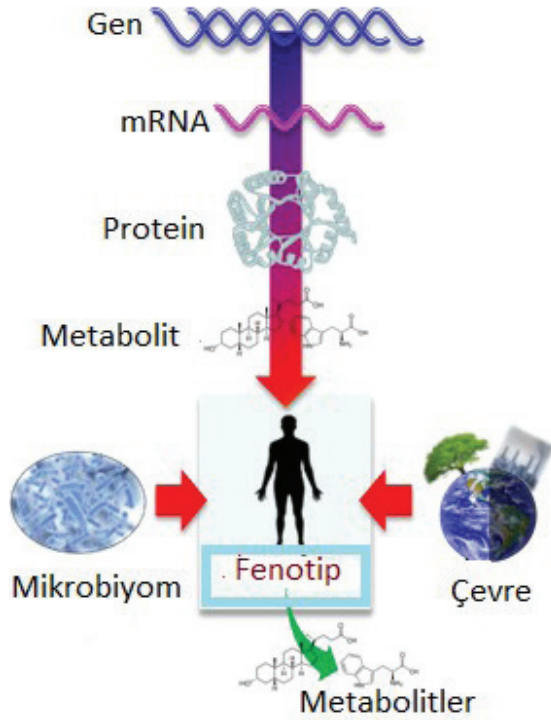
Diyabet araştırmalarında uygulanan proteomik analizlerin bir örneği, nükleer reseptör süper ailesi üyelerinden peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) protein çalışmasıdır. PPAR, lipit metabolizmasında ve enerji homeostazında rol oynayan genleri düzenleyen reseptör protein ailesidir (Transkripsiyon faktörleri). PPAR proteinlerinin üç alt tipi (alfa, beta, gama), ayrı genler tarafından kodlanır ve farklı dokular tarafından eksprese edilir (34). PPAR α , başlıca lipit metabolizması ve enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. PPAR α , adipoz doku, karaciğer, kalp, vasküler endotelial hücreler, iskelet kas hücreleri ve monosit/makrofajlarda yüksek miktarda eksprese edilmektedir (35,36). PPAR β , lipit ve glukoz homeostazı ile damar bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve hemen her dokuda eksprese edilir (37). PPAR γ , adiposit proliferasyonu, glukoz homeostazı, hücre döngüsü kontrolü, karsinogenez, ateroskleroz ve enflamasyonda önemli rolü olan düzenleyici bir proteindir. Başlıca bulunduğu dokular, adipoz doku, bağırsak, damar endoteli, ve düz kas hücreleridir. PPAR- γ ekspresyonu diğer dokulara göre adipoz dokuda 20 kat daha yüksektir (37). PPAR γ ligandları, adiposit hücrelerden glukoz homeostazı üzerinde etkili olan hormonların salgılanmasını da düzenlemektedirler. PPAR γ ligantları, adipoz dokuda yağ asitlerinin depolanmasını, iskelet

kası ve karaciğer gibi adipoz olmayan dokularda ise harcanmamasını tetiklemektedir. PPAR γ agonistlerinin, insülin direnci gelişmiş bireylerde, karaciğer, çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde, glukoz kullanımını artırdığı ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Tiazolidindion sınıfı ilaçlar (TZD) diyabet tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış PPAR γ agonistleridir (38, 39, 40). Beslenme ile ilgili çalışmalarda genomik ve proteomik teknolojilerinin uygulanması - hücre kültürlerinde, hayvanlarda ya da insanlarda - belirli bir besin, tedavi ya da diyete cevap veren belirli belirleyicileri (biyo-belirteçler) tanımlamak için büyük bir potansiyele sahiptir. Proteom analizi protein ekspresyonundaki değişiklikleri gösteren hedef proteinleri veya metabolik yolları bulmaya yardımcı olduğundan, bu tür çalışmalar ticari ilaç araştırmalarında özellikle kullanılmaktadır.

Beslenme ve Metabolomik

Hüresel bilgi, genomik DNA'dan mRNA transkriptlerine çevrilir ve daha sonra proteinlere dönüştürülür. Genden proteine uzanan bu süreç, bireylerin fenotipini açıklamaya yetmemektedir. Biyokimyasal reaksiyonların ara ürünleri olan metabolitler, hücre içerisinde gerçekleşen çok sayıda farklı metabolik olayın işleyişi hakkında bilgi vermektedir. Molekül ağırlıkları 50-1500 Da arasında olan metabolitler; peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipitler, steroidler, ve alkaloidler gibi moleküllerdir. Metabolom, genomun son ürünüdür ve belirli bir fizyolojik durumda, hücre, doku veya organizmada bulunan metabolitlerin toplamından oluşmaktadır (Şekil 2). Metabolomik, biyoloji, kimya ve matematik içeren multidisipliner bir alandır (41). Metabolik profillemeye ile seçilen bir biyokimyasal süreçteki metabolitlerin analizi yapılabilmektedir. Metabolomik analizlerinde; serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı, lenf sıvısı, safra, gaita, tükürük gibi farklı örnek tipleri kullanılabilir. Tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü, hastalık teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntemdir. Metabolomik teknoloji ile sadece hastalık tanısı değil, aynı zamanda kökeni de ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır. Genomik, transkriptomik ve proteomik çalışmalar sonuç odaklıyken, metabolomik çalışmalar neden-sonuç ilişkisi odaklıdır (42).

Metabolomik teknoloji ile aydınlatılmaya çalışılmış hastalıklardan biri non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'dir. Karaciğerde, alkol dışı nedenlere bağlı olarak gelişen aşırı yağlanma, NAFLD olarak tanımlanır. Tedavi edilmediğinde inflamasyon ve hüresel hasarın eklenmesi non-alkolik steatohepatit (NASH) sendromuna yol açar. Bu süreç, siroz ve hepatoselüler karsinom da dâhil olmak üzere daha ileri düzeyde karaciğer hastalıklarına neden olabilir (43). Yapılan araştırmalar neticesinde, Patatin benzeri fosfolipaz 3 (PNPLA-3) gen polimorfizminin karaciğer yağlanmasına neden olduğu gösterilmiştir. PNPLA3 geni, yağ hücrelerinde (adipositler) ve karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) bulunan bir triaçilgliserol lipaz kodlamaktadır. Enzimin fonksiyonu iyi anlaşılammıştır, ancak adipositlerin gelişimini düzenlemeye yardımcı olduğu, hepatosit ve adiposit hücrelerde lipogenezis - lipoliz olaylarına katıldığı düşünülmektedir (43). Çalışmalar, insanlarda PNPLA3 geninin aktivitesinin açlık dönemlerinde azaldığını ve beslenmeden sonra arttığını göstermiştir (44). PNPLA3 geninde polimorfizm taşıyan bireylerde, lipoliz aktivitesinin azaldığı ve bununla birlikte yağ kütlelerinde artış olduğu görülmektedir (45). Son çalışmalar, polimorfik PNPLA3 nedeniyle oluşan NAFLD hastası kişilerin, insülin direnci ve tip 2 diyabetten nispeten korunmuş olduğunu, PNPLA3 polimorfizmden bağımsız olarak gelişen NAFLD hastalarının ise gelecekte diyabet riskinin yüksek olduğunu öngörmektedir (44, 45). Metabolik profil çalışmaları neticesinde, insülin direnci gösteren NAFLD hastalığı, doymuş yağ asitleri ve seramidlerin karaciğerde depolanması ile ilişkili iken, PNPLA3 polimorfizmi taşıyan NAFLD hastası kişilerde, bu lipidlerin daha düşük seviyelerde olduğu ve çoklu doymamış yağ asitleri miktarının arttığı gözlemlenmiştir (46). Metabolik NAFLD hastası grup, kardiyovasküler hastalıklar açısından da büyük risk altındadır. Metabolomik profil, aynı hastalık grubunda yer alan kişilerin, hastalığın nedenine göre farklı beslenme düzenlerinin oluşturulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



Şekil 2. Metabolitler, genomun son ürünüdür ve mikrobiyom - çevre ile birlikte fenotipi oluşturur.

(kaynak:http://www.metabonews.ca/Nov2013/MetaboNews_Nov2013.htm)

Gıda türevli metabolitler; genler, proteinler, enzimler ve mikroçevreyle etkileşim halindedir ve üç ana mekanizma ile hücre metabolizmasını etkilerler.

1-Besin metabolitleri; DNA, proteinler ve polisakkaritler gibi büyük makromoleküllerin ve hücre zarlarının yapı taşlarını oluştururlar. Bu nedenle, çeşitli metabolitlerin biyoyararlılığı ve kompozisyonu, büyük makromoleküllerin kimyasal-fiziksel özelliklerini doğrudan belirlemektedir. Örneğin, belirli yağ asitleri ile zenginleştirilmiş bir diyetle beslenen hayvanların, nöral hücre membranları kompozisyonunun değişebildiği gösterilmiştir. Değişen membran kompozisyonu, membranların şeklini ve esnekliğini, iyon kanalları gibi intramembran proteinlerin işlevini, sonuçta nöro-transmisyonu ve beyin gelişimini etkilemektedir (47, 48, 49).

2- Besin metabolitleri, enerji kaynağı oluşturabilirler ya da enerji metabolizması yollarını düzenleyebilirler. Örneğin hücrede enerji gerektiğinde, beslenme ile alınan glukoz, substrat olarak glikolize girer, sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon yollarının ardından nükleotid adenosin trifosfat (ATP) gibi enerji açısından zengin metabolitlerin oluşumuna neden olur. Sistemde fazla miktarda ATP olduğu zaman ise beslenme ile alınan şeker, yağ asidi sentezi için yönlendirilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi şeker açısından zengin yiyecek ve içeceklerin, diyabet, karaciğerde yağlanma ve nihayetinde kronik iltihaplı karaciğer hastalıklarına yol açtığına dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır (50).

Bir başka beslenme metaboliti olan B-kompleksi vitaminleri, enzimlerin katalitik aktivitelerini modifiye etmek ve/veya fonksiyonlarına yardımcı olmak için kofaktörler olarak görev alabilirler. Örneğin, bir kofaktör olan tiamin pirofosfat, glikoliz ve sitrik asit döngüsünün birleşiminde kompleks piruvat dehidrogenaz aktivitesi dahil olmak üzere birçok biyokimyasal reaksiyonu katalize eden bir tiamin (vitamin B1) türevidir. Benzer şekilde, yağ asitleri sentezinde, asetil-koenzim A (CoA) karboksilaz aktivitesi için biyotin (B7 vitamini) gerekmektedir (50).

3- Hücre metabolizmasını etkileyen son mekanizma ise, besinsel metabolitlerin sinyalleşme habercileri olarak hareket etmeleridir. Örneğin metabolit yağ asitleri, sitozolik / nükleer reseptörleri veya membrana bağlı G protein ile bağlanmış reseptörleri aktive edebilir ve biyokimyasal sinyalleri iletebilirler. Ayrıca metabolitler, nükleik asitleri, proteinleri ve enzimleri değiştirebilirler (51, 52). Bu şekilde, gen ifadesini değiştirebilir ve hatta genetik kodumuzu yeniden programlayabilirler.

Yukarıda sözü edilen üç genel mekanizmaya ek olarak, bazı besin metabolitleri, antioksidan olarak hareket eder ve oksidasyonun neden olduğu hasardan hücreyi temizleyerek, hücre metabolizmasını kontrol ederler. Besinlerden sağladığımız antioksidanlar, serbest radikaller, peroksitler, metaller ve oksijen ile etkileşime girerek, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve hücrenin tüm bileşenlerine zarar verebilecek oksidatif stres sinyalinin yayılmasını önlerler (53).

Özetle, besin metabolitlerinin hücresel düzeyde genler, proteinler, enzimler ve mikro-ortamlar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, hücre işlevlerini düzenlemek ve genel sağlığı iyileştirmek amacıyla doğru bir diyet tasarımı yapabilmek için çok büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, insan vücudundaki besin bileşenlerinin metabolizması çoğu zaman birden çok organda ortaya çıkar. Gıda bileşenlerinin çoğu, yutulduktan sonra, gastrointestinal kanalda mikrobiyom, enterositler veya her ikisi tarafından emilir. Bu bileşenlerin çoğu veya bunların metabolitleri daha sonra karaciğere geçer, buradan vücudun çeşitli dokularına iletilmek üzere kana geçerler. Farklı hücre tipleri, gıda bileşenlerini çeşitli yollarla metabolize edebilir ve daha sonra bu bileşikler, idrarda görünebilirler (53). Vücudun çeşitli dokularında metabolitleri taramaya yönelik bütünsel, çok organlı sistem yaklaşımı, insanlarda belirli bir metabolitin metabolizmasını anlamak için gereklidir. Metabolomik, insanlarda beslenmeye yönelik araştırmalarda yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ile birlikte çok önemli bir alan haline gelecektir.

Beslenme ve Epigenomik

DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesini çeşitli modifikasyonlarla değiştiren mekanizmalara epigenetik denilmektedir. Epigenetik kalıplar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve transkripsiyon sonrası seviyede mikro RNA'larla düzenlenmeyi içermektedir (54,55). Epigenetik patern, prenatal dönemde oluşturulur ve normalde bireyin tüm yaşamı boyunca korunur, ancak kimyasal ajanlar, beslenmedeki değişiklikler gibi çevresel faktörlerle değiştirilebilir. Fertilizasyonun hemen ardından, paternal genomda hızlı bir demetilasyon ve histon modifikasyonları görülür. Maternal genomda ise kademeli bir demetilasyon görülür ve sonuçta yeni bir embriyonik metillenme paterni oluşturulur. Epigenetik paternlerde meydana gelebilecek dalgalanmalar konjenital bozukluklara, multisistem pediatrik sendromlara ya da sonradan ortaya çıkabilecek kanser ve nörodejenerasyonlara yakınlık sağlayabilir (56, 57). Besin maddeleri, hücre içi sinyal yollarını değiştirebilen ve modifiye eden epigenetik değişikliklere katılırlar. Epigenetik çalışmalar, gebelik sırasında beslenme kısıtlamasının, nesildeki metabolik bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir. Gebelikte açlık dönemi ve süresi, bebeğin fenotipine bazı bozukluklar olarak yansımaktadır. Bu konuda en

önemli yol gösterici, '1944'teki Hollanda kıtlığı' üzerine yapılan araştırmalardır. 1944 yılında 2.Dünya savaşı nedeniyle Hollanda'da yaşanan kıtlığın, bu dönemde gebeliklerini geçiren kadınlar ve bebekleri için farklı etkileri olmuştur. Yapılan araştırmalar, gebeliklerinin ilk üç ayından sonra açlığa maruz kalan kadınların, önemli ölçüde düşük doğum ağırlığına sahip bebek doğurduklarını, ancak gebeliğin sadece ilk üç ayında açlığa maruz kalan kadınların ise normal doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getirdiklerini göstermektedir. Bununla birlikte, gebeliğin erken döneminde (ilk 3 ay) açlık, bebeğin erişkinlik dönemine geldiğinde, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskinin diğer gruba göre daha yüksek olmasına neden olmuştur. Açlığa yalnızca gebeliğin ilk 3 ayından sonra maruz kalan kadınların çocukları, yaşamları boyunca kilo bakımından zayıf olmaya devam etmişlerdir. Hatta kıtlık öncesi ve sonrası doğanlara göre daha düşük oranlarda obezite riskleri vardır (57,58). Hollanda kıtlık grubu ile yapılan çalışmalar, iki önemli bulgu ortaya çıkarmıştır. Birincisi, beslenme düzeninin epigenetik değişikliklere neden olabilemesi için embriyonik gelişim sırasında kritik bir zaman vardır. İkincisi ise, oluşan epigenetik modifikasyonlar soylara aktarılır (59).

Yetişkinlik döneminde de beslenme düzenimiz epigenetik değişimlere yol açmaktadır. Üzüm, soya fasulyesi ve yeşil çayda bulunan resveratrol, genistein gibi maddeler tüketildiğinde metilasyonu değiştirerek, tümör supresör genlerin işleyişine destek olmaktadır (60, 61). Elmada bulunan klorojenik asit, floridzin, kateşin, epikateşin, rutin gibi metabolitlerin, leptin promotöründeki, iki CpG bölgesinin metilasyonunu azaltarak, kilo alımını engellediği bulunmuştur (62). Başka bir çalışmada, kahve tüketen kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin, kahve tüketmeyen hastalara oranla ilerleyen süreçte daha az siroz ve hepatosellüler karsinom olma riski olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kahve tüketen kişilerin, içmeyenlere göre kanser riski % 13-18 daha düşük bulunmuştur (63). Kafeinli ve kafeinsiz kahvenin sağlık üzerindeki etkileri benzer olduğu için, kahvenin anti kanser etkileri klorojenik asit ve kafeik asit gibi polifenollerle ilişkili görünmektedir. Her iki bileşik de, DNA'daki epigenetik metil izlerini değiştirir (64). Sonuç olarak, besin maddelerinin ve biyoaktif gıda bileşenlerinin, farklı gen ifade şekillerine yol açan epigenetik değişiklikler yoluyla genom ile etkileşime girdiği açıktır. Çok sayıda

hastalığı önleme ve tedaviye destek için epigenetik profile uygun beslenme düzeni oluşturulması yakın gelecekte mümkün olacaktır.

Beslenme ve Mikrobiyota

İnsan kolonik mikrobiyotası, büyük ve karmaşık bir mikrobiyal topluluktur. Herhangi bir bireyin bağırsaklarında yaklaşık 1000'den fazla bakteri türü tespit edilmiştir (65). Bir insanın bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık 3 milyon genden oluştuğu belirlenmiştir ve bu durumda bağırsak mikrobiyotası genom topluluğu, insan genomundan 150 kat daha büyüktür (66). Bağırsak mikrobiyotası, polisakkaritlerin parçalanması, polifenollerin ve vitaminlerin sentezlenmesi işlemlerinde görev alan fakat insan genomu tarafından kodlanmayan bazı enzimleri sağlayarak metabolizmaya önemli katkıda bulunur. Sağlıklı ve hasta bireylerin fekal mikrobiyotalarını karşılaştıran çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), irritabl bağırsak sendromu (IBS), kolon kanseri ve antibiyotik ile ilişkili diyare gibi bir dizi gastrointestinal hastalığın etiyolojisi ve/veya gelişiminde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotalarının hem bileşimi hem de çeşitliliği, metabolik sendrom, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok metabolik bozukluğun gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (67,68).

Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığında oynadığı kritik rol, özellikle beslenme metabolizmasıyla ilişkisini tanımlamak için araştırmaları teşvik etmiştir. Bir çalışmada, bağırsak mikrobiyota profili, 800 katılımcı grubunun tümünün dışkı örneklerinde 16S rRNA ve metagenomik sekanslama ile yapılmıştır. Farklı özelliklere ve fonksiyonlara sahip çok sayıda mikrobiyomun, yemek sonrası glukoz yanıtı analiz edilmiştir. Değerlendirmeler neticesinde oluşan algoritmaya göre, 21 faydalı ve 28 faydalı olmayan mikrobiyom ortaya konmuştur. Örneğin, *Eubacterium rectale* bakteri sayısının çok olması yararlı, oysa *Parabacteroides distasonis* bakteri sayısının çok olması ise yararsız olarak nitelendirilmiştir (69).

Çok sayıda çalışma, bağırsak mikrobiyotasının beslenme düzeni ile değişebildiğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının beslenmedeki yerini vurgulayan örneklerden bazıları, kırmızı et

tüketimiyle, ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardır (70,71). Bu çalışmalarda, kırmızı et tüketiminden sonra bağırsak mikrobiyota metabolizması ile üretilen trimetilamin (TMA) ve proatrojenik metabolit trimetilamin-N oksit (TMAO)'in, insan ve farelerde plazma düzeylerinde arttığı ve bu durumun ateroskleroz riskinin artması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Kırmızı et tüketimini azaltmayı, genel bağırsak mikrobiyal düzeni için tavsiye eden bu çalışmalar, aynı zamanda kırmızı et tüketimi ve mortalite arasındaki ilişkinin bir dereceye kadar mikrobiyota türevli metabolitlere bağlı olabileceğini ortaya koymuştur (71,72). Başka bir araştırmada, tatlandırıcı tüketimindeki artışın, hassas bağırsak mikrobiyotası olan bireylerde glikoz intoleransı gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir. Ancak, kullanılan yüksek tatlandırıcı dozu ve sınırlı sayıda katılımcı (n = 7) göz önüne alındığında, verilen sonuçlar hala tartışmalıdır (73).

Özetle yeni bulgular, mikrobiyota ve beslenme arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşiminin değişmesi ve bununla birlikte bazı hastalıkların gelişimi, hem gen-diyet etkileşimleri hem de besin tüketimini içerisine alan geniş bir çerçeve de incelenmelidir.

Sonuç

Besin maddeleri ve biyoaktif gıda bileşenleri, farklı hücresel mekanizmalar kullanarak gen yapısını ve/veya gen ifadesini değiştirmektedir. Nutrigenomik, bireyler arasındaki genetik farklılıkların, diyetle verilen yanıtı nasıl değiştirdiğini ve bireyler arasında besin gereksinimleri yönünden oluşan farklılıkları anlamamızı sağlamıştır. Gen-diyet etkileşimi çözümlendikçe, çok sayıda kompleks ve kronik hastalığı önleyebilmek veya hastalıkların etkilerini azaltabilmek için uygun beslenme reçeteleri oluşturulacaktır. Besin bileşenlerinin insan vücudundaki etkisi, “omik” disiplinleri olan genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik teknolojileri tarafından incelenmektedir. Nutrigenomik disiplinini oluşturan bu teknolojiler ve mikrobiyota sayesinde kişiye özgü beslenme profillerinin oluşturulması ve uygulanması mümkün olacaktır. Beslenme stratejilerinin tasarlanması, bazı yiyecek bileşenlerinin kişiye özel olumlu ya da olumsuz etkilerinin belirlenmesi, doktorlar, beslenme uzmanları ve diğer sağlık profesyonellerinin bir arada çalışarak bireylere sunacağı bir alan olacaktır.

Bununla birlikte, günümüzde nutrigenomik teknolojinin uygulanması için yeterli bilimsel verinin mevcut olup olmadığı konusunda bazı etik sorular vardır: Nutrigenomiğin, halk sağlığı açısından ne gibi etkileri olabilir? Uygulanması için yeterli bilimsel geçmişi ve kanıtları var mı? Omik teknolojiler, kişiye özgü beslenmenin uygulanmasına pratik çözümler sunabilir mi? Nutrigenomik alanının ilerleyebilmesi için bu soruları çözümlenmesi gerekmektedir. Organizma çok karmaşık bir biyolojiye sahiptir ve bu nedenle beslenme önerisinde bulunurken, çeşitli dokularda meydana gelecek çoklu biyolojik süreçleri ve aynı zamanda bu süreçlerde besin bileşenlerinin çevresel faktörler ile gireceği etkileşimleri de düşünmek gerekmektedir. Sistem biyolojisi temelli yaklaşım, insanların sağlık hedeflerini karşılamasına yardımcı olmak için en doğru yol olarak görünmektedir. Omik teknolojilerini kullanarak, biyobelirteç olabilecek yeni gıda bileşenlerini tespit etmek ve sağlıkta kullanılabilir hale getirmek nutrigenomik alanının en önemli hedefi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kauwell GPA. Emerging Concepts in Nutrigenomics: A preview of what is to come. *Nutr Clin Pract* 2005;20:75-87.
2. Simopoulos AP. Genetic variation and dietary response: nutrigenetics/nutrigenomics. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11:117-128.
3. Martin KR. Using nutrigenomics to evaluate apoptosis as a pre-emptive target in cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:438-46.
4. Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;88:582-6.
5. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med* 2010;235:785-95.
6. Kaput J, Dawson K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction? *Mutat Res* 2007;622(1-2):19-32.
7. German JB, Roberts MA, Watkins SM. Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *J Nutr* 2003;133:4260-66.
8. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
9. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet* 2003;33:518-521.
10. Burton H, Stewart A. Report of a workshop hosted by The Nuffield Trust and organized by the Public Health Genetics Unit on 5 February 2004. *The Nuffield Trust* 2005;1-26.

11. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020–8035.
12. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233–237.
13. Mathieson I, Lazaridis I, Rohland N, et al. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature* 2015;528:499–503.
14. Levin BL, Varga E. MTHFR: addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J Genet Couns* 2016;25:901–911.
15. Wilson CP, McNulty H, Ward M, et al. Blood pressure in treated hypertensive individuals with the MTHFR 677TT genotype is responsive to intervention with riboflavin: findings of a targeted randomized trial. *Hypertension* 2013;61:1302–1308.
16. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 2015;349:1343–1347.
17. Ommen B, Broek T, Hoogh I, Erk M, Someren E, Rouhani-Rankouhi T, Anthony JC, Hogenelst K, Pasma W, Boorsma A, Wopereis S. Systems biology of personalized nutrition. *Nutrition Reviews* 2017;75(8):579–599
18. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, Kozlosky M, Elliott C, Ranzenhofer LM, Roza CA, Yanovski SZ, Yanovski JA. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1483–8.
19. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi IS, O’Rahilly S, Plomin R. Obesity Associated Genetic Variation in FTO Is Associated with Diminished Satiety. *Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3640–3643.
20. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, Cheng H, Hou D, Lindpaintner K, Liu L, Mi J, Wang X. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet* 2010;11(107):1-8.
21. Grimm ER, Steinle NI. Genetics of Eating Behavior: Established and Emerging Concepts. *Nutr Rev* 2011;69:52–60.
22. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med* 2015;373:895–907.
23. Başaran E, Aras S, Cansaran-Duman D. Genomik, Proteomik, Metabolik Kavramlarına Genel Bakış ve uygulama Alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010;67(2):85-96.
24. Herrera-Marcos LV, Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Transcriptomics and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2017; 9;9(5).
25. Van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, de Groot LC, de Vries JH, Muller M, Afman LA. Consumption of a high monounsaturated fat diet reduces oxidative phosphorylation gene expression in peripheral blood mononuclear cells of abdominally overweight men and women. *J. Nutr* 2012;142:1219–1225.
26. Niculescu MD, Pop EA, Fischer LM, Zeisel SH. Dietary isoflavones differentially induce gene expression changes in lymphocytes from postmenopausal women who form equol as compared with those who do not. *J Nutr Biochem* 2007;18:380–390.
27. Pagmantidis V, Meplan C, van Schothorst EM, Keijer J, Hesketh JE. Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:181–189.

28. Beaver LM, Buchanan A, Sokolowski EI, Riscoe AN, Wong CP, Chang JH, Löhr CV, Williams DE, Dashwood RH, Emily H. Transcriptome analysis reveals a dynamic and differential transcriptional response to sulforaphane in normal and prostate cancer cells and suggests a role for Sp1 in chemoprevention. *Mol. Nutr Food Res.* 2014;58:2001–2013.
29. Safe S, Imanirad P, Sreevalsan S, Nair V, Jutooru I. Transcription factor Sp1, also known as specificity protein 1 as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;7:759-69.
30. Barnouin K. Guidelines for experimental design and data analysis of proteomic mass spectrometry-based experiments. *Amino Acids* 2011;40:259-260.
31. Prasad C, Dalton L, CDE R, Levy H. Role of diet therapy in management of hereditary metabolic diseases. *Nutr Research* 1998;18:391-402.
32. Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları; 2000.
33. Wang J, Lawrence DL, Dangott J, Guoyao W. Proteomics and Its Role in Nutrition Research. *The Journal of Nutrition* 2006;136:1759–1762.
34. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-336.
35. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocytederived macrophages. *J Biol Chem* 1998;273:25573-25580.
36. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature* 1998;393:790-793.
37. Braissant O, Fougère F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology* 1996;137:354-366.
38. Semple RK, Chatterjee VKK, O’Rahilly S. PPAR γ and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006;116:581-589.
39. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-336.
40. Şenol ŞP, Tunçtan P. Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptörlerin İnsülin Direnci ve Septik Şok Patojenezindeki Rolü. *MÜSBED* 2015;5(4):247-258.
41. Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metabolism* 2017;25:43–56.
42. Giuseppe A, James L. An Emerging Role for Metabolomics in Nutrition Science. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:181–200.
43. Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 2016;30:385–395.
44. Krawczyk M, Portincasa P, Lammert F. PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:369-79.
45. Smagris E, BasuRay S, Li J, Huang Y, Lai KM, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Pnpla3^{1148M} knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology* 2015;61:108–118.
46. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešič M, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;64:1167–1175.

47. Rapoport SI, Ramadan E, Basselin M. Docosahexaenoic acid (DHA) incorporation into the brain from plasma, as an in vivo biomarker of brain DHA metabolism and neurotransmission. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011;96:109–113.
48. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *Lipid Res* 1990;31:237–247.
49. Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L. Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* 1996;31:183–187.
50. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:101–106.
51. Sassone-Corsi P. When metabolism and epigenetics converge. *Science* 2013;339:148–150.
52. Ong TP, Perusse L. Impact of nutritional epigenomics on disease risk and prevention: introduction. *Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:245–247.
53. Astarita G, Langridge J. An Emerging Role for Metabolomics in Nutrition Science. *Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:181–200.
54. Oliver SS, Denu JM. Dynamic interplay between histone H3 modifications and protein interpreters: emerging evidence for a “histone language”. *Chem biochem* 2011;12:299–307.
55. Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr* 2010;1:8–16.
56. Jimenez-Chillaron JC, Diaz R, Martinez D, Pentinat T, Ramón-Krauel M, Ribó S, Plösch T. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 2012;94:2242–2263.
57. Sawicka A, Seiser C. Histone H3 phosphorylation: a versatile chromatin modification for different occasions. *Biochimie* 2012; 94:2193–2201.
58. Rooij WH, Sr, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:16881–16886.
59. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82:485–491.
60. Stefanska B, Rudnicka K, Bednarek A, Fabianowska-Majewska K. Hypomethylation and induction of retinoic acid receptor beta 2 by concurrent action of adenosine analogues and natural compounds in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2010;638:47–53.
61. Stefanska B, Salame P, Bednarek A, Fabianowska-Majewska K. Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells. *Br J Nutr* 2012;107:781–790.
62. Boque N, de la Iglesia R, de la Garza AL, et al. Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1473–1478.
63. Chen S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and nonalcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *Gastroenterol Hepatol* 2014;29:435–441.
64. Rajavelu A, Tulyasheva Z, Jaiswal R, et al. The inhibition of the mammalian DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) by dietary black tea and coffee polyphenols. *BMC Biochem* 2011;12:16.
65. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 2014;38:996–1047.

66. Zhang Q, Raoof M, Chen Y et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104–107.
67. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:594–599.
68. Marchesi JR, Adams DH, Fava F et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330–339.
69. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 2015;163:1079–1095.
70. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576–585.
71. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *Engl. J. Med* 2013;368:1575–1584.
72. Zmora N, Zeevi D, Korem T, Segal E, Elinav E. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2016;19:12–20.
73. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181–186.